

식도암 환자에서 5FU/DDP를
이용한 항암제-방사선 동시치료의 효과

연세대학교 대학원
의 학 과
장 현

식도암 환자에서 5FU/DDP를
이용한 항암제-방사선 동시치료의 효과

지도 김 주 항 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함.

2006년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

장 현

장 현의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2006년 6월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 아낌없는 충고와 배려로
지도해주신 김주항 교수님께 머리 숙여 감사 드리며,
본 연구를 위하여 각별한 조언을 주신 김충배 교수님,
이창걸 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 그리고 언
제나 사랑과 믿음으로 한없는 은혜를 베풀어 주신 부
모님과 착하고 믿음직한 동생에게 이 논문을 바칩니
다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 방법	5
1. 연구 대상	5
2. 연구 방법	5
가. 치료 방법	5
나. 효과 판정	6
3. 결과 분석	6
III. 결과	8
1. 대상 환자의 임상적 특징	8
2. 치료 반응	8
3. 부작용	9
4. 재발 유형 및 생존율	14
IV. 고찰	17
V. 결론	23
참고문헌	25
영문요약	30

그림 차례

Figure 1. Overall survival curve of esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy	16
Figure 2. Progression free survival curve of esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy.....	16

표 차례

Table 1. Patient characteristics	10
Table 2. Response rate after concurrent chemoradiotherapy and maintenance chemotherapy.....	11
Table 3. Toxicities of chemoradiotherapy.....	12
Table 4. Toxicities of maintenance chemotherapy.....	13
Table 5. Site of progression or recurrence in patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy	15

국문요약

식도암 환자에서 5FU/DDP를 이용한 항암제-방사선 동시치료의 효과

식도암에서 항암제-방사선 동시치료는 의학적으로 수술을 견디기 어려운 환자나 기술적으로 수술이 어려운 경우에 기본 치료로 고려되는 방법이다. 본 연구는 이를 바탕으로 연세 암센터에서 2000년부터 2005년까지 국소 진행성 식도암으로 진단받고 항암제-방사선 동시치료를 받은 29명의 환자들을 대상으로 치료 효과에 대해 후향적 연구분석을 하였다. 항암제치료로 cisplatin (DDP)은 60 mg/m^2 을 제 2일과 30일에 정주하였고 5-fluorouracil (5-FU)은 750 mg/m^2 을 제 1일에서 5일까지 그리고 29일에서 33일까지 점적 정주하였다. 항암제 치료와 함께 방사선 치료는 63 Gy를 하루에 1.8 Gy씩 주 5회씩 조사하여 총 7주간 시행하였다. 이후 항암제 유지요법으로 5-FU 1000 mg/m^2 을 각 주기의 제 1일에서 5일까지, DDP 80 mg/m^2 을 각 주기의 제 2일에 투여하였고 각 주기는 4주마다 반복하여 최대 4회까지 시행하였다.

대상 환자는 남자 28예, 여자 1예로 총 29예이었으며 중간 연령은 64세 (범위: 45-77세)이었다. 환자들의 수행상태는 ECOG 기준으로 하여 29예 모두 1이하로 양호하였다. 임상병기는 II기가 2예, III기가 21예, 그리고 IV기 6예이었다. 대상환자에서 항암제-방사선 동시치료 후 항암제 유지요법 후의 전체 반응율은 58.6%이었다. 대상 환자의 중앙 추적기간은 32.5개월이었으며 중앙 무진행생존기간은 11.7개월, 중앙 생존기간은 17.7개월, 그리고 전체 2년 생존율은 39.6%이었다. 항암제-방사선 동시치료 중 NCI-

CTC version 2.0 기준에 따른 Grade 3이상의 치료독성은 중성구 감소증, 구역·구토, 식도염이 각각 전체 환자의 20.6%, 20.6% 그리고 20.6%에서 보였다. 항암제 유지요법 중 Grade 3이상의 치료독성은 중성구 감소증, 구역·구토가 각각 전체 환자의 37.5%, 12.5%에서 보였다. 결론적으로 식도암 환자를 대상으로 DDP와 5-FU를 이용한 항암제-방사선 동시치료 후 항암제 유지요법을 시행한 본 연구의 결과는 다른 연구결과들과 유사한 치료성적을 보여 수술이 어려운 환자들을 대상으로 추천할 만한 치료방법으로 사료된다. 그러나 식도암의 치료효율을 더욱 개선을 위해서는 국소재발을 억제하기 위한 새로운 치료 방안이 개발되어야 할 것으로 생각된다.

핵심되는 말: 식도암, 항암제-방사선 동시치료, cisplatin, 5-fluorouracil

식도암 환자에서 5FU/DDP를 이용한 항암제-방사선

동시치료의 효과

<지도교수 김 주 항>

연세대학교 대학원 의학과

장 현

I. 서론

식도암은 주로 남자에서 호발하는데, 우리나라에서는 연간 1,600여명의 환자가 발생하며 남자의 경우 발생을 7위에 해당하는 암종이다.¹

식도암은 매우 불량한 예후를 보이는데 이는 식도 주변에 중요장기가 많은 해부학적 특성과 진단 당시 이미 주위 장기 침범과 원격 전이가 많고 폐합병증 등이 많기 때문이다.^{2,3} 방사선 단독치료시 5년 생존율은 5~10%로, 중앙 생존기간은 12개월 미만으로 보고되고 있다.⁴ 식도암의 수술적 치료는 전신상태가 양호하며 원격 전이가 없는 절제 가능한 병변을 보이는 식도암 환자에서 우선 고려할

