

# 직장암의 근치적 수술 후 방사선치료와 화학요법의 순서에 대한 고찰

## - 전향적 무작위 3상 임상연구 중간 결과 보고 -

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 방사선종양학과\*, 중앙혈액내과†, 일반외과‡

김경주\* · 김종훈\* · 최은경\* · 장혜숙\* · 안승도\* · 이제환† · 김진천† · 유창식†

**목적 :** 근치적 수술을 시행받은 직장암 환자에서 수술 후 보조치료로서 화학요법과 방사선치료를 시행시, 방사선 치료와 화학요법의 시행 시점에 따른 부작용과 치료 실패양상, 생존율을 비교하고자 전향적 무작위 3상 임상연구를 시행하여 가장 적절한 화학요법과 방사선치료 순서를 결정하고자 하였다.

**대상 및 방법 :** 1996년 1월부터 1999년 3월까지 근치적 절제술을 시행 받은 AJCC 병기 2기 및 3기의 직장암 환자 313명을 대상으로 조기 방사선치료군(arm I)과 지연 방사선치료군(arm II)으로 나누어 방사선치료와 화학요법 병용치료를 시행하였다. 화학요법은 5-FU 375 mg/m<sup>2</sup>/day와 leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup>/day를 방사선치료와 동시치료 기간에는 3일간씩, 화학요법 단독 기간 동안에는 5일간씩 총 8회를 정맥주사하였고 방사선치료는 전골반 영역에 45 Gy/25 fractions/5 weeks를 시행하였다. 이 중 1998년 6월까지 등록된 228명을 대상으로 중간 분석을 시행하였고 228명중 두명의 환자는 이차적인 원발종양의 발생으로 분석에서 제외되었다. Arm I은 1회차 화학요법과 동시에 방사선치료를 시행하였고, arm II는 화학요법을 2회 마친 후 3회차와 동시에 시행하였다. 중앙추적관찰기간은 23개월이었다.

**결과 :** 국소재발은 arm I에서 11명(9.7%), arm II에서 9명(8%)이었고 두 군간에 통계적으로 의미있는 차이는 없었으나 원격전이는 arm I에서 22명(19.5%), arm II에서 35명(31%)으로 의미있게 arm I에서 낮게 나타났다( $p=0.046$ ). 그러나 3년 무병생존율(70.2% vs 59.2%,  $p=0.2$ )과 3년 생존율(89.4% vs 88.0%,  $p=0.47$ )은 유의한 차이가 없었다. 방사선 치료중 RTOG grade 1 이상의 백혈구 감소는 78.3%에서 관찰되었고 방사선치료 후 화학요법 기간 동안에는 79.9%에서 관찰되었으나, RTOG grade 3 이상의 백혈구 감소증은 각각 2.1%, 6%로 매우 낮게 나타났다. 저위전방절제술을 시행받은 환자중 하루 10회 이상의 설사를 한 환자는 arm I에서 71.2%, arm II에서 42.6%로 의미있게 arm I에서 높았으나( $p=0.02$ ) 이러한 부작용은 보조적인 치료로 회복되었다.

**결론 :** 근치적 절제술 후 그 순서에 관계없이 방사선치료와 화학요법을 시행함으로써 국소재발율을 낮출 수 있었다. 원격전이는 수술 후 조기 방사선치료군에서 더 낮은 것으로 나타났는데 뚜렷한 원인은 밝힐 수 없었고 향후 추적 관찰이 더 필요할 것으로 생각된다. 본 치료는 대부분의 환자가 큰 부작용 없이 마쳐 비교적 안전한 치료임을 확인할 수 있었지만, 치료순응도는 좀 더 높아져야 할 것으로 생각된다.

**핵심용어 :** 직장암, 방사선치료, 화학요법, 3상 임상연구

### 서 론

직장암 환자 중 75%가 근치적 목적으로 수술을 받지만, 높은 절제율에도 불구하고 종양이 직장벽의 장막을 침범한 경우 국소 재발율이 15~35%, 주변 임파절을 침범한 경우 45~65% 정도로 높고, 아직까지 약 50% 정도의 환자에서는 재발로서 사망하고 있어 국소재발율의 감소와 생존율의 향

상을 위해 수술 후 효과적인 보조 치료가 요구되게 되었다.<sup>1~4)</sup> 이에 대해 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 연구에서는 방사선 단독 치료보다 화학요법과 방사선 병용 치료로서 5년 국소 재발율을 10% 이상 낮췄다고 보고하였고,<sup>5)</sup> National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project (NSABP) R-01 연구에서는 Dukes' stage B와 C환자에서 화학요법을 추가하여 수술 단독치료보다 무병생존율과 생존율의 향상에 효과가 있었음을 보여주었다.<sup>6)</sup> 수술 후 화학요법에 대한 GITSG 7180 연구에서는 methyl-CCNU가 효과가 없음을 보고하였고, 그 후 여러 연구에서 5-FU 단독보다 5-FU와 leucovorin 병용 요법이 더 효과 있음을 보고하였다.<sup>8~12)</sup> 이러한 연구결과에 따라 종양이 직장벽을 침범하였거나

이 논문은 1999년 12월 20일 접수하여 2000년 3월 13일 채택되었음.

책임저자: 김종훈, 울산의대 서울중앙병원 방사선종양학과  
Tel: 02)2224-4423, Fax: 02)486-7258  
E-mail: kim@radonc.uck.edu

주변 입과절에 전이된 경우, 수술 후 화학요법과 방사선 병용 요법을 하는 것이 국소 재발율을 낮추고 나아가 생존율 향상에도 기여할 것으로 여겨지고 있으나, 아직 방사선치료와 화학요법을 어떻게 병용해야 하는지에 대한 연구결과는 없다.

