

ORIGINAL ARTICLE

절제 불가능한 Stage IV 진행성 식도암의 치료방법에 따른 효과 비교

이규진, 박무인, 구상건, 정현주, 김주훈, 박선자, 문 원, 김형훈, 김양수, 박성달¹, 정태식²

고신대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실¹, 방사선종양학교실²

Comparison of Treatments in Patients with Inoperable Stage IV Advanced Esophageal Cancer

Gyu Jin Lee, Moo In Park, Sangeon Gwoo, Hyun Joo Jung, Joo Hoon Kim, Seun Ja Park, Won Moon, Hyung Hun Kim, Yang Soo Kim, Sung Dal Park¹ and Tae Sig Jeong²

Departments of Internal Medicine, Thoracic and Cardiovascular Surgery¹, Therapeutic Radiology², Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background/Aims: The aim of this study was to compare palliative treatments such as chemotherapy, chemoradiotherapy or radiotherapy with best supportive care in patients with inoperable advanced esophageal cancer.

Methods: A total of 67 patients with inoperable advanced esophageal cancer visiting Kosin University Gospel Hospital between January 2000 and July 2010 were included in a retrospective analysis. Patients were categorized as having palliative treatment or best supportive care to compare their prognosis.

Results: The median survival was 6.4 months in 67 patients. There was significant difference in median survival between the palliative and best supportive treatment (9.8 months vs. 4.5 months, $p=0.01$). The patients who underwent palliative treatment had superior 1-year and 3-year overall survival rate than those with best supportive treatment (27%, 10% vs. 5%, 5%, respectively). The 1-year and 3-year overall survival rate of palliative treatment was 18% (1-year overall survival rate) in chemotherapy, 33% (1-year overall survival rate) in radiotherapy, 45% and 9% in concurrent chemoradiotherapy, and 20% and 20% in sequential chemoradiotherapy, respectively.

Conclusions: These results may suggest that palliative treatments are more effective than best supportive care. Further prospective studies are still needed to elucidate beneficial effect of palliative treatments on inoperable advanced esophageal cancer. (Korean J Gastroenterol 2012;59:282-288)

Key Words: Esophageal cancer; Drug therapy; Chemoradiotherapy; Radiotherapy; Best supportive care

서 론

2009년에 발표된 한국중앙암등록본부 자료에 의하면 2007년 우리나라에서 연평균 161,920건의 암이 발생되었는데, 그 중 식도암은 남녀를 합쳐서 연평균 2,035건으로 전체 암발생의 1.3%로 16위를 차지하였고, 2010년 발표된 자료에 의하면

2009년 전체 암 사망자 69,780명 중 식도암으로 인한 사망자가 1,406명으로 암 사망 10위를 기록하였다.¹ 또한, 절제 가능한 조기 식도암을 제외한 진행성 식도암의 5년 생존율은 5-7%로 예후가 불량하다.² 이렇듯 식도암에서 낮은 생존율을 보이는 이유는 진단 당시 50% 이상이 수술적 절제가 불가능한 진행된 병기였던 점과, 화학요법과 방사선요법, 그리고 화

Received August 11, 2011. Revised October 7, 2011. Accepted October 14, 2011.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 박무인, 602-702, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 복음병원 소화기내과

Correspondence to: Moo In Park, Department of Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital, 262 Gancheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea. Tel: +82-51-990-6719, Fax: +82-51-990-3005, E-mail: mipark@ns.kosinmed.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

화학방사선요법의 한계를 들 수 있다.³ National Comprehensive Cancer Network Guideline (version 2, 2011)⁴에 따르면 절제 불가능한 stage IV 진행성 식도암 환자 중 일상생활 능력 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)이 2 이하인 경우 화학요법 또는 대증적 요법(best supportive care)을, 3 이상인 경우는 대증적 요법을 추천하고 있다. 일부 연구에 의하면 화학요법과 방사선요법이 대증적 요법에 비해 생존의 이득이 없음이 보고되기도 하였다.⁵

이에 저자들은 고신대학교 복음병원에서 지난 10년 간 절제 불가능한 stage IV 진행성 식도암으로 진단받은 환자를 대상으로, 후향적 방법을 통해 화학요법을 포함한 적극적인 치료를 시행한 군과 적절한 대증적 요법을 시행한 군의 치료 성적 및 생존율을 비교하여 향후 전향적 연구의 기초로 삼고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 1월부터 2010년 7월까지 고신대학교 복음병원에 내원하여 병리조직학적으로 식도의 악성 신생물로 진단된 환자 중 진단 당시 수술적 절제가 불가능한 stage IV 환자를 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

