



# 식도암의 화학방사선요법

박무인

고신대학교 의과대학 내과학교실

## Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer

Moo In Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Esophageal cancer is a highly lethal malignancy. Squamous cell cancer (SCC) and adenocarcinoma are two major histologic types of esophageal cancer. The therapeutic approaches for both histologic types tend to be similar. Endoscopic therapy is considered in patients with Tis and T1a, and surgery alone is recommended in patients with T1N0 esophageal SCC or adenocarcinoma. Definitive chemoradiotherapy is a reasonable option for patients unable to withstand surgery. Esophagectomy is considered as the initial treatment for patients with clinical T2N0 esophageal SCC and those with adenocarcinoma with low lymph node metastasis risk. Combined modality therapy is recommended for patients with T3N0, T4aN0, and clinically node-positive thoracic esophageal cancer, regardless of histology. Definitive concurrent chemoradiotherapy is the most appropriate treatment approach for patients with esophageal SCC who are not surgical candidates. Definitive concurrent chemoradiotherapy is also considered for esophageal SCC patients who are potential surgical candidates with an endoscopically documented complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy. For chemoradiotherapy non-responders, surgery is recommended for those who remain operable after chemoradiotherapy. Esophagectomy is also recommended for patients with esophageal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. Definitive concurrent chemoradiotherapy is preferred over surgery in patients with cervical esophageal cancer because its survival rate is similar to that of surgery and major morbidity can be avoided. Concurrent chemoradiotherapy rather than radiation therapy alone is recommended for patients who can tolerate this approach for non-metastatic, inoperable, or unresectable esophageal SCC or adenocarcinoma. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2019;19:161-168**)

**Key Words:** Chemoradiotherapy; Drug therapy; Esophageal neoplasms; Therapeutics

### 서론

식도암은 대단히 예후가 불량한 암으로, 미국에서 매년 17,750명이 식도암으로 진단되고 16,080명이 사망한다.<sup>1</sup> 우리나라에서는 2016년 한 해 동안 남자 2,245명, 여자 254명에서 식도암이 발생하였다.<sup>2</sup> 식도암은 편평세포암종(squamous cell carcinoma)과 샘암종(adenocarcinoma)이 90% 이상을 차지하며, 과거에는 세계적으로 편평세포암종이 가장 흔한 식도암의 조직형이었으나 미국을 비롯한 서구에서는 샘암종의 발병률 및 유병률의 증가, 편평세포암종 발병률의 경미한 감소로 인하여 샘암종의 비중이 더 높은 반면, 우리나라와 일본을 비롯한 아시아에서는 여전히 편평세포암종이 주된 병리 소견이다.<sup>3</sup>

지금까지의 대부분의 임상 연구가 두 조직형의 구분 없이 이루어

어져 왔으나 최근의 여러 연구의 결과들은 병태생리, 역학, 암의 생물학과 예후가 다르다는 증거를 제시하고 있다. 이러한 차이를 근거로 하여 2017년도에 발표된 American Joint Committee on Cancer (AJCC) Union for International Cancer Control (UICC)의 cancer staging manual에 의하면 두 조직형의 TNM 분류법이 다르며, 편평세포암종에서는 종양의 위치도 병기 설정에 포함되어 있다. 그렇지만 조직형의 차이에 따른 치료 접근을 다르게 할지에 대한 근거는 거의 없는 실정이며, 병기에 따라서 치료 방법을 정하게 된다. 두 조직형에서 치료의 초기에 접근법은 비슷하나 화학방사선요법(chemoradiotherapy) 후 완전 관해율은 편평세포암종이 샘암종보다 더 높으며, 편평세포암종에서는 화학방사선요법 후 내시경 소견으로 완전 관해가 되었다면 수술하지 않고 경과를 관찰할 수도 있으나, 샘암종에서는 수술을 시행하여야 한다. 편평세포암종이 샘암종에 비하여 10년 정도 일찍 발생하는 경향이 있으나 동반 질환과 종양 위치 등의 이유로 수술 전후 사망률은 더 높다.<sup>4,5</sup>

식도암의 병기는 치료 방법의 측면에서는 크게 조기 병기 식

Received: August 2, 2019 Revised: August 19, 2019 Accepted: August 19, 2019

Corresponding author: Moo In Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

Tel: +82-51-990-6719, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: mipark@ns.kosinmed.or.kr

Copyright © 2019 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

도암, 절제 가능한 국소 진행 식도암, 절제 불가능한 국소 진행 식도암과 전이성 식도암으로 나눌 수 있다. 본고에서는 각 병기 별로 화학방사선요법의 역할과 효과를 중심으로 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1. 조기 병기 식도암

