

국소진행성 직장암에서 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법의 효과

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 내과학교실†, 외과학교실‡, 연세암센터§

조재호*·§ · 성진실*·§ · 금기창*·§ · 김귀연*·§ · 서창욱*·§ · 노재경†·§ · 정현철†·§ · 민진식†·§ · 김남규†

목적 : 직장암에서 완치를 기대할 수 있는 치료는 수술요법이다. 진행성 병변으로서 근치절제가 불가능한 경우에 있어서는 수술 전 보조요법을 통해 절제연이 음성인 근치절제율을 높이고자 하는 노력이 시도되고 있다. 이에 저자들은 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법으로 근치 절제율을 높여 치료성적을 향상시키기 위하여 전향적 임상 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1995년 1월부터 1998년 6월까지 국소적으로 진행된 직장암으로 내원하여 수술전 병기결정 검사를 통하여 근치적 절제가 불가능하다고 판단된 37명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 수술전 병기결정은 직장수지검사, 경직장초음파, 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상 등을 이용하였다. 방사선 치료는 3 문 내지 4 문 조사식으로 총 45~50.4 Gy를 시행하였으며, 방사선 치료 첫째 주와 다섯째 주에 항암화학요법(5-Fluorouracil, 370~450 mg/m², IV bolus, 5 days; Leucovorin 20 mg/m², IV bolus, 5 days)이 동시에 투여되었다. 방사선 치료 후 4~6주 후에 근치적절제술을 시행하였다. 전체 37명의 환자 중 31명에서 계획된 방사선 및 항암화학 동시요법 후 근치적 수술이 시행되었고, 나머지 6명은 환자 이해부족으로 치료가 중단된 경우 4예, 치료중 진행성 병변(Perforation)으로 응급수술을 시행한 후 방사선 단독 치료를 한 경우 1예, 그리고 1예에서는 방사선 및 항암화학 동시요법을 시행 후 수술하기 전에 폐전이 발견되어 전신항암화학 요법만을 시행하였다.

결과 : 계획된 치료가 시행된 환자 중 94% (29/31)에서 절제연 음성인 완전근치절제가 가능하였으며, 병리적 완전관해율은 6% (2/31), 임상적 완전관해율은 23% (7/31)이었다. 수술 전 병기 감소율은 68%에서 관찰되었다. 수술은 2예에서 국소 절제술, 14예에서 저위전방절제술, 8예에서 복회음부 절제술, 4예에서 하트만씨 절제술, 3예에서 부분 내용제거술을 시행되었다. 치료와 연관된 급성 독성으로는 Grade III & IV의 백혈구 감소증 각각 4예(13%), 2예(6%)를 제외하고는 대부분 경미하였다.

결론 : 국소적으로 진행되어 근치적 절제가 어려운 직장암에서 계획된 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법을 통해서 수술 후 병기 감소(68%)와 높은 완전근치절제율(94%)을 얻을 수 있었다. 치료에 따른 독성도 대부분 경미하여 좋은 순응도를 보였다. 나아가 이러한 치료를 통해 얻어지는 국소 제어율과 전체 생존율에 대해서는 향후 추적 관찰을 통해 분석해 나갈 예정이다.

핵심용어 : 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법, 직장암

서 론

직장암에서 완치를 기대할 수 있는 치료는 수술요법이다. 따라서 직장암의 치료에 있어서는 우선적으로 근치절제가능성(resectability) 여부가 중요하며, 수술 후 Modified Astler-Coller (MAC) 병기 B2 이상인 경우에서 방사선 및 항암화학 병합요법이 생존율을 향상시키는 것으로 인정되고 있다.^{1,2)}

이 논문은 2000년 11월 25일 접수하여 2000년 12월 12일 채택되었음.