수 있는 치료 방법이다.⁵ 그러나 수술 전에 임상적으로 절제 가능할 것으로 판단하여 수술을 진행한 식도암환자의 약 30% 정도에서만 현미경적으로 완전한 절제가 이루어 지는 것으로 보고하고 있다.⁶ 또한 근치적 수술이후 추적기간 5년 이내에 약 60%의 환자에서 국소 재발 또는 원격 전이가 발견 되고 있다.⁷ 이런 이유에서 항암제 요법과 방사선 치료의 병합요법이 수술이 불가능한 식도암뿐 아니라 수술이 가능한 식도암에 대해서도 시도되어 왔으며, 식도암에 대한 효과적인 치료방법으로 보고되고 있다. Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 에서는 국소 진행성 식도암(T1-3, N0-1, M0)에서 5-fluorouracil (5-FU)과 cisplatin (DDP)을 이용한 항암제-방사선 동시치료와 방사선 단독치료성적을 비교하여 중앙 생존기간은 각각 14.1개월과 9.3개월, 5년 생존율은 각각 27%, 0%를 보고하였다 ($p < 0.0001$).⁸ Southwest Oncology Group (SWOG)에서는 5-FU/DDP와 방사선 동시치료를 시행한 128명의 환자 중 18명에서 수술을 통한 병리적 완전 반응을 확인하였다.⁹ 이러한 연구 결과들을 토대로 현재 5-FU와 DDP를 투여하는 항암제-방사선 동시치료는 T1-3의 식도암 환자의 표준치료법으로 인정 되고 있다.¹⁰ 또한 T4의 병기를 보이거나 M1의 림프절 전이가 있는 식도암 환자의 치료에서도 항암제-방사선 동시치료를 통해 치료 성적을 향상시키고자 하는 연구들이 이루어 지고 있다.¹¹

이에 본 연구는 항암제-방사선 동시치료 후 항암제 유지요법의 치료를 받은 식도암 환자들을 대상으로 중앙 질병무진행생존기간, 중앙 생존기간, 치료 반응율, 치료실패 유형, 그리고 본 치료법의 안전성을 평가하고자 후향적인 분석을 시행하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 1월부터 2005년 6월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원 암센터에 내원하여 식도암을 진단받은 271명의 환자 중 5-FU/DDP로 근치적 항암제-방사선 동시치료를 받은 환자 29명을 대상으로 하였다. 대상환자는 병리조직학적으로 식도암을 확진 받고 수행 상태가 ECOG기준으로 2이하이며 원격전이 없고 병변이 방사선 단일 조사 영역에 포함되며 적절한 골수 기능 (백혈구 > 4000/uL, 혈소판 > 100,000/uL)과 신장기능 (혈중 크레아티닌 < 1.5 mg/dL)을 가진 환자로 하였다. 또한 수술 가능한 식도암 환자 중 수술을 거부한 경우도 대상 환자군에 포함하였다.

2. 연구 방법

가. 치료 방법

병기분류는 American Joint Committee on Cancer (2002년) 기준에 의하였고 임상 병기 결정을 위해 흉부 전산화 단층 촬영, 식도 조영술과 식도 내시경, 전신 골주사, 복부 초음파 촬영 (또는 복부 전산화 단층 촬영)을 시행하였다.¹² 기관지 내시경 검사는 주 기관지 침범이 의심되는 식도암 환자에서 시행하였다.

치료방법은 방사선 치료와 동시에 5-FU와 DDP를 함께 투여하였다. 5-FU 750 mg/m²을 제 1일부터 5일, 제 29일부터 33일까지 24시간 점주정적 하였고 DDP 60 mg/m²을 제 2일과 30일에 각각 정주하였다. 방사선 치료는 총선량 6300 cGy을 180 cGy/일로 다분할하여 7주간 진행하였다. 방사선 조사범위는 원발 병소와 주위 림과

절을 포함하였고 원발병소로부터 종축으로는 5 cm, 측면으로는 2 cm 여유를 두고 치료 부위에 포함하였다.

항암제-방사선 동시치료 후 질병상태의 진행을 보이지 않은 환자에서는 유지 항암제치료를 시행하였다. 유지 항암제치료는 5-FU 1000 mg/m²을 제 1일에서 5일까지 24시간 점주정적하고 DDP는 80 mg/m²을 제 2일에 투여하였으며 4주마다 반복하였다. 유지 항암제치료는 최대 4회까지 진행하였다.

나. 효과 판정

치료 반응은 임상증상의 변화와 식도 조영술, 흉부 전산화 단층촬영, 식도 내시경 및 조직생검을 시행한 후 종양크기변화를 측정하여 다음과 같이 구분하였다. 완전관해(complete response)는 흉부 전산화 단층촬영, 식도 조영술, 식도 내시경에서 측정가능한 모든 병변의 소실을 보이고 원발병소의 조직학적 검사에서도 종양증거가 없는 경우, 부분관해(partial response)는 종괴의 크기가 30%이상 감소되었으며 새로운 병소의 발생이나 병변의 진행이 없는 경우, 안정상태(stable disease)는 종괴의 크기가 30%이하로 감소되거나 20%이하로 증가된 경우, 진행성 병변(progressive disease)은 측정가능한 원발 병소의 종괴 크기가 20%이상 증가되거나 새로운 병소의 발생이 있는 경우로 정의 하였다.¹³ 치료에 의한 독성은 NCI-CTC v 2.0을 기준으로 하여 평가하였다. 치료와 관련된 사망은 치료 시작 후 60일 이내에 치료와 관련된 독성으로 사망한 경우로 정의하였다.