이에 저자들은 1996년 1월부터 1999년 3월까지 근치적 수술을 받은 AJCC 병기 2기 이상의 직장암 환자에서 수술 후 보조치료로 화학요법과 방사선치료를 시행할 때 방사선치료의 적용시점을 비교하는 전향적 무작위 3상 임상연구를 시행하여 치료에 따른 부작용, 치료실패 양상, 국소무병생존율, 무병생존율과 생존율 등을 비교함으로써 가장 적절한 화학요법과 방사선치료의 순서를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1996년 1월부터 1999년 3월까지 본원에서 근치적 절제술을 시행한 AJCC 병기 2기 이상의 직장암 환자 313명중, 1998년 6월까지 등록된 228명의 환자를 대상으로 하였다. 병기 분류는 1987년도에 개정된 AJCC 병기분류를 사용하였고, 수술 후 병리 조직검사 소견에 근거하여 분류하였다. 대상환자의 포함기준은 화학요법과 방사선치료를 받은 과거력이 없는 15세 이상의 환자 중, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 활력지수가 2 이하이고 신장 기능과 간기능이 정상(creatinine <1.5 mg/dL or creatinine clearance >50 mL/min, serum bilirubin <1.5 mg/dL, SGOT/SGPT <3 folds of normal) 이면서 골수기능이 적절한(WBC >4,000/ul, platelets >100,000/ul, hemoglobin >10 gm/dL) 환자들만을 선정하였다. 환자는 수술 후 3주 이내에 등록하여 수술 3주 후부터 보조 치료를 시작하게 하였고 등록된 환자들은 병기(2기 vs 3기) 및 입과절 전이의 상태(N0 vs N1 vs N2, 3)에 따라 난수표를 사용하여 각각 조기 방사선치료군과 지연 방사선치료군으로 무작위 분류되었다.

각 군의 환자의 분포는 Table 1에서 보는 바와 같다.

### 2. 방 법

조기 방사선치료군은 보조 치료 첫날부터 방사선치료와 화학요법을 동시에 시작하는 군으로 하였고(Arm I, 113명), 지연 방사선치료군은 화학요법 2회 시행 후 방사선치료와 화학요법을 동시에 진행하는 군으로 하였다(Arm II, 113명). 심각한 부작용 발생 시나, 수술 후 병이 재발하거나 진행 시는 치료를 중단하였다.

### 1) 화학 요법

화학요법은 수술 후 3주부터 시작하였고 총 8회를 28일 간격으로 반복하였다.

5-FU 375 mg/m<sup>2</sup>/day과 leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup>/day을 정맥주사하였고, 방사선치료와 동시치료 시는 3일간씩, 화학요법 단독 시는 5일간씩 시행하였다. 조기 방사선치료군에서는 방사선치료 1~3일과 29~31일에 방사선치료와 동시 병용하였고 방사선치료 종결 후 나머지 6회를 시행하였고, 지연 방사선치료군에서는 5일간의 화학요법을 2회 시행 후 57~59일과 85~87일에 방사선치료와 동시 병용하였고, 방사선치료 종결 후 나머지 4회를 시행하였다. 화학요법의 용량은 이전 화학요법 후 14일째 혈액검사 소견을 기준으로 조정하였다. 14일째 백혈구 수치가 1,000~1,500/ul 혹은 혈소판 수치가 50,000~75,000/ul 시 5-FU를 75% 감량 투여 하였고 백혈구 수치가 1,000/ul 미만 혹은 혈소판 수치가 50,000/ul 미만 시는 5-FU를 50% 감량하였다. 또한 화학요법 당일 백혈구가 3,000~4,000/ul 혹은 혈소판이 75,000~100,000/ul 시도 5-FU를 75% 감량하였고, 백혈구가 3,000/ul 미만 혹은 혈소판이 75,000/ul 미만 시는 치료를 연기하였다. 혈액검사는 화학요법 후 14일 췌와 화학요법 당일에 시행하였고 혈액학적 독성에 따른 평가는 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 기준에 따랐다.

### 2) 방사선 치료

조기 방사선치료군은 보조치료 시작 1일부터, 지연 방사선치료군은 보조치료 시작 57일부터 방사선치료를 시작하여 매일 1.8 Gy씩 주 5회 총 45 Gy를 조사하였다.

치료는 후면 및 좌우 측면 3문 조사를 컴퓨터 계획하여 시행하였으며, 후면 조사시 상연은 요추천골연까지, 측면은

Table 1. Patients Characteristics

	Total	Arm I	Arm II
Median follow-up	23 months	24 months	23 months
Number of Patients	226	113 (50.0%)	113 (50.0%)
Sex			
male	140 (61.9%)	73 (64.6%)	67 (59.3%)
female	86 (38.1%)	40 (35.4%)	46 (40.7%)
Age			
median	55	55	54
range	29~81	32~78	29~81
Stage			
II	74 (32.7%)	35 (31.0%)	39 (34.5%)
III	152 (67.3%)	78 (69.0%)	74 (65.5%)
Surgery			
APR*	81 (35.8%)	43 (38.1%)	38 (33.6%)
LAR†	141 (62.4%)	68 (60.2%)	73 (64.6%)
PE‡	4 ( 1.8%)	2 ( 1.8%)	2 ( 1.8%)

\* APR : abdominoperineal resection

† LAR : low anterior resection

‡ PE : pelvic exenteration

골반 내측연에서 1.5 cm을 포함하였고, 하연은 저위전방 절제시 폐쇄공(obturator foramen)을, 복회음부 절제시 회음부를 포함하는 범위로 하였다. 측면조사시 전연은 치골결합 중간 지점 혹은 첫 번째 천골의 척추체 앞 4 cm을 포함하는 범위로 하였고 후연은 천골에서 1 cm 바깥측까지 포함하였다.