책임 저자 : 성진실, 연세대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel : 02)361-7631, Fax : 02)312-9033
E-mail : therapy@yumc.yonsei.ac.kr

진행성 병변으로서 근치절제가 불가능한 경우에 있어서는 수술 전 보조요법을 통해 절제연이 음성인 근치절제율을 높이고자 하는 노력이 시도되어 왔으며, 이 경우 수술 전 방사선요법이 많이 시행되었다.³⁻⁶⁾ 수술 전 방사선 요법의 시행으로 절제연 음성의 완전근치절제는 수술 요법 단독의 10~30%에 비해 약 50% 정도로 크게 향상되었지만, 여전히 약 1/2의 환자에서 잔류 미세암 혹은 육안암이 있었으며, 국소 재발율도 24~55%로 매우 높은 상태였다. 하지만 직장암의 수술 후 보조요법에서 방사선 치료에 항암약물요법을 병행함으로써 국소제어율과 생존율에 큰 향상을 가져왔고,⁷⁻⁹⁾ 약물요법에 있어서는 5-Fluorouracil (FU) 단독 보다 5-FU/Leucovorin (LV) 병합요법이 나은 성적이 보고된 바 있으며,¹⁰⁻

¹²⁾ In vivo와 In vitro에서 5-FU의 방사선감작(radiosensitization)에 대한 결과 보고^{13, 14)}들을 바탕으로 가장 주목받게 된 보조 요법은 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법이다.

수술 후에 비해 수술 전에 이러한 치료를 시행함으로써 얻는 여러 가지 이점이 있는데, 섬유화 및 유착 등이 있는 수술 후 상태에 비해 산소 공급이 풍부한 수술 전 상태에서 방사선이 조사됨으로 해서 방사선 생물학적 측면에서 보다 많은 암세포에서 세포사(cell death)를 야기시킬 수 있고, 수술 후 골반강내로 소장이 내려오는 것에 비해 수술 전에는 상대적으로 적은 용적의 소장이 골반강내에 있음으로 해서 방사선 치료에 대한 소장 독성을 줄일 수 있으며,¹⁵⁾ 따라서 수술 후 보다 고 용량의 항암화학제제를 투여할 수 있으며,¹⁶⁾ 암 전이에 대한 부담(metastatic burden)이 적을 때 조기에 전신 항암화학요법을 시작할 수 있다는 점,¹⁷⁾ 그리고 또한 추가적으로 얻을 수 있는 중요한 이점이 팔약근 보존술식에 대한 기회가 커진다는 것 등이 있다.¹⁸⁾

상기 이론적 배경을 바탕으로 본 기관에서는 국소적으로 진행된 직장암에서 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법을 시행하여 일부 문헌에서 보고되고 있는 절제연 음성의 완전 근치절제를 증가와 수술 후 병기 감소에 대한 규명을 해 보고자 하였으며, 또한 이 치료법과 연관된 급성치료독성을 분석하여 그 수행도(feasibility)를 보기 위해 전향적 임상연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 환자 특성

1995년 1월부터 1998년 6월까지 본 기관에 내원하여 직장암 진단을 받은 후 진행성 병변으로서 근치절제가 불가능하다고 판단된 37명의 환자들을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 본 연구에서 근치절제가 불가능한 직장암에 대한 정의는 병변이 주변 장기나 구조물에 유착되어 있거나 침범을 하여 절제연 음성의 근치적 종양제거가 힘든 경우로 정의하였다.

본 연구의 대상 환자로서의 자격 기준은 우선 조직 검사상 직장 선암으로 진단되어야 하고, 원격 전이가 없어야 하며, 직장 수지 검사에서 부분 고정(tethered) 혹은 고정(fixed)된 소견을 보이거나 경직장 초음파 및 방사선학적 검사(CT, MRI)에서 타장기로의 침범이 있는 경우였다. AJCC 체계¹⁹⁾에 의한 T 병기는 모든 환자에서 T3 이상이였다. 전체 37명의 환자 중 치료가 원래의 계획대로 진행되지 못한 경우가 6에 있었는데, 환자의 이해 부족으로 치료가 중단된 경우가

4예, 치료 중 진행성 병변(perforation)으로 응급수술을 시행한 후 방사선 단독 치료를 한 경우가 1예, 그리고 방사선 및 항암화학 동시요법을 시행 후 수술하기 전에 입원 중 폐 전이가 발견되어 전신 항암화학요법만 시행되었던 1예는 분석에서 제외하였다.

