

직장암의 근치적 수술 후 화학요법과 방사선치료의 순서

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 방사선종양학과*, 내과[†], 일반외과[‡]

김영석* · 김종훈* · 최은경* · 안승도* · 이상욱* · 김경주* · 이제한[†] · 김진천[†] · 유창식[‡] · 김희철[‡]

목적 : 근치적 수술을 시행 받은 직장암 환자에서 수술 후 보조치료로서 방사선치료와 화학요법을 시행 시, 방사선치료와 화학요법의 시행 시점에 따른 생존율, 치료 실패양상, 부작용을 제 3상 전향적 무작위 비교임상연구를 통하여 비교함으로써 가장 적절한 방사선치료와 화학요법의 순서를 결정하고자 함이다.

대상 및 방법 : 1996년 1월부터 1999년 3월까지 근치적 절제술을 시행 받은 AJCC 병기 2기 및 3기의 직장암 환자 307명을 조기 방사선치료군(arm I)과 지연 방사선치료군(arm II)로 나누어 방사선치료와 화학요법을 시행하였다. 방사선치료는 전골반 영역에 45 Gy/25 fractions/5 weeks를 시행하였고, 화학요법은 5-FU 375 mg/m²/day와 leucovorin 20 mg/m²/day를 방사선치료와 동시치료기간에는 3일씩, 화학요법 단독기간에는 5일씩 총 8회를 정맥주사 하였다. 조기 방사선치료군에서는 1회차 화학요법과 동시에 방사선치료를 시행하였고, 지연 방사선치료군에서는 3회차 화학요법에 맞추어 방사선치료가 시행되었다. 307명 환자 중 50명이 본 연구에서 예정되었던 대로 방사선치료 혹은 화학요법을 받지 않았으며, 생존 환자 264명의 중앙추적관찰기간은 40개월이었다.

결과 : Arm I은 151명, arm II는 156명이 할당되었고, 5년 전체생존율은 양군에서 각각 78.3%, 78.4%였고, 5년 무병생존율은 각각 68.7%, 67.5%로 양군간에 차이를 보이지 않았다. 양군간의 5년 국소재발율은 6.6%, 6.4% ($p=0.46$)였고, 5년 원격전이율은 23.8%, 29.5% ($p=0.16$)로 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 방사선치료 중 RTOG grade 1 이상의 백혈구 감소증은 양군에서 63.6%, 67.3%로 나타났으나, RTOG grade 3 이상의 백혈구 감소증은 각각 1.3%, 2.6%로 매우 드물게 관찰되었다. NCI common toxicity criteria에 의한 grade 3 이상의 설사를 보고한 환자는 arm I에서 63.0%, arm II에서 58.2%였다($p>0.05$).

결론 : 직장암의 근치적 절제술 후 보조적인 방사선화학요법으로 국소재발율을 낮출 수 있었다. 방사선치료와 화학요법의 순서에 따른 양군간의 생존율과 치료 실패양상에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 수술 후 방사선화학요법에 대부분의 환자가 큰 부작용을 보이지 않았지만 치료 순응도는 더 높아져야 할 것이다.

핵심용어 : 직장암, 방사선치료, 화학요법

서론

직장암은 한국에서 전체 암의 9.6%를 차지하며 1998년 통계자료에 따르면 연간 7300례 이상이 보고되었다.¹⁾ 근치적 수술이 주된 치료법으로 알려져 있지만, 수술 단독으로는 종양이 직장벽을 통과하여 주위 조직을 침범하거나(TNM stage II) 주변 림프절을 침범한 경우(TNM stage III) 국소 재발이 높아 병기에 따라 17~67%의 재발율을 보이며, 절반 이상의 환자가 재발로 인한 사망을 보인다.²⁻⁴⁾ 따라서 재발율의 감소와 생존율의 향상을 위해 효과적인 보조 치료를 찾기 위한 여러 무작위 전향적 연구가 시행되어 왔다.

National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project (NSABP) R-01연구에서는 수술 후 방사선치료를 통해 국소재발율을 올릴 수 있었으나(25% vs 16%, $p=0.06$) 생존율의 향상은 보이지 못하였고,⁵⁾ Medical Research Council Rectal Cancer Working Party 연구에서도 수술 후 방사선치료를 시행한 군에서 대조군에 비해 국소재발율은 향상되었지만(위험도 0.54, $p=0.001$) 원격전이와 생존율에서는 유의한 차이를 보이지 못하였다.⁶⁾

이와 다르게 화학요법을 추가한 Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 7175에서는 수술 후 방사선치료와 화학요법을 통하여 대조군에 비해 현저한 재발율의 감소(55% vs 33%, $p=0.009$)와 재발까지의 시간이 연장됨을 보고하였다.⁷⁾ 또한 Mayo/North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 79-47-51 연구에서도 방사선치료에 화학요법을 추가하여 수술 후 방사선치료 단독에 비해 국소재발(25% vs 14%, $p=0.036$)과 원격전이(46% vs 29%, $p=0.011$)를 줄일 수 있었고

이 논문은 2001년 12월 5일 접수하여 2002년 2월 23일 채택되었음.

