

위암의 수술 중 방사선치료의 결과

영남대학교 의과대학 방사선종양학교실

최지훈 · 강민규 · 김명세 · 김성규 · 윤상모 · 김성훈

목적: 본 연구는 위암 환자에서 근치적 수술과 수술 중 방사선치료(intraoperative radiotherapy)를 시행한 장기 추적 결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법: 1988년부터 1994년까지, 51명의 원발성 국소진행성 위암 환자에게 근치적 수술과 수술 중 방사선치료를 시행하였다. 수술 후 외부방사선치료는 30명의 환자에서, 보조 항암화학요법은 35명의 환자에서 시행되었다. 수술 중 방사선치료는 9 MeV의 전자선을 이용하여 15 Gy를 조사하였으며, 외부방사선치료 조사선량의 중앙값은 43.2 Gy (7.2~45 Gy)이었다. 보조 항암화학요법은 35명에서 시행되었다. 추적관찰기간의 중앙값은 64개월(1~254개월)이었다.

결과: 환자의 나이는 30~71세(중앙값, 58세)였다. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumor-node-metastasis (TNM) 병기(2002)는 병기 I 13명(25.5%), 병기 II 10명(19.6%), 병기 III 25명(49.0%), 병기 IV 3명(5.9%)이었다. 주된 재발은 원격전이로 11명이었으며, 이 중 1명에서 국소재발이 동시에 발견되었다. 전체 환자의 5년 국소영역제어율, 무병생존율, 전체생존율은 각각 94.7%, 66.5%, 51.7%이었다. 다변량분석에서 전체생존율에 영향을 주는 인자에는 나이, TNM 병기, 외부방사선치료가 있었으며, 무병생존율에 대해서는 TNM 병기만이 유의한 인자였다.

결론: 국소 진행성 위암에서 근치적 수술과 수술 중 방사선치료로 높은 국소제어율을 얻을 수 있었다. 그러나 수술 중 방사선치료의 생존율에 대한 영향에 대해서는 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

핵심용어: 위암, 수술, 수술 중 방사선치료

서 론

위암의 치료 방법은 수술적 절제가 가장 중요하다. 근치적 수술 이후에도 국소영역 재발, 복막전이를 포함한 원격전이 등이 주된 치료실패 양상으로 알려져 있고 그 중 국소영역재발이 가장 흔한 치료실패의 원인이다.¹⁾ 따라서 수술 이후 병기에 따라 치료 방침을 정하는데, T3,4 병기이거나 림프절 전이가 있으면, 국소제어율과 생존율을 향상시킬 목적으로 항암화학요법과 수술 후 방사선치료를 고려한다.^{2,3)}

여러 보조적 요법 중에서 수술 후 외부 방사선치료는 소장의 급성 및 만성 부작용이 발생할 수 있고, 수술 후에 합

병증이 없는 경우만이 치료 대상이 될 수 있고, 방사선조사 선량 또한 45 Gy 정도로 제약이 있다. 수술 중 방사선치료(intraoperative radiotherapy, IORT)는 원발부위와 복강 림프절에 전자선을 사용하는 방법으로 주변 장기를 차폐하고 조사야로부터 거리를 유지할 수 있어 방사선치료의 부작용을 줄일 수 있다.^{3,4)} 이를 통해 수술 부위의 미세 종양과 잔여병변을 줄일 수 있고, 고선량을 일회 조사함으로써 방사선 생물학적인 효과를 극대화하며, 수술 중에 방사선 조사로 인해 수술과 보조적 치료가 동시에 이루어지는 장점이 있다.

위암에 대한 수술 중 방사선치료는 국외의 여러 연구들에서 국소제어율 또는 생존율을 향상시켰다고 보고되고 있다.^{2~7)} 그러나, 국내에서는 본원에서 부작용과 초기 결과를 보고한 이 후에는 다른 기관의 보고가 없는 실정이다.^{8~10)} 이에 본 연구는 수술 중 방사선치료를 받은 위암 환자들을 장기 추적한 결과를 보고하고자 한다.

이 논문은 2010년 4월 26일 접수하여 2010년 5월 13일 채택되었음.

