

직장암의 근치적 절제술 후 보조 화학요법과 보조 화학방사선 병용요법

연세대학교 원주의과대학 방사선종양학교실*, 일반외과학교실†, 종양내과학교실‡

이강규* · 박경란* · 이익재* · 김익용† · 심광웅‡ · 김대성† · 이종영*

목적 : 본 연구는 AJCC 병기 II기와 III기의 국소진행성 직장암으로 근치적 절제술을 받은 환자들을 대상으로 각 병기에서 보조 화학요법 단독에 비해 화학방사선 병행요법이 생존율 및 무병생존율을 향상시키는데에 대하여 알아보 고자 하였다.

대상 및 방법 : 1989년 1월부터 1999년 12월까지 AJCC 병기 II기와 III기의 직장암으로 근치적 절제술이 시행된 144 명을 대상으로 하였다. 그 중 보조 치료방법에 따라 분류를 하면 화학요법 단독군이 72명이었고, 화학방사선 병행 요법군은 72명이었다. 화학요법은 수술 후 UFT를 매일 경구복용하거나(중양값 12개월) 5-FU를 기초로 한 항암제를 4주 간격으로 정맥주사하였고, 투여기간은 1~18차례(중양값 6차례)이었다. 방사선치료는 직장과 골반 내 영역 림프 절 영역에 4,500 cGy를 조사한 후 수술 부위에 540~1,440 cGy (중양값 540 cGy) 추가조사를 시행하였다. 추적관찰 기간은 20~150개월로 중양값은 44개월이었다.

결과 : 5년 생존율은 화학요법 단독군과 화학방사선 병행요법군에서 각각 60.9%와 68.9% ($p=0.0915$)였고, 5년 무병 생존율은 각각 56.1%와 63.8% ($p=0.3510$)로 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 병기별로 분석하였을 때 II 기에서의 5년 생존율은 화학요법 단독군이 71.1%, 화학방사선 병행요법군은 92.2%로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였으나($p=0.0379$), 5년 무병생존율에서는 화학요법 단독군이 57.3%, 화학방사선 병행요법군은 85.4%로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.1482$). III기에서는 5년 생존율과 무병생존율이 화학요법 단독 군에서는 52.0%와 47.8%였고, 화학방사선 병행요법군에서는 55.0%와 49.8%로 두 군 사이에는 유의한 차이를 보이 지 않았다($p=0.4280$, $p=0.7891$). 국소재발율은 화학요법 단독군이 16.7%, 화학방사선 병행요법군은 12.5%였고, 원격 재발율은 화학요법 단독군이 25.0%, 화학방사선 병행요법군은 26.4%였다.

결론 : 본 연구에서는 II기에서 보조 화학요법에 방사선치료를 병행함으로써 보조 화학요법 단독 치료시와 비교하여 생존율의 유의한 증가를 보였고, 비록 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못했지만 국소재발율의 감소를 보였다.

핵심용어 : 직장암, 근치적 절제술, 화학방사선 병행요법

서 론

직장암 치료에서 근치적 절제술은 일차적으로 중요한 치료방법이지만 직장벽을 통과하여 주위 조직으로 침범되었거나 주위 림프절로 전이되어진 진행성 직장암에서 근치적 절제술 후 국소재발율이 16~67%로 매우 높으며, 원격전이율도 약 30%정도 보고^{1,2)}되어지고 있어 이를 감소시키기 위하여 근치적 절제술 후 보조요법의 필요성이 대두되었다.

그 후 많은 후향적 연구에서 근치적 절제술 후 보조 방사선 치료를 시행하여 국소재발의 감소를 보고^{3~5)}하였으나, 무

작위 전향적 연구에서는 근치적 절제술 단독에 비해 보조 방사선 치료로 인한 생존율의 향상은 없었고, 국소재발의 감소 여부에 대해서도 상반된 결과를 보고하였다.^{6~10)} 또한, 근치적 절제술 후 보조 화학요법 단독 치료에 대한 무작위 전향적 연구에서도 근치적 절제술 단독에 비해 생존율 및 무병생존율의 향상 여부에 대한 결과도 일치하지 않았다.^{5, 11, 12)}

1990년 NIH Consensus Conference에서는 이전의 임상시험 결과들^{6, 11, 13)}을 바탕으로 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기 II기(T3-4, N0, M0, 혹은 Modified Astler-Coller (MAC) B2-3)와 III기(T1-4, N1-2, M0, 혹은 MAC C1-3) 직장암에서 근치적 절제술 시행 후 화학요법과 방사선 치료를 병행함으로써 국소재발율 및 생존율의 향상을 보이는 것으로 결론짓고, 직장암 치료의 보조요법으로 항암화학요법과 방사선치료의 병행요법을 추천하였다.¹⁴⁾

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

이 논문은 2002년 7월 26일 접수하여 2002년 10월 21일 채택되었음.