3. 결과 분석

본 연구의 일차 목표로는 항암제-방사선 동시 치료를 받은 식도암 환자에 있어 중앙 질병무진행생존기간 측정하고자 하였으며, 이차 목표로는 치료 받은 환자들의 중앙 생존기간, 반응율, 치료실패 유형, 그리고 치료의 안전성을 평가하고자 하였다.

질병무진행생존기간과 전체생존기간은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 평가하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

전체 29명의 대상 환자에서 남자는 28예 (97%) 여자는 1예 (3%)이었고 중앙연령은 64세 (범위 45-77세)이었다. 전체 29예 (100%) 대상 환자의 수행상태는 ECOG으로 1이었다. 임상병기는 II가 2예 (6.9%), III가 21예 (72.5%)이었고 원격전이 없는 임상병기 IV는 6예 (21.9%)이었다. 종양 길이의 중앙치는 5cm (범위: 3-15 cm)였다. 종양의 병리소견은 27예 (93.1%)에서 편평상피암 이었고 나머지 2예 (6.9%)는 선암이었다. 선암 2예는 모두 하부 식도에 위치하였으며 그중 1예는 위식도접합부를 침범하였다. 종양 위치는 상흉부 식도가 6예 (20.7%), 중흉부 식도가 18명 (62.1%), 하흉부 식도가 5명 (17.2%)이었다. (표 1.)

2. 치료 반응

항암제-방사선 동시치료후의 치료 반응은 29명 환자 중 평가가 불가능한 1예를 제외하고 완전관해 2예 (6.9%), 부분관해 10예 (34.5%), 그리고 안정상태가 16예 (55.1%)이었다. 항암제-방사선 동시치료후 항암제 유지요법까지 시행한 후의 최고 치료반응은 완전관해 9예 (31.0%), 부분관해 8예 (27.6%), 그리고 안정상태 11 (37.9%) 이었다. (표 2.) 따라서 항암제-방사선 동시치료와 항암제 유지요법의 전체 반응율은 58.6% 였다.

본 연구에서 항암제-방사선 동시치료시 항암제 상대 투여용량강도 (relative dose intensity)는 5-FU 1.0, DDP 1.0이었다. 항암제 유지요법은 24명의 환자에서 투여하였고 중앙투여횟수는 3회

이었다. 항암제 유지치료의 항암제 상대 투여용량강도는 5-FU 0.78, DDP 0.78이었다. 방사선 투여 용량 중앙값은 63 Gy (범위 43-78 Gy)이었다.

3. 부작용

항암제-방사선 동시치료의 주요 부작용은 혈액학적 부작용과 구역·구토, 식도염이었다. Grade 3 이상의 혈액학적 부작용은 중성구감소증이 6예 (20.6%), 혈소판감소증이 5예 (17.2%)에서 보였다. 비혈액학적 부작용 중 Grade 3이상의 구역·구토증상이 6예 (20.6%), 식도염이 6예 (20.6%)에서 관찰되었다. 그리고 Grade 1의 신경학적 독성이 2예 (6.8%)에서 관찰되었다. (표 3.) 항암제 유지요법의 경우에 있어서도 주요 부작용은 혈액학적 부작용과 구역·구토, 식도염이었다. 항암제 유지치료를 받은 24명의 환자 중 Grade 3이상의 혈액학적 부작용은 중성구 감소증이 9예 (37.5%), 빈혈이 4예 (16.7%)이었으며 비혈액학적 부작용은 식도염이 5예 (20.8%), 구역 및 구토 증상이 3예 (12.5%)에서 발생하였다. (표 4.) 치료와 관련된 사망은 항암제-방사선 동시치료 중 패혈성 쇼크 1예, 항암제 유지요법 중 폐렴으로 인한 호흡부전, 패혈성 쇼크 각각 1예로 총 3예의 환자가 사망하였다.

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	No. of patients	%
Sex		
Male	28	96.6
Female	1	3.4
Age, years		
Median (range)	64	(45-77)
Tumor type		
Squamous cell carcinoma	27	93.1
Adenocarcinoma	2	6.9
Location in esophagus		
Cervical	0	0.0
Thoracic		
Upper	6	20.7
Middle	18	62.1
Low	5	17.2
Largest tumor dimension (cm)		
<5	6	20.7
≥5	23	79.3
T stage		
T2	2	6.9
T3	14	48.3
T4	13	44.8
N stage		
N0	6	20.7
N1	23	79.3
M stage		
M0	23	79.3
M1a	6	20.7
Stage		
II	2	6.9
III	21	72.4
IVa	6	20.7

Table 2. Response rate after concurrent chemoradiotherapy and maintenance chemotherapy. (n=29)

	No. of patients (%)
Therapeutic response	N=29
Complete response	9 (31.0)
Partial response	8 (27.6)
Stable disease	11 (37.9)
Not evaluable	1 (3.5)
Overall response rate*	58.6 %

*Overall response denotes complete response and partial response together.