책임저자: 김종훈, 서울중앙병원 방사선종양학과
Tel: 02)3010-4435, Fax: 02)486-7258
E-mail: jhkim2@amc.seoul.kr

사망률을 29% 줄일 수 있었으며($p=0.043$),⁸⁾ Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group 연구에서도 수술 후 화학방사선요법을 추가하여 대조군에 비해 국소재발율(12% vs 30%, $p=0.01$)의 감소와 전체생존율(64% vs 46%, $p=0.01$)의 향상을 보였다.⁹⁾

가장 효과적인 화학요법을 찾기 위한 많은 임상 연구들이 시행되었는데 Mayo/NCCTG에서는 진행된 대장직장암에서 5-FU 단독요법보다 5-FU에 leucovorin을 병용한 경우에서 중앙성장의 지연, 종양의 반응을, 삶의 질에서 더 우수한 성적을 보였고, leucovorin의 용량에 따른 차이를 보이지는 않았다.¹⁰⁾ GITSG 7180, NCCTG 86-47-51 연구에서는 5-FU 단독 투여군과 5-FU에 semustine을 병용한 군 간의 재발과 생존율의 차이가 없음을 통해 semustine의 효과가 없음을 보고하였다.¹¹⁾

¹²⁾ 최근 발표된 NSABP R-02에서도 FL 화학요법이 5-FU, semustine, vincristine의 병용요법보다 우수한 무병생존율(55% vs 47%, $p=0.009$)을 나타내는 것으로 보고하였다.¹³⁾

상기 연구들을 통해 NIH Consensus Conference에서는 AJCC 병기 II, III기의 직장암 수술 후 화학방사선요법을 통해 국소종양제어율을 높이고 생존율을 향상시킬 수 있음을 확인하였고,¹⁴⁾ 여러 화학요법 중에서 현재로서는 FL 화학요법이 가장 보편적으로 사용되고 있다. 하지만 여러 연구들마다 화학요법과 방사선치료를 시행한 시점이 다르고, 어떤 순서로 시행하는 것이 좋은가에 대한 연구는 없는 실정이다. 이에 저자들은 조기 방사선치료군과 지연 방사선치료군으로 나누어 제 3상 무작위 전향적 임상연구를 통하여 가장 적절한 화학요법과 방사선치료의 순서를 알아보고자 하였다. 1996년 1월부터 1998년 6월까지 228명을 대상으로 시행한 중간 결과가 2000년도 본 학회지에 보고되었으며 당시에는 조기 방사선치료군에서 원격전이가 낮게 보고되었다.¹⁵⁾ 추적관찰기간과 대상 환자 수를 늘려서 이전의 결과를 재평가함으로써 방사선치료와 화학요법의 적절한 순서에 대한 결과를 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 1월부터 1999년 3월까지 서울중앙병원에서 근치적 절제술을 시행 받은 AJCC병기 2기 및 3기의 직장암 환자 307명을 대상으로 하였다. 수술 후 병리 조직검사 소견에 의거하여 1997년 개정된 AJCC 병기분류를 사용하였으며, 대상 환자는 방사선치료와 화학요법의 과거력이 없는 15세 이상의 환자 중에서 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

수행능력이 2 이하이고, 신장 기능과 간 기능이 정상(serum creatinine <1.5 mg/dL or creatinine clearance >50 mL/min, serum bilirubin <1.5 mg/dL, AST/ALT <3 folds of normal)이며, 골수 기능이 적절한(WBC >4,000 / μ L, platelet >100,000/ μ L, hemoglobin >10 gm/dL) 환자들을 선정하였다. 환자는 수술 후 3주 이내에 등록하여 수술 3주부터 6주 사이에 보조 치료를 시작하게 하였고 등록된 환자들은 림프절 전이의 상태에 따라 난수표를 사용하여 무작위로 조기 방사선치료군과 지연 방사선치료군으로 할당되었다. 모든 환자는 본 연구에 자발적으로 참여할 의사를 표시하는 동의서를 작성하였으며, 본 연구는 본원의 임상연구위원회의 승인을 얻어 시행되었다. 양 군의 환자의 분포와 특징은 Table 1에서 보는 바와 같다.

2. 방법

조기 방사선치료군(I군, 151명)은 보조적 화학요법의 1회차 첫날에 방사선치료가 동시에 시작되었고, 지연 방사선치료군(II군, 156명)은 화학요법 2회 시행 후 3회째 화학요법과 함께 방사선치료가 시행되었다. 수술 후 재발의 소견이 발생하였거나, 심각한 부작용이 있는 경우 치료를 일시적으로 중단하였다.

Table 1. Patients' Characteristics*

Characteristics	No. of patients	
	Arm I (%)	Arm II (%)
Age	151	156
Range	22~78	29~81
Median	56	55
Sex	95 (62.9)	91 (58.3)
Male	95 (62.9)	91 (58.3)
Female	56 (37.1)	65 (41.7)
AJCC Stage	54 (35.8)	57 (36.5)
II	54 (35.8)	57 (36.5)
III	97 (64.2)	99 (63.5)
T Stage	4 (2.6)	1 (0.6)
T1	4 (2.6)	1 (0.6)
T2	5 (3.3)	7 (4.5)
T3	127 (84.1)	143 (91.7)
T4	15 (10.0)	5 (3.2)
N Stage	54 (35.8)	57 (36.5)
N0	54 (35.8)	57 (36.5)
N1	50 (33.1)	51 (32.7)
N2	44 (29.1)	46 (29.5)
N3	3 (2.0)	2 (1.3)
Surgery	54 (35.8)	49 (31.4)
APR [†]	54 (35.8)	49 (31.4)
LAR [‡]	91 (60.3)	105 (67.3)
Others	6 (3.9)	2 (1.3)

*Median follow-up of survivors: 40 months

[†] Abdominoperineal resection

[‡] Low anterior resection

1) 수술

수술은 완전절제를 목표로 시행되었으며 total mesorectal excision (TME)이 시행되었다. 수술 방법은 저위전방절제술 (low anterior resection, LAR 또는 lowest LAR), 혹은 복회음부 절제술(abdominoperineal resection, APR)을 원칙으로 하되 병소의 위치와 진행정도에 따라 외과의의 판단 하에 결정되었다.

