

국소진행된 식도암에서 동시적 항암화학방사선요법의 결과

아주대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 중앙내과학교실†, 건양대학교 의과대학 방사선종양학교실†

장현수* · 강승희* · 이선영† · 조선미* · 오영택* · 전미선* · 최진혁† · 강석윤†

목적: 동시적 항암화학방사선치료를 받은 식도암 환자의 치료성과 예후인자를 분석하였다.

대상 및 방법: 1994년 1월부터 2007년 7월까지 식도암으로 방사선치료를 받은 환자 246명 중 근치적 목적으로 45 Gy이상의 방사선치료와 함께 동시적 항암화학요법을 받았으며 생존확인이 가능하였던 78명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. AJCC 병기 IIA~IVB까지의 환자를 대상으로 하였는데, IVB는 상부식도암이 아닌 환자에서 쇄골 상부림프절 전이가 있거나 하부식도암이 아닌 환자에서 복강림프절 전이가 있는 경우만을 포함시켰다. 방사선치료는 중앙값 54 Gy를 조사하였고, 항암화학요법은 대부분의 환자(88%)에서 5-FU와 cisplatin (FP) 병합요법으로 시행되었다. 추적관찰기간은 2~117개월(중앙값 14개월)이었다.

결과: 흉부단층촬영이나 식도내시경을 통해 치료에 대한 반응을 확인할 수 있었던 54명의 환자중 완전관해가 17명, 부분관해가 18명이었다. 완전관해를 보인 환자에서 재발할 때까지의 기간은 중앙값 20개월이었고 첫 재발부위로 국소재발이 3명, 원격전이가 7명이었다. 1년, 2년, 5년 전체 생존률은 각각 58.9%, 21.7%, 12.2%이었고 중앙 생존기간은 14개월이었다. 전체 생존률에 대한 단변량분석에서 치료에 대한 반응과 FP병합요법의 횟수가 통계적인 유의성을 보여주었다. 환자의 숫자가 적었으나 방사선감작제로 일단위 혹은 주단위의 cisplatin이 FP 병합요법보다 좋은 결과를 보였다.

결론: 원격장기로의 전이가 없는 국소진행성 식도암 환자에서 동시적 항암화학방사선치료는 기존의 연구와 유사한 결과를 보여주었다. 일단위 혹은 주단위의 cisplatin이 전신상태가 FP 병합요법에 적절하지 않은 환자에서 대안으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

핵심용어: 식도암, 동시적 항암화학방사선요법

서론

식도암은 장막이 없고 풍부한 림프절 구조로 인해 진단 시에 이미 원격전이까지 진행된 경우가 많고 초기에 식도 주위로 침윤하여 예후가 매우 불량한 암이다. 일반적으로 수술적 절제가 가장 많은 완치의 기회를 제공하는 것으로 알려져 있으나, 국소 진행된 식도암의 40% 이상이 진단 당시 이미 전이에 의해 수술이 불가능할 뿐만 아니라 수술을 시행하더라도 여전히 만족스럽지 못한 국소제어율을 보이고 있다.^{1,2)} 이러한 이유로 국소 진행된 식도암에서 치료성적을 향상시키기 위해 수술뿐만 아니라 방사선치료 및 항

암화학요법을 다양하게 병합하여 치료하는 많은 연구가 시도되었다. 이중 국소 진행된 식도암에서는 cisplatin 기본 동시적 항암화학방사선치료가 생존율 증가에 효과가 있는 것으로 인식되고 있으며, 많은 기관에서 국소 진행된 식도암의 치료에 널리 사용하고 있다.^{3~6)} RTOG 85-01 3상 임상 연구에서는 방사선치료 단독에 비해 5-FU와 cisplatin을 이용한 동시적 항암화학방사선치료군에서 5년 생존률이 27%로 향상된 결과를 보여 주었다.⁴⁾

본 연구에서는 국소 진행된 식도암에서 효과적인 치료 방법중 하나로 알려져 있는 동시적 항암화학방사선치료의 생존률 및 예후인자를 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1994년 1월부터 2007년 7월까지 아주대학교병원에서 식