방사선치료 기간 중에는 매주 1회 혈액검사를 시행하였고, 절대 호중구 수(absolute neutrophil count)가 1000개 이하인 경우 방사선치료를 중단하였으며, 3일에 한번 혈액검사를 반복하여 회복 후 다시 치료를 시작하였다.

### 3. 추적 및 통계처리

치료 종결 후 2년까지는 3개월 간격으로, 그 후부터는 6개월 간격으로 추적 관찰하였고, 추적 관찰시 CEA, 흉부 X-선을 촬영하였으며, 복부 및 골반 전산화 단층촬영과 대장내시경은 첫 2년간은 6개월마다, 그 후는 매년 시행하였다. 국소 재발은 추적기간 중 원격전이와 무관하게 방사선 조사야내의 재발로 정의하였고, 생존 및 무병생존기간은 수술 날짜를 기준으로 재발 진단일 및 마지막 추적일까지로 하여 계산하였다. 재발율의 비교는 Chi-Square test로 하였고, 생존율의 계산은 Kaplan-Meier법으로 하였으며, 생존율간의 비교는 Log-Rank법으로 비교하였다.

## 결 과

전체환자 228명중 2명이 이차적인 원발종양의 과거력으로 분석에서 제외되었다. 생존자의 중앙추적 관찰기간은 23개월이었고, 11명을 제외하고는 모두 추적 관찰 가능하였다.

### 1. 환자의 치료순응도

분석에 포함된 환자 226명중 189명이 45 Gy의 방사선치료를 완료하여 전체 치료 순응도는 83.6%였고, 계획된 양의 방사선치료를 받지 못한 환자가 7명(3.1%), 방사선치료를 받지

않은 환자가 30명이었다(13.3%). 방사선치료를 중도에 포기한 환자중 4명은 복부통증으로 치료를 중단하였고, 3명은 개인적인 이유로 나머지 치료를 중단하였다. 방사선치료를 받지 않은 환자 30명중 치료를 거부한 환자가 25명(11.1%), 수술부위 상처 부작용으로 치료받지 않은 환자가 3명(1.3%), 원격전이로 치료받지 못한 환자가 1명(0.4%), 방사선치료전 사망한 환자가 1명(0.4%)이었다(Table 2). 방사선치료를 거부한 환자는 조기 방사선치료군에서 9명(8.0%), 지연 방사선치료군에서 16명(14.2%)으로 지연 방사선치료군에서 더 많은 경향을 보였다.

화학요법은 전체환자중 6회 이상을 시행 받은 환자가 174명(77.0%)이었고, 1~5회를 시행 받은 환자가 30명(13.3%), 전혀 시행 받지 않은 환자가 22명(9.7%)이었다. 5회 이하의 항암치료를 받은 환자 30명중 27명(11.9%)은 환자가 중도에 치료를 거부하였고, 3명(1.3%)은 치료 중 원격전이로 화학요법을 중단하였다.

화학요법을 받지 않은 환자 22명 중 18명(8.0%)은 화학요법을 거부하였고, 3명(1.3%)은 수술부위 상처 부작용으로 시행받지 않았으며, 1명(0.4%)은 치료전 사망하였다(Table 3).

조기 방사선치료군의 화학요법 평균 횟수는 5.9회이고 지연 방사선치료군의 화학요법 평균 횟수는 6.3회였다.

Table 2. Compliance of Radiation Therapy

Radiation therapy	Total	Arm I	Arm II
Complete	189 (83.6%)	97 (85.9%)	92 (81.4%)
Incomplete	7 ( 3.1%)*	4 ( 3.5%)	3 ( 2.7%)
No RT†	30 (13.3%)†	12 (10.6%)	18 (15.9%)
Total	226	113	113

\* Patient refusal (3)/GI complication (4)

† Radiation therapy

† Patient refusal (25)/wound complication (3)/distant metastasis (1)/death before treatment (1)

Table 3. Compliance of Chemotherapy

Chemotherapy cycles	Total	Arm I	Arm II
0	22 ( 9.7%)*	12 (10.6%)	10 ( 8.8%)
1~5	30 (13.3%)†	15 (13.3%)	15 (13.3%)
6~8	174 (77.0%)	86 (76.1%)	88 (77.9%)
Total	226	113	113

\* Patient refusal (18)/wound complication (3)/death before treatment (1)

† Patient refusal (27)/distant metastasis (3)

Table 4. Hematologic Toxicity during Radiation Therapy

Grade*	Total	Arm I	Arm II
0	41 (21.7%)	27 (27.6%)	14 (15.4%)
1	91 (48.2%)	47 (48.0%)	44 (48.4%)
2	53 (28.0%)	22 (22.4%)	31 (34.1%)
3	4 ( 2.1%)	2 ( 2.0%)	2 ( 2.2%)
Total†	189	98	91

\* by RTOG toxicity criteria

† 37 out of 226 patients : not received radiation therapy

2. 치료의 독성

화학요법과 방사선 동시 치료중 비교적 경미한 RTOG 기준 2도 이하의 백혈구 감소증이 76.2% (144/189)에서 발생하였고, 3도는 4명(2.1%)에서만 발생하였다(Table 4). 방사선치료 종료 후 유지 화학요법 기간 동안 백혈구 감소증은 동시 치료 기간보다 다소 증가하여 RTOG 기준 2는 43.2% (86/199), 3도는 6.0% (12/199)에서 발생하였다(Table 5). 지연 방사선치료군에서 방사선 항암 동시치료시 2도의 혈액학적 독성이 조기 방사선치료군보다 더 많은 경향을 보였지만 통계적 의미는 없었다(22.4% vs 34.1%,  $p=0.16$ ).