#### 1) 조기 병기 식도암의 정의

조기 병기 식도암은 조기 식도암(early esophageal cancer)과 표재성 식도암(superficial esophageal cancer)을 포함하는 개념으로 생각할 수 있다. 조기 식도암은 절제 후 조직병리 소견에서 암세포가 점막 또는 점막하층에 국한되어 있으면서 림프절 전이가 없는 경우로 정의하며, 림프절 전이에 관계 없이 조직병리 소견에서 점막 또는 점막하층에 국한된 경우를 표재성 식도암으로 정의한다. AJCC UICC 8판 병기 분류기준에 따르면 stage 0 (TisN0M0)와 stage 1 (T1N0M0)은 조기 식도암에 해당된다.<sup>6</sup> 점막하층에 국한되어 있어도 림프절 전이가 있으면 T1N1M0은 stage IIB, T1N2M0은 stage IIIA로 분류된다.

#### 2) 화학방사선요법

식도의 조기 편평세포암종에서 방사선 단독 또는 화학방사선요법의 역할은 내시경 절제술 시행 후 잔존 병소가 있거나 M3 이상 침범한 경우에 시행하는 보조 치료와 내시경 절제술 또는 수술 절제술이 불가능한 환자에서 시행되는 근치 치료로 나눌 수 있다.

##### (1) 보조치료

조기 편평세포암종 식도암으로 내시경 점막 절제술을 시행한 후 조직병리 소견에서 잔여 병변이 남은 30예를 대상으로 화학방사선요법 혹은 방사선 치료 후 관찰한 후향적 연구에서 2년, 3년, 5년 생존율은 각각 91%, 82%, 51%였으며, 5년 내 국소 재발률은 점막암에서는 9%인 반면, 점막하층암에서는 53%로 점막하층암에서 유의하게 높았다. 이러한 결과는 조기 편평세포암종 식도암 환자에서 내시경 점막 절제술 후 잔여 병변이 남아 있는 경우 보조적인 화학방사선요법이 국소 재발을 방지하는 데 유용함을 시사한다.<sup>7</sup>

##### (2) 근치 치료

내시경 점막 절제술을 시행하기 어려운 표재성 식도암은 원칙적으로 수술을 시행한다. 이러한 경우 5년 생존율은 40~80% 정도이다.<sup>8-12</sup> 이런 환자에서 방사선 치료의 효과도 수술과 거의 비슷하다고 보고된 바 있다.<sup>13-16</sup> 표재성 편평세포암종 식도암 환자 21명에서 근치 치료로서 방사선 치료를 시행한 후향적 연구에서 5년 생존율은 39%였는데, 환자 21명 중 8명은 수술을

거부하였고, 13명은 고령, 심한 폐기능 장애, 심근경색, 간경변증 등의 동반 질환으로 수술이 불가능한 경우였다.<sup>13</sup> 일본에서 이루어진 다기관 연구에서 1981년부터 1990년 사이에 근치 목적으로 방사선 치료를 받은 105명의 표재성 편평세포암종 식도암 환자의 5년 생존율도 38.7%였다.<sup>17</sup> 하지만 2007년에 발표된 일본의 연구에서 근치 목적으로 방사선 치료를 받은 34명의 표재성 편평세포암종 식도암 환자의 5년 생존율은 50.4%, 5년 질병 특이 생존율은 91.2%, 무국소 진행 생존율(local-progression-free survival rate)은 81.1%였다.<sup>18</sup> 또 다른 일본의 후향적 다기관 연구에서도 근치적 목적으로 방사선 치료를 시행한 147명의 표재성 편평세포암종 식도암 환자의 2년, 3년, 5년 생존율은 91%, 82%, 51%였으며, 점막암과 점막하층암의 5년 질병 특이 생존율(cause-specific survival rate)은 각각 81%, 64%였다.<sup>16</sup> 표재성 편평세포암종 식도암 환자에서 방사선 치료와 5-fluorouracil (5-FU)과 cisplatin 항암 치료를 시행한 연구에서는 1년, 3년 생존율이 각각 100%, 83%였다.<sup>14</sup> 104명의 표재성 편평세포암종 식도암 환자에서 방사선 치료 단독 요법 혹은 화학방사선요법을 시행하여 추적 관찰한 결과 점막암의 경우 1년, 2년, 3년 생존율은 각각 95%, 90%, 90%였고, 점막하층암의 1년, 2년, 3년 생존율은 각각 90%, 81%, 70%였다. 화학방사선요법을 받은 군의 생존율이 방사선 치료 단독 요법군보다 더 높았으나 통계적인 유의성은 없었다.<sup>19</sup>