이 논문은 2009년 4월 3일 접수하여 2009년 6월 2일 채택되었음.
책임저자: 강승희, 아주대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel: 031)219-5884, Fax: 031)219-5894
E-mail: shkang@ajou.ac.kr

도암으로 방사선치료를 받은 246명의 환자중 근치적 목적으로 45 Gy 이상의 선량으로 동시적 항암화학방사선치료를 받았고 생존확인이 가능하였던 78명의 국소 진행성(AJCC 병기(2002) IIA~IVB) 식도암 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 병기 IVB 환자는 5명이었는데 경부 식도암이 아닌 환자에서 쇄골상부림프절 전이가 있거나, 하흉부 식도암이 아닌 환자에서 복강림프절 전이가 있는 경우만을 포함시켰다. 병변의 위치, 길이, 주변조직의 침범 및 림프절 전이는 흉부단층촬영소견 및 식도내시경으로 결정하였고 15명의 환자에서 상부위장관 초음파내시경이 시행되었다.

2. 치료

방사선치료는 6/15 MV 선형가속기(CLINAC 2000C/D, Varian) 또는 6/10 MV 선형가속기(21EX, Varian)을 사용하였다. 영상학적 검사에서 보이는 병변의 상하로 5 cm, 전후, 좌우로 1 cm의 변연 및 주변종격동림프절을 표적체적으로 하였다. 또한 경부 혹은 상흉부 식도암이거나 쇄골상부림프절 전이가 있는 경우에는 양측 쇄골상와를 포함시켰고, 원발병소가 하부 식도에 있거나 복강림프절 전이가 있는 경우에는 복강동맥 주위까지 포함시켰다. 45.0~50.4 Gy 치료후 변연을 축소하였다. 75명의 환자에서 일회 1.8~2.0 Gy로 총 45.0~64.4 Gy (중앙값 54.0 Gy)를 조사하였고 3명의 환자에서 일회 1.5 Gy씩 하루 두 번 치료하였다.

5-FU와 cisplatin 병합항암화학요법(FP 병합요법)이 69명의 환자에서 시행되었는데 매 4주 간격으로 시행하였고 첫 번째와 두 번째 항암화학요법은 방사선치료와 동시에 진행되었다. FP 병합요법의 원칙은 총 4 cycle이었으나 16명(23%)의 환자가 3 cycle 미만으로 시행받았다. 총 4 cycles 이상 받은 환자는 48명이었다. 4 cycle후 병변이 남아있는 경우 추가적인 항암화학요법을 받았는데 24명의 환자가 5 cycle 이상을 시행받았다. 7명의 환자가 방사선치료동안 방사선감작제로서 항암화학요법을 시행받았는데 5명은 일단위 cisplatin, 2명은 주단위 cisplatin으로 치료받았다. 일단위 혹은 주단위 cisplatin으로 치료받은 환자들중에서 방사선치료 종료후 추가 항암화학요법을 받은 환자는 없었다. 항암화학요법의 종류를 알 수 없는 환자가 두명이 있었다.

3. 효과판정

총 78명의 환자중 54명의 환자가 추적관찰기간동안 흉부 전산화단층촬영을 시행하였고 이중 23명의 환자들이 식도내시경을 통한 조직생검을 시행받았다. 치료효과의 판정은 식도조영술, 흉부 전산화단층촬영, 식도내시경 및 조직생검 등에 근거하여 판단하였다. 측정은 식도내시경의 조직검사

소견을 우선으로 하였고 조직검사결과가 없는 경우에는 흉부 전산화단층촬영소견을 이용하였다. 치료반응은 WHO 기준에 따라 완전관해는 병변이 모두 소실된 경우, 부분관해는 측정 가능한 병변이 50% 이상 감소한 경우, 안정성 병변은 측정 가능한 병변이 50% 이하 감소하거나 병변이 25% 이하로 증가한 경우, 진행성 병변은 측정 가능한 병변이 25% 이상 증가하였거나 새로운 병변이 나타났을 때로 정의하였다.⁷⁾ 재발은 계획된 치료를 모두 시행한 환자에서 완전관해가 최소 6개월동안 유지된 후 국소적으로 병이 진행하거나 원격전이가 나타난 경우로 정의하였다.