방사선치료 기간 중 소화기계 부작용으로 설사가 있었던 120명중 매일 10회 이상이었던 환자가 68명(56.7%)이었고, 투약이 필요했던 환자는 95명(79.2%)이었다. 조기 방사선치료군에서 매일 10회 이상의 환자가 71.2%로 지연 방사선치료군 42.6%보다 더 많았으나( $p=0.02$ ), 투약력에 있어서는 별 차이를 보이지 않았고(78.0% vs 80.3%) 설사로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다(Table 6). 방사선치료로 인한 소장 폐색은

Table 5. Hematologic Toxicity during Maintenance Chemotherapy

Grade*	Total	Arm I	Arm II
0	40 (20.1%)	18 (18.6%)	22 (21.6%)
1	61 (30.7%)	31 (32.0%)	30 (29.4%)
2	86 (43.2%)	42 (43.2%)	44 (43.1%)
3	12 ( 6.0%)	6 ( 6.2%)	6 ( 5.9%)
Total†	199	97	102

\* by RTOG toxicity criteria

† 22 out of 226 patients : not received Chemotherapy  
5 patients : received at other hospital

Table 6. GI Toxicity during Radiation Therapy

	Total	Arm I	Arm II
Diarrhea (times/day)			
1~3	8 ( 6.7%)	4 ( 6.8%)	4 ( 6.6%)
4~6	20 (16.6%)	7 (11.8%)	13 (21.3%)
7~9	17 (14.2%)	5 ( 8.5%)	12 (19.7%)
10	68 (56.7%)	42 (71.2%)	26 (42.6%)
irregular	7 ( 5.8%)	1 ( 1.7%)	6 ( 9.8%)
Medication			
Yes	95 (79.2%)	46 (78.0%)	49 (80.3%)
No	25 (20.8%)	13 (22.0%)	12 (19.7%)
Total	120*	59	61

\* Patients received low anterior resection

조기 방사선치료군에 5명, 지연 방사선군에 6명, 총 11명 (5.8%)이었고, 이로 인해 수술 받은 환자가 조기 방사선치료군에 3명, 지연 방사선치료군에 1명이었다.

3. 치료 실패 양상

226명 환자중 국소재발만 있는 환자는 2명(0.8%), 원격전이만 있는 환자는 39명(17.3%), 국소재발과 원격전이가 동시에 발생한 환자는 18명(8.0%)이었다. 조기 방사선치료군에서는 국소재발만 있는 환자가 2명(1.7%), 원격전이만 있는 환자가 13명(11.5%), 국소재발과 원격전이가 함께 발생한 환자가 9명(8.0%)이었고, 지연 방사선치료군에서는 국소재발만 있는 환자는 없었고, 원격전이만 있는 환자가 26명(23.0%), 국소재발과 원격전이가 함께 발생한 환자가 9명(8.0%)으로(Table 7) 원격전이에 있어 두 군간에 통계적으로 의미있는 차이를 보여주었다( $p=0.046$ ). 전체 환자중 국소재발은 원발병소에서 7.5%, 임파절에서 2.2%였고(Table 8), 원격전이는 간 8.0%, 폐 11.1%, 대동맥 주위 임파절 5.8%였다(Table 9).

Table 7. Patterns of Failure

	Local	DM*	Both
Arm I	2 (1.8%)	13 (11.5%)	9 (8.0%)
Arm II	0 ( 0%)	26 (23.0%)	9 (8.0%)
Total	2 (0.9%)	39 (17.3%)	18 (8.0%)

\* Distant metastasis

Table 8. Patterns of Local Failure

Site	Total	Arm I*	Arm II†
Tumor bed	17 (7.5%)	10 (8.8%)	7 (6.2%)
Node†	5 (2.2%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)
Total	20 (8.8%)	11 (9.7%)	9 (8.0%)

\* 1 patient : recur at both site

† regional lymph node

Table 9. Pattern of Distant Metastasis

Site	Total	Arm I†	Arm II†
Liver	18 ( 8.0%)	6 ( 5.3%)	12 (10.6%)
Lung	25 (11.1%)	10 ( 8.8%)	15 (13.3%)
PAN*	13 ( 5.8%)	5 ( 4.4%)	8 ( 7.1%)
Other	9 ( 4.0%)	6 ( 5.3%)	3 ( 2.7%)
Total	57 (25.2%)	22 (19.5%)	35 (31.0%)

\* paraaortic lymph node

† three patients : multiple metastases

† three patients : multiple metastases

Table 10. Last Follow-Up Status of Patients

Arm	NED*	AWD†	DWD‡	DOD§
I (113)	88 (77.9%)	13 (11.5%)	1 (0.9%)	11 (9.7%)
II (113)	80 (70.8%)	25 (22.1%)	1 (0.9%)	7 (6.2%)
Total	168 (74.3%)	38 (16.8%)	2 (0.9%)	18 (8.0%)

\* no evidence of disease, † alive with disease  
 ‡ alive without disease, § death of disease

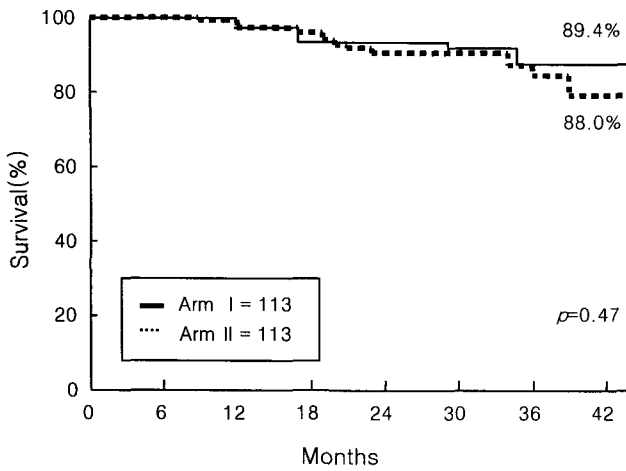


Fig. 1. Overall survival rate of 'early (arm I)' and 'late (arm II)' radiation therapy group.