2) 화학요법

화학요법은 수술 후 3주째 시작되었으며 28일 간격으로 총 8회 시행하였다. 5-FU 375 mg/m²/day와 leucovorin 20 mg/m²/day를 일시적 정맥 주사하였고, 화학요법과 방사선치료가 동시에 투여되는 경우 3일간, 화학요법 단독 시행 시에는 5일간 주사하였다. 조기 방사선치료군에서는 방사선치료 1~3일, 29~31일에 화학요법이 병용되었으며 이후 시행된 6회의 치료는 28일 간격으로 5일간 주사하였다. 지연 방사선치료군에서는 5일간의 화학요법을 2회 시행한 이후 3회째 화학요법과 동시에 방사선치료가 시행되어 57~59일과 85~87일째 방사선치료와 화학요법이 병용되었고, 이후 4회의 화학요법이 매회 5일씩 시행되었다.

3) 방사선치료

조기 방사선치료군에서는 수술 후 보조 치료 1일부터, 지연 방사선치료군에서는 57일부터 방사선치료를 시작하였다. 치료는 후면 및 좌우 측면 3문 조사를 컴퓨터 계획 하에 시행하였으며, 후면과 측면에 각각 6 MV, 15 MV의 광자선을 이용하였다. 치료는 주 5회 시행하였고, 매일 1.8 Gy, 매주 5회씩, 5주에 걸쳐 총 45 Gy를 조사하였다. 치료범위는 후면 조사 시 상연은 요추천골연까지, 측면은 골반 내측연에서 1.5 cm를 포함하였고, 하연은 저위전방절제 시 폐쇄공을, 복회음부절제 시 회음부를 포함하도록 하였다. 측면 조사 시 전연은 치골결합 중간 지점 혹은 첫 번째 천골의 척추체 앞 4 cm를 포함하는 범위로 하였고 후연은 천골 후연에서 1 cm를 포함하였다.

4) 치료의 독성 평가 및 치료의 조정

방사선에 의한 소화기계 독성은 설사의 빈도를 매 진료 시 문진하여 NCI common toxicity criteria에 따라 분류하였고, 혈액학적 부작용은 방사선치료 기간 중 매주 검사하여 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)의 기준에 따라 분류하였고 절대 호중구 수가 1,000/μL 이하인 경우 방사선치료를 일시 중단하여, 이후 3일 마다 혈액검사를 반복하였고 호중구가 1,000/μL 이상으로 회복 후에 다시 치료를 시작하였다.

화학요법기간 중에는 혈액검사를 치료 후 14일째와 화학요법 당일에 시행하였다. 화학요법의 용량은 이전 화학요법 후 14일째 혈액검사 소견을 기준으로 조정하였고 같은 기준으로 독성 정도를 측정하였다. 14일째 백혈구 수치가 1,000~1,500/μL 시 5-FU를 75%로 감량하였고 백혈구 수치가 1,000/μL 미만 혹은 혈소판 수치가 50,000/μL 미만 시에는 50%로 감량하였다. 또한 화학요법 당일 백혈구가 3,000~4,000/μL 혹은 혈소판이 75,000~100,000/μL 시에도 5-FU를 75%로 감량하였고, 백혈구가 3,000/μL 미만 혹은 혈소판이 75,000/μL 미만 시에는 치료를 연기하였다.

5) 추적 및 통계처리

방사선치료 시 일주일에 한 번씩 문진을 시행하여 치료 순응도를 관찰하였고, 치료 종료 후 3개월 간격으로 2년간, 이후 6개월 간격으로 추적 관찰하였다. 추적 관찰 시 CEA, 흉부 X선 촬영을 시행하였으며, 2년간 6개월마다 복부 및 골반 전산화 단층촬영과 대장 내시경을 시행하였고, 이후로는 매년 시행하였다. 국소 재발은 방사선 조사야 내의 재발로, 원격전이는 방사선조사야 외의 재발로 정의하였다. 재발 양상의 분석에 있어 국소 재발과 원격 전이가 함께 있는 경우 처음 재발한 부위를 재발부위로 인정하였고, 생존 및 무병 생존기간은 수술 날짜를 기준으로 하여 재발 진단일 또는 마지막 추적일까지로 하여 계산하였다. 생존율의 계산은 Kaplan-Meier 법을, 생존율 간의 비교는 Log-rank법을 이용하였고 두 군간의 재발을 및 합병증 비교에는 Chi-Square test를 이용하였으며, 분석에 사용된 software는 SAS version 8.1이었다.

결 과

전체 환자 307명을 분석하였으며, 전체 환자의 추적 관찰 기간은 0~65개월로 중앙값은 37개월이었으며, 생존환자 264명의 추적 관찰 기간은 30~65개월로 중앙값은 40개월이었다.