연구 방법은 의무기록을 통한 후향적 방법으로 하였다. 병기 결정은 내시경검사, 내시경초음파검사, 기관지경검사, 흉부 및 복부전산화단층촬영, 양전자방출단층촬영 등을 시행한 후 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2006년 병기 판정기준⁶에 의하였다. 진단 당시 수술적 절제가 불가능한 stage IV 환자 중 2회 이상의 화학요법, 방사선요법, 화학방사선요법을 시행받은 환자를 '적극적 치료군'으로, 식도 스텐트 삽입술, 광역학 요법(photodynamic therapy), 위조루술을 비롯한 지지적 치료만을 시행받은 환자를 '대증적 치료군'으로 분류하였다.

3. 효과 및 독성 평가

적극적 치료군의 치료효과 판정은 화학요법의 경우는 2 내지 3주기 화학요법 후, 방사선요법의 경우 2,000 centigray (cGy) 이상의 방사선 조사 후, 화학방사선요법의 경우 2주기 화학요법 및 2,000 cGy 이상의 방사선 조사 후 진행하였고 내시경검사, 기관지경검사, 흉부 및 복부전산화단층촬영, 양전자방출단층촬영 등을 통해 World Health Organization (WHO)기준을⁷ 근거로 완전 반응, 부분 반응, 불변, 진행으로 평가하였다. 또한 적극적 치료군의 각각의 치료에 따른 독성

평가는 National Cancer Institute Grading Criteria (NCI-CTC version 2)⁸을 기준으로 하였다. 생존 기간은 진단일로부터 환자가 사망한 기간까지로 하였다.

4. 통계 처리

통계 분석은 SPSS version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였고, 두 군 간의 생존율 차이는 log-rank test를 이용하여 분석하였다. 생존율에 미치는 요인들에 관한 분석은 cox proportional hazard model을 이용하였다. 각 치료군에 따른 나이, 성별, ECOG, 종양의 위치, 병리조직검사 및 병기는 chi-square 분석을 이용하여 상관도를 분석하였고 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특징

2000년 1월부터 2010년 7월까지 본원에서 stage IV 진행성 식도암으로 진단받은 환자는 총 81명이었으며, 이 중 대장암 1명, 위암 5명, 폐암 3명, 갑상선암 1명, 간암 2명, 비인두암 2명 등 병발암이 있는 14명을 제외한 67명의 환자를 대상으로 하였다. 연령의 중앙값은 적극적 치료군은 62세(47-78), 대증적 치료군은 68세(45-83)였다. 두 군 간 나이에 유의한 차이는 없었다. 적극적 치료군에서 남성은 28명, 여성은 2명이었으며, 대증적 치료군에서 남성은 32명, 여성은 5명이었었다. 적극적 치료군에서 ECOG 1이 2명, ECOG 2가 28명이었으며, 대증적 치료군에서는 ECOG 1이 2명, ECOG 2가 4명, ECOG 3이 5명, ECOG 4가 26명이었었다. 두 군 간 ECOG는 유의한 차이가 있었다. 종양의 위치는 적극적 치료군에서는 식도 상부 8명, 중부 5명, 하부 및 식도위경계 17명이었고, 대증적 치료군에서는 상부 7명, 중부 1명, 하부 및 식도위경계 29명이었었다. 병리조직검사서 적극적 치료군 30명 모두가 편평세포암이었고, 대증적 치료군에서 편평세포암이 34명, 선암이 2명, 분류 불능형이 1명이었었다.

적극적 치료군에서 stage IV A는 8명, stage IV B는 22명이었었다. Stage IV A에서 쇄골상 림프절 전이가 3명, 복강 림프절 전이가 5명이었었다. Stage IV B에서 원격 림프절 전이가 6명, 폐 9명, 뼈 3명, 간 1명, 뇌 2명, 폐와 간 동시 전이가 1명이었었다. 대증적 치료군에서 stage IV A는 14명, stage IV B는 23명이었었다. Stage IV A에서 쇄골상 림프절 전이가 5명, 복강 림프절 전이가 9명이었으며, stage IV B에서 원격 림프절 전이가 9명, 폐 10명, 뼈 1명, 간 2명, 폐와 뼈 동시 전이가 1명이었었다. 두 군 간 원격 전이에 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients