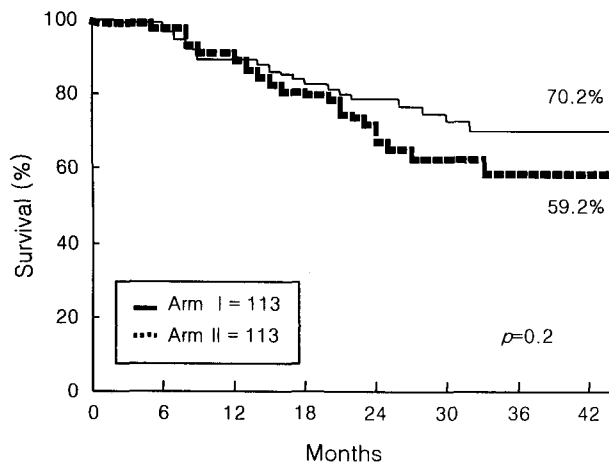


Fig. 2. Disease free survival rate of 'early (arm I)' and 'late (arm II)' radiation therapy group.

4. 생존율

환자의 최종 상태는 무병 생존자가 168명(74.3%), 재발된 상태의 생존자 38명(16.8%), 재발에 의한 사망자 18명(8.0%)이었다. 사망 환자중 1명은 암과 무관하게 사망하였고, 1명

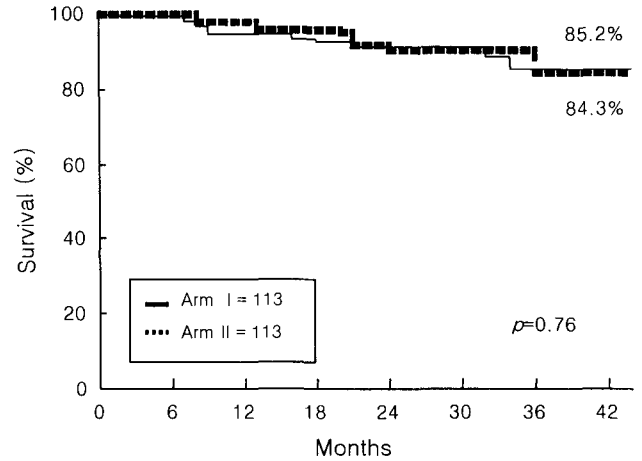


Fig. 3. Local recurrence free survival rate of 'early (arm I)' and 'late (arm II)' radiation therapy group.

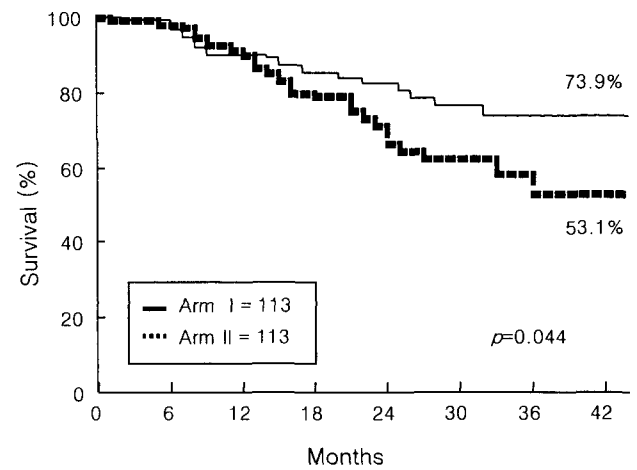


Fig. 4. Distant metastasis free survival rate of 'early (arm I)' and 'late (arm II)' radiation therapy group.

은 수술 부작용으로 사망하였다. 조기 방사선치료군에서 무병 생존자는 88명(77.9%), 재발된 상태의 생존자 13명(11.5%), 재발에 의한 사망자 11명(9.7%), 심근 경색증으로 사망한 사람이 1명이었고, 지연 방사선치료군에서는 무병 생존자 80명(70.8%), 재발된 상태의 생존자 25명(22.1%), 재발에 의한 사망자 7명(6.2%), 수술 부작용으로 사망한 사람 1명이었다 (Table 10). 전체 환자의 3년 생존율은 86.3%, 무병생존율은 64.9%이었고, 조기 방사선치료군에서 각각 89.4%, 70.2%, 지연 방사선치료군 88.0%, 59.2%로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 1, 2). 3년 국소무병생존율은 전체 85.0%로 조기 방사선치료군에서 85.2%, 지연방사선치료군 84.3%로 두 군간에 의미있는 차이는 없었으나(p=0.76)(Fig. 3), 원격전이 무병