생존기간은 방사선치료가 시작된 날부터 환자가 사망할 때까지로 계산하였다. 치료에 따른 부작용 판정은 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 분류에 의해 등급 0~4로 구분하였다.⁸⁾

4. 통계처리

통계분석은 SPSS 12.0을 이용하였다. 생존률은 Kaplan-Meier Method를 이용하여 중앙 생존기간을 구하였고, 재발에 영향을 주는 인자들에 따른 생존율의 차이는 Log-Rank 법으로 유의성 검증을 하였다. 모든 통계는 0.05 이하인 경우를 통계적으로 의미가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 환자 특성

환자들의 중앙연령은 65세이고 남자 71명, 여자 7명이었다. AJCC 병기에 따라 II, III, IV는 각각 15, 39, 20명이었고 정확한 병기를 알 수 없는 환자가 4명이었다. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 척도로 전신 상태를 평가하였을 때, ECOG 0~1인 환자가 69명으로 대부분을 차지하였다. 환자의 주요 특성들은 Table 1에 기술되어 있다.

2. 치료반응 및 생존률

추적관찰기간은 2~117개월(중앙값 14개월)이었다. 1년, 2년, 3년, 5년 전체생존률이 각각 58.9%, 21.7%, 16.8%, 12.2% 이었고 중앙생존기간은 14개월이었다(Fig. 1).

흉부 전산화단층촬영이나 식도내시경을 통해 치료에 대한 반응을 확인할 수 있었던 54명의 환자중 완전관해를 보인 환자가 17명(31.5%), 부분관해를 보인 환자가 18명(33.3%), 안정 혹은 진행병변을 보인 환자는 19명(35.2%)이었다(Table 2). 완전관해 후 첫 재발부위로 국소재발이 있었던 환자가 3명이었고 원격전이가 7명의 환자에서 발견되었다(Table 3). 치료후 완전관해를 보인 환자에서 재발할 때까지의 기간은

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	No. of patients
Age (year)	
Range (median)	33~80 (65)
Sex	
M/F	71/7
Clinical stage	
IIA/IIB	11/4
III	39
IVA/IVB	15/5
Unknown	4
Histologic feature	
Squamous cell carcinoma	75
Adenocarcinoma	1
Small cell carcinoma	2
Primary tumor location	
Cervical	2
Thoracic	
Upper/Middle/Lower	11/36/29
Primary tumor length (cm)	
Range (median)	2~17 (6)
Performance status	
0~1/2/3	69/8/1
Chemotherapy	
FP* regimen	69
Cisplatin alone (daily/weekly)	5/2
Unknown	2

*5-FU & cisplatin

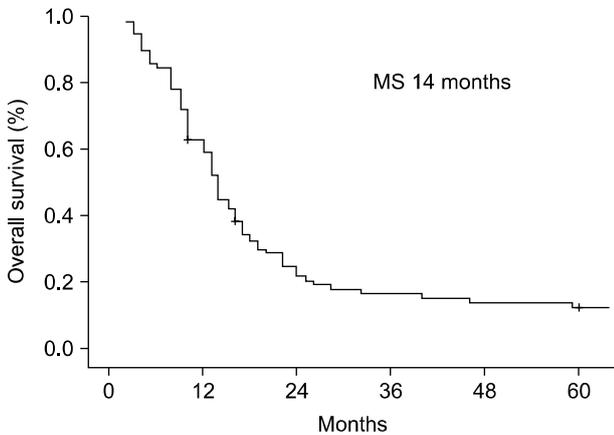


Fig. 1. Overall survival for all patients. MS: median survival.

20개월이었다. 원격전이로 재발한 7명의 환자중 쇄골상부림프절 전이가 3명, 폐 전이 2명, 간 전이와 골 전이가 각각 1명이었다.