1. 치료순응도

양군 307명의 환자에서 계획된 45 Gy의 방사선치료를 마친 환자는 252명으로 전체 환자의 방사선치료 순응도는 82.1%였고, 각 군별로는 84.1%, 80.1%였다. 양군에서 24명 및 31명의 환자가 계획된 방사선치료를 받지 않았는데, 이 중에서 4명 및 5명은 방사선치료 도중 중단한 경우였다. 방사선치료를 받지 않은 환자들 중에 방사선치료 시작 전 사망한 환자가 1례, 원격전이가 나타난 환자가 1례 포함되었고, 치료 도중 중단한 환자들 중에는 원격전이 1례, 복부통증으로 1례,

수술 후 부작용 1례의 환자가 포함되었으며, 나머지는 환자 스스로 방사선치료를 거부하였다. 방사선치료에 대한 순응도는 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

전체 8회의 화학요법 중에서 6회 이상을 시행 받은 환자는 223명(72.6%)으로 각 군별로는 68.2%, 76.9%였고, 화학요법을 전혀 받지 않은 환자는 각 군별로 13.9%, 7.7%였다. 또한 5회 이하의 화학요법을 받은 환자는 17.9%, 15.4%를 차지하여, 지연 방사선치료군에서 화학요법에 대한 순응도가 더 좋음을 알 수 있었다. 화학요법을 받지 않은 환자는 양군에서 각각 21명, 12명이었고 이 중에서 지연 방사선치료군의 1명이 원격전이가 있어 치료를 받지 않았으며, 불완전하게 화학요법을 받은 27명, 24명의 환자 중에서 1군의 1례에서 원격전이가 있었으며, 나머지 환자들은 치료를 거부한 경우였다. 조기 방사선치료군의 화학요법 평균 횟수는 5.8회였고, 지연 방사선치료군의 화학요법 평균 횟수는 6.5회였다.

Table 2. Compliance of Radiation Therapy and Chemotherapy

		Arm I (%)	Arm II (%)	Total (%)
RT	Complete	127 (84.1)	125 (80.1)	252 (82.1)
	Incomplete	4 (2.7)	5 (3.2)	9 (2.9)
	No RT	20 (13.2)	26 (16.7)	46 (15.0)
CTx (No.)	0	21 (13.9)	12 (7.7)	33 (10.8)
	1~5	27 (17.9)	24 (15.4)	51 (16.6)
	6~8	103 (68.2)	120 (76.9)	223 (72.6)
	Total	151	156	307

Table 3. Hematologic Toxicity during Radiation Therapy

	Grade*	Arm I (%)	Arm II (%)
WBC	0 or 1	115 (76.1)	104 (66.7)
	2	34 (22.5)	48 (30.8)
	3	2 (1.3)	4 (2.6)
	4	0	0
	Hemoglobin	0 or 1	147 (97.4)
	2	4 (2.6)	3 (1.9)
	3	0	1 (0.7)
	4	0	0
Platelet	0 or 1	151 (100)	153 (98.0)
	2	0	2 (1.3)
	3	0	1 (0.7)
	4	0	0
	Total		151

*by RTOG toxicity criteria

2. 치료 독성

방사선치료 시행 중 발생한 혈액학적 독성을 RTOG 기준으로 살펴보았을 때 1군에서 2명(1.3%), 2군에서 4명(2.6%)의 환자에서 3도의 백혈구 저하를 보였고(Table 3), 2도의 독성을 보인 환자는 1군에서 34명(22.5%), 2군에서 48명(30.8%)으로 지연 방사선치료군에서 더 많았으나 통계적으로 의미는 없었다($p=0.128$).

저위전방절제술을 시행 받은 환자 중에서 45 Gy의 방사선 치료 기간 동안 소화기계 독성으로 설사의 빈도를 NCI common toxicity criteria 기준으로 살펴보았다(Table 4). 1일 7회 이상의 설사를 보이거나 탈수에 대한 비경구적 보충이 필요한 3도 독성을 보인 환자는 양군에서 51명(63.0%)과 53명(58.2%)으로 나타났다. 하지만 증상은 대부분 보조적인 치료로 회복되었다.

아급성 및 만성 합병증으로서 방사선치료로 인한 소장 폐색은 조기 방사선치료군에서 7명(4.6%), 지연 방사선치료군에서 6명(3.8%)으로 총 13명(4.2%)에서 나타났고, 1군의 3명과 2군의 1명은 이로 인한 수술을 시행 받았다.

3. 치료 실패 양상

조기 방사선치료군에서는 국소재발 10명(6.6%), 원격전이 36명(23.8%), 국소재발과 원격전이를 동시에 나타낸 환자가 6명(4.0%)이었고, 지연 방사선치료군에서는 각각 10명(6.4%),

Table 4. GI Toxicity during Radiation Therapy

Grade*	Arm I† (%)	Arm II† (%)
0	3 (3.7)	1 (1.1)
1	6 (7.4)	8 (8.8)
2	17 (21.0)	23 (25.3)
3	51 (63.0)	53 (58.2)
4	0 (0)	0 (0)
Not evaluated	4 (4.9)	6 (6.6)
Total	81	91

*by NCI Common Toxicity Criteria

†patients received 45 Gy of RT after LAR

Table 5. Patterns of Failure

	Arm I (%)	Arm II (%)	Total (%)
LR*	10 (6.6)	10 (6.4)	20 (6.5)
DM†	36 (23.8)	46 (29.5)	82 (26.7)
Both	6 (4.0)	9 (5.8)	15 (4.9)

*local recurrence

†distant metastasis

46명(29.5%), 9명(5.8%)이었다(Table 5). 지연 방사선치료군에서 조기 방사선치료군에 비하여 원격전이가 많았지만 통계적인 유의성은 없었다.