책임저자: 강민규, 영남대학교병원 방사선종양학과

Tel: 053)620-3370, Fax: 053)624-3599

E-mail: mkkang@ynu.ac.kr

대상 및 방법

1988년 6월부터 1994년 10월까지 영남대학교병원에서 원발성 국소 진행 위암환자에 대하여 수술 중 방사선치료를 시행하였다. 수술 중 방사선치료는 수술 전 검사에서 원격 전이가 없으면서 T3 병기 이상 또는 복강 내 림프절 전이가 의심되는 환자를 대상으로 하였다. 수술 전 검사로는 위암 환자의 병기 결정에 일반적으로 이용되는 위내시경, 상부위장관조영술, 전산화단층촬영, 뼈스캔, 흉부단층촬영 등을 시행하였다. 총 55명의 환자에서 수술 중 방사선치료를 계획하였으나, 이중 4명은 수술 중 복강전이가 발견되어 수술 중 방사선치료를 시행하지 않았다. 이에 본 연구는 수술 중 방사선치료를 시행 받은 51명의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 연령은 30~71세(중앙값, 58세)이고, 남자 31명(60.8%), 여자 20명(39.2%)이었다. 조직학적 형태는 샘암이 49명(96%), 반지세포암종이 2명(3.9%)이었다. 수술 후 조직검사서 병리적으로 분류된 American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumor-node-metastasis (TNM) 병기(2002)는 병기 I 13명(25.5%), 병기 II 10명(19.6%), 병기 III 25명(49%), 병기 IV 3명(5.9%)이었다(Table 1).

환자의 치료는 수술과 함께 수술 중 방사선치료를 시행하였으며, 수술 후 병기가 T3 이상 또는 림프절 전이가 있는 환자에게는 외부방사선치료 또는 항암제가 사용되었다. 수술은 전절제술(6명) 또는 아전절제술(45명)이 시행되었다. 림프절 절제술은 전체 환자에서 D2 혹은 그 이상의 술식을 시행하였다. 수술 중 방사선치료는 9 MeV의 전자선

을 이용하고 7~9 cm 크기의 오각형의 콘을 통해 15 Gy를 조사하였다. 수술 중 방사선치료는 복강동맥 주변의 림프절과 췌장의 두부에 대해 시행하였다.^{11,12)} 수술 후 외부방사선치료는 30명에서 시행되었다. 외부방사선치료는 10 MV 광자선을 이용하여 진후 대향의 조사법으로 매일 1.8 Gy씩 주 5회 치료하여 총 7.2~45 Gy (중앙값, 43.2 Gy)를 조사하였다. 보조 항암화학요법은 35명에서 시행되었고 그 중 20명이 5-fluorouracil, doxorubicine 및 mitomycin의 제제를 투여받았다.

추적검사로는 복부단층촬영, 위내시경검사, 상부위장관조영술, 흉부엑스선 촬영, 종양표지자 검사, 뼈스캔을 시행하고, 특히 증상이 있는 경우에는 이에 합당한 검사를 시행하여 재발유무 및 부작용을 판단하였다. 연구분석시점까지 51명의 환자들 중 41명에서 추적관찰이 가능하였다.

전체 환자의 전체 생존율 및 무병생존율은 수술일을 기준으로 Kaplan-Meier법을 이용하여 계산하였다. 예후인자 분석은 연령, 성별, 병기, 외부방사선치료 유무, 항암화학요법 유무 등에 대해 시행하였고, 단변량분석에는 log-rank test, 다변량분석에는 Cox's proportional hazards model을 이용하였다. 유의수준 0.05 미만인 경우 유의한 차이가 있다고 하였다. 통계분석에는 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

결 과

1. 생존율

전체 환자의 추적 관찰 기간은 1~254개월(중앙값, 64개월)이었고, AJCC IV 병기 3명은 퇴원 후 추적관찰이 되지 않았다. 전체 환자의 5년 전체생존율, 무병생존율, 국소제

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

Characteristics		No. of patients (%)
Age (yr)	Range	30~71
	Median	58
Gender	Male	31 (60.8)
	Female	20 (39.2)
Histologic type	Adenocarcinoma	49 (96.1)
	Signet ring cell carcinoma	2 (3.9)
Pathologic T stage	T 1, 2	17 (33.3)
	T 3, 4	34 (66.7)
Pathologic N stage	N0	16 (31.4)
	N1	23 (45.1)
	N2	9 (17.6)
	N3	3 (5.9)
Pathologic TNM* stage	Stage I	12 (25.5)
	Stage II	10 (19.6)
	Stage III	25 (49.0)
	Stage IV	3 (5.9)

*tumor-node-metastasis.