3. 예후인자

환자의 연령, 병변의 위치, 병변의 길이, 전신수행상태, 병기, 치료에 대한 반응, FP 병합요법의 횟수 및 총 방사선

Table 2. Response of Primary Tumor to Treatment

	No. of patients (n=54)	%
Complete remission	17	31.5
Partial remission	18	33.3
Stable disease & Progression	19	35.2

Table 3. Patterns of First Failure

	No. of patients (n=54)	%
Persistent disease	37	68.5
Locoregional recurrence	3	5.6
Distant metastasis	7	12.9

Table 4. Univariate Analysis for Prognostic Factors

	No. of patients	Median survival (mo)	p-value
Age (yr)			
< 65/≥65	48/30	14/13	0.457
Sex			
M/F	71/7	14/10	0.252
ECOG performance status			
1/2 - 3	69/9	16/13	0.065
Tumor length (cm)			
≤5/>5	35/43	14/14	0.888
Tumor location			
Cervical	2	9	0.080
Thoracic	11/36/29	13/15/14	
(Upper/Mid/Lower)			
AJCC stage			
II - III/IV	54/20	15/13	0.441
Total radiation dose			
< 54 Gy/≥54 Gy	16/62	12/14	0.772
FP regimen cycle			
≤2/>2	16/53	9/15	0.049
Response			
CR/Non-CR	17/37	26/14	0.000

*5-FU & cisplatin

조사량에 대해 단변량분석을 시행한 결과 치료에 대한 반응 및 FP 병합요법의 횟수가 통계적인 유의성을 보여주었다(Table 4). 치료에 대한 반응이 완전관해, 불완전관해를 보인 환자에 대한 중앙생존기간은 각각 26개월, 14개월로 가장 큰 통계적인 유의성을 보여주었으며(p=0.000) 2년 생존률은 각각 57.4%, 8.4%였고 5년 생존률은 44.6%, 0%이었다(Fig. 2). FP 병합요법을 시행받은 69명의 환자 중 3회 미만으로 치료받은 환자(16명)의 중앙생존기간은 9개월이었고 2년, 5년 생존률이 각각 12.5%, 0%이었다. 3회 이상 치료받은 환자(53명)의 중앙생존기간은 15개월이었고 2년,

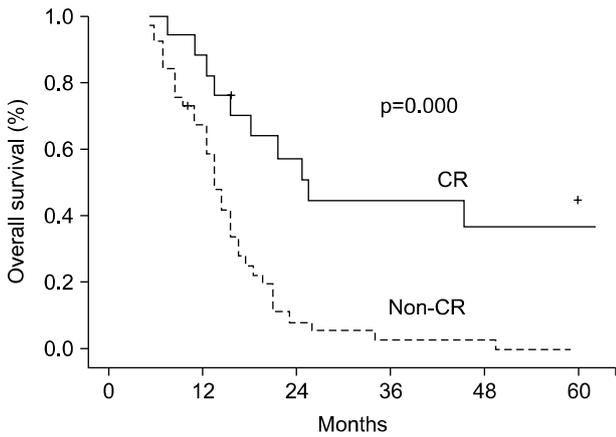


Fig. 2. Overall survival curves according to the treatment response. CR: complete response.

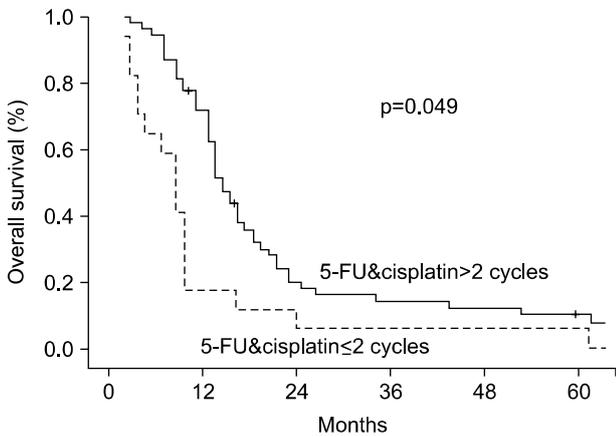


Fig. 3. Overall survival curves according to the cycles of chemotherapy.