Table 3. Toxicities of chemoradiotherapy (n=29)

	Grade					% ≥3*
	0	1	2	3	4	
Hematologic						
Neutropenia	9(31)	6(21)	8(27)	4(14)	2(7)	21
Anemia	7(24)	14(49)	3(10)	3(10)	2(7)	17
Thrombocytopenia	2(7)	19(66)	7(24)	1(3)	0(0)	3
Nonhematologic						
Nausea/Vomiting	11(38)	4(14)	8(27)	6(21)	0(0)	21
Diarrhea	26(90)	2(7)	1(3)	0(0)	0(0)	0
Stomatitis	24(84)	1(3)	1(3)	3(10)	0(0)	10
Esophagitis	14(53)	6(19)	3(9)	6(21)	0(0)	21
Constipation	22(76)	5(17)	2(7)	0(0)	0(0)	0
Neuropathy	27(93)	2(7)	0(0)	0(0)	0(0)	0
Infection	27(93)	0(0)	0(0)	0(0)	2(7)	7
Fever	25(87)	3(10)	1(3)	0(0)	0(0)	0

*%≥3 denotes grade 3 and 4 toxicity percentage together.

Table 4. Toxicities of maintenance chemotherapy (n=24)

	Grade					% ≥3*
	0	1	2	3	4	
Hematologic						
Neutropenia	8(33)	2(8)	5(21)	6(25)	3(13)	38
Anemia	5(21)	2(8)	13(54)	4(17)	0(0)	17
Thrombocytopenia	10(42)	4(17)	1(4)	8(33)	1(4)	38
Nonhematologic						
Esophagitis	17(71)	0(0)	2(8)	5(21)	0(0)	21
Nausea/Vomiting	14(58)	4(17)	3(13)	3(13)	0(0)	13
Infection	21(88)	0(0)	0(0)	1(4)	2(8)	13
Diarrhea	21(88)	1(4)	1(4)	1(4)	0(0)	4
Stomatitis	19(79)	2(8)	3(3)	0(0)	0(0)	0
Constipation	16(67)	6(25)	2(8)	0(0)	0(0)	0
Creatinine elevation	22(92)	1(4)	1(4)	0(0)	0(0)	0

*%≥3 denotes grade 3 and 4 toxicity percentage together.

4. 재발 유형 및 생존율

치료 후 식도암 재발 또는 진행 유형은 국소 재발 또는 전이가 9예 (50.0%), 원격전이가 1예 (5.5%), 국소 및 원격 전이가 함께 있는 경우가 1예 (5.5%)였고 영상진단으로 질병진행을 확인하지 못하고 사망한 경우가 7예 (39.0%)이었고 전체국소재발율은 45.5%이었다.(표 5.)

환자 중앙추적기간은 32.5개월 (범위 10.0-76.5개월) 이었다. 중앙 생존기간은 17.6개월 (범위 1.7-45.0개월)이었으며 2년,3년 생존율은 각각 39.6%, 30.1%이었다. 중앙 질병무진행생존기간은 11.7개월 (범위 1.5-45.0개월)이었고 2년,3년 질병무진행생존율은 38.4%, 23.0%이었다.(그림 1,2.) 전체 환자를 대상으로 한 단변량 분석에서 완전관해 반응을 보인 환자군과 치료 전 알부민 수치가 높았던 환자군 (> 3.5 mg/dL)에서 그렇지 않은 환자군보다 생존율이 통계학적으로 각각 유의하게 높았다 (CR group vs. non CR group; 66.7% vs. 25.3%, $p = 0.01$, albumin ≥ 3.5 mg/dL vs. < 3.5 mg/dL; 42.5% vs. 0%, $p = 0.03$). 다변량 분석에서는 CR 반응만이 생존율에 통계학적으로 유의한 독립인자이었다($p = 0.03$).

Table 5. Site of progression or recurrence in patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy

Site of progression or recurrence	No. of patients(%)
Loco-regional	9 (50.0)
Distant metastasis only	1 (5.5)
Loco-regional and distant	1 (5.5)
Death of disease*	7 (39.0)

*Death of disease denotes death from any cause when no evidence of progression or recurrence was recorded.

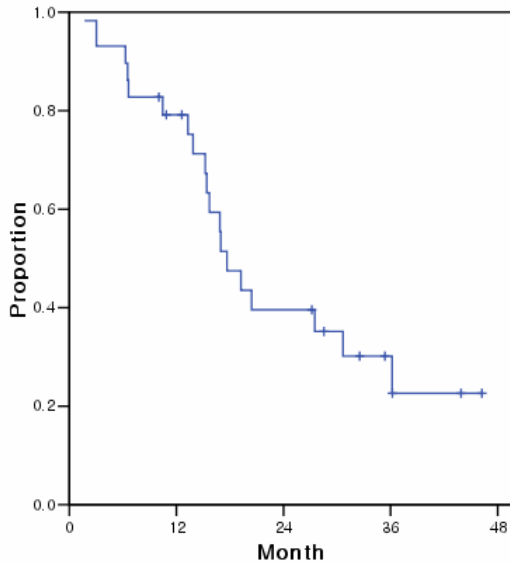


Figure 1. Overall survival curve of esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy