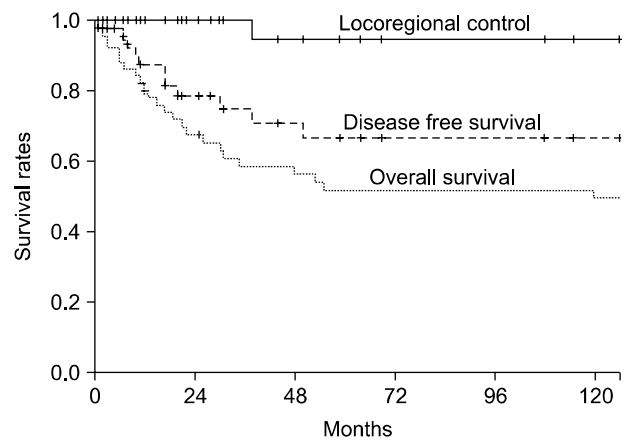


Fig. 1. Locoregional control, disease free survival and overall survival rates of all patients.

어율은 각각 51.7%, 66.5%, 94.7%였다(Fig. 1). 병기에 따른 10년 전체생존율은 병기 I 84.6%, 병기 II 60.0%, 병기 III 24.0%이었고, 10년 무병생존율은 병기 I 100%, 병기 II 72.9%, 병기 III 39.4%였다(Fig. 2).

단변량분석에서 전체생존율에 영향을 주는 인자는 나이, T 병기, 림프절전이유무, TNM 병기, 외부방사선치료의 유무였으며, 무병생존율에 대한 인자로는 T 병기, TNM 병기, 외부방사선치료의 유무였다. 다변량분석에서는 전체생

존율에 대해서는 나이, TNM 병기, 외부방사선치료가 유의한 인자였고, 무병생존율에 대해서는 TNM 병기만이 유의한 인자였다(Table 2).

2. 재발 양상

추적관찰기간 동안 11명에서 재발하였으며, 수술일로부터 12~97개월(중앙값, 19개월)에 발생하였다. 주된 재발은 원격전이로 복막전이가 10명, 골전이가 1명있었다. 이 중 1