이들 환자를 제외한 31명의 환자가 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법 후 근치적 수술을 시행 받았으며, 이들을 대상으로 결과를 분석하였다. 대상 환자의 연령 분포는 39세부터 69세까지였으며, 중앙값은 55세였다. 남자가 17명, 여자가 14명이였다. Table 1에서 환자 및 종양 특성을 보여 주고 있다.

2. 종양 특성

종양은 대부분이 큰 종괴(중앙값 7 cm)를 형성하고 있었으나, 그 크기가 4 cm 미만으로 작은 병변이지만, 직장 수지 검사에서 단단히 고정된 국소 진행성 병변으로 본 연구에 포함된 경우가 2예 있었다. 직장 수지 검사상 유동성에 있어서 고정된 병변이 25예, 부분 고정된 병변이 5예 있었으며, 상부 직장에만 그 병변이 있어 촉진되진 않았지만, 자기 공명 영상에서 방광 후벽을 침범한 소견이 있어 포함된 1예가 있었다. 그리고 병변의 위치는 직장의 상, 중, 하 세 부분 중에서 대개 두 분절이상에 걸쳐 있었다. 수술 전·후 병기 결정은 1997 AJCC 체계를 사용하였으며, Table 1에 기술된 대상 환자의 수술 전 병기는 임상 병기이며, 수술 후 병기는 해부병리학적 병기이다. 전체 대상 환자가 T3 이상으로 국소 진행성 병변이었으며, 직장주위 지방조직 침범으로 T3로 분류된 예가 16예, 주변 장기 침범 소견을 보여 T4로 병기 결정된 예가 15예 있었다. 림프절 병기 결정은 영상 진단법의 특이도에 따른 논란의 여지가 있어 정확한 병기 결정을 하기에는 무리가 있으나, 진단 방사선과 전문의의 판독에 근거하여 1.5 cm 이상의 림프절 비대가 있거나, 괴사성 림프절이 보이는 경우를 의미 있는 것으로 보고 의심되는 림프절이 없을 경우 N0, 4개 미만일 때는 N1, 4개 이상인 경우 N2로 림프절 병기 결정을 하였다. 전체 환자 중 N0는 4예, N1은 21예, N2는 6예였다(Table 1).

3. 치료

방사선 치료 첫째 주와 다섯째 주에 항암화학요법이 동시에 투여되었으며, 방사선 치료종료 후 4~6주 정도에 근치적 절제술을 시행하였다(Fig. 1).

항암화학요법은 5-FU (5-fluorouracil 370 mg~450 mg/m²)와 LV (Leucovorin 20 mg/m²)을 각각 IV bolus로 5일간 투여하는

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

Sex	M : F	17 : 14
Age (year)	Median	55
	Range	39~69
Tumor size	<4 cm	2
	4~8 cm	23
	>8 cm	3
Tumor Mobility*	tethered	5
	fixed	25
	not evaluable	1
Location	upper	3
	mid	15
	lower	13
Preop clinical staging	T3N0M0	2
	T3N1M0	11
	T3N2M0	3
	T4N0M0	2
	T4N1M0	10
	T4N2M0	3
	Stage II	4
Stage III	27	

* by digital rectal examination



Fig. 1. Treatment schema.

것을 1 cycle로 하여 방사선 치료와 동시에 투여되었고, 방사선 치료 기간 동안 두 cycles이 투여되었다. 수술 후 유지 함암화학요법은 수술 후 MAC 병기가 B2 이상인 환자를 대상으로 5-FU (450 mg~500 mg/m², 5 days, IV bolus)와 LV(30 mg/m², 5 days, IV bolus)를 추가로 10회 시행하였다.