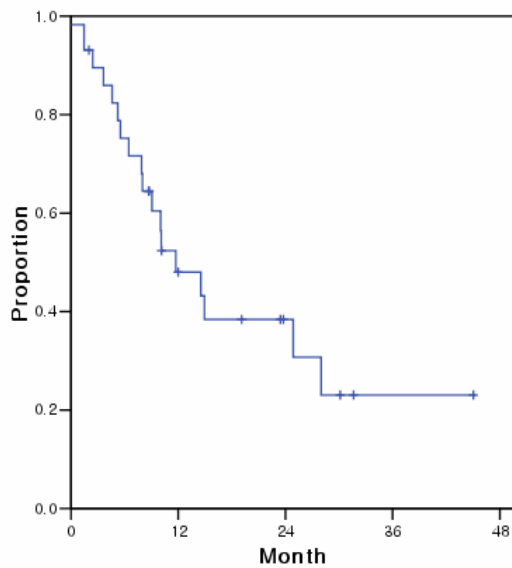


Figure 2. Progression free survival curve of esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy

IV. 고찰

식도암은 전체 암종 중 약 1%를 차지하며 사망율이 매우 높은 암이다.¹⁴ 이는 식도암이 국소 또는 원격전이의 비율이 상당히 높으며, 또한 초기 식도암의 경우 증상이 경미해 조기 진단이 어렵다는 것도 한 이유가 될 것이다. 식도암에 있어 수술 단독 치료의 경우 최근 연구 결과들은 5년 생존율을 5-20% 정도로 보고하고 있다.^{2,15} 광범위 three-field 근치적 식도절제술을 시행한 경우에도 약 50%의 환자에서 재발하는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 방사선 단독 치료의 경우는 종양 크기의 감소와 연하 곤란 등의 증상 완화에 도움은 되나 생존율은 만족할 만한 결과를 보이지 못하고 있다.² 수술과 방사선 치료의 기술적 향상에도 불구하고 아직까지 식도암의 실제적인 완치율과 생존율은 만족할 만한 결과를 보이지 못하고 있다. 이에 식도암의 치료 성적을 향상시키기 위한 노력으로 항암제-방사선 동시치료가 연구되어져 왔으며 식도암 환자에서 수술적 절제 없이 항암제-방사선 동시치료가 사망율의 감소와 함께 생존율을 증가시키는 것으로 제안되어 시행되고 있다.¹⁷ 항암제-방사선 동시치료시에 DDP는 방사선에 의한 DNA 손상 복구를 억제하며, 5-FU는 5-FU가 DNA와 결합하거나 thymidine 생성의 감소를 가져와 결국에는 방사선에 의해 파괴된 DNA 이중나선구조의 복구를 방해함으로써, 이들 항암제는 방사선과 함께 암세포 살상에 상승 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁸

RTOG 85-01에서는 123명의 국소 진행성 식도암 환자 (T1-3, N0-1)를 대상으로 하여 방사선 단독 치료군 (64 Gy)과 방사선 치료 (50 Gy)와 두 차례의 항암제치료를 동시에 시행한 항암제-

방사선 동시 치료군으로 무작위 배정하여 임상시험을 시행하였다. 항암제치료는 DDP 75 mg/m²/day와 5-FU 1000 mg/m²/day를 4일간 시행하여 방사선 치료기간 동안 4주간격으로 진행하였다. 항암제-방사선 동시치료는 방사선 단독치료에 비해 생존율의 향상 그리고 국소 질병재발 (local recurrence)과 원격 전이 (distant recurrence) 모두를 유의하게 낮추어 주는 것으로 보고 하고 있다. 우리나라의 경우 이 등이 26명의 임상병기 II,III 식도암 환자들을 대상으로 하여 5-FU와 DDP를 방사선 6,500 cGy와 동시 치료하여 1년 생존율 66.1%, 2년 생존율 41.7% 그리고 중앙 생존기간은 89주임을 보고 하였다.¹⁹ 김 등도 22명의 원격 전이가 없는 식도암 환자를 대상으로 하여 5-FU/DDP와 방사선 5,940 cGy를 동시 치료하여 1년 생존율 49.6%, 3년이상 생존율 32.1%, 중앙 생존기간 11개월 (2-69개월)을 보고하였다.²⁰ 본 연구에서는 1년 생존율 79.6%, 2년 생존율 39.6%, 중앙 생존기간 17.7개월을 보여 위의 두 연구 결과와 유사한 결과를 보였다.

식도암에 있어 항암제 치료는 방사선 치료의 국소 치료 효과를 증대시키고 원발 종양으로부터 주위 조직이나 장기로의 진행을 억제하며, 현미경적 미세 전이를 줄이거나 억제하는 것으로 알려져 있다.⁸ RTOG 85-01에서 항암제-방사선 동시치료를 시행한 군에서 국소 재발 또는 진행된 환자가 24명 (39%), 원격전이가 4명 (7%), 국소진행과 원격전이가 같이 동반된 경우가 3명 (5%), 사망이 4명 (7%)였으며 1년 후 병의 잔존 또는 재발율을 방사선 단독치료군과 비교 하였을 때 각각 44%와 62%로 항암제-방사선 동시치료군에서 유의하게 낮았다 (p = 0.01). 본 연구에서는 국소 재발 또는 전이가 9예 (50.0%), 원격전이가 1예 (5.5%), 국소 진

