

선행화학요법을 시행한 식도암 환자의 외과적 고찰

임수빈* · 이종목* · 박승준* · 박종호* · 백희중* · 조재일* · 심영목**

=Abstract=

Surgery of Advanced Esophageal Cancer after Chemotherapy

Soo Bin Yim, M.D.*, Jong Mog Lee, M.D.*, Seung Joon Park, M.D.*, Jong Ho Park, M.D.*,
Hee Jong Baik, M.D.*, Jae Ill Zo, M.D.*, Young Mog Shim, M.D.**

Between June 1988 and June 1994, twenty five patients with locally advanced esophageal carcinoma received preoperative chemotherapy (Cisplatin, 5-Fluorouracil with or without Etoposide) and followed by resection. All patients had clinical evidence of airway involvement or distant lymphnode involvement (M1 lymphnode) on bronchoscopy or computed tomographic scans. The major response rate to chemotherapy decided by the postoperative stage was 48% (12/25). The resection rate was 92% (23/25) with overall complete resection rate of 72% (18/25). Two patients had exploratory laparotomy (thoracotomy) only. Thirteen patients had esophagogastrostomy with a combined abdominal and Rt. thoracic approach (Ivor Lewis operation), six patients had transhiatal esophagectomy, four patients had esophagogastrostomy with a combined Rt. thoracotomy & abdominal, cervical approach. There were three postoperative deaths (12%).

Follow-up duration was between 3.3 months to 65 months. Median survival time of resected patients except hospital death was 14.8 months. Actuarial survival at 12, 24 months was 72.9%, 26.2%. Significant better survival was associated with responder group (postoperative stage less than IIB) (P=0.029).

These results demonstrate that 1) Preoperative Cisplatin based combined chemotherapy produce high response rate, 2) High complete resection rate with acceptable mortality rate occur after preoperative chemotherapy, 3) Better survival can be anticipated if complete resection performed after major response to preoperative chemotherapy.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 536-41)

Key words : 1. Esophageal neoplasm
2. Chemo therapy

* 원자력병원 흉부외과

* Dept. of Thoracic Surgery, Korea Cancer Center Hospital

** 삼성의료원 흉부외과

** Dept. of Thoracic Surgery, Samsung Medical Center

본 논문은 제26차 년차 학술대회 및 총회에서 구연된 바 있음.

논문접수일: 95년 3월 10일 심사통과일: 95년 10월 4일

통신저자: 임수빈, (139-240) 서울시 노원구 공릉동 215-4 원자력병원 흉부외과 Tel. (02) 974-2501 (교) 2338, 2263

서 론

식도암의 치료는 근치적 절제술이 가장 좋은 치료방법이나, 장기치료성적은 아직 만족할만한 수준에 이르지 못하고 있어서 최근 근치적 절제술의 향상을 위한 선행화학요법(preoperative or neoadjuvant chemotherapy)을 기조로 복합치료(combined modality therapy)가 대두되고있다. 1976년 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)에서 처음 시행한 Cisplatin based combination chemotherapy는 반응률이 20~40%로 비교적 높은 효과적 인 방법으로 인정받고 있다^{3,4}. 선행화학요법의 국소적 종괴억제효과는 방사선치료와 비등하다는 주장도 있으며³, 부검을 이용한 연구결과 식도암은 조기 전신 미세전이(early systemic micrometastasis)를 하는 전신질환으로 조기의 전신적 치료의 중요성이 대두되고 있다.

원자력병원 흉부외과에서는 1988년 6월 부터 1994년 6월 까지 진단당시 근치적 절제가 불가능하다고 판단되어 선행화학요법후 수술을 시행한 식도암 환자 25례를 대상으로 후향적 방법을 통해 치료성적을 분석하고 환자를 추적관찰하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 환자대상

1988년 6월 부터 1994년 6월 까지 조직병리학적으로 식도암으로 확진받고 기관지내시경 또는 방사선과적 검사상 종양 또는 임파절에 의한 주위조직침범이 의심되거나 쇄골상 임파절이나 복강 임파절로의 원격전이로 인해 근치적 절제가 불가능하다고 판단되었던 25명의 환자에 대하여 선행화학요법후 수술을 시행하였고 외부병원에서 선행화학요법을 시행한 환자는 제외시켰다. 술전 임상병기는 위 내시경 검사, 위장관 조영술, 흉부 및 복부 전산화 단층촬영, 복부초음파, 전신 골주사 및 기관지 내시경 후 AJCC²⁾ 기준에 의하였다.