2005년에 발표된 전향적, 무작위 비교 연구에서는 80명의 표재성 편평세포암종 식도암 환자를 무작위로 식도 절제술군과 화학방사선요법군으로 나누어 관찰하였다.<sup>20</sup> 중간 관찰 기간은 16.9개월이었으며, 44명은 표준 식도 절제술을, 36명은 화학방사선요법을 받았다. 수술 사망률은 6.8%였고, 수술 후 합병증은 38.6%에서 발생하였다. 양 군 간에 생존율의 유의한 차이는 없었다. 근치 목적으로 화학방사선요법을 받은 stage 1 편평세포암종 식도암 환자 54명과 식도 절제술을 받은 116명의 치료 성적을 비교한 후향적 연구에서 1년, 3년 생존율은 화학방사선요법군에서 98.1%, 88.7%, 식도 절제술군에서 97.4%, 85.5%로 양 군 간에 유의한 차이는 없었다.<sup>21</sup> 따라서 환자의 전신 상태 및 심폐 기능이 수술에 부적합하면서 내시경 절제술의 적응이 되지 않는 조기 식도암인 경우에는 방사선 치료 또는 화학방사선요법을 1차 치료로 시도해볼 수 있겠다.

##### (3) 화학방사선요법의 역할

화학방사선요법 혹은 방사선 치료는 표재성 식도암의 치료의 대안이 될 수 있다. 그렇지만 지금까지의 연구는 제한적이어서 화학방사선요법이 표준 치료로 완전히 확립되었다고 말하기는 어렵다.

## 2. 절제 가능한 국소 진행 식도암

AJCC UICC 8판 병기 분류기준에 의하여 stage II와 III에 해당되면 국소 진행 식도암이라고 할 수 있고, 이에 대한 치료는 지난 15년 동안 많이 발전해왔다. 국소 진행 식도암에서 국소 치료 단독으로는 치료 반응률이 다소 낮아서 전신 요법과 국소 요법을 병합하여 원격 미세 전이의 치료와 국소 방사선 요법의 효과를 올리는 동시성 화학방사선요법을 주로 시행하고 있다. 주로 흉부 식도암을 위주로 정리하고 경부 식도암의 치료에 대해서도 간단히 언급하고자 한다.

### 1) 흉부 식도암

#### (1) 임상병기 T3, T4 혹은 림프절 침범암

수술 단독 요법으로 치료한 4,627명의 식도암의 5년 생존율은 상당히 낮아서 T1N0 병기를 제외하면 50% 미만이고, 림프절에 전이된 암은 15%였다.<sup>22</sup> 2006년 중국에서 이루어진 연구에 의하면 269명의 편평세포암종 식도암 환자에서 적은 양의 방사선을 병변에 선택적으로 투여하여 독성을 감소시키기 위하여 개발된 3차원적 적합 방사선 치료(three-dimensional conformal radiation therapy)를 이용하여 69 Gy의 방사선으로 치료한 군과 수술한 군으로 나누어 비교한 결과 3년, 5년 생존율은 각각 56%, 35%와 62%, 37%로 유의한 차이가 없었다.<sup>23</sup> 수술 혹은 방사선 단독 치료에 비하여 수술, 방사선, 화학 요법을 복합하는 치료법이 치료에 의한 독성이 증가하는 단점이 있지만 치료 효과는 더 우수하다고 최근의 메타분석에서 발표되었다.<sup>24</sup> 술 전 화학방사선요법이 수술 단독 요법에 비하여 죽음에 대한 위험비(hazard ratio for death)가 0.75 (95% CI 0.67~0.85)였다.<sup>24</sup>

복합 치료와 단독 치료를 비교한 연구들과 복합 치료의 방법에 대한 연구들을 정리해보면 화학방사선요법이 방사선 치료 단독 요법에 비하여 생존율을 유의하게 향상시켰다.<sup>24-27</sup> 1992년에 발표된 연구에서는 동시성 화학방사선요법군(50 Gy, 5-FU+cisplatin)과 방사선 치료 단독 요법군(64 Gy)으로 나누어 진행하던 중 생존율의 차이가 현저하여 연구가 조기 종료되었는데, 양 군에서의 5년 생존율이 각각 27%와 0%였다.<sup>25</sup>

2018년 중국에서 이루어진 연구에서 451명의 절제 가능한 흉부 편평세포암종 식도암 환자를 술 전 화학방사선요법군(동시성 혹은 순차성)과 수술 단독 요법군으로 무작위 배정하여 비교하였는데, 완전 절제율(R0 resection rate), 총 중간 생존 기간, 총 3년 생존율이 각각 98%와 91%, 100개월과 66.5개월, 69%와 59%로 술 전 화학방사선요법군이 유의하게 더 나은 성적을 보였다.<sup>28</sup> 여러 메타분석에서도 술 전 화학방사선요법 후 수술 요법이 수술 단독 요법에 비하여 더 나은 치료 성적을 보였다.<sup>24,29,30</sup> 반면, 화학 요법, 방사선 치료, 수술 등의 복합 치료