방사선치료는 고 에너지 방사선(6 MV 혹은 10 MV)을 이용하였으며, 3분 또는 4분 조사를 시행하였다. 또한 방사선 치료와 연관된 소장 독성을 최소화하기 위해 세부 지침을 시행하였다. 즉, 환자의 방광이 소변으로 가득 찬 상태에서 자세를 앙와위로 하여 방광에 의해 소장이 골반에서 제외되도록 훈련 및 교육을 시켰다.

31명의 환자 중 25명은 45 Gy를 전골반조사를 시행하였으며, 6명은 추가로 종양이 있는 부위에만 치료범위를 줄여서

3회 더 조사하여 총 50.4 Gy를 시행하였다. 1회 조사시 투여되는 방사선량은 1.8 Gy로 1주일에 5회씩 조사되었다.

수술은 방사선 치료 종료 후 4~6주 후에 시행되었으며, 저위전방절제술을 시행했던 예가 14예(45%)로 가장 많았고, 그 밖에 복회음부절제술이 8예(26%), 국소절제술 2예(6%), 하트만씨 절제술 4예(13%), 부분내용제거술이 3예(10%)였다. 국소절제술을 시행 한 2예의 경우는 진단 당시 시행되어진 검사에서 4 cm 미만으로 직장수지 검사 상 부분고정소견을 보였으며, CT나 MRI 등에서 림프절 전이가 없는 것으로 생각되었던 cT3N0M0 병변으로 방사선 및 항암화학 동시요법 시행 후 수술 직전에 시행한 추적 검사에서 종양의 대부분이 소실되어 복부절개를 통한 수술은 시행하지 않고, 국소절제술을 시행하였다.

직장암이 자궁 후벽, 자궁경부 후순, 후상부 질까지 침범된 환자 1예에서는 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법 후에도 여전히 침범된 소견이 남아 있어 복회음부절제술, 전자궁적출술, 양측난관난소절제술 및 후상부절제술을 시행되었다. 그 외에 직장암이 방광 후벽을 침범하여 수술시 저위 전장절제술과 함께 부분 방광절제술을 시행한 예가 2예에서 있어 이들 3예를 부분 내용제거술로 분류하였다.

4. 치료효과 분석

병기 감소율은 진단 당시 시행되었던 병기 결정 검사에서 정해진 병기와 수술 후 수술 검체를 통해 얻어진 병기를 비교하였다. 전체 환자에서 T 병기, N 병기, Stage (AJCC 체계)를 비교하고, 각각의 초기 진단 병기에서 수술 후 변화된 병기로의 분석을 통해 T 병기 감소율 및 전체 병기 감소율을 산출했다. 추적기간이 짧아서(중앙값 17개월) 생존율 분석은 향후로 미루고, 일단 조기 국소재발율(early local recurrence rate)을 분석하였다. 이는 SPSS 통계처리 프로그램을 이용한 Kaplan-Meier법을 통해 산출하였다.

5. 치료와 연관된 급성 독성 분석

방사선치료와 항암화학요법이 동시에 시행되는 첫째 주와 마지막 주에는 매일, 그리고 방사선 치료만 시행되는 기간에는 일주일에 적어도 한 번씩 진찰 및 면담을 시행하였다. 그리고 매주 일반혈액검사 및 체중 측정도 시행하였다. 이를 통해서 얻어진 치료와 연관된 독성은 RTOG/EORTC 기준²⁰⁾을 이용하여 분류하였다. 한 환자에서 두 가지 이상의 부작용이 나타날 경우 이를 각각 하나의 건 수로 처리하였다. 수술 후 초기에 발생할 수 있는 합병증도 분석하였다.

결 과

1. 근치절제 및 병기 감소를

근치절제술을 시행 한 전체 31명의 환자 중 절제연 음성의 완전근치절제를 시행한 경우는 29예(94%)였다. 병리적 완전관해를 보인 경우가 2예(6%)에서 관찰되었다. 현미경적 검사에서만 암 세포가 존재하고 임상적(직장수지검사 및 영상학적 진단)으로는 종양을 발견 할 수 없었던 경우는 5예(16%)로 임상적 완전관해율은 병리적 완전관해 2예를 포함하여 23%(7/31)였다.