2. 술전 화학요법

환자들은 5-Fluorouracil(5-FU), Cisplatin(FP) 또는 Etoposide를 추가한(PEF) 약물요법중 한가지를 시행하였다. FP 약물요법은 Cisplatin(20mg/m²/day, IV, D1~5)과 5-FU(1000mg/m²/day, continuous IV, D1~5)를, PEF 약물요법은 Etoposide(100mg/m²/day, IV, D1, 3, 5)를 추가하였으며 5-FU의 용량을 800mg/m²/day로 하여 3주 간격

으로 시행하였다.

3. 수술방법

대부분의 환자는 최종화학요법후 4주 이내에 수술을 시행하였다. 상복부 절개와 우후측방 개흉술을 통한 Ivor Lewis operation을 원칙으로 하였고, 우후측방 개흉술후 상복부와 경부의 동시절개를 통한 방법은 종양의 위치가 중간 1/3 또는 상부 이면서 기관 또는 기관지와 근접해있는 경우 우후측방 개흉술을 우선 시행하여 절제가능성을 확인하고 식도 전절제술을 시행함으로써 충분한 절제연을 얻기위해서 시행하였으며, 식도열공을 통한 식도절제술은 알고있는 바와 같이 고연령, 폐기능 저하 등이 있으면서 뚜렷한 종격동 임파절의 비대 소견이 보이지 않는 경우에 사용하였다.

4. 통계처리

생존율은 Kaplan-Meier Method를 사용하여 구하였으며, 유의성 검증은 Log-Rank Test를 이용하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특성

총 25예 환자의 연령분포는 45~67세 까지 중앙값은 5세 였고, 남녀 성비는 24:1로 남자가 단연 많았다. 조직병리학 소견상 편평상피암이 24례, 선암이 1례 였으며 종양의 위치는 중간 1/3이 15례(60%)로 가장 많았고 상부 5례(20%), 하부 4례(16%), 경부식도도 1례 있었다.

술전 임상병기는 stage III가 17례(68%), stage IV가 7례(28%), stage IIA도 1례 있었다. stage IIA는 경부 식도암이 였고, stage III 환자는 모두 기관지 내시경 소견상 기관 또는 주기관지에 종양 또는 종격동임파절의 침범으로 인한 점막발적이나 결절상(mucosal hyperemia, nodularity) 또는 압박소견이 있었던 환자였으며⁴, stage IV 환자들은 복부 전산화 단층촬영상 복강임파절(celiac lymphnode) 또는 흉간임파절(common hepatic lymphnode)의 명확한 비대 소견을 보였던 4례, 경피흡인 세포진 검사(PCNA)상 쇄골상 임파절(supraclavicular lymphnode)에 종양전이가 확인된 환자 3례 였다(Table 1).

2. 술전 화학요법

진단 당시 반고형식(semisolid diet)이 가능한 환자는 선행화학요법을 시행하는 것을 원칙으로 하였고, 불가능한 환자는 esophageal prosthesis(celestine tube 1례, esophageal

Table 1. Patient characteristics

Number of patients	25
Age (median)	45~67 (53.5)
Sex (M:F)	24:1
Preop. stage	
IIA	1
III	17
IV	7
Neoadjuvant chemotherapy	
PEF	21
FP	4
Histology	
Squamous cell carcinoma	24
Adenocarcinoma	1
Location	
Cervical esophagus	1
Upper	5
Middle	15
Lower	4

stent 3례)를 삽입하여 반고형식이 가능한 상태로 시행하였다. PEF 화학요법은 21례에서 받았고, 횡수는 환자가 치료도중 자의로 중단한 6례에서 2 cycle, 3 cycle 11례, 4 cycle 이상이 4례 이었다. 나머지 4례는 FP 화학요법을 2-7 cycle 받았다. 화학요법으로 인한 합병증으로는 오심과 구토 5례, 탈모 4례, 구강염 1례, 설사 1례 등이 있었으나, 이로 인한 화학요법의 중단이나 사망은 없었다.