를 순서대로 진행하는 화학방사선요법(sequential chemoradiotherapy)은 수술 단독 요법에 비하여 생존율의 향상이 없었다.<sup>31-33</sup>

술 전 동시성 화학방사선요법 후 치료 반응 정도에 따라서 수술은 하나의 선택 사항이 될 수 있다. 식도 샘암종은 치료 반응 여부에 상관 없이 수술을 시행하며, 편평세포암종은 내시경적으로 완전 관해가 오지 않은 경우에는 수술을 시행한다. 편평세포암종 식도암에서 술 전 동시성 화학방사선요법 후 완전 관해를 보이는 경우 수술을 반드시 시행하여야 하는가에 대해서는 아직도 논란이 있다. 172명의 식도 편평세포암종 환자에서 유도항암요법(5-FU+leucovorin+etoposide+cisplatin)과 동시성 화학방사선요법(cisplatin+etoposide, 40 Gy) 후 수술을 시행한 군과 유도항암요법과 동시성 화학방사선요법 후 추가 방사선요법(20 Gy)을 시행한 군으로 무작위 배정하여 비교하여 본 결과 치료와 관련된 사망률이 각각 12.8%와 3.5%로, 수술을 시행한 군에서 유의하게 더 높았다.<sup>34</sup> 2년 국소 무진행 생존율은 64%와 41%로서 수술군에서 유의하게 더 높았으나 3년, 5년, 10년 총 생존율은 각각 31%와 24%, 28%와 17%, 19%와 12%로 유의한 차이는 없었다.<sup>35</sup> 최근의 Cochrane 분석에서도 추가로 식도 절제술을 시행하더라도 생존율의 유의한 향상을 기대할 수 없으며, 국소 재발은 줄일 수 있으나 오히려 치료와 연관된 사망률을 증가시킨다고 보고하였다.<sup>36</sup> 술 전 화학방사선요법이 술 전 화학 치료에 비하여 총 생존율을 유의하게 향상시킨다는 세 가지의 무작위 비교 연구들이 있었는데, 세 연구 모두 식도 샘암종을 대상으로 하였다.<sup>37-39</sup> 치료 결과는 술 전 화학방사선요법 후 5주에서 7주 이내에 수술할 때 예후가 가장 좋을 것으로 예상되며, 4주 이내에 수술하면 술 후 합병증이 발생할 위험이 있으며, 7주 이후에 수술하면 암의 원격 전이가 발생할 위험이 증가할 수 있다.<sup>40</sup>

#### (2) 임상병기 T2N0 식도암

T2N0 식도암의 표준 치료 방법은 여전히 확립되지 않고 있다. 2019년에 개정된 National Comprehensive Cancer Network Guideline (NCCN) 가이드라인에 따르면 식도 편평세포암종과 샘암종 모두 분화형이면서 크기가 2 cm 미만이면 우선 절제를 권고하고 있다.<sup>41</sup>

#### (3) 술 후 보조 요법

술 전 보조 요법을 받지 않은 상태로 수술을 시행한 식도암 환자에서 술 후 보조 요법은 환자의 예후를 향상시킬 수 있다. 술 후 보조 요법으로 화학방사선요법이 화학 요법보다 더 효과적일지에 대한 무작위 비교 연구는 아직 없는 실정이다. 또한 술 전 화학방사선요법 후 식도암이 남아 있거나 광범위한 림프절 전이가 남아 있는 경우의 치료 방향에 대한 표준 지침은 아직 없다. 최근의 후향적 연구들에 의하면 술 전 화학방사선요법

후 잔여 병변의 유무와 상관 없이 술 후 화학 요법을 시행하면 생존율을 향상시킬 수 있었다.<sup>42,43</sup> 하지만 아직은 근거가 미약하여 환자별로 임상적 상황에 따라서 술 후 화학 요법의 시행 여부를 결정하여야겠다.