	Palliative treatment (n=30)	Best supportive care (n=37)	p-value ^a
Age (yr)	62 (47-78)	68 (45-83)	0.062
40-49	3 (10)	3 (8.1)	
50-59	10 (33.3)	3 (8.1)	
60-69	12 (40)	16 (43.2)	
70-79	5 (6.7)	14 (37.8)	
80-89	0	1 (2.7)	
Sex (male/female)	28/2	32/5	0.447
ECOG			<0.01
1	2 (6.7)	2 (5.4)	
2	28 (93.7)	4 (10.8)	
3	0	5 (13.5)	
4	0	26 (70.3)	
Tumor site of esophagus			0.333
Upper one-third	8 (26.7)	7 (18.9)	
Middle one-third	5 (16.7)	1 (2.7)	
Lower one-third	17 (56.7)	29 (78.4)	
Histology			0.280
Squamous cell carcinoma	30 (100)	34 (91.9)	
Adenocarcinoma	0 (0)	2 (5.4)	
Undifferentiated carcinoma	0 (0)	1 (2.7)	
Stage			0.435
IV A	8 (26.7)	14 (37.8)	
IV B	22 (73.3)	23 (62.2)	
Distant metastasis			1
IV A	8	14	
Supraclavicular LN	3 (37.5)	5 (35.7)	
Celiac LN	5 (62.5)	9 (64.3)	
IV B	22	23	0.427
Distant LN	6 (27.3)	9 (39.1)	
Lung	9 (40.9)	10 (43.5)	
Bone	3 (13.6)	1 (4.3)	
Liver	1 (4.5)	2 (8.7)	
Brain	2 (9.1)	0	
Two more organs	Lung+liver	Lung+bone	
	1 (4.5)	1 (4.3)	

Values are presented as median (range) or n (%).

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LN, lymph node.

^aTested by chi-square test.

2. 치료방법

적극적 치료군에서 치료방법은 방사선요법이 3명, 화학요법이 11명, 화학방사선요법이 11명, 순차적 화학방사선요법이 5명이었다. 방사선요법을 받은 3명은 방사선 조사횟수에 따라, 2,880 cGy에서 6,840 cGy까지 다양하였다. 화학요법에서는 fluorouracil과 cis-diamminedichloroplatinum (CDDP)를 근간으로 한 복합요법이 6명, docetaxel과 CDDP를 근간으로 한 복합요법이 2명, docetaxel과 vinorelbine을 근간으로 한 복합요법이 1명, vinorelbine과 CDDP를 근간으로 한 복합요법이 2명이었다. 화학방사선요법을 시행한 11명 모두는 2005년 이후에 진단을 받았는데, 9명은 fluorouracil과 CDDP 복

Table 2. Response Rate and Toxicity in Palliative Treatment Group

	Response rate	Grade 3-4 toxicity
Chemotherapy	2/11 (18)	Neutropenia 5/11 (45)
Concurrent chemoradiotherapy	2/11 (18)	Neutropenia 4/11 (36)
Radiotherapy	1/2 (50)	ALT elevation 1/11 (9)
Sequential chemoradiotherapy	3/5 (60)	Thrombocytopenia 1/5 (20)

Values are presented as n (%).

합화학요법을 받았으며 2명은 docetaxel과 CDDP 복합화학요법을 받았다. 이들의 방사선 조사량은 방사선 횟수에 따라서 2,100 cGy에서 7,020 cGy로 다양하였다. 순차적 화학방사선요법을 받은 5명에서 fluorouracil과 CDDP 복합화학요법이 4명, docetaxel과 CDDP 복합화학요법이 1명이었으며 방사선 조사량은 3,600 cGy에서 5,450 cGy까지 다양하였다. 대증적 치료군은 광역학 요법 및 스텐트 삽입술이 1명, 스텐트 삽입술만 받은 경우가 8명, 그 외 수액요법이 28명이었다.

3. 치료 반응률

적극적 치료군에서 화학요법만 받은 11명 중 부분 반응은 2명으로 반응률은 18%였으며, 화학방사선요법을 받은 11명에서 부분 반응은 2명으로 반응률은 18%였다. 방사선 치료를 받은 3명의 환자 중 치료 도중 흡인성 폐렴으로 사망하여 반응 평가가 불가능한 1명을 제외한 2명 중 부분 반응을 보인 경우는 1명으로 50%의 반응률을 보였다. 순차적 화학방사선요법을 받은 5명에서 부분 반응은 3명으로 60%였다(Table 2). 적극적 치료를 시행한 30명의 환자에서 완전 반응은 없었다.