책임저자: 박경란, 연세대학교 원주의과대학 방사선종양학교실
Tel: 033)741-1510, Fax: 033)742-3245
E-mail: krpark@wonju.yonsei.ac.kr

(NSABP) Protocol R-01 연구¹¹⁾에서 근치적 절제술 단독군에 비해 보조 화학요법이 무병생존율 및 생존율에서 유의한 향상을 보인 반면 보조 방사선 치료에서는 국소재발율이 25%에서 16%로 감소되어 통계적으로 감소되는 경향($p=0.06$)을 보였을 뿐 무병생존율과 생존율에서는 근치적 절제술 단독군과 차이가 없었기 때문에 NSABP Protocol R-02 연구¹⁵⁾에서는 보조 화학방사선 병행요법에서 방사선 치료의 역할을 규명하기 위하여 Dukes 병기 B와 C 환자에서 보조 화학요법 단독군과 보조 화학방사선 병행요법군을 비교하였으며 결과는 화학요법에 방사선 치료를 병행치료함으로써 생존율 및 원격전이율에서는 유의한 차이를 보이지 않았지만 국소재발율의 유의한 감소를 보였다. 그러나, 이 연구의 결과는 암의 진행 정도에서 현저한 차이를 보이는 병기 B와 C 전체 환자군을 대상으로 한 것으로 각 병기별로 방사선 치료의 필요 여부에 대한 분석이 이루어지지 않았고, 현재까지 방사선 치료를 필요로 하는 세부 환자군에 대하여 분석되어진 연구는 없는 상태이다.

이에 저자들은 직장암으로 진단되어 근치적 절제술을 시행한 환자들 중 국소진행성 병변이나 주위 림프절 전이가 있었던 AJCC 병기 II기와 III기의 환자들을 대상으로 보조 화학요법 단독치료군과 보조 화학방사선 병행요법군 간의 치료 결과를 비교하고, 각 병기별로 두 군간의 치료결과를 분석하여 보조 화학요법에 방사선 치료를 병행하여 치료결과와 향상을 가져올 수 있는 세부 환자군을 찾아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1989년 1월부터 1999년 12월까지 원주기독병원에 내원하여 직장암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행받은 환자들 중 AJCC 병기 II기와 III기의 환자 144명을 대상으로 하였다. 이 환자들을 치료방법에 따라 분류하면 근치적 절제술 후 보조 화학요법만 받은 환자는 72명이었고, 근치적 절제술 후 보조 화학방사선 병용치료를 받은 환자는 72명이었다. 두 군간의 환자특성을 비교하여 보면 60세 미만의 환자의 비율이 보조 화학요법 단독치료군과 비교하여 보조 화학방사선 병용치료군에서 더 높았으나, 이는 주로 병기 III기 환자들간의 차이였고, 병기 II기에서 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다. 그 외 성별, 종양위치 및 크기, 병기, 술전 CEA 수치, DNA ploidy 등의 다른 특성에서는 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 근치적 절제술은 병소의 위치 및 외과의의 판단에 의거하여 저위전방절제술(low anterior resection,

LAR) 혹은 복회음부절제술(abdominoperineal resection, APR)이 시행되었고, 두 군간에 통계적으로 수술 방법의 차이를 보이지 않았다(Table 1).