## 2) 경부 식도암

경부 식도 편평세포암종의 치료는 수술적 치료와 완결 동시성 화학방사선요법(definitive concurrent chemoradiotherapy)이 있다. 만약 수술하게 되면 인두, 후두, 갑상선, 상부식도까지 광범위하게 절제술을 하게 되어 술 후 합병증이 발생할 가능성이 높다. 수술과 완결 동시성 화학방사선요법을 비교한 연구들에서 생존율은 양 군에서 비슷하며 완결 동시성 화학방사선요법군에서 치료와 관련된 합병증의 발생률이 더 낮았다.<sup>44-46</sup> 2019년 NCCN 가이드라인에서도 완결 동시성 화학방사선요법을 권고하고 있다.<sup>41</sup>

## 3. 절제 불가능한 국소 진행 식도암과 전이성 식도암

AJCC UICC 8판 병기 분류기준 stage IV에 해당되는 절제 불가능한 국소 진행 식도암과 전이성 식도암에 대한 치료는 만족스럽지 못하나 일부 환자에서는 여러 가지 치료에 의하여 생존율의 향상을 기대할 수 있다. 치료의 목표는 삶의 질 향상에 있으며 삼킴 곤란의 해소, 통증 완화, 출혈의 예방 등을 위하여 여러 가지 고식적인 치료법을 행하게 된다. 고식적인 치료법 중 방사선 치료 혹은 화학방사선요법의 역할에 관하여 기술하고자 한다.

### 1) 절제 불가능한 국소 진행 식도암

절제 불가능한 국소 진행 식도암에서 전신 상태가 화학방사선요법을 견딜 수 있으면 동시성 화학방사선요법이 표준 요법이다. 최적의 약제나 용량, 투여 일정 등은 정해진 바 없으나 샘암종과 편평세포암종 식도암에서 투여하는 항암제는 거의 동일하다.

#### (1) 화학방사선요법

211명의 절제 불가능한 식도 편평세포암종 환자에서 동시성 화학방사선요법과 방사선 치료 단독을 비교한 연구에서 중간 생존 기간이 각각 9.6개월(95% CI 8~13.5), 7.9개월(95% CI 7.3~9.4)로서 차이가 크지는 않았지만 동시성 화학방사선요법군이 유의하게 생존율이 증가되었다.<sup>47</sup> 아쉽게도 다른 연구에서는 이러한 차이가 관찰되지 않았지만<sup>48</sup> 화학 요법, 방사선 용량 등의 제한점을 고려해볼 때 전신 상태가 치료를 견딜 정도이면 동시성 화학방사선요법을 시도해볼 수 있겠다.<sup>41</sup>

증상 완화 측면에서 화학방사선요법은 절제 불가능한 식도암 환자의 삼킴 곤란을 개선시킬 수 있다.<sup>49-51</sup> 120명의 절제 불가능한 식도 편평세포암종 환자에서 동시성 화학방사선요법을 시행한 후 88%에서 삼킴 곤란이 호전되었고, 그 효과는 대부분의

환자에서 사망 시점까지 지속되었다.<sup>49</sup>

방사선 치료의 합병증으로는 기관식도 누공(tracheoesophageal fistula)과 식도 협착이 발생할 수 있다. 방사선 치료 혹은 화학방사선요법 중 기관식도 누공은 드물게 발생하는데, 일본 연구에 의하면 6%에서 발생하였고 화학방사선요법 종료 후 누공이 발생되었던 환자의 70%에서 자발적으로 누공이 폐쇄되었다.<sup>52</sup> 또한 식도 스텐트 삽입이 누공의 발생을 증가시킬 수 있다. 국내 연구에 의하면 식도 스텐트를 삽입한 208명의 환자 중 18명에서 기관식도 누공이 발생하였는데, 이 중 17명이 이전에 방사선 치료를 받았다.<sup>53</sup> 기관식도 누공이 발생할 위험성은 스텐트 삽입 후 방사선 치료를 받은 환자군에서 방사선 치료 후 스텐트를 삽입한 군에 비하여 더 높았다. 방사선 치료 후 식도 협착은 양성 혹은 악성 협착으로 나타나는데 한 연구에 의하면 방사선 치료 후 약 60%에서 식도 협착이 발생하였고 양성과 악성 협착의 빈도는 비슷하였다.<sup>54</sup> 양성 협착을 보였던 환자의 대부분에서 확장술에 반응을 보였고, 1년 생존율이 88%였던 것에 반하여 악성 협착 환자군의 1년 생존율은 19%에 불과하였다.

국소 진행 식도암으로 인한 기관식도 누공에 대하여 방사선 치료 혹은 화학방사선요법은 천공의 위험도가 높아서 일반적으로 금기이다.<sup>55</sup> 그렇지만 방사선 치료력이 없는 누공을 동반한 T4 병변은 비교적 안전하게 화학방사선요법을 시행할 수 있고 일부에서는 누공이 막히며 생존 기간 연장도 기대할 수 있다.<sup>56,57</sup>

### (2) 화학방사선요법 후 수술

고식적인 화학방사선요법 후 수술은 일반적으로 시행되지 않는다. 진단 당시에 절제 불가능한 국소 진행 식도암 환자의 일부에서 화학방사선요법 후 절제 가능한 상태로 호전되기도 하여 이런 환자에서 수술을 시도해볼 수 있다.<sup>58</sup> 하지만 호전을 보이는 경우라도 신중하게 임상적으로 여러 가지 인자들을 고려하여 수술 여부를 결정하여야 한다.