4. 생존율 및 예후인자

전체 환자 67명의 중앙 생존값은 6.4개월이었다(95% 신뢰구간, 4.0-7.9개월). 적극적 치료군의 중앙 생존값은 9.8개월, 대증적 치료군은 4.5개월로, 두 군 간 유의한 차이가 있었다($p=0.01$) (Fig. 1). 적극적 치료군에서 각각의 치료방법에 따른 중앙 생존값은 화학요법은 7.1개월, 방사선 치료는 9.8개월, 화학방사선요법은 15.9개월, 순차적 화학방사선요법은 8개월이었으며, 각 치료법에 따른 중앙 생존값에 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). 적극적 치료군의 1년, 3년 생존율은 27%, 10%였으며, 대증적 치료군은 5%, 5%였다. 1년 생존율은 화학요법이 18%, 방사선요법은 33%였고, 화학방사선요법의 1년 생존율은 45%, 3년 생존율은 9%였으며, 순차적 화학방사선요법의 1년 생존율은 20%, 3년 생존율은 20%였다. 적극적 치료군에서 각각의 인자에 따른 중앙 생존값을 비교해 보면, 남성은 9.8개월, 여성은 17개월이었으며 두 군 간 차이는 없었다. 또한 40대는 20개월, 50대는 8개월, 60대는 7.6개월,

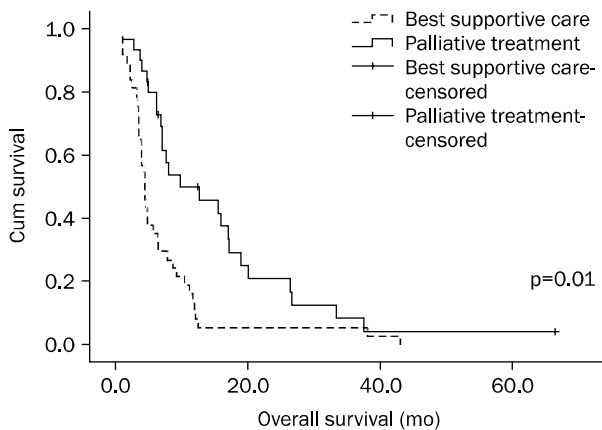


Fig. 1. Kaplan-Meier overall survival curve between the best supportive care group and palliative treatment group. The cumulative survival rate of the palliative treatment group (solid line) was significantly better than that of the conservative best supportive care group (stippled line) in the stage IV esophageal cancer.

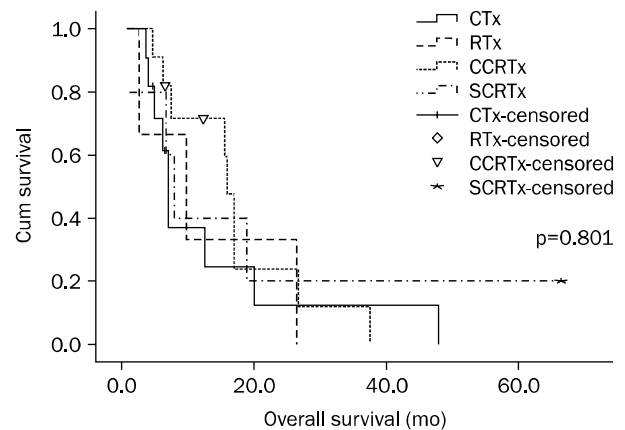


Fig. 2. Kaplan-Meier overall survival curve according to the treatment modalities in palliative treatment group. The cumulative survival rate of each subgroup was not significantly different. CTx, Chemotherapy; RTx, Radiotherapy; CCRTx, Concurrent chemoradiotherapy; SCRTx, Sequential chemoradiotherapy.

Table 3. Comparison of Median Overall Survival between the Best Supportive Care Group and Palliative Treatment Group according to the Prognostic Variables

		Palliative treatment median overall survival (mo)	p-value ^a	Best supportive care median overall survival (mo)	p-value ^a
Sex	Male	9.8	0.102	4.4	0.654
	Female	17.0		4.5	
Age (yr)	40-49	20.0	0.916	2.2	0.012
	50-59	8.0		5.7	
	60-69	7.6		4.5	
	70-79	15.5		4.3	
	80-89			12	
ECOG	1		0.177	3.9	0.177
	2			4.3	
	3			6.4	
	4			4	
Stage	IV A	17.0	0.281	4.5	0.388
	IV B	7.6		4.4	
Histology	Squamous cell carcinoma		<0.001	4.4	<0.001
	Adenocarcinoma			11.9	
	Undifferent cell carcinoma			1.1	

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

^aTested by log-rank test.