5년 생존률이 각각 20.3%, 10.1%이었다(p=0.049) (Fig. 3). Cisplatin 단독으로 치료를 받은 7명의 환자에서 중앙생존기간이 16개월이었고 2년, 5년 생존률이 42.9%, 42.9%이었다. FP 병합요법을 받은 환자는 중앙생존기간이 14개월이었고 2년, 5년 생존률이 각각 18.5%, 9.3%였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.169).

4. 부작용

RTOG 기준의 혈액학적 독성은 등급 3의 백혈구, 혈색소, 혈소판 감소가 각각 10명, 2명, 1명이었다. 비혈액학적 독성으로 등급 2, 3의 급성 식도염이 각각 9명, 1명이었다 (Table 5). 스테로이드 복용이 필요하였던 등급 3의 급성 방사선 폐렴 환자가 3명이었다. 치료후 6개월 이후에 1회 이상 전산화단층촬영을 시행하였던 39명중 등급 1~2의 만성 폐독성(방사선 폐렴 혹은 폐섬유화)이 11명의 환자에

Table 5. Acute Toxicities during Concurrent Chemoradiotherapy

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic				
Anemia	30	5	2	0
Leukopenia	12	23	10	0
Thrombocytopenia	13	1	1	0
Non-Hematologic				
Esophagitis	41	9	1	0

서 관찰되었고, 등급 3 이상의 폐독성은 없었다. 급성 방사선 폐렴이 등급 2의 폐섬유화로 진행한 1명만이 증상을 동반하였고 나머지 10명의 환자는 증상없이 영상학적 변화만을 보였다. 식도협착이 발생하여 풍선확장술이나 식도내 삽관술을 시행받은 환자가 18명이었고, 1명의 환자가 식도 기관지루에 의한 흡인성 폐렴으로 사망하였다.

고안 및 결론

식도암은 지난 30년간 치료성적을 향상시키기 위해 수술뿐만 아니라 방사선치료 및 항암화학요법을 다양하게 병합하여 치료하는 많은 연구들이 시행되었다. 하지만 여전히 예후는 불량하고 국소재발이 치료실패의 중요한 원인으로 해결되어야 할 어려운 의학적 숙제로 남아있다.

국소 진행된 식도암에서 시행된 여러 무작위 연구에 의하면 방사선 단독치료보다 동시적 항암화학방사선치료의 결과가 우수한 것으로 알려져 있다.^{4,6,9)} RTOG 85-01의 121명의 국소진행된 식도암 환자(T1-3N0-1M0)를 대상으로 시행한 연구에 의하면 방사선치료 단독군이 중앙생존기간 8.9개월, 5년 생존률이 0%인것에 비해 5-FU와 cisplatin을 이용한 동시적 항암화학방사선치료군에서 중앙생존기간은 12.5개월, 5년 생존률은 27%로 유의하게 향상된 결과를 보여주었다.⁴⁾ 본 연구에서는 병기 IV 환자(20명)가 다수 포함되어 있고 23%의 환자가 항암약물치료를 3회 미만으로 받았음에도 불구하고 중앙생존기간 14개월, 5년 생존률이 13.9%의 결과를 보였다. RTOG 85-01과 동일한 병기의 43명의 환자만을 대상으로 분석하였을 때 중앙생존기간 16개월, 5년 생존률 16.1%의 결과를 보였다.