3. 수술방법

25례 환자중 18례에서 근치적 절제가 가능하였으며 (72%), 5례에서는 고식적 절제를, 2례에서는 시험적 개복(흉)술만을 하여 절제율(resection rate)은 92% 였다. 절제가 가능했던 23례 중 13례에서 Ivor Lewis operation을, 6례에서 식도열공을 통한 식도절제술을 시행하였으며 이중 쇄골상 임파절에 종양전이가 확인된 1례에서 경부 광정술을 동시에 시행하였다. 4례에서는 우후측방 개흉술하에 식도바리후 경부와 상복부 동시절개로 식도절제후 식도-위문합을 시행하였다. 2례에서 각각 복막전이(peritoneal seeding)와 대동맥 침범으로 술적 개복(흉)술을 시행하였다.

4. 수술결과

절제를 시행한 환자의 술후병기는 병리학적 완전관해(pathologic complete remission)와 stage 0가 각각 1례

Table 2. State of pre & postoperative stage

preoperative stage	Postoperative stage	
IIA (1)	IIA (1)	
III (17)	CR (1)	III (6)
	IIV (6)	IV (2)
	IIIB (2)	
IV (7)	0 (1)	III (2)
	IIIB (1)	IV (3)

* CR : complete remission

(4%)씩 있었으며, 이들의 술전병기는 각각 stage III, IV 이었다. 선행화학요법에 치료반응군(responder)으로 판단되는 Stage IIB이하의 환자가 stage IIA 7례(술전병기 stage IIA 1례, stage III 6례), stage IIB 3례(술전병기 stage III 2례, stage IV 1례)를 포함 총 48% (12/25) 이었고, 치료비반응군으로 분류한 stage III, IV환자가 각각 8례(술전병기 stage III 6례, stage IV 2례), 5례(술전병기 stage III 2례, stage IV 3례) 이었다. 술후병기의 향상을 보인 경우는 모두 13례 (52%) 에서 관찰되었다(Table 2).

수술후 1개월내의 사망에는 폐렴으로 인한 2례와 문합부 누출에 의한 기관지-식도 누공 1례를 포함 총 3례로 수술사망율은 12% 이었고, 수술합병증은 폐렴과 성대마비가 각각 4례, 문합부 누공, 농흉, 창상감염이 각각 3례 등 총 11례로 수술이환율은 44% 였다.

술후 보조적 치료는 화학요법을 원칙으로 하여, 12례에서 시행하였으며 resection margin positive 1례와 기관지 침범에 의한 불완전 절제 4례에 있어 방사선 치료를 시행하였다. 나머지 5례는 수술후 수행기능상태(performance)가 나빠서 시행하지 않았다.

5. 재발

11례 (50%)에서 재발이 확인 되었고 수술후 재발까지의 기간은 평균 9개월 이었다. 국소성 재발이 10례, 전신성 재발이 9례 있었으나 함께있었던 경우가 8례로 대부분이며, 국소성 재발만 있던 경우는 2례 뿐이었다.

국소성 재발부위로는 high paratracheal lymphnode 이 큰바 회귀신경 임파절에 재발한 경우가 10례, 문합부 재발이 2례 있었으며 이 경우 모두가 상위 기관주위 임파절(high paratracheal lymphnode) 전이를 동반하였다. 전신성 재발부위로는 복강 또는 쇄골상 임파절 4례, 간 3례, 뇌 2례, 늑골 1례 순이었다.