보조 항암제 치료는 근치적 절제술 시행하고 2~4주 후부터 Uracil/Tegafur (UFT) (600 mg/day)를 매일 경구 복용하거나, 5-fluorouracil (5-FU) (500 mg/m²/day)를 기초로 한 항암제를 4주간격으로 정맥 주사하였다. 정맥 주사 항암제는 주로 5-FU에 leucovorin을 같이 사용하였으나, 일부 환자에서는 levamisole, mitomycin-C, 또는 ACNU 등의 항암제가 5-FU와 병행 사용되었다. 5-FU의 회당 투여기간은 항암제와 방사선 치료가 동시에 투여되는 경우에는 3일간, 정맥 주사 항암제만 투여될 경우에는 5일간 투여하였다. UFT를 경구 복용한 총 환자 32명의 투여기간은 1~12개월로 화학요법 단독치료군(28명)에서는 3개월 이하 4명, 4~6개월 4명, 7~9개월 4명, 10~12개월 16명이었고, 화학방사선 병행 치료군(4명)에서는 7~9개월 1명, 10~12개월 3명이었다. 정맥주사 항암제는 1~18차례로 투여되었고, 화학요법 단독치료군에서는 3차례 이하가 13명, 4~6차례 7명, 7~9차례 3명, 10~12차례 20명, 12차례 초과 1명이었고, 화학방사선 병행치료군에서는 3차례 이하가 8명, 4~6차례 30명, 7~9차례 6명, 10-12차례 24명이었다. 보조 화학요법 단독치료군에서 UFT를 경구복용한 환자는 72명 중 28명(38.9%)으로 보조 화학방사선 병용치료군에서의 72명 중 4명(5.6%)과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 1).

방사선치료는 근치적 절제술 시행받고 4주 경과한 후부터 시작하는 것을 원칙으로 하였다. 소장암에 대한 방사선의 조사를 줄이기 위하여 치료계획 시 gastrografin을 복용하고 방광을 채운 상태에서 belly board를 이용한 복와위 자세를 취한 후 소장의 위치를 확인하였으며, 방사선 범위내에서 소장은 가능한 한도내에서 최대한 제외시키도록 차폐물을 제작하였다. 15 MV X-선을 이용하여 컴퓨터 계획하에 후면과 좌우 측면으로 3면 조사를 시행하였으며, 1일 180 cGy 씩 주 5회의 통상 분할조사법(conventional fractionation)으로 직장과 골반 내의 영역 림프절을 포함하는 조사 영역에 5주간에 걸쳐 4,000 cGy를 조사한 후 조사영역을 축소하여 원발병소가 있었던 부위를 중심으로 540 cGy의 추가 조사를 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 대상환자들의 총 방사선 조사선량을 보면 4명은 5,940 cGy, 9명은 5,400 cGy, 그 외 59명은 5,040 cGy가 조사되었다. 치료 범위는 후면 조사 시 상연은 요추전 골연까지, 측면은 골반 내측연에서 1.5 cm까지, 하연은 저위 전방절제 시 절제면으로부터 4~5 cm 여유를 두었고, 복회음부절제 시 회음부가 포함되도록 하였으며, 측면 조사 시 전

Table 1. Patients' Characteristics

Character	No. of Pt. (%)			p-value [§]
	Total	OP+CTx	OP+CTx+RTx	
Age (years)				
<60	91 (63.2)	35 (48.6)	56 (77.8)	
≥60	53 (36.8)	37 (51.4)	16 (22.2)	<0.05
Sex				
Male	78 (54.2)	41 (56.9)	37 (51.4)	
Female	66 (45.8)	31 (43.1)	35 (48.6)	>0.05
Tumor location				
Upper	35 (24.5)	20 (28.2)	15 (20.8)	
Mid	54 (37.8)	30 (42.3)	24 (33.3)	
Lower	54 (37.8)	21 (29.6)	33 (45.8)	>0.05
Mass shape				
Ulcerative	56 (39.4)	32 (45.1)	24 (33.8)	
Fungating	29 (20.4)	14 (19.7)	15 (21.1)	
Ulcerofungating	27 (19.0)	14 (19.7)	13 (18.3)	
Ulceroinfiltrative	30 (21.1)	11 (15.5)	19 (26.8)	>0.05
AJCC stage				
II	61 (42.4)	33 (45.8)	28 (38.9)	
III	83 (57.6)	39 (54.2)	44 (61.1)	>0.05
Pathology				
Adenoca.	137 (95.1)	69 (95.8)	68 (94.4)	
Non-Adenoca.	7 (4.9)	3 (4.2)	4 (5.6)	>0.05
Mass size (cm)				
≤5	79 (56.8)	43 (60.6)	36 (52.9)	
>5	60 (43.2)	28 (39.4)	32 (47.1)	>0.05
Preop. CEA (ng/mL)				
≤10	102 (78.5)	56 (80.0)	46 (77.1)	
>10	28 (21.5)	14 (20.0)	14 (23.3)	>0.05
Surgery type				
LAR [*]	90 (62.5)	51 (70.8)	39 (54.2)	
APR [†]	54 (37.5)	21 (29.2)	33 (45.8)	>0.05
Margin distance (cm)				
<2	45 (32.8)	21 (29.6)	24 (36.4)	
≥2	92 (67.2)	50 (70.4)	42 (63.6)	>0.05
CTx. type				
Oral UFT	32 (22.2)	28 (38.9)	4 (5.6)	
I.V. [‡] 5-FU	112 (78.5)	44 (61.1)	68 (94.4)	<0.05
DNA ploidy				
Diploidy	12 (18.2)	8 (20.0)	4 (15.4)	
Aneuploidy	54 (81.8)	32 (80.0)	22 (84.6)	>0.05