Table 11. Postoperative Adjuvant therapy of Rectal Cancer

Study group (median F/U)	Patient number	Tx regimen <sup>‡</sup>	RT start	LFR (%) <sup>  </sup>	DM (%) <sup>  </sup>	DFS (%) <sup>¶</sup>	Overall Survival (%)
GITSG 7175 (80 M)	46	• RT+MF→MF	Tx day 1	11	26	—	56
GITSG 7180 (5.8 Y)	95	• RT+MF→MF	Tx day 1	17	40	54*	54
NCCTG 79-47-51 (>7 Y)	104	• RT+5FU→5FU		16	26	68*	55
NCCTG 79-47-51 (>7 Y)	104	• MF→RT+5FU →MF	Tx day 64	14	29	—	53
NCCTG 86-47-51 (46 M)	332	• MF/5FU→RT+5FU (B <sup>†</sup> )→MF/5FU	Tx day 64	—	40	53	60
	328	• MF/5FU→RT+5FU (PVI <sup>†</sup> )→M/F/5FU		—	31	63	70
INT-0114* (48 M)	—	• 5FU→RT+5FU →5FU	Tx day 57	12	31	62	78
	—	• FL→RT+FL→FL		9	28	68	80
	—	• 5FU+LM→RT+5FU →5FU+LM		13	33	62	79
	—	• 5FU+LV+LM→RT+FL →5FU+LV+LM		9	32	63	79
this study* (23 M)	113	• FL→RT+FL→FL	Tx day 1	10	20	70	89
	113	• RT+FL→FL	Tx day 57	8	31	59	88

\* 3 year data, † bolus infusion, ‡ protracted venous infusion, § MF : 5FU+methyl-CCNU, FL : 5FU+leucovorin, LV : leucovorin, LM : levamisole, || local failure rate, ¶ distant metastasis, \*disease free survival

생존율은 전체 64.3%로, 조기 방사선치료군에서 73.9%, 지연 방사선치료군에서 53.1%으로 나타나 두 군간에 통계적으로 의미있는 차이를 보였다( $p=0.044$ )(Fig. 4, Table 11).

### 고안 및 결론

Dukes' stage B 및 C 직장암 환자에서 수술 후 방사선치료와 화학요법을 사용하는 것이 국소 재발율을 낮추고 나아가 생존율을 향상시킬 수도 있다는 가능성을 여러 연구에서 보고하였는데, 이 중 대표적인 것이 GITSG 연구와 NSABP R-01 연구, NCCTG 연구이다.<sup>5-7)</sup> GITSG 연구에서는 방사선치료 및 화학요법 병용으로 생존율을 수술 단독보다 20% 증가시켰으므로 방사선치료 혹은 화학요법 단독보다 병용요법이 더 효과적임을 보고하였고, NSABP R-01 연구에서는 화학요법 단독으로 무병생존율과 생존율을 의미있게 높였다고 보고하여 보조치료로서 화학요법의 역할을 제시하였다. NCCTG 연구에서도 병용요법이 방사선치료 단독보다 국소 재발율을 25%에서 13.5%로 낮추고 원격전이율 역시 46%에서 28.8%로 의미있게 낮추었으며 나아가 생존율을 38%에서 53%로 높였음을 보고하였고, 그 후 많은 연구들이 병용요법의 효과를 다시 증명하여, 고위험군의 직장암 환자에서는 화학요법과 방사선치료를 병용하는 것이 일반적인 추세가 되

었다. 하지만 아직도 해결해야 할 문제들이 남아 있는데 첫째 화학요법에 사용되는 약제이다. 이에 대해 GITSG와 NCCTG가 5-FU와 methyl-CCNU 복합 화학요법에서 5-FU에 methyl-CCNU를 추가 사용시 치료효과가 없음을 발표 하였고,<sup>8,9)</sup> 여러 연구에서 5-FU와 leucovorin 병용 화학요법이 5-FU 단독보다 더 효과적임을 보고하여<sup>10-12)</sup> 직장암에서 5-FU와 leucovorin을 사용한 화학요법이 많이 시행되게 되었다. 그 후 INT 0114 연구에서 levamisol의 치료효과를 연구하였으나 뚜렷한 치료효과는 보이지 않았고, 5-FU, leucovorin, levamisol 3제 요법도 5-FU 단독보다 더 나은 치료 성적을 보여주지 못해 현재까지는 수술 후 직장암의 화학요법 약제로 5-FU 단독 혹은 5-FU와 leucovorin을 쓰는 것이 일반적이다.<sup>13)</sup> 두번째 문제는 방사선치료와 화학요법의 병용 시기의 문제인데 이에 대해서는 아직 연구된 바 없고 각 연구마다 방사선치료와 화학요법의 병용시기가 달라서, 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 고위험군의 직장암 환자에서 5-FU와 leucovorin을 사용한 방사선치료와 화학요법을 병행함에 있어 연구의 초점을 방사선치료와 화학요법의 시기를 어떻게 하는가에 두었다. 여러 연구들의 치료 시기를 보면 대개 보조치료는 수술 후 3~8주 이내에 시작되었고, 방사선치료의 시기는 GITSG 연구에서는 보조 치료 첫날부터, NCCTG와 INT-0114 연구에서는 각각 보조치

료 64일, 57일부터 방사선치료와 화학요법을 동시에 시행하였다. 이렇게 연구마다 치료 시작 시기가 다양하지만, 아직 수술 후 보조치료로서 방사선치료와 화학요법의 적당한 시행 시점과, 시행 시기에 따른 결과와 부작용에 대한 연구는 없어 본 연구에서는 직장암의 보조치료로서 방사선치료와 화학요법을 병행시 조기 방사선치료군과 지연 방사선치료군으로 나누어 그에 따른 순응도, 부작용 및 치료결과를 분석하였다.