70대는 15.5개월이었다. Stage IV A의 중앙 생존값은 17개월, stage IV B의 중앙 생존값은 7.6개월로, stage에 따른 생존값의 차이는 없었다. 대중적 치료군에서의 중앙 생존값은 남성 4.4개월, 여성 4.5개월로 차이가 없었다. 또한 40대는 2.2개월, 50대는 5.7개월, 60대는 4.5개월, 70대는 4.3개월, 그리고 80대 1명의 중앙 생존값은 12개월이었다. ECOG에 따른 중앙 생존값은 ECOG 1은 3.9개월, ECOG 2는 4.3개월, ECOG 3은 6.4개월, ECOG 4는 4개월로, ECOG에 따른 생존값의 유의한 차이는 없었다. Stage IV A의 중앙 생존값은 4.5개월, stage IV B의 중앙 생존값은 4.4개월로 차이가 없었다. 편평

세포암의 중앙 생존값은 4.4개월, 선암세포암은 11.9개월, 분화 불능형은 1.1개월로 조직학적 분류에 따라 유의한 차이가 있었다(Table 3). 다인자 분석 시 예후에 영향을 미치는 유의한 인자는 치료방법($p \leq 0.01$)과 병기($p = 0.019$)였다. 그 외 성별, 나이, 조직학적 분류에 따른 차이는 예후에 영향을 미치지 않았다(Table 4).

5. 부작용 및 사망원인

화학요법을 받은 환자 중 45%에서 grade 3-4의 호중구 감소가 관찰되었다. 화학방사선요법을 받은 환자 중 36%에서

Table 4. Prognostic Variables for Survival Rates

Variable		Hazard ratio	95% CI	p-value
Treatment	Best supportive care/palliative treatment	0.313	0.168-0.582	< 0.01
Sex	Male/female	1.379	0.432-4.404	0.588
Age (yr)	< 70/≥ 70	0.944	0.499-1.788	0.860
Stage	IV A/IV B	2.303	1.144-4.636	0.019
Histology	Squamous cell carcinoma/adenocarcinoma	0.242	0.035-1.662	0.242

grade 3-4의 호중구 감소가, 9%에서 grade 3의 ALT 상승이 관찰되었다. 방사선 치료를 받은 환자에서는 의미있는 독성은 관찰되지 않았다. 순차적 화학방사선요법을 받은 20%에서 혈소판 감소가 관찰되었다(Table 2). 의무기록을 통해 확인할 수 있었던 사망원인으로 폐렴이 적극적 치료군 8명, 대증적 치료군 5명으로 가장 많았으며, 그 외 사망원인으로는 적극적 치료군에서는 자살 1명, 토혈 1명, 식도암에 의한 기도 압박 1명, 뇌전이 1명, 농흉 1명이었다. 대증적 치료군에서 폐렴 외 알 수 있었던 사망원인으로 결핵 1명이 있었다. 화학방사선요법 2주기를 마친 환자 중 1명이 폐렴으로 치료 도중 사망하였으며, 또 다른 1명은 원인 감염부위를 알 수 없는 백혈구 감소증으로 인한 패혈증으로 사망하였다. 방사선요법을 받던 환자 1명이 식도염으로 인한 삼킴 곤란으로 스텐트 삽입술을 시행받았고, 다른 1명은 방사선요법 시행 중 폐렴으로 사망하였다. 전신 화학요법을 받던 환자 2명에서 암의 진행으로 인해 위조루술을 시행받았다.

고 찰

절제 불가능한 진행성 식도암 환자에서 화학방사선요법을 권고하고는 있으나 확립된 치료가 없는 실정이다. 절제 불가능한 진행성 식도암에서 화학요법, 방사선요법 그리고 대증적 요법을 전향적으로 시행한 연구에서, 대증적 요법과 비교 시 화학요법과 방사선요법은 생존의 이득이 없었으며 악성종양의 자연 경과에도 차이가 없다는 보고가 있다.⁵ 비록 무작위 배정을 통한 전향적 연구이지만, 화학요법의 경우 CDDP와 fluorouracil 복합요법보다 효과가 떨어지는 단일 약제를 이용한 화학요법을 시행하였으며, 환자와 대조군의 수가 적은 것 등의 한계가 있어 대증적 요법이 화학요법과 같은 효과가 있다고 단정하기에는 무리가 있다.