그동안 많은 연구에 의해 식도암에서 cisplatin이 효과적인 항암화학약물로 확립되었으며, 5-FU가 cisplatin과 함께 사용될 경우 상승효과를 갖는 것으로 보고되었다.^{10,11)}

항암화학요법을 방사선감수성의 관점에서 봤을 때 간헐적인 투여보다는 지속적인 투여가 이론적으로 보다 합당하다. 이미 항문암이나 폐암에서는 지속적 항암약물치료에

대한 많은 연구가 진행되어 효과가 입증되었지만^{12~14)} 식도암에서는 연구가 미미한 상태다. 지금까지 시행된 여러 연구에 따르면 지속적인 항암약물의 투여는 간헐적인 투여와 비교하여 혈액학적 부작용의 감소를 보였고 계획된 항암치료의 완수율이 증가하였으나 전향적 연구는 없는 상태이다.^{15,16)} 본 연구에서는 비록 대상의 수가 7명으로 적어 통계적인 유의성을 보여주지 못했지만 방사선감작제로서 cisplatin을 사용한 군에서 중앙 생존기간 및 2년, 5년 생존률이 각각 16개월, 42.9%, 42.9%로 좋은 결과를 보여주었다. 7명중 ECOG 2,3가 각각 3명, 1명으로 FP 병합요법군과 비교하여 전신상태는 좋지 않았으나 치료기간동안 항암화학약물로 인한 추가의 부작용 없이 양호한 순응상태를 보여주었다. 대상 환자의 수가 적었기 때문에 본 연구의 결과만으로 지속적인 항암약물투여의 효과가 더 좋다는 결론을 도출하기에는 무리가 있으나, 적어도 전신상태가 좋지 않은 환자에서 FP 병합요법 대신에 고려해 볼 수 있겠다.

식도암의 예후인자로서 나이, 병변의 크기, 병기, 치료반응, 환자의 수행능력 등이 알려져 있다. 본 연구에서는 치료후 완전관해의 여부가 가장 중요한 요소였는데 계획된 치료후 완전관해를 얻었던 17명의 환자에서 중앙생존기간 26개월, 2년 생존율 57.4%, 5년 생존율 44.6%로 좋은 결과를 보여주었다. 다른 문헌에서도 식도암에서 완전관해를 얻었을 경우 생존율이 증가한다는 결과를 보고하고 있다.¹⁷⁾

동시적 항암화학방사선요법이 국소재발률을 감소시켰음에도 불구하고 여전히 높은 국소실패율을 보이고 있다. 본 연구에서는 치료 후 37명의 환자에서 병변이 남아있었고 완전관해 후에도 국소재발율이 21.4%였다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 방사선량을 증가시키거나 수술을 추가하는 다양한 시도들이 연구되고 있다. 방사선량을 높이는 방법으로 외부방사선치료에 근접방사선 치료를 추가하는 연구들이 시행되었고 70~75%의 향상된 국소제어율을 보고하고 있다.^{18,19)} 하지만 일부 연구에서는 국소제어율의 증가는 없고 오히려 10~12%의 환자에서 식도루와 같은 치명적인 부작용을 보고하고 있다.^{20~22)} 아직까지 적정 선량 및 치료범위에 대한 연구가 부족한 상태이며 명확한 결론을 내리기 어렵다.

국소적으로 진행된 식도암에서 항암화학방사선치료 후에 수술을 시행한 최근 연구들은 수술을 추가함으로써 국소실패율이 유의하게 감소함을 보고하고 있으나, 생존율에 대해서는 일관된 결과를 보여주지 못하고 있다.^{17,23~25)} Hennequin 등²⁵⁾에 의하면 수술전 항암화학방사선치료후 완전관해가 된 환자에 있어서는 수술을 추가함에 따른 생존

률의 향상은 없었으며, Wang 등²⁶⁾의 연구에 의하면 식도절제술에 의한 사망률과 합병증이 각각 6.8%, 59%로 높았다. 또한 Francophone Foundation of Digestive Oncology 9102 연구²⁴⁾에 따르면 동시적 항암화학방사선치료후 수술을 시행한 군과 수술 없이 동시적 항암화학방사선치료를 시행한 군을 전향적으로 비교한 결과, 추가적인 수술을 시행한 군에서 2년 국소제어율은 66.4%로 높았지만 3개월 사망률도 9.3%로 월등히 높은 결과를 보여주었다. 중앙생존기간도 각각 17.7개월, 19.3개월로 수술을 시행한 군에서 나쁜 결과를 보여주었다. 이런 점을 고려할 때 완전관해가 확인된 환자에서 가능하면 수술을 피하는 것이 환자의 삶의 질에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