행과 원격전이가 함께 있는 경우가 1예 (5.5%) 였고 영상진단으로 질병진행을 확인하지 못하고 사망한 경우가 7예 (39.0%)로 비슷한 결과를 보였다. 국소 재발 또는 전이율을 낮추기 위한 여러 연구가 진행되고 있는데 Zhang 등은 항암제-방사선 동시치료를 받은 식도암 환자 69명을 대상으로 한 후향적 연구에서 방사선 치료 용량이 높았던 그룹에서 3년 국소제어율 (local control rate) (36%:19%, $p = 0.011$) 그리고 전체 생존율 (25%:10%, $p = 0.004$)의 향상이 있었던 것으로 보고 하였다. RTOG 85-01이후 시행된 Intergroup trial (INT 0122)에서는 방사선 조사량을 50 Gy에서 65 Gy로 높이고 항암제치료도 한 주기당 치료일수를 4일에서 5일로 늘리고 총 항암치료 횟수를 4회에서 5회 (3회의 선행 항암제치료와 2회의 항암제-방사선 동시치료)로 증가시켰다.²¹ 총 45명의 환자 중 4명 (9%)의 환자가 치료와 관련하여 사망하였으며 국소 진행 또는 재발율이 39%로 보고하여 국소 진행 또는 재발율의 향상은 없었다. INT 01123에서는 RTOG 85-01과 항암제 치료의 일정은 동일하게 하고 방사선 치료 용량을 50.4 Gy와 64.8 Gy 두 군으로 무작위 배정하여 치료한 결과, 두 군간의 2년 생존율은 각각 33% 와 44%로 통계학적으로 유의한 차이가 없었고 재발 유형에도 차이가 없었다.²² 본 연구에서도 국소재발율이 높게 나타나 앞으로의 연구에서 국소 재발 또는 진행을 억제하기 위해 항암제 치료 횟수, 투여량, 투여 시기 그리고 방사선 치료의 용량, 기간등에 대한 연구가 계속 필요할 것으로 보인다.

항암제-방사선 동시치료는 방사선 단독 치료에 비하여 생존율의 향상을 보이나 치료 합병증의 발생이 높은 것으로 보고 되고 있다. RTOG 85-01에서는 항암제-방사선 동시치료를 시행한 군에

서 중증의 독성이 44%의 환자에서 발생하여 방사선 단독 치료군의 25%보다 독성발생율이 높았다.⁸ 또한 Wong등은 메타 분석 연구에서 항암제-방사선 동시치료 시행시 Grade 3-4의 부작용 발생율을 평균 17%로 보고 하고 있어 부작용 발생은 항암제-방사선 치료시 고려해야 할 중요한 사항이다.²³ 이는 식도암 환자의 상당수가 고령이며 체중 감소, 탈수 또는 영양결핍의 전신질환을 동반하여 전신상태가 불량하다는 사실에 기초한다.⁵ 식도암 치료의 부작용을 줄이면서도 치료 효과를 유지하기 위한 방안으로 최근 저용량 연속 주입방법 (protracted low dose concurrent chemotherapy)이 하나의 대안으로 연구 되고 있다.²⁴ Heitetsu등은 항암제의 저용량 연속 주입방법이 치료율은 비슷하나 독성면에서 간헐적 투입법보다 유리할 것으로 가정하면서 60 Gy의 방사선을 조사하는 동안, 5-FU 700 mg/m² 제 1일-5일, 29일-33일, DDP 70 mg/m² 제1일, 29일에 투여하는 간헐적 투여 방법과, 5-FU 200 mg/m², DDP 5 mg/m²을 매주 5일씩 7주 투여하는 하느 저용량 연속 방법을 비교하였다. 그러나 전체 생존율, 국소 제어율 그리고 독성면에서 두 방법간에 차이는 없었다.²⁴ 본 연구에서도 항암제 방사선 동시치료와 유지요법 후 독성에서 혈액학적 독성과 식도염, 구역과 구토 등이 주요 부작용으로 조사되었으며, 이를 감소시키기 위한 연구가 더 필요하리라 생각된다. 본 연구에서 치료와 관련된 사망 중, 항암제 유지치료 후 발생한 1예는 식도암의 진행에 인한 기관지식도루를 통한 폐렴으로 사망하였고 다른 1예는 식도암 진행으로 인한 흡인성 폐렴과 패혈증으로 사망하여, 실제로 항암제-방사선 동시치료의 부작용과 관련된 사망은 중성구 감소증과 동반된 패혈증 1예이었다.

식도암 치료의 예후에 영향을 미치는 인자들로는 성별, 연령, 영양상태, 종양의 크기와 위치, 병기 등이 알려져 있다.¹⁹ 본 연구에서는 성별, 연령, 수행상태, 진단 시 체중감소정도, 종양 크기, 위치, 병기, 조직학적 분화도, 혈청 알부민 수치, 치료반응에 따른 생존기간의 차이를 살펴 보았으며 이중 낮은 혈청 알부민 수치 ($< 3.5 \text{ mg/dL}$) 가 생존기간에 영향을 미치는 인자 중 하나로 관찰되었다 ($p = 0.03$). 이는 암환자에 있어 치료 전 영양 상태는 향후 생존 기간에 영향을 미치는 인자이며 치료 전 혈청 알부민 수치는 환자의 영양상태를 반영하는 중요한 인자로 알려진 연구 결과들과 일치한다.²⁵ 두경부 암환자의 경우 방사선 치료 동안 10% 이상의 체중 감소가 생존율에 불량한 영향을 미치는 인자로 알려져 있다.²⁵ 식도암 환자에서도 종양에 따른 식도폐쇄, 항암제-방사선 치료에 따른 식도염이나 구강염, 구역, 구토 등이 경구 영양 섭취를 불량하게 하는 원인이 된다. Sikora 등은 영양상태가 불량한 식도암 환자를 대상으로 항암제-방사선 치료 기간 동안 비경구 영양 투여를 받은 군이 받지 않은 군보다 보다 고용량의 항암제 투여가 가능했음을 보고하고 있다.²⁶