*low anterior resection, †abdominoperineal resection, ‡intravenous, §χ²-test

연은 치골결합 중간 지점, 후연은 천골 후연에서 1 cm을 포함하도록 하였다.

환자의 추적관찰은 치료 후 처음 1년간은 매 1~3개월 간격으로, 2년 이후부터는 3~6개월 간격으로 시행되었다. 추적관찰시 환자들에게 이학적 검사 및 CEA치 측정을 시행하였고, 필요시 흉부단순촬영, 복부 및 골반부 컴퓨터 단층촬영, 복부 초음파 검사, 및 대장 내시경 등을 시행하였다.

추적관찰기간은 20~150개월이었고, 중앙값은 44개월이었다. 전체 생존기간은 수술일부터 생존일 혹은 사망일까지로 하였고, 무병생존기간은 수술일부터 재발 확인이 된 날까지로 하였다. 생존기간 분석은 Kaplan-Meier법으로 하였고, 생존율과 관련된 예후 인자는 Log-rank방법을 사용하여 비교하였으며, 다변량 분석은 Cox-regression을 시행하여 분석하였다.

결 과

전체 환자 144명의 5년 생존율과 5년 무병 생존율은 각각 66.0%와 59.5%였다. 각 치료군에서의 5년 생존율은 보조 화학요법 단독군이 60.9%, 보조 화학방사선 치료병행군이 68.9%였고, 5년 무병 생존율은 보조 화학요법 단독군이 56.1%, 보조 화학방사선 치료 병행군에서 더 높은 생존율 및 무병생존율을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 못하였다(Fig. 1, 2).

전체 144명 환자 중 II기가 61명(42.4%)이었고, III기가 83명(57.6%)으로 병기에 따른 각 치료군간의 생존율 및 무병생존율의 차이를 분석하였다. II기 환자들에서 5년 생존율과 5

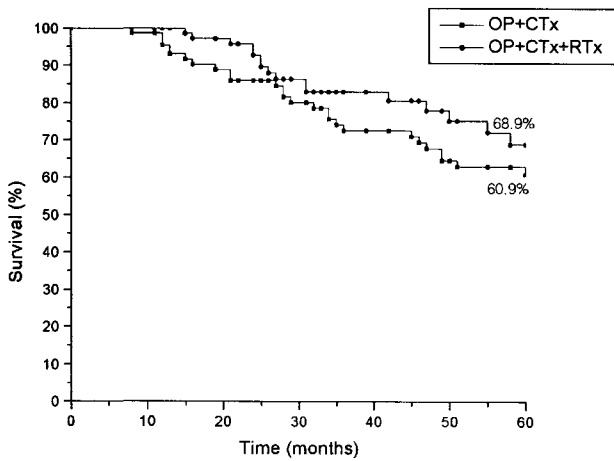


Fig. 1. Overall survival in total patients by treatment modalities (p -value=0.0915).

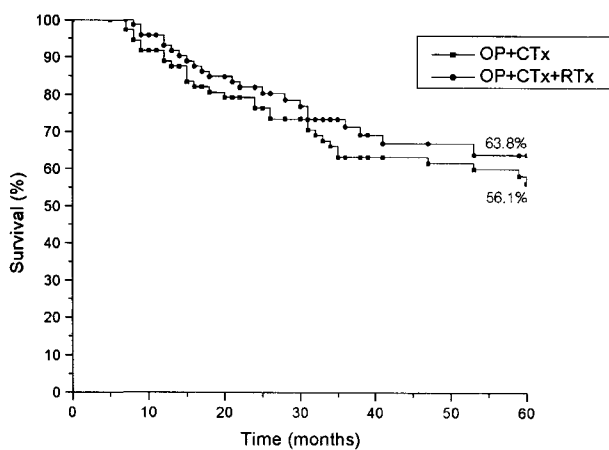


Fig. 2. Disease free survival in total patients by treatment modalities (p -value=0.3510).