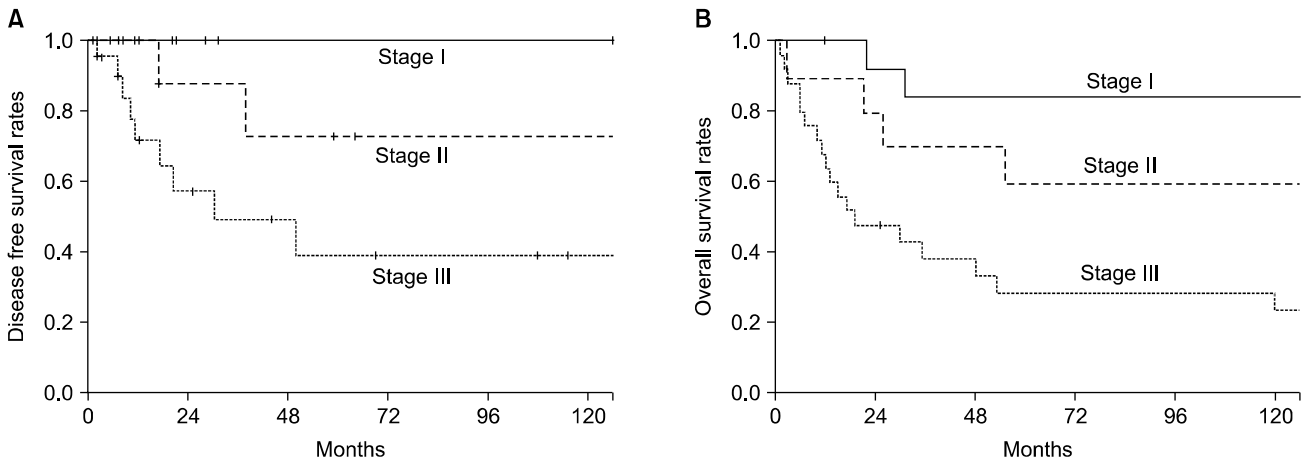


Fig. 2. Survival rates according to tumor-node-metastasis (TNM) stage. (A) Disease-free survival rate (p=0.015). (B) Overall survival rate (p=0.008).

Table 2. 5-Year Survival Rates According to Prognostic Factors

		Overall survival rate			Disease free survival rate		
		5-yr (%)	p-value		5-yr (%)	p-value	
			Univariate	Multivariate		Univariate	Multivariate
Age	≤60	60.6	0.002	<0.001	64.8	0.947	0.590
	>60	36.8			75.1		
Sex	Male	52.8	0.722	0.486	67.2	0.533	0.072
	Female	50.0			63.6		
T stage	T1, 2	81.3	0.001		100	0.007	
	T3, 4	36.4			48.2		
N stage	N0	75.0	0.058		83.1	0.170	
	N1	40.1			66.1		
	N2	33.3			35.7		
TNM [†] stage	I	84.6	0.008	0.001	100	0.015	0.025
	II	60.0			72.9		
	III	28.8			39.4		
Node	(-)	75.0	0.026		83.1	0.086	
	(+)	39.3			55.7		
Chemotherapy	(-)	79.0	0.069	0.151	92.9	0.063	0.158
	(+)	39.6			53.0		
EBRT*	(-)	90.0	<0.001	<0.001	100	0.001	0.947
	(+)	24.2			39.8		

*external beam radiotherapy, [†]tumor-node-metastasis.

명에서 문합부위의 국소재발이 함께 발견되었다.

고안 및 결론

위암은 국소영역재발이 근치적 수술 후 문제가 되기 때문에, 이를 낮추기 위해 방사선치료를 시도하여 왔다. 외부 방사선치료는 주변 장기의 선량제한으로 인해 고선량을 조사하지 못하지만, 수술 중 방사선치료는 수술 도중에 방사선에 민감한 장기를 제외하면서 고선량의 방사선을 조사할 수 있는 장점이 있다. 여러 연구들에서 위암 환자에서 수술 중 방사선치료 후 낮은 국소영역 재발률을 보고하였다.^{2,3,13~15} Drognitz 등¹⁵은 International Union Against Cancer (UICC) 병기 I~IV의 환자들을 대상으로 25 Gy 선량의 수술 중 방사선치료를 시행한 군에서의 국소재발률을 9%로 보고하였다. Sindelar 등²은 병기 III, IV인 환자를 대상으로 대조군 연구를 시행하였는데, 수술 중 방사선치료를 시행하지 않은 군과 시행한 군에서 각각 92%와 44%의 환자에서 국소영역재발이 있었다($p=0.001$). Fu 등³은 수술 중 방사선치료와 수술 후 항암화학방사선치료를 모두 시행한 군과 수술 후 항암화학방사선치료만 시행한 군의 3년 국소영역제어율을 각각 77%와 63%로 보고하였다($p=0.05$). 본 연구에서는 국소영역재발이 51명의 환자 중 1명(1.9%)에서 발생하였고, 주된 재발은 복강 내 전이로 다른 연구들과 비슷하였다.