한편 본 연구에서는 항암제-방사선 동시치료 이후에 4주 간격으로 5-FU/DDP로 최대 4회까지 항암제 유지요법을 시행하였다. 항암제 유지요법은 식도암에 대한 항암제-방사선 동시치료에 대한 다른 몇몇 연구들에서 추가로 시행되어졌으나 아직까지 유지요법의 역할은 잘 알려져 있지 않다. Herskovic 등은 5-FU/DDP을 항암제-방사선 동시치료 시 2회의 항암제치료와 유지치료 2회를 시행하였으며, 전체 대상 환자 중 54%가 항암제치료를 4회 모두 시행 받은 것으로 보고하고 있다.⁸ Atushi 등은 방사선 항암제 치

료 후 유지요법을 4주 간격으로 2회 실시하였으며, 전체 대상환자의 56%에서 항암제치료를 2회 모두 시행받은 것으로 보고하였다.¹¹ 본 연구에서는 전체 29명의 환자 중 24명에서 항암제 유지치료를 시행하였고 그 중 11예 (45.9%)에서 유지 치료 4회 모두를 시행하였다. 항암제 유지요법이 환자의 재발 유형과 생존율에 끼치는 영향은 추후의 연구를 통하여 규명되어야 할 것이다.

현재 5-FU와 DDP이외에 taxane, irrinotecan, epidermal growth factor inhibitor, cyclooxygenase-2 inhibitor 등의 새로운 약제를 사용하는 방안, 유도 항암제 치료 후 항암제-방사선 동시치료에 대한 연구들이 식도암의 예후를 개선하기 위한 방안으로 진행 중이며 향후의 연구결과가 주목되고 있다.²⁷

V. 결 론

2000년부터 2005년까지 국소 진행성 식도암으로 진단받고 항암제-방사선 동시치료를 받은 29명에 대해 후향적 연구분석을 하였고 다음과 같은 결과를 얻었다.

항암제-방사선 동시 치료와 항암제 유지요법 시행 후 평가한 치료반응은 완전관해가 9예 (31.0%), 부분관해가 8예 (27.6%)를 보여 전체 반응을 58.6%이었다. 항암제-방사선 동시치료의 주요 부작용은 혈액학적 부작용과 구역·구토, 식도염이었다. Grade 3 이상의 혈액학적 부작용은 중성구감소증이 6예 (20.6%), 혈소판 감소증이 5예 (17.2%) 이었다. 비혈액학적 부작용 중 Grade 3 이상의 구역 및 구토증상이 6예 (20.6%), 식도염이 6예 (20.6%)가 관찰 되었다. 유지요법의 경우에 있어서도 주요 부작용은 혈액학적 부작용과 구역·구토, 식도염이었다. 항암제 유지치료를 받은 24명의 환자 중 Grade 3이상의 혈액학적 부작용은 중성구 감소증이 9예 (37.5%), 빈혈이 4예 (16.7%)로 나타났으며 비혈액학적 부작용은 식도염이 5예 (20.8%), 구역 및 구토 증상이 3예 (12.5%)에서 발생하였다. 치료 후 질병 재발 또는 진행 유형은 국소 재발이 9예 (50.0%), 원격전이가 1예 (5.5%), 국소 재발 또는 원격 전이가 함께 있는 경우가 1예 (5.5%)였고 영상진단으로 질병 진행을 확인하지 못하고 사망한 경우가 7예 (39.0%)이었다. 중앙 생존기간은 17.6개월 (범위 1.7-45.0개월)이었으며 2년 생존율은 39.6%이었다. 중앙 질병무진행생존기간은 11.7개월 (범위 1.5-45.0개월)이었고 2년 질병무진행생존율은 38.4%이었다.

결론적으로 본 연구에서 시행된 항암제-방사선 동시 치료 후

항암제 유지요법은 앞서 RTOG 85-01, INT 0122연구의 항암제-방사선 동시 치료군에서 보인 생존율과 독성발생율면에서 유사한 결과를 보였다. 그러나 본 연구에서도 여전히 국소 재발율이 높은 것으로 나타나, 이를 향상시키기 위한 항암제 치료, 방사선 치료 방법의 개선과 함께 새로운 약제들에 대한 연구도 함께 필요하리라 생각된다.

참고 문헌

1. 보건복지부. 한국중양암등록사업 연례보고서, 2001.
2. Patel M, Ferry K, Franceschi D, Kaklamanos I, Livingstone A, Ardalan B. Esophageal carcinoma: current controversial topics. *Cancer Invest.* 2004;22:897-912.
3. 김정옥, 김충배, 민진식. 식도암의 외과적 치료성적. *대한외과학회지.* 1998;54:847-853.
4. Morstyn G, Thomas RJ, Mullerworth M, St John DJ, Bhathal PS, Abbott M, Van Cooten R. Improved survival in esophageal cancer in the period 1978 to 1983. *J Clin Oncol.* 1986;4:1062-1067.
5. S. Urba. Esophageal cancer: preoperative or definitive chemoradiation. *Ann Oncol.* 2004;15:iv93-iv96.
6. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002;347:1662-1669.
7. Millikan KW, Silverstein J, Hart V, Blair K, Bines S, Roberts J, Doolas A. A 15-year review of esophagectomy for carcinoma of the esophagus and cardia. *Arch Surg.* 1995;130:617-624.
8. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M et al. Chemoradiotherapy of

locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 1999;281:1623-1627.