년 무병생존율은 보조 화학요법 단독군에서 71.1%와 57.3%인 것에 비해 보조 화학방사선 병행요법군에서는 92.2%와 85.4%로 우수하였고, 생존율은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였지만 무병생존율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3, 4). III기에서의 5년 생존율과 5년 무병생존율은 보조 화학요법 단독군이 52.0%와 47.8%, 보조 화학방사선 병행요법군이 55.0%와 49.8%로 보조 화학요법 단독군과 보조 화학방사선 병행요법군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 5, 6).

국소재발율은 화학요법 단독군과 화학방사선 병행요법군에서 각각 16.7%와 12.5%로 화학방사선 병행요법을 시행한

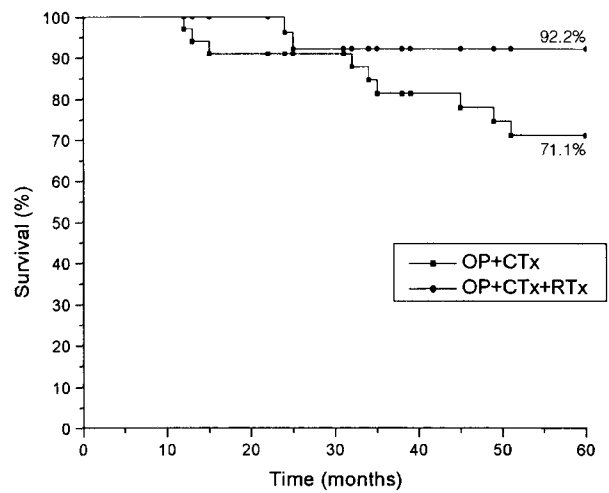


Fig. 3. Overall survival in AJCC stage II rectal cancer patients by treatment modalities (p -value=0.0379).

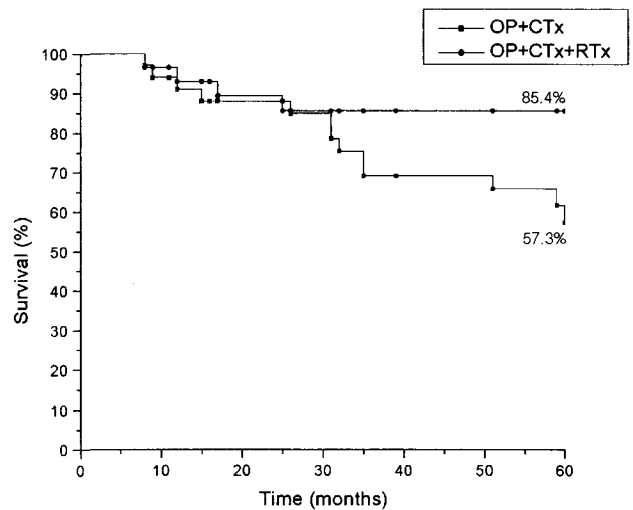


Fig. 4. Disease free survival in AJCC stage II rectal cancer patients by treatment modalities (p -value=0.1482).

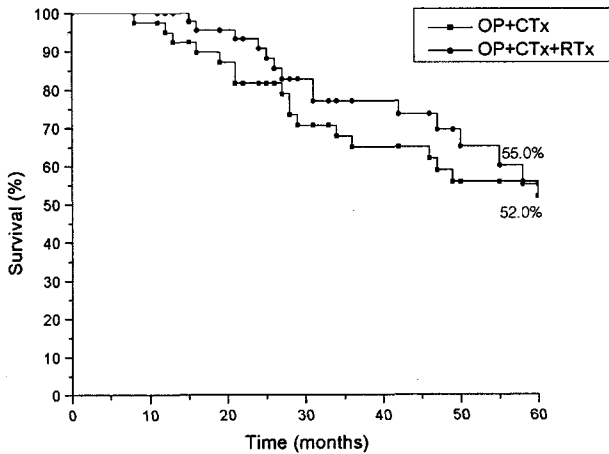


Fig. 5. Overall survival in AJCC stage III rectal cancer patients by treatment modalities (p -value=0.4280).