### 2) 전이성 식도암

2019년에 개정된 NCCN 가이드라인에 의하면 절제 불가능한 stage IV 진행성 식도 편평세포암종 환자 중 일상 생활 능력(Eastern Cooperative Oncology Group)이 2 이하인 경우 화학 요법 또는 대증적 요법(best supportive care)을, 3 이상인 경우는 대증적 요법을 추천하고 있다.<sup>41</sup> 이전의 한 연구에 의하면 화학 요법과 방사선 치료가 대증적 요법에 비하여 생존의 이득이 없었다.<sup>59</sup> 본 저자의 후향적 연구에 의하면 67명의 전이성 식도암 환자에서 고식적인 치료를 한 군(n=30)과 대증적 요법군(n=37)에서 중앙 생존 기간은 각각 9.8개월, 4.5개월로 고식적 치료군에서 유의하게 더 길었다.<sup>60</sup> 고식적 치료군 중 방사선 치료군, 화학 요법군, 순차적 화학방사선요법군, 동시성 화학방사선요법군에서 생존율의 유의한 차이는 없었다.

## 결 론

2019년에 개정된 NCCN 가이드라인에서 제시한 권고안 중 비경부 식도 편평세포암종의 치료법을 AJCC UICC 8판 병기 분류기준에 따라 정리하여 제시한다(Table 1). 조기 병기 식도암의 치료 방법에는 내시경 절제술, 식도 절제술, 근치 또는 보조 화학방사선요법 있으며, 이 중 식도 절제술이 표준 치료로 인정받고 있다. 그러나 식도 절제술의 경우 수술과 관련한 사망 및 합병증의 위험이 여전히 높다는 단점이 있다. 화학방사선요법은 조기 병기 식도암에서 내시경 치료 후 잔여 병변에 대한 보조 치료로 사용될 수 있으며 수술을 거부하거나, 전신 상태가 안 좋거나, 심폐 기능의 저하, 간경변증, 식도 정맥류, 심한 경추 질환을 앓는 환자 등에서 근치 치료로서 식도 절제술의 대안이 될 수 있다.

절제 가능한 국소 진행 식도암에 대한 최적의 치료 방법은 아직 확립되어 있지 않다. 임상병기가 T3N0, T4aN0이거나 림프절 침범이 의심되는 흉부 식도암에서 조직형과 상관 없이 수술 단독 치료보다는 술 전 동시성 화학방사선요법 후 수술이 권장된다. 항암제의 종류와 투여 일정 등은 아직 확립되어 있지 않으나 5-FU, cisplatin, carboplatin, paclitaxel 등을 조합하

여 투여한다. 수술을 시행하기 힘든 조건의 환자에서는 완결 동시성 화학방사선요법이 대안이 될 수 있다. 수술이 가능한 환자라도 술 전 동시성 화학방사선요법에서 내시경 소견으로 완전 관해를 보이는 식도 편평세포암종은 완결 동시성 화학방사선요법으로서 치료를 종결할 수 있다. 식도 샘암종은 비수술적 치료에 대한 연구가 부족하고 화학방사선요법 후 완전 관해를 보이는 경우가 드물어서 수술을 시행하도록 권고하고 있다. 임상병기 T2N0에서 술 전 동시성 화학방사선요법의 효용성은 명확하지 않으며 샘암종과 편평세포암종 모두 우선 수술이 선호된다. 경부 식도암에서는 수술과 관련되어 발생할 수 있는 합병증을 고려하여 완결 동시성 화학방사선요법을 고려한다.

절제 불가능한 국소 진행 식도암에서는 전신 상태가 화학방사선요법을 견딜 수 있으면 동시성 화학방사선요법을 권장한다. 최적의 약제나 용량, 투여 일정 등은 정해진 바가 없으나 식도 샘암종과 편평세포암종에서 투여하는 항암제는 거의 동일하다. 전이성 식도암에서는 환자의 전신 상태에 따라서 대증 요법이나 화학 요법을 선택한다.