식도암의 특성상 아무리 광범위한 부위를 치료한다고 해도 다발성으로 미세병변이 있을 수 있기 때문에 완전관해 판정을 내리는 것 자체가 쉬운 일이 아니다. 본 연구에서는 치료후 식도내시경을 통한 조직생검을 23명에서 시행하였는데 이중 10명의 환자에서 조직생검과 전산화단층촬영 소견이 일치하지 않았다. 전산화단층촬영상에서는 부분관해 양상이었으나 조직생검에서 병변이 발견되지 않은 경우가 9명이었고, 반대로 1명은 전산화단층촬영상에서는 완전관해로 생각되었으나 조직생검상 병변이 남아있었다. 이는 전산화단층촬영 소견만으로 치료반응을 평가함에 있어 그 효과가 어느 정도 저평가될 수 있다는 것을 시사한다. 유도 항암화학방사선치료후 수술을 시행한 여러 문헌들에 의하면 수술전 식도내시경을 통한 조직생검과 실제 수술조직과의 완전관해 일치율이 약 50%에 불과했는데²⁷⁾ 이는 전산화단층촬영뿐만 아니라 조직생검 역시 치료반응을 완전히 대변할 수 없음을 보여주는 결과이다. 식도벽을 타고 광범위하게 전파되는 식도암의 특성상 치료반응 평가가 어렵고, 이러한 이유로 유도 항암화학방사선치료후 추가적인 수술적 절제의 효용성을 평가하기가 쉽지 않다.

본 연구에서는 동시적 항암화학방사선치료에 대해 연구한 타 문헌과 비교하였을 때 생존률 및 국소제어율의 결과가 비슷하거나 약간 좋지 않았는데, 이는 원격 림프절 전이가 있는 5명의 IVB환자가 포함되어 있고, 약 1/3의 환자가 계획된 항암화학요법을 모두 받지 못한 것이 이유로 생각된다. 이는 항암화학요법을 받은 횟수에 따라 유의한 생존률의 차이를 보여주었다는 점에서도 확인할 수 있다. 2회 이하의 FP 병합요법을 받은 환자들의 중앙생존기간은 9개월인 것에 비해 3회 이상 치료 받은 환자들은 14개월이었다. 3회 이하와 4회 이상의 FP 병합요법을 받은 환자들을 비교하였을 경우에도 중앙생존기간이 각각 10개월과 15개월이었다.

결론적으로 본 연구에서 국소진행성 식도암의 동시적 항암화학방사선치료는 기존의 연구와 유사한 결과를 보여 주었으며 특히 완전관해를 이룬 환자들에서 높은 생존률을 나타냈다. 전신상태가 좋지 않거나 동반된 내과 질환이 있는 환자에서 FP 병합요법 대신에 방사선감작제로서 주 단위 혹은 일단위의 cisplatin 단독요법을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 현재의 치료조합으로는 국소제어과 원격제어 모두 만족스럽지 않는 상태이므로, 심각한 부작용 없이 방사선량을 증가시킬 수 있는 방법 및 보다 효과적인 새로운 약제에 대한 연구가 필요하다. 또한 치료반응을 정확히 판정하고 예측할 수 있는 방법에 대한 연구가 요구된다.