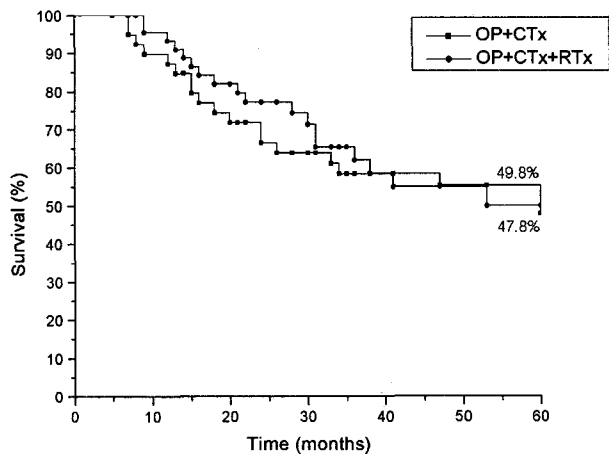


Fig. 6. Disease free survival in AJCC III stage rectal cancer patients by treatment modalities (p -value=0.7891).

군에서 국소재발율이 가장 낮았지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못하였고, 원격전이율은 각각 25.0%, 26.4%로 두 군간에 차이를 보이지 않았다. II기에서의 국소재발율은 화학요법 단독군과 화학방사선 병행요법군에서 각각 12.1%와 7.1%였고, III기에서는 20.5%와 15.9%로 II기와 III기 모두에서 화학방사선 병행요법을 시행한 군에서 가장 낮았다. II기에서의 원격전이율은 화학요법 단독군과 화학방사선 병행요법군에서 각각 18.2%와 14.3%였고, III기에서는 30.8%와 34.1%로 두 군간에 차이를 보이지 않았다(Table 2).

예후 인자들에 대한 단변량 분석에서 생존율과 관련되어 통계적으로 의미있는 예후 인자로는 N 병기, 수술 전 CEA 수치 등이었고, 무병생존율과 관련해서는 N 병기, 수술 전 CEA 수치, T 병기 등이 의미있는 예후 인자였다(Table 3).

Table 2. Pattern of Failure

	No. of Pt.	No. of Pt. (%)	
		Locoregional	Distant
Total	144	21 (14.6)	37 (25.7)
OP+CTx	72	12 (16.7)	18 (25.0)
OP+CTx+RTx	72	9 (12.5)	19 (26.4)
AJCC II stage	61	6 (9.8)	10 (16.4)
OP+CTx	33	4 (12.1)	6 (18.2)
OP+CTx+RTx	28	2 (7.1)	4 (14.3)
AJCC III stage	83	15 (18.1)	27 (32.5)
OP+CTx	39	8 (20.5)	12 (30.8)
OP+CTx+RTx	44	7 (15.9)	15 (34.1)

Table 3. Univariate Analysis of Prognostic Factors

Variable	Overall survival	Disease free survival
Age	0.3422	0.9633
Sex	0.3015	0.3955
Tumor location	0.9249	0.8948
Tumor shape	0.0576	0.2133
Mass size	0.3338	0.1509
T stage	0.1369	0.0061
N stage	0.0012	0.0007
Preop. CEA level	0.0079	0.0123
Margin distance	0.7203	0.8505
Surgery type (LAR* vs APR [†])	0.4024	0.2908
Treatment modality	0.0915	0.3510
Ploidy (Diploid vs. Aneuploid)	0.5703	0.3681

*low anterior resection, [†]abdominoperineal resection

Table 4. Multivariate Analysis of Prognostic Factors

Variable	Overall survival	Disease free survival
N stage	0.001	0.008
Preop. CEA level	0.019	0.083
Mass size	0.320	0.061
Tumor shape	0.241	0.523
Treatment modality	0.337	0.609
T stage	0.859	0.400

생존율과 관련된 예후 인자에 대한 다변량 분석에서도 N 병기와 수술 전 CEA 수치가 통계적으로 유의한 예후인자였으나, 무병생존율에서 N 병기만이 통계적으로 유의한 예후인자였다(Table 4).