위암에서 수술 중 방사선치료에 의한 생존율 향상은 주로 국소진행성 위암 환자에서 있었다고 여러 연구들이 보고하였다. 이외의 연구들에서도 병기 II, III 또는 병기 III, IV의 환자에서 생존율이 향상되었다.^{4~6,15,16} Abe 등^{4,5}은 병기 I~IV의 위암환자를 대상으로 대조군 연구를 시행하였는데, 병기 II~IV의 환자의 5년 생존율이 28~35 Gy의 수술 중 방사선치료를 시행하였을 때 15~25% 정도 향상되었다. Ogata 등⁶은 병기 II~IV인 환자를 대상으로 28~30 Gy의 수술 중 방사선치료를 시행한 군과 수술만 시행한 군을 비교하였는데, 병기 II, III에서 수술 중 방사선치료 군의 생존율이 높았다. 병기 II의 8년 생존율은 각각 100%와 48%, 병기 III는 각각 55%와 35%이었다. Skoropad 등⁷은 수술 전 방사선치료(20 Gy/5회) 후 수술만 시행한 군과 수술 전 방사선치료와 수술 중 방사선치료(20 Gy)를 시행한 군을 비교하였는데, pT3, 4 또는 N+인 환자 군에서 수술 중 방사선치료 군의 생존율이 높음을 보고하였다.

위암에서 림프절 절제범위에 대해서는 논란이 있으며, 림프절 절제범위와 수술 중 방사선치료의 국소영역제어율이나 생존율에 대한 관계에 대해서 아직까지 명확하게 밝

혀진 바는 없다. Drognitz 등¹⁵은 D2 절제술 후 수술 중 방사선치료를 시행하였을 때 병기 I, II에서 생존율이 증가하는 경향이 있었으며, 병기 III, IV에서는 원격전이로 인해 생존율이 증가하지 않는 것 같다고 하였고, Coquard 등¹⁷은 D1 절제술 후 수술 중 방사선치료를 시행한 결과 D2 절제술이 시행된 다른 연구들과 비슷한 치료결과를 얻음으로써 수술 중 방사선치료가 D2 절제술을 대신할 수 있다고 하였다. 그러나, Ogata 등⁶과 Fu 등³은 국소 진행성 위암(병기 III, IV, T3, 4, N+)에서 D2 절제술 후 수술 중 방사선치료를 하였을 때, 국소영역제어율과 생존율이 증가하였다고 보고하였으며, 본 연구 또한 D2 절제술과 수술 중 방사선치료를 시행한 결과 높은 국소제어율을 나타내었다.

또한, 최근에는 수술 후 항암화학방사선치료와 보조적 항암요법이 위암 환자의 국소영역제어율과 생존율을 증가시킨다고 보고되었다. Intergroup 0116 연구¹⁸에서 수술 후 동시화학방사선치료 군에서 생존율이 높았지만, D2 절제술은 단지 10%에만 시행되었기 때문에 림프절 절제가 불충분한 환자에서만 방사선치료가 도움이 될 것이라고 주장되기도 한다. 그러나, 국내의 한 연구는 D2절제술이 시행된 환자군에서도 Intergroup의 수술 후 동시화학방사선치료가 위암환자의 생존율을 증가시켰다고 보고하였다.¹⁹ 항암요법 또한 수술 전/후 또는 수술 후에 사용함으로써 생존율이 증가되었다고 보고되었다.^{20,21} 이들 보고에서 국소영역재발은 6~20%에서 있었는데, 수술 중 방사선치료를 추가한다면 국소영역제어율을 더 높일 수 있을 것으로 예측되지만, 이에 대해서는 전향적인 연구가 필요할 것으로 판단한다.

본원에서 근치적 수술과 수술 중 방사선치료를 시행한 환자를 장기 추적 관찰한 결과 수술 중 방사선치료가 국소제어율에 도움이 됨을 알 수 있었다. 그러나 현재까지 위암에서 수술 중 방사선치료의 역할을 밝힌 대규모 대조군 연구가 없기 때문에, 수술 중 방사선치료의 역할은 아직 명확하지는 않다. 또한 최근에는 수술에 대한 보조적 치료로서 항암제 단독 또는 수술 후 항암화학방사선치료를 시행하는데, 수술 중 방사선치료의 효과를 명확히 하기 위해서는 향후 D2 절제술에 수술 중 방사선치료와 수술 후 항암화학방사선치료를 추가하는 것에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 판단한다.