국소재발부위로는 문합 부위를 포함한 종양의 원발 병소에서 가장 흔하게 발견되었고, 골반 내 림프절 재발은 지연 치료군에서 다소 높게 관찰되었으나 통계적 유의성은 없었다(Table 6). 원격전이는 간과 폐에서 가장 흔하게 발견되었고, 그 외 대동맥 주위 림프절과 뼈 등에서 관찰되었다. 조기 방사선치료군의 12명과 지연 방사선치료군의 17명은 다발성 원격전이를 보였다(Table 6).

4. 생존율

5년 생존율은 양 군에서 각각 78.3%와 78.4%, 무병생존율은 68.7%와 67.5%를 보여 양군간의 차이를 보이지 않았다(Fig. 1, 2). 또한 5년 국소무병생존율도 92.2%와 94.8%로 차이가 없었으며, 5년 원격전이 무병생존율은 각각 74.5%와

69.8%로 조기 방사선치료군에서 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(Fig. 3, 4).

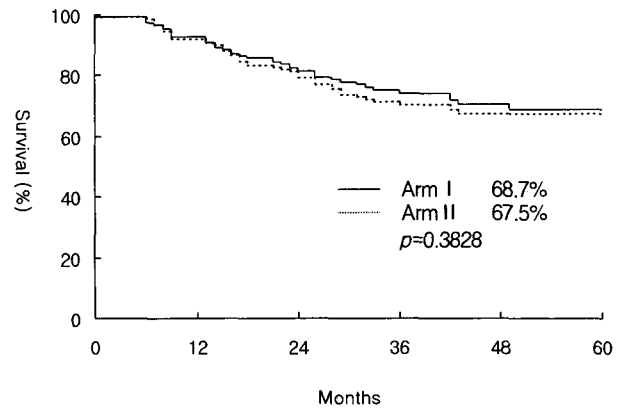


Fig. 2. Disease free survival rate of early (Arm I) and late (Arm II) RT group.

Table 6. Patterns of Local Recurrence and Distant Metastasis

		Arm I†	Arm II†
Local recurrence	Tumor bed or anastomosis	4	3
	Lymph node	1	5
	Presacral	3	1
	Marginal	0	1
	Not specified	2	0
Distant metastasis	Liver	18	17
	Lung	17	27
	PAN*	7	10
	Bone	4	7
	Others	7	3

*para-aortic lymph node
 †12 patients : multiple metastases
 †17 patients : multiple metastases

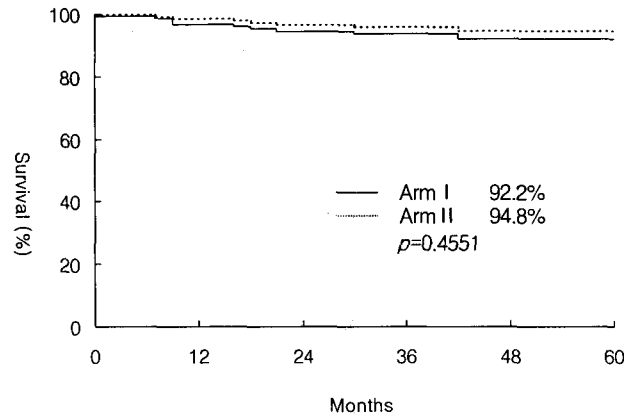


Fig. 3. Local recurrence free survival rate of early (Arm I) and late (Arm II) RT group.

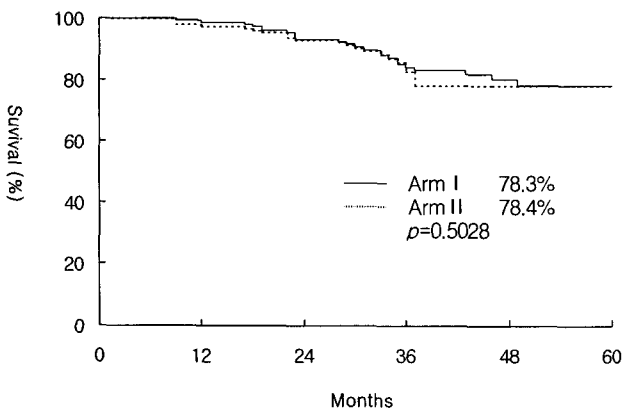


Fig. 1. Overall survival rate of early (Arm I) and late (Arm II) RT group.

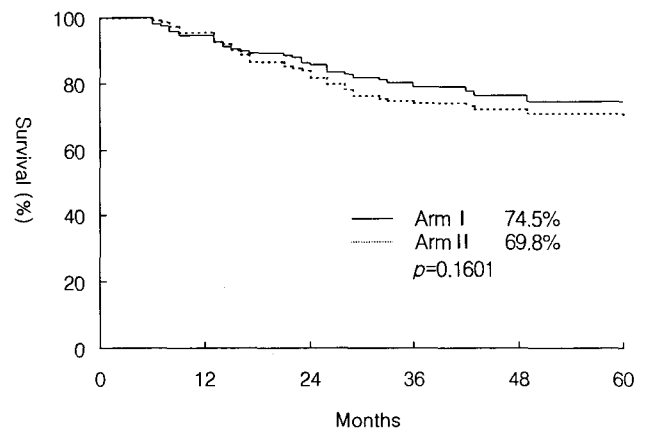


Fig. 4. Distant metastasis free survival rate of early (Arm I) and late (Arm II) RT group.