9. Poplin E, Fleming T, Leichman L, Seydel HG, Steiger Z, Taylor S et al. Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). J Clin Oncol. 1987;5:622-628.

10. 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.

11. Ohtsu A, Boku N, Muro K, Chin K, Muto M, Yoshida S 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. Esophagus. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 91-98.

13. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981;47:207-214.

14. Lee J, Lee KE, Im YH, Kang WK, Park K, Kim K, Shim YM. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in

lymph node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1170-1175.

15. Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, Burger W, Falkson G, Falkson CI. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol.* 1998;21:462-465.

16. Yano M, Yasuda T, Miyata H, Fujiwara Y, Takiguchi S, Monden M. Correlation between histological effects on the main tumors and nodal status after chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol.* 2005;89:244-250.

17. Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:425-433.

18. Wilson GD, Bentzen SM, Harari PM. Biologic basis for combining drugs with radiation. *Semin Radiat Oncol.* 2006;16:2-9.

19. 이은정, 이경희, 김성목, 김병덕, 이상엽, 최재혁 외. 식도암에서 화학요법 및 방사선 동시치료 효과와 예후인자. *대한소화기학회지.* 2000;35:1-8.

20. 김민옥, 홍의실, 채지영, 김형삼, 채희복, 박선미 외. 원격전이 없는 식도암환자에 대한 FP(5-fluorouracil/cisplatin) 복합

화학요법과 방사선 동시치료. 대한내과학회지. 2001;61(별호 1):S163.

21. Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, Pisansky TM, Ginsberg RJ, Pajak T et al. Final report of Intergroup Trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:517-523.

22. Minsky BD, Berkley B, Kelsen DK, et al. Preliminary results of Intergroup INT 0123 randomized trial of combined modality therapy(CMT) for esophageal cancer: standard vs high-dose radiation therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:239. (abstr).

23. Wong R, Malhaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD002092.

24. Sai H, Mitsumori M, Yamauchi C, Araki N, Okumura S, Nagata Y et al. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: comparison between intermittent standard-dose cisplatin with 5-fluorouracil and daily low-dose cisplatin with continuous infusion of 5-fluorouracil. *Int J Clin Oncol.* 2004;9:149-153.

25. Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients

receiving radical radiotherapy for head radiation. *Semin Radiat Oncol.* 2006;16:2-9.

26. Sikora SS, Ribeiro U, Kane JM 3rd, Landreneau RJ, Lembersky B, Posner MC. Role of nutrition support during induction chemoradiation therapy in esophageal cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998;22:18-21.

27. Tew WP, Kelsen DP, Ilson DH. Targeted therapies for esophageal cancer. *Oncologist.* 2005;10:590-601.

Abstract

Concurrent Chemoradiotherapy with 5FU/DDP
in esophageal cancer patients

Hyun Chang

Department of Medicine.

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Joo-Hang Kim)

Concurrent chemoradiotherapy is considered the standard of care for patients with medically inoperable or surgically unresectable esophageal cancer.

Therefore we performed a retrospective analysis to evaluate the efficacy and toxicity of concurrent chemoradiotherapy for 29 patients with locally advanced esophageal cancer who were treated at Yonsei cancer center from 2000 to 2005. Cisplatin (DDP) 60 mg/m² was administered on days 2 and 30, and 5-fluorouracil (5-FU) 750 mg/m² was administered on days 1-5 and 29-33 during radiotherapy. Concurrent radiation therapy included 1.8 Gy in 35 fractions over 7 weeks, for a total dose of 63 Gy. Maintenance chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy was consisted of infusional 5-FU 1000 mg/m²

on day 1 to 5 and infusion of DDP 80 mg/m² on day 2, every 4 weeks for four courses.

Of the 29 patients, 28 patients were males and 1 female with median age of 64 years (range, 45–77). All patients had good performance status (ECOG ≤ 1). Two patients were in stage II, 21 in III, and 6 in IV. The overall response rate, which encompassed complete and partial response, after concurrent chemoradiotherapy and maintenance chemotherapy was 58.6%. With a median follow-up duration of 32.5 months, median time to progression and overall survival was 11.7 months and 17.7 months, respectively. Overall 2 year survival rate of all patients was 39.6%. The toxicities exceeding grade 3 by NCI-CTC version 2.0 during chemoradiotherapy were found to be neutropenia, emesis and esophagitis in 20.6%, 20.6% and 20.6% of the 29 patients, respectively. Grade 3 or 4 neutropenia and emesis during maintenance chemotherapy were seen in 37.5% and 12.5% of the 24 patients, respectively.

This study with concurrent chemoradiotherapy followed by maintenance chemotherapy with DDP and 5-FU showed comparable efficacies to previous reports in locally advanced esophageal cancer. However further studies are needed to overcome high local failure rate.

Key words: esophageal cancer, chemoradiotherapy, cisplatin, 5-fluorouracil