병기감소율(down staging rate)을 보면(Table 2), 수술 전 T 병기에 있어서 T3 16예(52%), T4 15예(48%)로 전체가 T3 이상의 국소진행성 병변이던 것이 방사선 및 항암화학 동시요법 후 시행한 수술 후 병기에서 T0 2예(6%), T1 2예(6%), T2 9예(29%), T3 16예(52%), T4 2예(6%)로 상당한 병기 감소를 보이고 있다. T4 병기만 보면 전체 48%를 차지하던 것이 6%로 감소하였다. 진단 당시 T3로 분류되었던 16 예는 수술 후 T0(완전관해) 1예, T1 1예, T2 6예, T3 8예였으며, T4 로 분류되었던 15예는 수술 후 T0(완전관해) 1예, T1 1예, T2 3예, T3 8예, T4 2예로 분포되었다. 따라서 수술 전·후로 T 병기가 감소된 환자는 전체 31예 중 21예로 T 병기 감소율은 68%였다. 또한 진단 당시 Stage II로 분류되었던 4 예는

Table 2. Down Staging Rate

a) T & N Classification		
	Preop (%)	Postop (%)
T0	0	2 (6)
T1	0	2 (6)
T2	0	9 (29)
T3	16 (52)	16 (52)
T4	15 (48)	2 (6)
N0	4 (13)	25 (81)
N1	21 (68)	4 (13)
N2	6 (19)	2 (6)

b) Stage Grouping		
	Preop (%)	Postop (%)
CR*	0	2 (6)
Stage I	0	8 (26)
Stage II	4 (13)	14 (45)
Stage III	27 (87)	5 (16)
Stage IV	0 (0)	2 (6)

Total down staging rate : 21/31 (68%)

*complete remission

†Common iliac LN (+) on lymph node dissection

수술 후에 Stage I 1예, Stage II 3예로 분류되었으며, Stage III로 분류되었던 27예는 수술 후 병리적 완전 관해 2예(6%), Stage I 7예(25%), Stage II 11예(35%), Stage III 5예(16%), 그리고 절제된 림프절 중 common iliac lymph node 가 양성으로 나와 Stage IV로 분류된 2예(6%)로 분포되어 수술 후 전체 병기 감소율은 68%(21/31)였다. 림프절 병기는 앞서 언급한 바와 같이 수술 전 임상병기 결정에 있어서 영상진단법의 특이도에 있어 논란의 여지가 있어서 한계가 있지만, T3 이상의 국소 진행성 병변에서 수술 후 림프절에 암세포가 존재하지 않는 N0인 경우가 25예(81%)라는 점에서 수술 전 항암화학방사선요법을 통해 림프절 병기가 감소됐음을 유추할 수 있다.

1997 AJCC 체계에서는 림프절 병기에 있어서 적어도 12개 이상의 림프절 절제가 선행되어야 한다고 명시하고 있는데, 본 연구 대상환자 전체 31명의 환자 모두에서 최소 12개 이상의 림프절 절제가 시행되었으며, 그 중앙값은 24개 였다.

2. 치료와 연관된 급성 독성

수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법의 급성 독성을 오심/구토, 구강점막염, 설사, 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 회음부 피부반응 등 7가지 항목으로 구분하여 분석하였다. 각각의 증상의 정도에 따른 분류를 Table 3에서 보여주고 있다. 대부분의 치료 중 부작용은 경미하거나, 투약으로 그 증상이 쉽게 완화되었던 Grade I/II 였으며, 심각한 부작용으로 Grade III 4예(13%), Grade IV 2예(6%)의 백혈구 감소증이 있었지만, GM-CSF 투여로 빨리 회복되었다. 연구 기간 중 치료로 인한 사망은 없었다. 근치적 수술 후 초기 합병증은 창상열개(wound dehiscence) 1예 이외에는 특이소견이 없었다.