Table 7. Final Status of Patients

	Arm I	Arm II
NED*	106	108
AWD†	17	25
DOD‡	20	17
DWD§	2	0
Not specified	6	6
Total	151	156

*no evidence of disease at latest follow-up check
 †alive with disease (recent recurrent neoplasm)
 ‡dead of disease (as a direct result of the neoplasm)
 §dead with disease (there was a recent neoplasm, but death was due to cause other than direct effect of subject neoplasm)

환자의 최종 상태는 조기 방사선치료군에서는 무병생존자 106명(70.2%), 재발된 상태의 생존자 17명(11.3%), 재발로 인한 사망자 20명(13.2%), 직장암과 관련 없는 사망자 2명(1.3%)이었다. 지연 방사선치료군에서는 무병생존자 108명(69.2%), 재발된 상태의 생존자 25명(16.0%), 재발로 인한 사망자 17명(10.9%)이었다(Table 7).

고안 및 결론

AJCC 병기 II, III기의 직장암 환자에게 수술 후 화학방사선요법을 통하여 재발을 줄이고 생존율을 향상시킬 수 있다는 사실은 1990년 열린 NIH Consensus Conference에서 확인된 바 있다.¹⁴⁾ 다만 화학요법에서 어느 약제를 선택하는 것이 가장 적합한지에 대한 총의가 없는 가운데 Mayo/NCCTG 연구를 통해 진행된 직장암에서 5-FU와 leucovorin을 병용하는 것이 5-FU 단독요법에 비해 우수함이 밝혀졌고,¹⁰⁾ 현재로서는 Mayo/NCCTG 86-47-51¹²⁾의 결과에 따라 5-FU의 점적 주입이나 FL 병용요법이 수술 후 보조 항암화학요법으로 널리 사용되고 있으며, 이는 환자의 순응도와 치료 독성에 따라 선택되어야 할 것이다.

치료 순응도에 있어 본 연구에서 계획된 45 Gy의 방사선 치료를 마친 환자는 조기 및 지연 방사선치료군에서 각각 84.1%, 80.1%를 차지하여 화학요법 후 방사선치료의 순응도가 조기 방사선치료군과 비슷한 반면 화학요법은 6회 이상을 시행 받은 환자가 각 군별로 68.2%, 76.9%로 나타나 방사선치료 시기에 따라 화학요법의 순응도에 차이를 보였다. 본 연구와 같은 약제를 비슷한 용량으로 사용한 INT 0114¹⁶⁾ 연구의 순응도는 77~82%로서 본 연구의 결과보다 약간 높은 순응도를 보였는데, 이는 방사선치료가 지연 방사선치료군과 같은 57일째 시작되었고, 본 연구에서의 8회보다 적은 총 6

회의 화학요법을 시행한 점에 기인하였을 것으로 생각된다. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group⁹⁾이 시행한 1개월 간의 화학방사선요법에서는 89%의 순응도를 보여 항암 화학요법의 치료기간을 줄이는 것이 순응도를 올릴 수 있는 방법이 될 수 있으리라 생각되며, 이에 대한 연구가 진행 중이다.

백혈구 감소가 치료의 독성을 논하는데 많이 사용된다. 본 연구에서는 RTOG 기준으로 3도 이상의 백혈구감소증이 양군에서 각각 1.3%와 2.6%로 나타나 본 치료로 인한 심각한 혈액학적 독성은 관찰되지 않았다. FL 항암화학요법의 사용 시 소화기계 부작용 중 가장 흔한 것은 설사로서 이것의 관찰에는 RTOG 독성 판정의 기준이 지사제의 사용여부와 성인용 기저귀 사용의 필요성을 요하는 점액성 분비물 유무에 의존하므로 객관적인 관찰이 용이하지 않은데 비하여, NCI common toxicity criteria는 1일간 배변의 빈도를 측정하는 방법으로서 비교적 평가가 용이하여 본 연구에서는 이를 적용하여 관찰하였다. 1일 7회 이상의 배변횟수를 보이는 3도 독성을 나타낸 환자는 양군에서 51명(63.0%), 53명(58.2%)으로 나타났다. 특히 1일 10회 이상의 설사를 보고한 환자는 조기 방사선치료군에서 59.3%, 지연 방사선치료군에서 45.1%로 통계적으로 의미있게($p=0.046$) 조기 방사선치료군에서 높게 나타났다. 대부분 보조적인 치료로 회복되었다. 약물치료는 배변 횟수가 1일 4회 이상이면 환자가 불편감을 호소하였을 때 주로 사용하였고, 약물 치료 후 대부분의 환자가 증상이 호전되어 이로 인한 치료의 중단은 없었다.