참 고 문 헌

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-1984
- Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:659-668
- 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
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174
- 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
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346
- 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
- Rich TA, Ajani JA. High dose external beam radiation therapy with or without concomitant chemotherapy for esophageal carcinoma. *Ann Oncol* 1994;5(Suppl. 3):9-15
- Vermund H, Pories WJ, Hillard J, Wiley AL, Youngblood R. Neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with surgically treated esophageal cancer. *Acta Oncol* 2001;40:558-565
- Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, Ota D, Levin B. Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol* 1993;27:209-215
- Schaake-Koning C, Maat B, van Houtte P, et al. Radiotherapy combined with low-dose cis-diammine dichloroplatinum (II) (CDDP) in inoperable nonmetastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized three arm phase II study of the EORTC Lung Cancer and Radiotherapy Cooperative Groups. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:967-972
- Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-530
- Sasamoto R, Sakai K, Inakoshi H, et al. Long-term results of chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer, using daily low-dose 5-fluorouracil and cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP). *Int J Clin Oncol* 2007;12:25-30
- Hsu CH, Yeh KH, Lui LT, et al. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer—a pilot study by using daily low-dose cisplatin and continuous infusion of 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 1999;19:4463-4467
- 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
- Sur RK, Singh DP, Sharma SC, et al. Radiation therapy of esophageal cancer: role of high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:1043-1046
- Vuong T, Szego P, David M, et al. The safety and usefulness of high-dose-rate endoluminal brachytherapy as a boost in the treatment of patients with esophageal cancer with external beam radiation with or without chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:758-764
- Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:593-599
- Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. *Cancer* 2000;88:988-995
- Noh OK, Kim SB, Lee GH, et al. Results of definitive chemoradiotherapy for unresectable esophageal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2008;22:25-32
- Liao Z, Zhang Z, Jin J, et al. Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1484-1493

24. **Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al.** Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168
25. **Hennequin C, Gayet B, Sauvanet A, et al.** Impact on survival of surgery after concomitant chemoradiotherapy for locally advanced cancers of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:657-664
26. **Wang HW, Kuo KT, Wu YC, et al.** Surgical results of upper thoracic esophageal carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2004; 67:447-457
27. **Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, Qaqish BF, Tepper JE.** Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:156-163

Abstract

Outcome of Locally Advanced Esophageal Cancer Treated with Concurrent Chemo-radiotherapy

Hyunsoo Jang, M.D.*, Seung-Hee Kang, M.D.*, Sunyoung Lee, M.D.†, Sun Mi Jo, M.D.*, Young Taek Oh, M.D.*, Mison Chun, M.D.*, Jin Hyuk Choi, M.D.† and Seok Yun Kang, M.D.†

Departments of *Radiation Oncology, †Medical Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, †Department of Radiation Oncology, Gonyang University School of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose: We investigated the outcome and the prognostic factors of patients with locally advanced esophageal cancer who were treated with concurrent chemo-radiotherapy.

Materials and Methods: Two hundred forty six patients with esophageal cancer that were treated by radiotherapy between January 1994 and July 2007. Of these, 78 patients who received radiotherapy of ≥ 45 Gy with concurrent chemotherapy were retrospectively enrolled in this study. We included patients stages IIA, IIB, III, IVA, and IVB with supraclavicular metastasis in the middle/lower esophageal cancer or celiac node metastasis in cervical or upper/middle thoracic esophageal cancer. The median radiation dose was 54 Gy and the combination chemotherapy with 5-FU and cisplatin (FP chemotherapy) was given concurrently with radiotherapy in most patients (88%).

Results: The follow-up period ranged from 2 to 117 months (median 14 months). The treatment response of the 54 patients could be evaluated by computerized tomography or endoscopy. A complete response (CR) was observed in 17 patients, whereas a partial response was observed in 18 patients. In patients with a CR, the median recurrence time was 20 months and the first relapse sites constituted a locoregional failure in 3 patients and a distant failure in 7 patients. The 1-, 2-, and 5-year overall survival (OS) rates were 58.9%, 21.7%, and 12.2%, respectively. The median survival period was 14 months. A univariate analysis indicated that the treatment response and cycles of FP chemotherapy were significant prognostic factors for OS. Daily or weekly administration of cisplatin as a radiosensitizer showed a better treatment response than FP chemotherapy.

Conclusion: This study has shown that results of concurrent chemo-radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer is comparable to those of other studies. Daily or weekly cisplatin administration may be considered as an alternative treatment in patients that are medically unfit for FP chemotherapy.

Key Words: Esophageal cancer, Concurrent chemoradiation