치료로 인한 RTOG/EORTC grade 3 이상의 중등도의 합병증은 모두 9명의 환자에서 발생하였으며, 그 중 장폐색이 6명, 접합부 누출이 2명, 대장 천공이 1명이었다. 근치적 절제술 후 6개월 이내에 발생한 중등도의 급성합병증은 장폐색이 3명, 접합부 누출이 2명으로 5명의 환자에서 발생하였고,

이들 환자들을 치료군 별로 분류해보면 보조 화학요법 단독군에서 4명이었고, 보조 화학방사선 병행요법군에서 1명이었다. 근치적 절제술 후 6개월 이후에 발생한 만성합병증은 대장천공이 1명, 장폐색이 3명으로 4명의 환자에서 발생하였으며, 보조 화학요법 단독군에서 1명, 보조 화학방사선 병행요법군에서는 3명이었다. 보조 화학요법 단독군에서 5명, 보조 화학방사선 병행요법군에서는 4명의 환자에서 중등도의 합병증이 발견되어 두 군 사이에 합병증 발생률의 차이는 보이지 않았고, 합병증으로 인한 사망은 없었다. 보조 화학요법 단독군과 보조 화학방사선 병행요법군에서 보조요법으로 인한 설사등의 장 관련 합병증은 대부분 grade 1 또는 2 정도의 경증이었다고, grade 3 이상의 중등도의 합병증은 없었다.

고안 및 결론

직장암의 수술 후 보조요법의 효과와 관련된 전향적 무작위 임상시험들 중 근치적 절제술 후 보조 방사선 단독치료의 역할을 보고한 연구들을 보면 Medical Research Council Rectal Working Party 연구⁶⁾에서는 근치적 절제술 후 방사선 치료를 시행함으로써 생존율과 무병생존율의 향상은 없었지만 국소재발율이 통계적으로 유의한 감소를 보였고, NSABP R-01 연구¹¹⁾에서도 생존율의 향상없이 국소재발율이 감소되는 경향($p=0.06$)을 보고한 반면 Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 연구⁶⁾와 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 연구,⁹⁾ Treumiet-Donker 등의 연구⁸⁾ 등에서는 보조 방사선 단독치료가 근치적 절제술 단독치료와 비교하여 국소재발율의 감소나 생존율의 향상을 보이지 않았다.

또한 근치적 절제술 후 보조 화학요법 단독 치료의 역할에 대한 전향적 무작위 연구들의 결과들을 보면 NSABP R-01 연구¹¹⁾에서는 Dukes 병기 B와 C 환자들을 대상으로 5-FU, semustine, vincristine 등의 항암제를 이용한 보조 화학요법 치료시 근치적 절제술 단독군과 비교하여 생존율 및 무병생존율에서 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 5-FU와 semustine을 사용한 GITSG Protocol 연구⁶⁾와 5-FU, vincristine, CCNU 등의 항암제를 사용한 Swedish Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group 연구¹²⁾ 등에서는 보조 화학요법 단독 치료가 근치적 절제술 단독군에 비해 생존율 및 무병생존율의 향상을 보이지 않았다.

따라서 근치적 절제술 후 방사선 치료 단독 또는 화학요법 단독 치료만으로는 보조치료로서 충분한 역할을 수행하지 못하는 결과를 보이므로 근치적 절제술 후 방사선과 항

암제의 병행요법이 시행되었다. 이와 관련된 전향적 무작위 연구들의 결과를 보면 Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 연구⁶⁾에서는 Dukes 병기 B2~C2 환자에서 근치적 절제술 후 화학요법과 방사선 치료를 병행 치료함으로써 근치적 절제술만 시행했을 때와 비교하여 재발율에서 55%에서 33%로 현저한 감소를 보였고, 재발까지 걸리는 시간에서도 통계적으로 의미있게 연장되었다고 보고하였고, Tveit 등¹⁰⁾의 전향적 무작위 연구 결과에서도 Dukes 병기 B~C 환자에서 근치적 절제술 단독 환자군에 비해 화학방사선 병행요법 시 5년 생존율의 증가, 5년 재발율 및 국소 재발율의 감소 등의 연구 결과들을 보고하였으며, 이런 결과들을 바탕으로 직장암에서 근치적 절제술 후 보조요법으로서 화학방사선 병행요법이 시행되어지고 있다.

방사선치료 단독과 화학방사선 병행요법을 비교한 전향적 무작위 연구들의 결과를 보면 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Protocol 79-47-51 연구¹³⁾에서는 절제가능한 직장암 환자들을 대상으로 근치적 절제술 후 방사선치료에 5-FU와 semustine의 화학요법을 추가함으로써 방사선 단독치료와 비교하여 재발율, 국소재발율, 원격전이율 등의 유의한 감소 및 사망율과 암 관련 사망률 등에서도 유의한 감소를 보고한 반면, Cafiero 등의 연구¹⁷⁾에서는 II-III기 환자에서 방사선 치료에 5-FU와 levamisole의 화학요법을 추가하여 방사선 단독치료와 비교하였으나 생존율 및 무병생존율의 향상은 없으면서 합병증의 증가를 보였다.