Actuarial Survival Curve

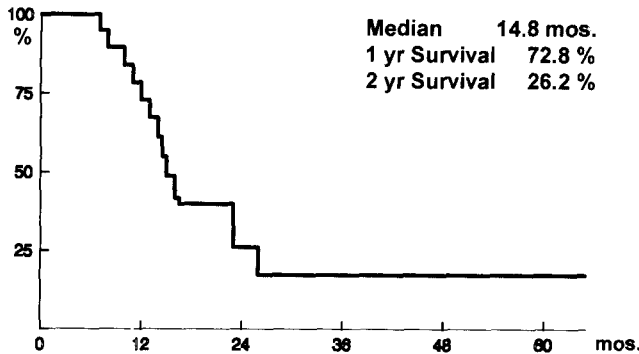


Fig. 1. Overall survival

Survival according to Stage

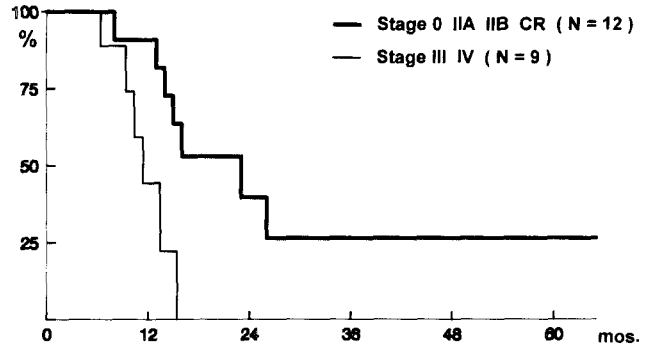


Fig. 2. Survival according to stage

6. 예후

수술사망 3례를 제외한 22례에 대해 추적조사를 시행하였으며, 생존기간은 약물치료 개시일로부터 환자가 사망하거나 추적관찰 종료기간인 1994년 6월까지를 기준으로 하여 중앙 추적관찰기간은 12개월 이었다.

중앙재발의 증거 없이 생존해있는 환자는 8례 있었으며, 사망환자 14례는 재발로 사망한 11례와 술적 개복(흉)술 후 중앙출혈로 사망한 1례를 포함 중앙과 관련된 사망은 12례 있었고 사인불명이 2례 있었다.

수술사망예와 술적 개복(흉)술만 시행한 3례를 제외한 21례를 대상으로 분석한 결과 중앙생존기간은 14.8개월 이었으며, 1년, 2년 생존율은 각각 72.9%, 26.2% 이었다 (Fig. 1). 치료 반응군과 비반응군의 중앙생존기간은 각각 17.6개월, 11.6개월로 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며, 1년, 2년 생존율은 반응군에서 90.9%, 26.2%, 비반응군에서 44.4%, 0% 이었다($p=0.029$) (Fig. 2). 수술병기에 따른 T2이하의 식도벽에 국한된 예가 T3이상의 경우보다 생존기간이 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 증가되어 있는 경향을 보였다($p=0.089$).

완전관해를 보인 1례는 15개월, stage 0는 41개월 동안 재발의 증거 없이 생존해 있으며, celestine tube 삽입수술결과 stage IIA 였던 1례는 65개월로 최장기 생존 환자이다.

고찰

식도암은 타장기의 악성종양에 비해 예후가 매우 불량하여 1980년 이전에는 절제술 또는 방사선 요법, 위 두방

법의 병용이 보편적 치료법이었으며 5년 생존율이 5%에서 13%였다. 1980년 이후 항암치료가 초기치료후의 재발 또는 원격전이를 가진 환자에서 시행되었고 반응율이 15~25%로 보고되었다.

1980년대초 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center에서는 1976년부터 1980년까지 두개의 술전 Cisplatin을 기초로한 화학요법의 pilot study를 시행하였다. 첫번째 연구에서 34명의 환자에 대해 Cisplatin과 Bleomycin을 1회 시행후 수술을 하여 객관적 반응율은 16%, 절제율은 76%였으며, 수술사망과 합병증의 증가는 없었으나 생존분포곡선은 선행 방사선요법만을 시행한 경우와 비슷하였다. 중앙생존기간은 10개월 이었고 6%의 환자만이 5년이상 생존하였다⁵⁾. 두번째 연구에서는 더 효과적인 약제인 Cisplatin, Vindesine, Bleomycin을 사용하였고 반응율은 53% 이었고 절제율은 82%로 첫번째 연구와 비슷하였다. 중앙생존기간(16개월)과 장기생존기간(6년 생존율 15%)은 증가를 보였다¹⁾. 다른 연구자들⁶⁻⁸⁾은 술전(선행) 화학요법(neoadjuvant chemotherapy)에 대하여 조사평가하여 선행 화학요법은 대부분 잘 견뎠으며 수술전후 합병증의 증가를 동반하지는 않았다고 보고하였다. 선행 화학요법의 반응율은 Kelsen, Carey, Ajani 등^{3, 6-8)}이 49~63%로 보고하고 있으며 본 저자들도 치료 반응군으로 분류한 예가 48%로 비슷한 결과를 얻었다.