지금까지 식도암의 치료에 있어서 병기별로 화학방사선요법의 역할에 관하여 정리하였다. 항암제의 종류와 투여 일정, 방사선의 조사량과 조사 간격, 일정 등은 아직 명확히 확립되어


**Table 1.** Treatment of Non-cervical Esophageal Squamous Cell Carcinoma According to TNM Staging

Stage	General conditions	Primary tumor classification	Primary treatment options		
Clinical stage I~III	Medically fit for surgery	pTis	ET or esophagectomy		
		pT1a	ET or esophagectomy		
		pT1b, N0	Esophagectomy		
		cT1b-cT2, N0	Esophagectomy		
		cT1b-cT2, N+ cT3-cT4a, any N	Preoperative chemoradiation or definitive chemoradiation		
		cT4b	Definitive chemoradiation Consider chemotherapy alone in the setting of invasion of trachea, great vessels, or heart		
	Non-surgical candidates	pTis	ER or ablation or ER+ablation		
		pT1a	ER or ER+ablation		
		pT1b, N0	ER or ER+ablation		
		cT1b-T4a, N0-N+ cT4b (unresectable)	Definitive chemoradiation or palliative radiotherapy or palliative/best supportive care		
		Unresectable locally advanced, locally recurrent, or metastatic disease	Karnofsky performance scale ≥60% or ECOG ≤2	Perform PD-L1 testing	Systemic therapy or palliative/best supportive care
			Karnofsky performance scale <60% or ECOG ≥3		Palliative/best supportive care

ET, endoscopic therapies; ER, endoscopic resection; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1, programmed death-ligand 1. Modified from the NCCN clinical practice guidelines in oncology.<sup>41</sup>

있지 않다. 환자의 예후를 향상시키기 위하여 향후 식도암의 치료에 있어서 화학방사선요법의 방법과 용량, 간격 등에 대한 대규모 연구들이 진행되어야 한다고 생각한다.