3. 조기 국소 재발률(Early local recurrence rate)

본 연구의 대상 환자의 추적 관찰 기간은 최소 12개월 부터 최대 44개월까지이며, 중앙값은 17개월이었다. 3년 국소 재발률(actuarial local recurrence rate)은 18%였다.

Table 3. Treatment Related Acute Toxicity

	G I/II (%)	G III (%)	G IV (%)
Nausea/Vomiting	6 (19)		
Oral mucositis	2 (5)		
Diarrhea	7 (23)		
Anemia	4 (13)		
Leukopenia	5 (16)	4 (13)	2 (6)
Thrombocytopenia	1 (3)		
Skin on perineum	4 (3)		

고 안

직장암에서 완치를 기대할 수 있는 치료는 수술요법이지만, 진행성 병변에서는 근치절제가 힘든 경우가 많으므로 적절한 수술 전 보조요법이 선행되지 않는 경우에 그 환자들의 예후와 삶의 질은 매우 저조해진다. 본 연구의 대상 기간에 연구에 포함된 환자가 37명이며, 이 중 계획된 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법을 제대로 종료한 환자는 32명으로 수술하기 전에 폐 전이가 있어서 전신항암화학요법만 시행한 1예를 제외하고는 모두(97%)가 근치적 목적의 수술을 받을 수 있었다. 또한, 치료와 연관된 독성은 경미하였다.

직장암에서 절제가능성을 가늠하는 가장 중요한 판단 기준은 직장수지검사 소견, 즉 종양의 유동성으로 이야기하고 있으며, 검사 소견을 크게 유동적인 경우와 고정된 경우로 나눌 수 있다. 절제연 음성의 근치절제가 가능한 경우는 유동적인 경우에 한정되어 있으므로, 본 연구에서는 부분고정 혹은 고정된 직장 수지 검사 소견을 보이는 환자가 포함되어 있다. 그 밖에 영상 진단 검사 상 타 장기로의 침범 등이 이를 판단하는 기준이 된다.

절제연 음성의 근치절제가 우선적으로 중요한 예후 인자이므로, 이를 얻기 위한 노력이 여러 각도에서 시도되었다. 먼저 시도된 것은 항암화학요법 없이 수술 전 방사선 단독요법으로 근치절제율을 높이고자 하는 시도가 여러 기관에서 있었다.³⁻⁶⁾ 이에 대한 성적으로 절제연 음성의 완전 근치절제는 수술 요법 단독에 비해서는 크게 향상되었지만, 44~64% 정도에 그쳐 여전히 많은 수의 환자에서 잔류 미세암 혹은 육안암이 있었으며, 조직학적 완전 관해율은 0~6%이며, 골반 임파절 양성율은 40-86%였다. 따라서, 국소 재발율도 24~55%로 매우 높은 상태였다.

이러한 수술 전 방사선 단독요법의 성적을 향상시키기 위해 크게 두 가지 방법이 고안되었으며, 이는 수술중방사선치료와 항암화학요법의 도입이다.

수술 중 방사선치료는 다시 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 선형가속기로 방사선 치료를 하는 전자선 치료법과 방사선 동위원소를 이용한 조직내 치료법이다. 이 중 조직내 치료법은 대부분의 경우 수술 중 육안 암이 있는 환자들을 대상으로 주로 시행해 왔다. Massachusetts General Hospital Cancer Center²¹⁾에서는 원발 국소진행성 직장암에서 전자선 수술중방사선치료를 시행하였는데, 절제연 음성인 병변에서 5년 국소재발율이 전자선 수술중방사선치료를 시행하지 않은 경우의 12%에 비해 29%로 향상된 성적을 보였으며, 절제

연 양성인 경우는 40%로 전체적으로 33%의 국소재발율을 보였다. Mayo Clinic²²⁾에서는 37명의 환자를 대상으로 한 연구에서 상당한 국소재발율의 감소를 보였으며(20% vs 76%), 약간의 생존율 향상도 보여주었다. 하지만 전자선 수술중방사선치료는 그 자체로서는 여전히 낮은 전체 생존율을 보이고 있으며, 이들 대상환자의 상당수에서 원격 전이가 생겨 전체 생존율을 떨어뜨리므로 전신 항암화학요법의 추가적인 도입이 필요하다는 것을 보여주었다. 또한 이 치료법에서 만성합병증도 높게 보고되는데, 신경독성은 대략 32%에서, 그리고 요관이 치료범위에 포함되는 경우에서는 약 63%의 신수종이 발생됨이 보고되므로, 세심한 주의를 가지고 치료를 시행해야 되겠다.