선행 화학요법의 이론적 근거는 다음의 고찰에 근거한다⁹⁾.

1. 부검을 통한 연구에서 식도암 환자에 있어 높은 원격전이율을 보인다.
2. 절제를 시행한 환자에서 흔히 국소재발을 감소시키는 국소적 중앙 억제효과를 보이지만 수술후 짧은기간내에

전신적 원격전이로 사망한다.

3. 방사선치료나 1제 화학요법을 사용한 연구에서는 생존기간의 연장을 보이지 않는다.
4. Cisplatin을 기조로한 복합 약물요법(combined chemotherapeutic regimen)은 식도의 편평상피암에서 반응율이 50%까지도 보고되고 있는¹⁰⁾ 효과적인 방법이다.
5. 선행 화학요법은 종양의 크기를 감소시켜 수술이 불가능한 환자를 가능케 할 수 있다.
6. 조기 전신치료는 원격 미세전이를 치료할수 있으며 종양의 크기가 작을수록 더 효과적이다(5cm 이하의 잠복 원격전이율 -35%, 5cm 이상의 잠복 원격전이율 -75%).

선행 화학요법의 잇점으로는 종양 및 주위조직의 적절한 혈액공급이 유지되는 상태이므로 항암제의 충분한 침투를 기대할수 있으며, 치료하는 기간에 발생한 약제내성 종양세포 표현형(drug-resistant tumor cell phenotype)을 수술적 절제를 통해 제거할 수 있다는 점과, 또한 선행 화학요법후 절제를 시행함으로써 화학요법에 대한 반응정도의 정확한 평가가 가능하다는 것이다.

선행 화학 또는 방사선요법후의 수술에서의 문제점으로 는 약제에 대한 독성, 절제 당시의 환자의 전신상태 저하, 수술사망율, 국소 또는 전신성 재발 및 중도 치료포기나 수술포기 등이있다.

대부분의 연구에 있어 저자들은 절제가능한 환자를 대상으로 하였고, Leichman 등¹⁰⁾은 Cisplatin을 기조로한 FP 화학요법과 방사선요법의 병용 예에서 47%의 반응율과 24개월의 중앙생존기간을 보고하였으며 PEF 화학요법을 이용한 Ajani⁹⁾는 49%, 23개월, FP 화학요법을 이용한 Kies, Carey 등^{7, 11)}은 각각 42%와 17.8개월, 63%와 20.4개월을 보고한 바 있고, 본 저자들은 절제가 불가능한 환자에서 치료반응군으로 분류한 48%에서 17.6개월의 중앙생존기간을 얻어 앞선 저자들의 경우 대부분 절제가능한 환자가 대상인것을 감안하면 비교적 긍정적 수준이었다. 선행 화학요법후의 수술의 위험도에 대해서는 몇몇 저자들의 연구에서 수술사망율이 2~13.5%로 비교적 높지 않았으며 Kelsen 등³⁾의 경우 선행 방사선요법의 경우 수술사망율이 증가하는 경향을 보였다. Gill 등¹²⁾은 42%에서 재발을 보고하여 그중 80%가 원격전이 소견을 보였고 Hoff 등⁹⁾도 50% 중 59%를 보고하고 있으며 본 예의 경우 50%에서 재발이 되었고 대부분이 종격동 임파절과 원격성 전이가 동시에 있었다.