치료 순응도에 있어서 방사선치료의 순응도를 보면, 25명(11.1%)이 방사선치료를 거부하였고 이는 특히 지연 방사선군에서 16명(14.2%)으로 조기 방사선치료군의 9명(8.0%) 보다 높아 화학요법 후 환자의 방사선치료 순응도가 감소됨을 알 수 있었다. 화학요법은 처음부터 치료를 거부한 환자가 18명(8.0%), 5회 이하의 화학요법을 받은 환자가 27명(11.9%)으로 화학요법을 중도 거부한 환자가 더 많아 화학요법에 대한 내성력(tolerance)이 문제임을 알 수 있었고, 방사선치료시기에 따른 화학요법의 순응도에는 차이가 없어 방사선치료가 화학요법의 부담을 높이지는 않는 것으로 생각되었다. 처음 계획되었던 8회의 화학요법을 다 마친 환자가 전체 139명(61.2%)으로 화학요법의 순응도가 많이 떨어져 개선이 필요할 것으로 생각되었는데, 이에 대해 최근 몇몇 연구에서 방사선치료 후 유지 화학요법을 하지 않고도 기존의 2회, 길게는 18개월까지 유지화학요법을 시행했던 연구결과들과 비슷한 결과를 발표해 방사선치료 후 유지화학요법의 역할에 대한 새로운 연구가 필요할 것 같다.<sup>14, 15)</sup>

치료 독성을 보면 GITSG 연구에서는 방사선치료와 화학요법을 병용시 비혈액학적 부작용이 35%로 방사선치료만 시행한 경우 16%보다 높게 나타났고 장염으로 인해 두 명이 사망하였음을 보고하였다. NCCTG 연구에서도 소장 폐색이 방사선치료 단독 혹은 화학요법과 병행한 경우 4.4% (9/204)로 나타났고, 이 중 2명이 사망하였음을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 하루 10회 이상의 배변 횟수가 조기 방사선치료군 71.2%, 지연 방사선치료군 42.6%로 조기방사선치료군에서 배변 횟수가 더 많은 것으로 나타났지만( $p=0.02$ ), 이를 조절하기 위한 약물 사용에 있어서는 각각 78.0%, 80.3%로 두 군간에 차이가 없는 것으로 나타났다. 약물치료는 배변 횟수가 대개 5회 이상이면서 환자가 불편감을 호소할 때 사용하였는데, 약물 치료 후에는 대부분의 환자에서 배변 횟수가 감소하여 이로 인해 치료를 중단한 환자는 없었으므로 조기 방사선치료에 따른 문제는 없다고 생각되었다. 또한 방사선치료로 인한 소장 폐색은 조기 방사선치료군에 5명, 지연 방사선치료군에 6명으로 총 11명(5.3%)이었고, 이로 인해 수술

받은 환자가 조기 방사선치료군에 3명, 지연 방사선치료군에 1명이어서 다른 연구들과 비슷한 수준이었다. 소장 폐색으로 인하여 사망한 환자는 없어 본 치료로 인한 사망률은 없는 것으로 나타났다.

혈액학적 독성은 RTOG 기준 3도 독성이 방사선치료 및 화학요법 병행 기간 중 2.1%, 방사선치료 종료 후 유지화학요법 기간 동안 6%로 기존의 다른 연구에 비해 매우 낮게 나타나 본 치료가 안전한 치료임을 알 수 있었다.

아직 중앙 추적기간이 23개월로 짧아 두 군간의 재발율이나 생존율의 차이를 단정 짓기에는 이르지만, 현재까지는 국소재발율이 두 군간에 차이는 없으면서 조기 방사선치료군에서 원격전이가 더 낮게 나타나 이에 대한 조심스러운 해석이 필요하리라 생각된다. 보조치료 첫날부터 방사선치료와 화학요법을 동시에 시행했던 GITSG 7175 연구에서는 국소재발이 15%, 원격전이가 30%, 전체 생존율이 56%였고, GITSG 7180 연구에서는 각각 17%, 40%, 54%였다. 방사선치료가 화학요법 후 보조치료 64일에 들어갔던 NCCTG 79-47-51 연구에서는 국소재발이 14%, 원격전이가 29%, 전체 생존율이 53%였고 그 후 발표된 INT 0114 연구에서도 유사한 결과를 보였다.<sup>6, 7, 13, 14)</sup> 본 연구에서는 조기 방사선치료군에서 국소재발 10% 원격전이 20%, 3년 생존율 89%였고, 지연 방사선군에서는 각각 8, 31, 88%였다(Table 10). 본 연구가 다른 연구들에서 보다 국소재발이 낮은 것은 아직 추적 기간이 짧기 때문이라 생각되고, 원격전이가 조기 방사선치료군에서 20%인 것도 추적 관찰기간이 길어지면 다른 연구들에서와 같이 30% 정도로 높아질 가능성을 배제할 수 없다. 그러나 Table 11에서도 나타난바와 같이 방사선치료 시기는 국소재발, 원격전이를, 생존율에 별다른 영향을 미치지 않은 것으로 보인다. 조기 방사선치료군에서 왜 원격전이가 더 적게 일어났는가에 대해 정확한 이유를 알 수는 없지만, 아마도 국소재발을 낮추기 위한 방사선 조사를 조기에 시행하는 것이 국소재발을 억제함과 동시에 원격전이를 일으킬 확률도 조기에 낮춤으로서 원격전이를 낮추었을 것이라고 추측하고 있다. 그러나 국소재발 제어가 원격전이 제어에도 효과가 있는지에 대해서는 더 연구가 필요할 것 같다.

본 연구에서는 아직 추적관찰기간이 짧지만 그 순서에 관계없이 방사선치료와 화학요법 병용 치료로 국소재발율을 10% 이하로 낮추어 여러 연구에서 보여진 바와 같이 병용요법이 국소재발을 억제하는데 효과가 있음을 확인하였다. 두 군간에 생존율이나 무병생존율, 국소재발율의 차이는 없었지만 조기 방사선치료군에서 원격전이율이 낮고, 방사선치료 순응도가 더 높으면서 치료 부작용은 두 군간에 별다른 차

이를 보이지 않았으므로, 저자들은 수술 3주 후부터 방사선 치료와 화학요법을 병행하는 것이 무리가 없는 치료라고 생각한다.