수술 전 방사선 단독요법에 항암화학요법의 도입은 상기 수술 전 방사선 단독 요법 및 수술중방사선치료법의 한계성에 대한 인식과 수술 후 병기 B2 이상인 절제가능 직장암에서 보조요법으로 방사선 단독요법에 비해 방사선 및 항암화학 병합요법을 통한 상승 효과, 그리고 앞서 서론에서 기술한 수술 전 요법의 장점 및 5-FU의 방사선 감작 등에 대한 연구 등을 바탕으로 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법을 최근 여러 기관에서 시도하고 있으며, 또한 그 성적도 기존의 다른 치료법들에 비해 나은 결과를 보고하고 있다.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center^{16, 23)}에서 선구적으로 진행성 직장암 병변에서 수술 전 동시화학방사선요법에 대한 제 1상 연구를 시도하였는데, 이는 골반부위에 46.8~50.4 Gy의 방사선 총 선량을 일정하게 놓고, LV의 고용량(200 mg)과 저용량(20 mg)의 두 경우에 있어서 5-FU의 최고유효용량을 구하는 연구였다. 이때 고용량의 엽산을 쓴 경우에는 5-FU의 적정량을 쓸 수 없었기 때문에, 이들은 저용량의 엽산과 5-FU를 방사선과 동시에 시행하는 것이 적당함을 주장하였다. 이렇게 함으로써 국소적으로 진행된 직장암의 병변에서 절제연 음성의 근치절제율은 97%, 병리적완전관해율 11%, 그리고 4년 무병생존율과 전체생존율은 각각 67%, 76%였다. Chen 등²⁴⁾은 31명의 국소 진행성 직장암을 대상으로 한 연구에서 수술 전 동시화학방사선요법을 시행하여 30%의 병리적 완전관해율과 중앙추적관찰 기간 24개월에 국소재발율이 16%이고, 3년 생존율은 68%로 역시 좋은 성적을 보여주고 있다.

본 기관에서는 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법을 통해서 병리적 완전관해율 6%, 임상적 완전관해율 23%, 절제연 음성의 완전근치절제율 94%로 상기 기관들과 대등한 성적을 보여주고 있다.

결 론

국소적으로 진행되어 근치절제가 어려운 직장암에서 계획된 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법을 통해서 수술 후 병기 감소(68%)와 높은 완전근치절제율(94%)을 얻을 수 있었다. 치료에 따른 독성도 대부분 경미하여 좋은 순응도를 보였다. 따라서 저자들은 수술 전 방사선 및 항암화학 동시요법이 국소진행성 병변을 가진 직장암에서 효과적인 병기 감소와 근치절제율을 향상시킬 수 있는 하나의 중요한 치료방법이 될 수 있다는 결론을 얻었다. 나아가 이러한 치료를 통해 얻어지는 국소 제어율과 전체 생존율에 대해서는 지속적인 추적관찰을 통해 분석해 나갈 예정이다.