수술 후 화학방사선요법에 대한 많은 임상적 연구에서 화학요법과 방사선치료 시기에 대해서는 3상 임상연구를 통해 어느 것이 우수하다는 결과가 보고된 바 없으며 각 연구마다 다양하게 병용되어왔다. GITSG 7175,⁷⁾ GITSG 7180¹¹⁾에서는 치료 첫날부터 화학요법과 방사선치료가 병용되었고, Mayo/NCCTG^{8, 12)}에서는 64일째 방사선치료가 시작되었으며, INT 0114¹⁶⁾에서는 57일째 병용되었다. 조기에 화학요법과 방사선치료가 시행될 경우 방사선조사야인 골반부위의 미세 잔존 종양을 조기에 제어할 수 있다는 장점이 있는 반면 후기에 병용될 경우 초기 화학요법의 용량을 높일 수 있어 미세 전이된 종양세포들을 제어할 수 있다는 장점이 있을 수 있다.

본 연구의 중간 결과 분석에서는 양군간의 생존율과 국소 재발율, 부작용에는 차이가 없었지만, 조기 방사선치료군에서 원격전이율이 낮고 방사선치료의 순응도가 높은 것으로 보고된 바 있다.¹⁵⁾ 하지만 추적기간이 23개월에서 40개월로 길어지고, 대상 환자의 수가 228명에서 307명으로 늘어난 후

Table 8. Comparison to Other Studies

Study (Reference)	RT start	Patient number	Regimen [§]	LR (%)	DM [†] (%)	DFS (%)	OS (%)
GITSG							
7175 (7)	Day 1	46	RT+MF→MF	11	26	—	56
GITSG							
7180 (11)	Day 1	95	RT+MF→MF	17	40	47	54
	Day 1	104	RT+5FU→5FU	16	26	52	55
NCCTG							
79-47-51 (8)	Day 64	104	MF→RT+5FU→MF	14	29	—	53
NCCTG							
86-47-51 (12)	Day 64	332	MF/5FU→RT+5FU (B [†])→FM/5FU	—	40	53	60
	Day 64	328	MF/5FU→RT+5FU (PVI [†])→MF/5FU	—	31	63	
70							
INT 0114*							
(16)	Day 57	421	5FU→RT+5FU→5FU	12	31	62	78
	Day 57	425	FL→RT+FL→FL	9	28	68	80
	Day 57	426	5FU+LM→RT+5FU→5FU+LM	13	33	62	79
Present study							
study	Day 1	151	RT+FL→FL	7	24	69	78
	Day 57	156	FL→RT+FL→FL	6	30	68	78

*3 year data

†bolus infusion

‡protracted venous infusion

§RT : radiotherapy, MF : 5FU+methyl-CCNU, FL : 5FU+leucovorin, LV : leucovorin, LM : levamisole

||LR : local recurrence, DM : distant metastasis, DFS : disease free survival, OS : overall survival

의 본 연구 결과는 이전과 달리 재발율에서 양 군 간의 차이를 보이지 않았다. 본 연구의 결과를 대표적인 타 연구기관의 결과들과 비교해 보았을 때(Table 8), GITSG 7175 연구의 방사선치료와 화학요법의 병용 군에서는 보조요법 첫날부터 방사선치료가 시행되었으며, 11%의 국소재발, 26%의 원격전이, 56%의 5년 생존율을 보였다.⁷⁾ 이어 시행된 GITSG 7180 연구의 방사선치료와 5-FU의 병용 군에서는 각각 16%, 26%, 55%를 보고하였으며, 방사선치료에 5-FU를 병용한 군과 5-FU와 semustine을 방사선치료와 병용한 군간의 국소재발율의 차이는 유의하지 않았으나 원격전이율의 감소는 5-FU 치료군이 더 우수한 것으로 보고하였다.¹¹⁾ 보조요법 57일부터 방사선치료가 시행된 INT 0114 연구의 5-FU와 leucovorin을 병용한 군의 결과는 국소재발율, 원격전이율, 3년 생존율이 각각 9%, 27%, 80%로 보고한 바 있다.¹⁶⁾ 본 연구의 지연 방사선치료군에서는 국소재발율, 원격전이율, 및 5년 생존율이 각각 6%, 30%, 및 78%로서 기존의 연구 결과들보다 향상된 국소제어율과 생존율을 나타내었는데, 이는 수술 방법으로 TME (total mesorectal excision)를 시행한 것이 원인 중의 하나일 것으로 생각된다. 즉 TME를 시행함으로써 전통적 수술방법에 비해 보다 완전한 절제가 가능하기 때문

에 국소재발율이 감소하였을 가능성이 크다고 생각된다. 또한 수술 후 원발병소 부위인 골반 내의 잔존 암세포의 수가 줄어들었다면 국소 보조 치료인 방사선치료의 역할이 상대적으로 축소됨으로써 본 연구에서 비교하고자 하였던 방사선치료의 시행 시기에 따른 국소제어율의 차이 또한 축소되었을 가능성을 배제할 수 없다. 그러나 TME가 전통적인 수술에 비하여 국소제어율을 높임으로써 수술전후에 시행되는 방사선치료의 역할을 대체할 수 있을지는 아직 확실하지 않다. Dutch Colorectal Cancer Group¹⁷⁾의 보고에 따르면 TME 단독 시행군과 수술 전 방사선치료 병용군의 성적을 비교한 전향적 3기 임상시험 결과에서 TME 병용군의 국소재발율이 TME 단독 시행군에 비해 의미 있게 낮은 것으로 나타나 (2.4% vs 8.2%, $p<0.001$), 적극적인 수술을 시행한 경우라도 수술 후 방사선치료가 여전히 유효한 치료임을 입증한 바 있다. 그러나 비교적 적은 수의 국소재발과 2년 정도의 짧은 추적관찰기간 탓으로 국소제어율의 우위가 생존율의 향상으로 이어지지 못하였다.