## ORCID

Moo In Park  <https://orcid.org/0000-0003-2071-6957>

## REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
2. Korean Statistical Information Service (KOSIS). Cancer registration statistics [Internet]. Daejeon: Korean Statistical Information Service (KOSIS), 2019 [cited 2019 Jul 10]. Available from: [http://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M\\_01\\_01&vwcd=MT\\_ZTITLE&parmTabId=M\\_01\\_01#SelectStatsBoxDiv](http://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M_01_01&vwcd=MT_ZTITLE&parmTabId=M_01_01#SelectStatsBoxDiv)
3. Park BK, Kim GH. How is the incidence of esophageal cancer going in the future? *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:76-78.
4. Alexandrou A, Davis PA, Law S, Murthy S, Whooley BP, Wong J. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lower third of the esophagus and gastric cardia: similarities and differences. *Dis Esophagus* 2002;15:290-295.
5. Koppert LB, Janssen-Heijnen ML, Louwman MW, et al. Comparison of comorbidity prevalence in oesophageal and gastric carcinoma patients: a population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:681-688.
6. Ajani JA, In H, Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, et al. Stomach. In: Amin MB, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th. Chicago: Springer, 2017:203.
7. Nemoto K, Takai K, Ogawa Y, et al. Salvage radiation therapy for residual superficial esophageal cancer after endoscopic mucosal resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1290-1294.
8. Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al. Clinicopathological features of superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Surg* 1997;174:49-53.
9. Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery* 1998;123:432-439.
10. Kato H, Tachimori Y, Mizobuchi S, Igaki H, Ochiai A. Cervical, mediastinal, and abdominal lymph node dissection (three-field dissection) for superficial carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1993;72:2879-2882.
11. Endo M, Kawano T. Detection and classification of early squamous cell esophageal cancer. *Dis Esophagus* 1997;10:155-158.
12. Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Watanabe H, Muto T. Tumor spread in superficial esophageal cancer: histopathologic basis for rational surgical treatment. *World J Surg* 1993;17:766-771.
13. Okawa T, Tanaka M, Kita M, et al. Radiotherapy for superficial esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:959-964.
14. Murakami M, Kuroda Y, Nakajima T, et al. Comparison between chemoradiation protocol intended for organ preservation and conventional surgery for clinical T1-T2 esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:277-284.
15. Nishimura Y, Okuno Y, Ono K, Mitsumori M, Nagata Y, Hiraoka M. External beam radiation therapy with or without high-dose-rate intraluminal brachytherapy for patients with superficial esophageal carcinoma. *Cancer* 1999;86:220-228.
16. Nemoto K, Yamada S, Hareyama M, Nagakura H, Hirokawa Y. Radiation therapy for superficial esophageal cancer: a comparison of radiotherapy methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:639-644.
17. Okawa T, Tanaka M, Kita-Okawa M, et al. Superficial esophageal cancer: multicenter analysis of results of definitive radiation therapy in Japan. *Radiology* 1995;196:271-274.
18. Sasaki T, Nakamura K, Shioyama Y, et al. Treatment outcomes of radiotherapy for patients with stage I esophageal cancer: a single institute experience. *Am J Clin Oncol* 2007;30:514-519.
19. Nemoto K, Yamada S, Nishio M, et al. Results of radiation therapy for superficial esophageal cancer using the standard radiotherapy method recommended by the Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) study group. *Anticancer Res* 2006;26:1507-1512.
20. Chiu PW, Chan AC, Leung SF, et al. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg* 2005;9:794-802.
21. Yamamoto S, Ishihara R, Motoori M, et al. Comparison between definitive chemoradiotherapy and esophagectomy in patients with clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1048-1054.
22. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus* 2009;22:1-8.
23. Sun XD, Yu JM, Fan XL, Ren RM, Li MH, Zhang GL. Randomized clinical study of surgery versus radiotherapy alone in the treatment of resectable esophageal cancer in the chest. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006;28:784-787.
24. Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: a network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018;143:430-437.
25. 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.
26. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, 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.
27. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002092.
  28. Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric cancer: Results from a multinational randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl):4004.
  29. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-692.
  30. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: a network meta-analysis. *Ann Surg* 2017;265:481-491.
  31. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337: 161-167.
  32. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16:1104-1109.
  33. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:1779-1784.
  34. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23:2310-2317.
  35. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl): 4530.
  36. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, Leong CN, Lu JJ, Tey JC. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8: CD010511.
  37. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011;47:354-360.
  38. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-856.
  39. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016;27:660-667.
  40. Tessier W, Gronnier C, Messenger M, et al. Does timing of surgical procedure after neoadjuvant chemoradiation affect outcomes in esophageal cancer? *Ann Thorac Surg* 2014;97:1181-1189.
  41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines<sup>®</sup> [Internet]. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network [cited 2019 Jul 10]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
  42. Burt BM, Groth SS, Sada YH, et al. Utility of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2017;266:297-304.
  43. Mokdad AA, Yopp AC, Polanco PM, et al. Adjuvant chemotherapy vs postoperative observation following preoperative chemoradiotherapy and resection in gastroesophageal cancer: a propensity score-matched analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:31-38.
  44. Zenda S, Kojima T, Kato K, et al. Multicenter phase 2 study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiation therapy as an organ preservation approach in patients with squamous cell carcinoma of the cervical esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:976-984.
  45. Zhang P, Xi M, Zhao L, et al. Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2015;116:257-261.
  46. Cao CN, Luo JW, Gao L, et al. Primary radiotherapy compared with primary surgery in cervical esophageal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:918-926.
  47. Wobbes T, Baron B, Paillot B, et al. Prospective randomised study of split-course radiotherapy versus cisplatin plus split-course radiotherapy in inoperable squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer* 2001;37:470-477.
  48. Penniment MG, Harvey JA, Wong R, et al. A randomized phase III study in advanced esophageal cancer (OC) to compare the quality of life (QoL) and palliation of dysphagia in patients treated with radiotherapy (RT) or chemoradiotherapy (CRT) TROG 03.01 NCIC CTG ES.2. *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl):4009.
  49. Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE, Martin EE, Hanks GE. Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer* 1993; 71:281-286.
  50. Wong SK, Chiu PW, Leung SF, et al. Concurrent chemoradiotherapy or endoscopic stenting for advanced squamous cell carcinoma of esophagus: a case-control study. *Ann Surg Oncol* 2008;15:576-582.
  51. Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41:964-972.
  52. Muto M, Ohtsu A, Miyamoto S, et al. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma patients with malignant fistulae. *Cancer* 1999;86:1406-1413.
  53. Park JY, Shin JH, Song HY, Yi SY, Kim JH. Airway complications after covered stent placement for malignant esophageal stricture: special reference to radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol*



- 2012;198:453-459.
54. O'Rourke IC, Tiver K, Bull C, Gebiski V, Langlands AO. Swallowing performance after radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1988;61:2022-2026.
  55. Ishida K, Iizuka T, Ando N, Ide H. Phase II study of chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: nine Japanese institutions trial. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:310-315.
  56. 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.
  57. Koike R, Nishimura Y, Nakamatsu K, Kanamori S, Shibata T. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer with malignant fistula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1418-1422.
  58. Forshaw MJ, Gossage JA, Chrystal K, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced carcinoma of the lower oesophagus and oesophago-gastric junction. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1114-1118.
  59. 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.
  60. Lee GJ, Park MI, Gwoo S, et al. Comparison of treatments in patients with inoperable stage IV advanced esophageal cancer. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:282-288.