참 고 문 헌

- O'Connell MJ, Martenson JA, Weiland HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Eng J Med* 1994;331:502-507
- Minsky BD, Coia L, Haller D, et al. Treatment systems guidelines for primary rectal cancer from the 1996 Patterns of Care Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:21-27
- Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, et al. Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinoma. *Cancer* 1983;52:814-818
- Mendenhall WM, Million RR, Bland KI, Pfaff WW, Copeland EM. Preoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1985;202:215-222
- Stevens KR Jr, Allen CV, Fletcher WS. Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. *Cancer* 1976;37:2866-1874
- Mohiuddin M, Marks G. High dose preoperative irradiation for cancer of the rectum, 1976-1988. *Int J Radiat Oncol* 1991;20:37-43
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-715
- Im YH, Suh CI, Heo DS, et al. The postoperative adjuvant radiation therapy and 5-fluorouracil maintenance chemotherapy for resectable rectal cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1996;28:225-235
- Lim JJ, Park W, Seong JS, et al. Comparison of postoperative adjuvant radiation therapy alone vs. chemoradiotherapy in adenocarcinoma of the rectum. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1998;16:35-41
- Erllichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:469-475
- Dorshaw 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 metastatic colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990;8:491-501
- Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1407-1418
- Byfield JE, Frankel SS, Sharp TR, Hoenback CL, Callipari FB. Phase I and pharmacologic study of 72-hour infused 5-fluorouracil and hyperfractionated cyclical radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:791-800
- Rotman M, Aziz H. Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. *Cancer* 1990;65:823-835
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Sigurdson ER. Phase I/II trial of preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis in distal invasive resectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:387-392
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Preoperative high-dose leucovorin / 5-fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1991;67:2859-2866
- Kelsen DP, Hilaris B, Martini N. Neoadjuvant chemotherapy and surgery of cancer of the esophagus. *Semin Surg Oncol* 1986;2:170-176
- Marks J, Mohiuddin M, Kakinic J. New hope and promise for sphincter preservation in the management of cancer of the rectum. *Semin Oncol* 1991;18:388-398
- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. *AJCC cancer staging manual*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Co. 1997: 83-90
- 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
- Willet CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood WC. Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:843
- Gunderson II, O'Connell MJ, Dozois RR. The role of intra-operative irradiation in locally advanced primary and recurrent rectal adenocarcinoma. *World J Surg* 1992;16:495
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Preoperative 5-fu, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:289-295
- Chen ETM, Brodovsky H. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30: 169

Abstract

Efficacy of a Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy for the Locally Advanced Unresectable Rectal Cancer

Jae Ho Cho, M.D.^{*,§}, Jinsil Seong, M.D.^{*,§}, Ki Chang Keum, M.D.^{*,§},
Gwi Eon Kim, M.D.^{*,§}, Chang Ok Suh, M.D.^{*,§}, Jae Kyung Roh, M.D.^{†,§},
Hyun Cheol Chung, M.D.^{†,§}, Jin Sik Min, M.D.^{†,§} and Nam Kyu Kim, M.D.[†]

*Departments of Radiation Oncology, †Internal Medicine, and †General Surgery, §Yonsei Cancer Center,
Yonsei University College of Medicine. Seoul, Korea

Purpose : We conducted a prospective non-randomized clinical study to evaluate the efficacy and toxicity of the preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced unresectable rectal cancer.

Materials and Methods : Between January 1995 and June 1998, 37 consecutive patients with locally unresectable advanced rectal cancer were entered into the study. With 3- or 4- fields technique, a total of 45 Gy radiation was delivered on whole pelvis, followed by 5.4 Gy boost to the primary tumor in some cases. Chemotherapy was done at the first and fifth week of radiation with bolus i.v. 5-Fluorouracil (FU) 370~450 mg/m², days 1~5, plus Leucovorin 20 mg/m², days 1~5. Of 37 patients, 6 patients did not receive all planned treatment course (refusal in 4, disease progression in 1, metastasis to lung in 1). Surgical resection was undergone 4~6 weeks after preoperative concurrent chemoradiotherapy.

Results : Complete resection rate with negative margins was 94% (29/31). Complete response was seen in 7 patients (23%) clinically and 2 patients (6%) pathologically. Down staging of tumor occurred in 21 patients (68%). Treatment related toxicity was minimal except grade III & IV leukopenia in 2 patients, respectively.

Conclusion : Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer was effective in inducing down staging and complete resection rate. Treatment related toxicity was minimal. Further follow up is on-going to determine long term survival following this treatment.

Key Words : Preoperative chemoradiotherapy, Rectal cancer