이번 연구에서는 적극적 치료군의 중앙 생존값이 9.8개월로 대증적 치료군의 중앙 생존값 4.5개월보다 유의하게 길었다. 하지만 화학요법, 화학방사선요법, 방사선요법, 순차적 화학방사선요법을 받은 환자들의 중앙 생존값을 대증적 치료만을 받은 환자들의 중앙 생존값과 각각 비교 시 유의한 차이는 없었다. 이번 연구가 후향적 관찰이며, 대상 환자수가 적고, 각각의 환자에게 시행한 화학요법 약제가 다양하다는 등의 한

계가 있어 적극적 치료가 대증적 요법보다 더 효과적이라고 단정지을 수 없다. 하지만, 적극적 치료와 대증적 요법으로 크게 나누어 중앙 생존값만을 비교해 보았을 때 적극적 치료군에서 유의하게 생존값이 높았고, 적극적 치료군의 1년, 3년 생존율은 각 27%, 10%, 대증적 치료군의 1년, 3년 생존율은 각 5%, 5%로 적극적 치료군에서 생존의 이득이 보였다. 이처럼 절제 불가능한 진행성 식도암 환자에서 적극적인 치료를 시도하면 환자의 예후를 향상시킬 수 있으므로 전신상태가 양호한 환자에서는 적극적인 치료가 권유된다. 향후 전향적인 연구가 이루어져서 보다 확고한 결론이 도출되기를 기대한다.

적극적 치료군에서 각각의 치료에 따른 중앙 생존값에 유의한 차이는 없었지만, 화학방사선요법에서 1년 생존율이 가장 높았다. 전향적인 제 3상 임상 시험⁹에서 fluorouracil과 CDDP 화학요법에 5,000 cGy 방사선요법을 더하는 화학방사선요법을 시행한 군과 6,400 cGy 방사선요법만 시행한 군의 생존율을 비교하였을 때 화학방사선요법을 시행한 군의 1년, 2년 생존율이 각각 50%, 38%로 방사선요법만 시행한 군의 33%, 10%보다 유의하게 높았다. ECOG에서는 조직학적으로 편평세포암을 가진 식도암 환자에서 fluorouracil과 mitomycin C 화학요법에 방사선요법을 더한 화학방사선요법을 시행한 군과 방사선요법만 시행한 군의 생존율을 비교하였는데, 화학방사선요법을 시행한 군의 2년, 5년 생존율은 27%, 9%로 방사선요법만 시행한 군의 12%, 7%보다 유의하게 높았다.¹⁰ 이번 연구에서도 생존율만 비교해 보았을 때 화학방사선요법이 방사선단독요법보다 더 효과적임을 확인하였다.

이번 연구에서 완전 반응은 단 1예도 없었다. 화학방사선요법의 완전 반응이 stage III, IV A의 경우 12-41.2%,¹¹⁻¹⁴ stage IV의 경우 최대 61%까지인¹⁵ 것으로 보고한 이전 연구들과 비교할 때 이번 연구의 반응률은 저조하였다.

이전 연구에서는 식도암 예후 인자로 연령, 종양의 크기와 위치, 병기를 제시하였으며,¹⁶ 최근 연구에서는 T stage, 림프절 전이수, 6 cm를 초과하는 종양의 크기, 조직학적 분화도를 제시하였다.¹⁷ 이를 바탕으로 이번 연구에서 다른 연구들에 비해 화학방사선요법의 생존율이나 반응률이 저조한 이유를 고찰해보면, 환자의 중앙 연령값이 64세이고, 64%의 환자가 병기 IV B였으며, 정확한 분화도를 알 수 없는 4명을 제외한 7명 중 5명에서 중등도 이상의 분화도를 보였고, 평균 종양

크기가 6 cm였던 점을 이유로 들 수 있겠다.