화학요법과 방사선치료의 순서에 따른 차이가 없다는 본 연구의 결과를 토대로 현재 본원에서는 FL 화학요법과 방사선치료를 수술 후 4주부터 동시에 병용하는 것을 원칙으로

하고 있으며 방사선치료 선량은 1일 2 Gy씩 주 5회, 5주에 걸쳐 총 50 Gy를 조사하고 있다. 화학요법은 4주 간격으로 방사선치료 1일부터 3일까지, 치료 29일부터 31일까지 시행하고 있으며 방사선치료 후에는 4주 간격으로 5일씩 4회의 추가 치료를 시행하고 있다.

결 론

방사선치료와 화학요법의 순서에 따른 양 군 간의 생존율과 치료 실패양상, 부작용과 치료 순응도 등 모든 면에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 방사선치료와 화학요법의 병용 시 방사선치료가 항암화학요법의 1회차에 시행되는 것과 3회차에 시행되는 것은 치료의 결과에 영향을 주지 않는 것으로 생각되며, 수술 후 방사선화학요법은 대부분의 환자가 치료 중 큰 부작용을 보이지 않았지만 치료의 순응도는 더 높아져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Suh CI, Suh KA, Park SH, Chang HJ, Ko JW, Ahn DH. Annual report of central cancer registry in Korea-1998. J Korean Cancer Assoc 2000;32:827-834
2. Mendenhall WM, Million RR, Pfaff WW, et al. Patterns of recurrences in adenocarcinoma of the radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:977-985
3. Pilipshen SJ, Heitweil M, Quan SHQ, et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal carcinoma. Cancer 1984;53:1354-1362
4. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibibi JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal carcinoma after potentially curative surgery. Cancer 1983;52:1317-1329
5. Fisher B, Wolmark N, Rockett 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
6. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Lancet 1996; 348:1610-1614
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. Krook JE, Moerte CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 1991;324:709-715
9. Tveit KM, Hagen GS, Trondsen E, 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. Br J Surg 1997; 4:1130-1135
10. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer: A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group Study. Cancer 1989;62:1026-1030
11. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. J Clin Oncol 1992; 10:549-557
12. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand GS, 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
13. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. J Natl Cancer Inst 2000;92:388-396
14. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. J Amer Med Assoc 1990;264: 444-4450
15. KJ Kim, JH Kim, EK Choi, et al. A prospective randomized trial comparing the sequence of adjuvant chemotherapy and radiotherapy following curative resection of stage II, III rectal cancer. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 2000; 8(1):7-25
16. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of Intergroup 0114. J Clin Oncol 1997;15:2030-2039
17. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Pre-operative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001;345:38-46

Abstract

Optimal Scheme of Postoperative Chemoradiotherapy in Rectal Cancer : Phase III Prospective Randomized Trial

Young Seok Kim, M.D.* , Jong Hoon Kim, M.D.* , Eun Kyung Choi, M.D.* ,
Seung Do Ahn, M.D.* , Sang-Wook Lee, M.D.* , Kyoung-Ju Kim, M.D.* ,
Je Hwan Lee, M.D.† , Jin Cheon Kim, M.D.† ,
Chang Sik You, M.D.† and Hee Cheol Kim, M.D.†

*Department of Radiation Oncology, †Internal Medicine, and †General Surgery, College of Medicine, University of Ulsan

Purpose : To determine the optimal scheme of postoperative chemoradiotherapy in rectal cancer by comparing survival, patterns of failure, toxicities in early and late radiotherapy groups using a phase III randomized prospective clinical trial.

Materials and Methods : From January 1996 to March 1999, 307 patients with curatively resected AJCC stage II and III rectal cancer were assigned randomly to an 'early (151 patients, arm I)' or a 'late (156 patients, arm II)' and were administered combined chemotherapy (5-FU 375 mg/m²/day, leucovorin 20 mg/m², IV bolus daily, for 3 days with RT, 5 days without RT, 8 cycles with 4 weeks interval) and radiation therapy (whole pelvis with 45 Gy/25 fractions/5 weeks). Patients of arm I received radiation therapy from day 1 of the first cycle of chemotherapy and those of arm II from day 57 with a third cycle of chemotherapy. The median follow-up period of living patients was 40 months.

Results : Of the 307 patients enrolled, fifty patients did not receive scheduled radiation therapy or chemotherapy. The overall survival rate and disease free survival rate at 5 years were 78.3% and 68.7% in arm I, and 78.4% and 67.5% in arm II. The local recurrence rate was 6.6% and 6.4% ($p=0.46$) in arms I and II, respectively, no significant difference was observed between the distant metastasis rates of the two arms (23.8% and 29.5%, $p=0.16$). During radiation therapy, grade 3 diarrhea or more, by the NCI common toxicity criteria, was observed in 63.0% and 58.2% of the respective arms ($p=N.S.$), but most were controlled with supportive care. Hematologic toxicity (leukopenia) greater than RTOG grade 2 was found in only 1.3% and 2.6% of patients in each respective arm.

Conclusion : There was no significant difference in survival, patterns of failure or toxicities between the early and late radiation therapy arms. Postoperative adjuvant chemoradiation was found to be a relatively safe treatment but higher compliance is needed.

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