근치적 절제수술을 시행받은 직장암 환자에서 수술 후 방사선치료와 화학요법을 시행한 결과 국소재발율이 양군에서 모두 낮게 나타나 본 치료가 국소재발을 낮추는데 효과가 있음을 알 수 있었고, 방사선치료와 화학요법의 순서는 국소재발에 영향을 미치지 않음을 보여주었다. 반면 원격전이는 조기 방사선치료군에서 더 낮은 것으로 나타났고, 이에 대하여는 향후 추적관찰이 더 필요하리라 생각된다. 본 치료는 대부분의 환자가 큰 부작용 없이 치료를 마쳐 안전한 치료임을 알 수 있었으나, 방사선치료를 거부한 환자가 12.4%, 화학요법을 5회 이하 받은 환자가 19.9%되는 것에 대해서는 개선의 여지가 필요할 것으로 생각되었다.

방사선치료의 시기가 국소재발에 영향을 미치지 않았지만 조기 방사선치료가 치료독성 면에서 환자의 부담을 증가시키지 않았고, 방사선치료에 있어 환자 순응도가 더 좋은 경향을 보였으므로 방사선치료를 조기에 시행해도 무리가 없다고 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Pattern of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52:1317-1329
2. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, Sternberg SS, Enker WE. Pattern of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 53:1354-1362
3. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. 1. Pattern of failure and survival. *Cancer*. 1988; 61:1408-1416
4. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation second or symptomatic look following "a curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implication for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34:1278-1292
5. Krook JE, Moerte CG, Gunderson, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J*

- Med 1991; 324:709-715
6. Fisher B, Wolmark N, Rokette H, et al. Postoperative Adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Result from NSABP protocol R-01, *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(1):21-29
7. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312:1465-1472
8. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992; 10:549-557
9. O'Connel M, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507
10. Doroshaw JH, Multhauf P, Leong L, et al. Prospective randomized comparison of fluorouracil versus fluorouracil and high dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990; 8:491-501
11. Erlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T. A randomized trial of fluorouracil and folic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:469-475
12. Wolmark N, Rokette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Result from NSABP C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11:1879-1887
13. Joel T, O'Connel M, Gina R, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy. Initial result of intergroup 0114; *J Clin Oncol* 1997; 15(5):2030-2039
14. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *Bri J Surg* 1997; 84: 1130-1135
15. Fountzilas G, Zisiadis A, Dafni U, et al. Postoperative radiation and concomitant bolus fluorouracil with or without additional chemotherapy with fluorouracil and high dose leucovorin in patients with high risk rectal cancer: A randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Onc* 1999; 10:671-676



---

**Abstract**

---

**A Prospective Randomized Trial Comparing the Sequence of Adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy following Curative Resection of Stage II, III Rectal Cancer**

Kyoung Ju Kim, M.D.\*, Jong Hoon Kim, M.D.\*, Eun Kyung Choi, M.D.\*, Hyesook Chang, M.D.\*  
Seung Do Ahn, M.D.\*, Je Hwan Lee, M.D.†, Jin Cheon Kim, M.D.† and Chang Sik Yu, M.D.†

\*Department of Radiation Oncology, †Medical Oncology, and †General Surgery.  
College of Medicine, University of Ulsan

**Purpose** : To evaluate the side effects, pattern of failure, and survival rate according to the sequence of postoperative adjuvant radiotherapy and chemotherapy, patients with stages II and III rectal cancer who had undergone curative resection were randomized to 'early radiotherapy group (arm I)' or 'late radiotherapy group (arm II)', then we intend to determine the most effective sequence of the radiotherapy and chemotherapy.

**Materials and Methods** : From January 1996 to March 1999, 313 patients with curatively resected stages II and III rectal cancer have been randomized to 'early' or 'late' radiation therapy group and received combined chemotherapy (5-FU 375 mg/m<sup>2</sup>/day, leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup>, IV bolus daily D1-5, 8 cycles) and radiation therapy (whole pelvis with 45 Gy/25 fractions/5 weeks). Arm I received radiation therapy from day 1 with first cycle of chemotherapy and arm II received radiation therapy from day 57 with third cycle of chemotherapy after completion of first two cycles. Preliminary analysis was performed with 228 patients registered up to Jun 1998. Two out of the 228 patients were excluded because of double primary cancer. Median follow-up period was 23 months.

**Results** : Local recurrence occurred in 11 patients (9.7%) for arm I and 9 patients (8%) for arm II. There was no significant difference between both groups ( $p=0.64$ ). However, distant metastasis was found in 22 patients (19.5%) for arm I and 35 patients (31.0%) for arm II and which showed statistically significant difference between the two groups ( $p=0.046$ ). And neither 3-year disease-free survival (70.2% vs 59.2%,  $p=0.2$ ) nor overall survival (89.4% vs 88.0%,  $p=0.47$ ) showed significant differences. The incidence of leukopenia during radiation therapy and chemotherapy was 78.3% and 79.9% respectively but leukopenia more than RTOG grade 3 was only 2.1% and 6.0% respectively. The incidence of diarrhea more than 10 times per day was significantly higher in the patients for arm I than for arm II (71.2% vs 41.6%,  $p=0.02$ ) but this complication was controlled with supportive cares.

**Conclusion** : Regardless of the sequence of postoperative adjuvant radiation therapy and chemotherapy after curative resection for rectal cancer, local recurrence rate was low with combined chemoradiotherapy. But distant metastasis rate was lower in early radiation therapy group than in late radiation therapy group and the reason is unclear. Most patients completed these treatments without severe complication, so these were thought to be safe treatments but the treatment compliance should be improved.

---

**Key Words** : Rectal cancer, Radiation therapy, Chemotherapy, Phase III clinical trial