참 고 문 헌

1. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symp-

- tomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1-11
2. **Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE, et al.** Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg* 1993;165:178-186
 3. **Fu S, Lu JJ, Zhang Q, Yang Z, Peng L, Xiong F.** Intraoperative radiotherapy combined with adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1488-1494
 4. **Abe M, Shibamoto Y, Ono K, Takahashi M.** Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:258-269
 5. **Abe M, Nishimura Y, Shibamoto Y.** Intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *World J Surg* 1995;19:544-547
 6. **Ogata T, Araki K, Matsuura K, et al.** A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:341-347
 7. **Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS, Titova LN.** A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:773-779
 8. **Kim MS, Kang CH, Kim SK, Song SK, Kwan KB, Kim HD.** IORT in gastric cancer. *J. Korean Soc Ther Radiol* 1991;9:87-92
 9. **Kim MS, Kim SK, Song SK, et al.** Intraoperative radiation therapy (IORT) in locally advanced gastric and colorectal cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1992;24:596-603
 10. **Kim MS, Kim SK, Song SK, Kim HJ, Kwan KB, Kim HD.** Complication of intraoperative radiation therapy (IORT) in gastric cancer. *J Korean Soc Ther Radiol* 1992;10:187-192
 11. **Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA.** Intraoperative irradiation: techniques and results. Totowa, NJ: Humana Press, 1999:180-181
 12. **Abe M, Takahashi M, Yabumoto E, Onoyama Y, Torizuka K.** Techniques, indications and results of intraoperative radiotherapy of advanced cancers. *Radiology* 1975;116:693-702
 13. **Calvo FA, Aristu JJ, Azinovic I, et al.** Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: updated report of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:729-736
 14. **Martinez-Monge R, Calvo FA, Azinovic I, et al.** Patterns of failure and long-term results in high-risk resected gastric cancer treated with postoperative radiotherapy with or without intraoperative electron boost. *J Surg Oncol* 1997;66:24-29
 15. **Drognitz O, Henne K, Weissenberger C, et al.** Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:715-721
 16. **Qin HL, Lin CH, Zhang XL.** Evaluation of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma with D2 and D3 surgical resection. *World J Gastroenterol* 2006;12:7033-7037
 17. **Coquard R, Ayzac L, Gilly FN, et al.** Intraoperative radiation therapy combined with limited lymph node resection in gastric cancer: an alternative to extended dissection? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1093-1098
 18. **Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al.** Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730
 19. **Kim S, Lim DH, Lee J, et al.** An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-1285
 20. **Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.** Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20
 21. **Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.** Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820

Abstract

The Results of Intraoperative Radiotherapy for Stomach Cancer

Ji Hoon Choi, M.D., Min Kyu Kang, M.D., Myung Se Kim, M.D., Sung Kyu Kim, Ph.D.,
Sang Mo Yun, M.D. and Sung Hoon Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: We retrospectively analyzed the long-term results of radical surgery and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with stomach cancer.

Materials and Methods: From 1988 to 1994, 51 patients were treated with curative surgery and IORT. Postoperative external beam radiotherapy (EBRT) was administered to 30 patients, while adjuvant chemotherapy was administered to 35 patients. A dose of 15 Gy was irradiated with a 9 MeV electron beam as the IORT and a median dose of EBRT was 43.2 Gy (range, 7.2 to 45 Gy). The follow-up period ranged from 1~254 months, with a median follow-up period of 64 months.

Results: The median age of all the patients was 58 years (range, 30 to 71 years). The distribution of pathologic stage (American Joint Committee on Cancer [AJCC] 2002 tumor-node-metastasis [TNM]) was as follows: 13 stage I (25.5%), 10 stage II (19.6%), 25 stage III (49.0%), and 3 stage IV (5.9%). Distant metastases occurred in 11 patients (10 in the peritoneum and 1 in bone), including one patient with concurrent local recurrence (anastomosis site). The 5-year locoregional control, disease free survival and overall survival rates were 94.7%, 66.5%, and 51.7%, respectively. For the multivariate analysis, age, TNM stage, and EBRT were significant prognostic factors for overall survival, and only TNM stage for disease free survival.

Conclusion: We could have achieved a high loco-regional control rate in patients with locally advanced stomach cancer by adding IORT to radical surgery. However, the benefit of IORT on survival remains to be elucidated.

Key Words: Stomach cancer, Surgery, Intraoperative radiotherapy