적극적 치료군에서 성별, 나이 및 병기에 따른 생존율을 비교하였을 때 생존기간의 유의한 차이는 없었다. ECOG는 1과 2에 치우쳤고 조직학적 분류는 환자 모두에서 편평세포암이었기 때문에, 생존율 비교에서 ECOG와 조직학적 분류는 제외되었다. 대증적 치료군에서 생존율 비교 시 나이와 조직학적 분류가 생존에 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타났지만, 37명 중 선암종이 2명, 편평상피암종이 34명이라는 점을 감안하면 통계학적 의미는 없으므로 해석에 주의를 요한다. 사망에 영향을 미치는 독립적인 예후인자를 알아보기 위해 시행한 다변량 분석에서 치료방법 및 병기가 독립적 예후인자였다. ECOG는 처음부터 두 군 간에 유의하게 차이가 나서 통계 결과에 영향을 미치는 다중 공성선으로 예후인자에서 제외되었다. Natsugoe 등¹³은 수술을 받지 않은 진행성 식도암 환자 중 경부 또는 종격동 림프절에 국한되어 5개 미만의 림프절 전이가 있는 경우, 즉 병기가 낮은 경우에 예후가 더 좋은 것으로 보고하였고, Crosby 등¹⁸도 절제 불가능한 진행성 식도암에서 병기가 예후인자임을 보고하였다. Aoyama 등¹⁹ 또한 화학요법, 방사선요법, 수술 후 임상적, 혹은 병리학적 완전 반응 획득에서 진단 당시 병기는 독립된 인자임을 주장하였는데 이는 이번 연구의 결과와 일치한다. 즉, 절제 불가능한 진행성 식도암 환자에서 병기가 낮은 군에서는 적극적인 요법을 시행하면 예후를 향상시킬 수 있다는 점을 뒷받침해준다.

적극적 치료군에서 혈액학적인 독성이 가장 많았으며, 그 중 호중구 감소증이 가장 많았다. Stage III (T4), IV A (M1 림프절 전이) 환자에서 fluorouracil과 CDDP를 근간으로 한 화학요법 및 총 60 Gy의 방사선 조사를 시행한 제 2상 임상 시험에서 grade 3의 백혈구 감소증은 24.1-33.3%로 나타났다.^{11,12} 이번 연구 대상 환자들의 병기가 다른 연구들보다 더 나뉘었던 점을 감안하면 화학방사선요법에서 혈액학적 독성이 다른 연구에 비하여 더 심했다고 보기는 어렵다. 또한 이번 연구에서 방사선 치료의 부작용이 미미한 것은 3명의 환자가 각각 6,840 cGy, 4,320 cGy, 2,880 cGy의 적은 방사선 조사를 받았기 때문으로 생각된다.

이번 연구는 절제 불가능한 진행성 식도암 stage IV에 국한하여 10년 간 단일 기관에서 이루어진 치료결과를 분석하여 대증적 요법과 치료효과를 비교하고 치료에 미치는 예후를 고찰한 점에서 의의가 있으나, 환자수가 적었다는 점과 후향적 고찰이라는 점, 각각의 적극적 치료에서도 다양한 방법으로 치료가 이루어져 그 결과에 많은 변수들이 관여되었다는 점을 그 한계로 지적할 수 있겠다.

결론으로 절제 불가능한 stage IV 진행성 식도암에서 적극적인 치료를 받은 군과 대증적 치료를 받은 군 간의 중앙 생존값 및 생존율 비교 시, 적극적 치료를 받은 군에서 생존의 이득이

있었다. 화학방사선요법의 경우 다른 치료에 비해 단기 생존율은 좋았으나 중앙 생존값에는 유의한 차이가 없어 다른 치료에 비해 더 효과적이라고 단정지을 수 없다. 적극적 치료에 따른 합병증은 다른 제 2상 임상 연구들과 비교하여 더 나쁘지 않았다. 그렇지만 향후 전향적, 대규모의 연구가 필요하며, 그전까지는 적극적인 치료의 효과에 대해 결론을 내리기 힘들 것으로 생각된다.

요 약

목적: 절제 불가능한 stage IV 진행성 식도암으로 진단받은 환자를 대상으로 후향적 방법을 통해 전신 화학요법, 방사선요법, 화학방사선요법 및 순차적 화학방사선요법을 포함한 적극적인 치료를 시행한 군과 적절한 대증적 요법을 시행한 군의 치료성적 및 생존율을 비교하였다.

대상 및 방법: 2000년 1월부터 2010년 7월까지 고신대학교 복음병원에 내원한, 수술적 절제가 불가능한 stage IV 환자를 대상으로 의무기록을 통한 후향적 연구를 실시하였다. 병기 판정은 AJCC 2006년 병기 판정기준에 의하였으며, 2회 이상의 화학요법, 방사선요법, 화학방사선요법을 시행받은 환자를 '적극적 치료군'으로, 식도 스텐트 삽입술, 광역학 요법, 위조루술을 비롯한 지지적 치료만을 시행받은 환자를 '대증적 치료군'으로 분류하였다. 반응 평가는 WHO 기준을 근거로, 독성 평가는 NCI-CTC version 2를 기준으로 하였다.