몇몇 연구에서 생존기간을 연장하는 인자로 Gill 등¹²⁾은 편평상피암, 내시경상 완전관해, 종양크기가 5cm 미만인 경우로, Hilgenberg 등⁷⁾은 선행 화학 요법에 완전관해를

보인 경우, 식도벽에 국한된 경우, 절제된 조직에서 현미경적 잔류종양이 없는 경우 등으로 분석하였다. 본 저자들의 경우는 치료반응군에서 생존기간의 증가를 보였으며 이외에 선행 화학요법의 약제구성, 수술방법, 술후 보강치료방법 등에 있어서는 생존기간에 영향을 미치는 인자는 없었으나 식도벽 침윤 정도에 있어서는 식도벽에 국한된 종양의 경우에 있어 통계학적 유의성은 없었으나 증가하는 경향을 보였다.

결 론

1988년 6월 부터 1994년 6월 까지 원자력병원 흉부외과에 내원하여 국소 또는 전신 진행성 병변으로 수술이 불가능한 식도암으로 진단받고 선행 화학요법을 시행후 수술을 시행한 25례를 대상으로 후향적 방법으로 추적관찰 및 임상고찰을 하여 다음과 같은 결론을 얻을수 있었다.

첫째, 고식적 치료만을 시행한 진행성 식도암 환자의 중앙생존기간이 3.5내지 5개월인 것을 감안하면 선행 화학요법후 수술을 시행하는 것은 life quality의 향상은 물론 생존기간을 연장시킬 수 있었다고 생각된다. 약물치료의 반응정도는 48%로 높았으며 제한된 만큼의 생존율의 증가도 있었다. 특히 Stage IIB이하 또는 식도벽내에 국한된 병소를 가졌던 치료 반응군에서는 수술절제후 중앙생존기간이 유의하게 증가되어 있었다(p=0.029).

둘째, 안정성 측면에서 수술 유병율 44%, 사망율 12%는 1993년 저자들이 보고한 식도암환자 262례에 대한 임상적 고찰⁵⁾에서 나타난 수술사망율 4.4% 보다는 상당히 높지만 일반적으로 긍정적 수준이었다.

셋째, 진단 당시 수술가능한 식도암 환자에있어서도 선행 화학요법을 기조로한 복합치료(combined modality therapy)에 대해 전향적 무작위 연구(prospective randomized study)가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Coonley C, Bains M, Kelsen DP, et al. *Cisplatin-Bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma: A final report.* Cancer 1984; 54: 2351-5
2. Kelsen DP, Coonley C, Hilaris B, et al. *Cisplatin, vindesine and bleomycin chemotherapy of local-regional and advanced esophageal carcinoma.* Am J Med 1983; 75: 645-52
3. Kelsen DP, Minsky B, Smith M, et al. *Preoperative therapy for esophageal cancer: A randomized comparison chemotherapy versus radiation therapy.* J Clin Oncol 1990; 8: 1352-61
4. 김봉석, 김서운, 이영현 등. 식도암 환자의 수술전 평가에서 기

- 관지내시경의 역할. 대한내과학회지 1994;46:521-7
5. 심영목, 조재일, 김효윤, 박승준. 식도암치료의 임상적 고찰. 제 25차 흉부외과학회 초록집 p55
 6. Carey RW, Hilgenberg AD, Wilkins EW, et al. *Preoperative chemotherapy followed by surgery with possible postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: Evaluation of the chemotherapy component.* J Clin Oncol 1986; 4:697-701
 7. Hilgenberg AD, Carey RW, Wilkins EW, et al. *Preoperative chemotherapy, surgical resection, and selective postoperative therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus.* Ann Thorac Surg 1988;45:357-63
 8. Ajani JA, Rith JA, Ryan B, et al. *Evaluation of pre- and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction.* J Clin Oncol 1990; 8:1231-8
 9. Hoff SJ, Stewart JR, Sawyer J, et al. *Preliminary results with neoadjuvant therapy for esophageal carcinoma.* Ann Thorac Surg 1993;56:282-7
 10. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, et al. *Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: A potentially curative approach.* J Clin Oncol 1984; 2:75-9
 11. Kies MS, Rosen ST, Tsang TK, et al. *Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer.* Cancer 1987;60:2156-60
 12. Gill PG, Denham JW, Jamieson GG, et al. *Patients of treatment failure and prognostic factors associated with the treatment of esophageal carcinoma with chemotherapy and radiotherapy either as sole treatment or followed by surgery.* J Clin Oncol 1992;10:1037-43