결과: 대상 환자는 총 67명이었으며 이중 적극적 치료군이 30명, 대증적 치료군이 37명이었다. 화학 요법, 화학방사선요법, 방사선요법 및 순차적 화학방사선요법의 반응률은 각각 18%, 18%, 50%, 60%였다. 67명의 중앙 생존값은 6.4개월(95% 신뢰구간, 4.0-7.9개월)이었으며, 적극적 치료군의 중앙 생존값이 9.8개월로 대증적 치료군(4.5개월)보다 유의하게 길었다($p=0.01$). 적극적 치료군에서 각 치료법에 따른 중앙 생존값의 유의한 차이는 없었다. 적극적 치료군의 1년, 3년 생존율은 27%, 10%였으며, 대증적 치료군은 5%, 5%였다. 화학방사선요법의 1년 생존율은 45%로 적극적 치료군에서 가장 높았다. 다인자 분석 시 예후에 영향을 미치는 통계적으로 유의한 인자는 치료방법($p\leq 0.01$)과 병기($p=0.019$)였다.

결론: 절제 불가능한 stage IV 진행성 식도암 환자에서 적극적 치료는 대증적 치료보다 생존율의 향상이 있었다.

색인단어: 식도암; 화학 요법; 화학 방사선 요법; 방사선 요법; 대증적 치료

REFERENCES

1. Annual report on the cause of death statistics, 2009 [Internet]. Daejeon: Korea National Statistical Office; 2010 [cited 2010

- December 29]. Available from: <http://kosis.kr>.
2. Anderson SE, Minsky BD, Bains M, Kelsen DP, Ilson DH. Combined modality therapy in esophageal cancer: the memorial experience. *Semin Surg Oncol* 2003;21:228-232.
 3. O'Rourke I, Tait N, Bull C, Gebiski V, Holland M, Johnson DC. Oesophageal cancer: outcome of modern surgical management. *Aust N Z J Surg* 1995;65:11-16.
 4. Esophageal Cancer Version 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2011 [Internet]. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2011. [cited 2011 Jan 12]. Available from: <http://www.nccn.org>.
 5. Schmid EU, Alberts AS, Greeff F, et al. The value of radiotherapy or chemotherapy after intubation for advanced esophageal carcinoma—a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1993;28:27-30.
 6. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002. p. 91-98.
 7. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. No. 48. Geneva: World Health Organization Offset Publication, 1979. p. 22-26.
 8. National Cancer Institute. Cancer therapy evaluation program. Common toxicity criteria manual: common toxicity criteria. version 2.0. Bethesda: National Cancer Institute, 1999.
 9. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-1598.
 10. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr, et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:269-276.
 11. Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1999;17:2915-2921.
 12. Ishida K, Ando N, Yamamoto S, Ide H, Shinoda M. Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:615-619.
 13. Natsugoe S, Ikeda M, Baba M, et al; Kyushu Study Group for Adjuvant Therapy of Esophageal Cancer. Long-term survivors of advanced esophageal cancer without surgical treatment: a multicenter questionnaire survey in Kyushu, Japan. *Dis Esophagus* 2003;16:239-242.
 14. Higuchi K, Koizumi W, Tanabe S, et al. A phase I trial of definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) for advanced esophageal carcinoma: Kitasato digestive disease & oncology group trial (KDOG 0501). *Radiother Oncol* 2008;87:398-404.
 15. Bidoli P, Bajetta E, Stani SC, et al. Ten-year survival with chemotherapy and radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2002;94:352-361.
 16. Ku GY, Ilson DH. Preoperative therapy in esophageal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008;6:371-379.
 17. Thomson IG, Smithers BM, Gotley DC, et al. Thoracoscopic-assisted esophagectomy for esophageal cancer: analysis of patterns and prognostic factors for recurrence. *Ann Surg* 2010;252:281-291.
 18. Crosby TD, Brewster AE, Borley A, et al. Definitive chemoradiation in patients with inoperable oesophageal carcinoma. *Br J Cancer* 2004;90:70-75.
 19. Aoyama N, Koizumi H, Minamide J, Yoneyama K, Isono K. Prognosis of patients with advanced carcinoma of the esophagus with complete response to chemotherapy and/or radiation therapy: a questionnaire survey in Japan. *Int J Clin Oncol* 2001;6:132-137.