화학요법 단독과 화학방사선 병행요법의 효과를 비교하기 위한 전향적 무작위 연구인 NSABP Protocol R-02¹⁵⁾에서는 Dukes 병기 B와 C 전체 환자에서 보조 화학요법 단독 치료시에 비해 화학요법에 방사선 치료를 병행하여 치료함으로써 생존율 및 원격전이율에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 국소재발율이 13%에서 5%로 유의한 감소를 보였다. 그러나 이 연구에서는 각 병기별로 치료군간의 결과에 대해서는 세부 분석이 되지 않았다.

저자들의 연구에서도 전체 환자를 대상으로 보조 화학요법 단독군과 보조 화학방사선 병행요법군을 비교하였을 때 NSABP Protocol R-02 연구와 같이 두 군간의 생존율 및 무병생존율에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만, 병기별로 보았을 때 II기 환자에서 생존율이 보조 화학요법 단독군(71.1%)보다 보조 화학방사선 병행요법군(92.2%)에서 통계적으로 유의한 차이($p=0.0379$)를 보였으며, 무병생존율에서는 각각 57.3%와 85.4%로 방사선 병행요법군에서 높았으나 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었고, III기 환자에서는 생존율 및 무병생존율의 유의한 차이를 보이지 않았

다. 국소재발율에 있어서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만 II기와 III기에서 보조 화학요법 단독치료군이 각각 12.1%와 20.5%인 반면 보조 화학방사선 병행요법군에서는 각각 7.1%와 15.9%로 더 낮은 결과를 보여 방사선 치료를 화학요법과 병행하여 국소재발율을 낮출 수 있다는 가능성을 보여주었다. 원격전이인 II기와 III기 모두 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 저자들의 연구결과를 토대로 하였을 때 진행된 III기에서는 방사선 치료의 병행이 치료결과에 영향을 주지는 않았으나, 비교적 진행이 덜 된 II기에서는 비록 무병생존율이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만 보조 화학요법 단독군보다 약 18%의 차이를 보였고, 생존율에서도 21%의 차이를 보이면서 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 또한 국소재발율의 뚜렷한 감소 경향을 보여 II기에서 보조 화학요법에 방사선 치료를 병행하는 것이 보조 화학요법 단독에 비해 더 우수한 결과를 보였는데 이는 III기에 비해 II기 환자에서 근치적 절제술 후 미세 잔류 암세포가 적었기 때문에 보조 방사선 치료를 시행함으로써 충분히 제거가 가능하였던 반면 III기에서는 방사선 치료로 충분한 제거가 어려웠기 때문에 보조 화학방사선 병행요법군과 보조 화학요법 단독군간에 차이를 보이지 않았다고 생각된다.

본 연구에서 주로 사용되어진 항암제는 5-FU와 leucovorin이었지만 일부 환자들에서는 ACNU, levamisole, mitomycin-C 등을 5-FU와 병행하여 사용하였다. 이런 항암제의 다양성은 생존율 및 무병생존율 등의 치료 결과에 영향을 주지 않았을 것으로 생각되는데 그 이유는 GITSG 연구¹⁸⁾와 O'Connell 등¹⁹⁾에 의하면 5-FU에 Methyl-CCNU를 첨가하는 것이 5-FU 단독 투여와 비교하여 이익이 없다고 보고하였고, Intergroup 0114 연구²⁰⁾에서는 5-FU 단독군과 비교하여 5-FU에 levamisole을 첨가하는 것 또한 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 못하였기 때문이다. 정맥투여 항암제 이외에 본 연구에서는 일부 환자들에서 경구복용 항암제를 사용하였는데 전체 환자의 21.5%에서 UFT를 경구복용 하였으며, UFT가 사용되어진 비율이 보조 화학요법 단독군과 보조 화학방사선 병행요법군 간에 유의한 차이가 있었지만 예후 인자 분석에서 UFT 경구복용과 5-FU 정맥투여 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Pazdur 등²¹⁾과 Carmichael 등²²⁾의 예비 연구 결과에서도 전이성 대장-직장암 환자들에서 UFT와 leucovorin 경구복용과 5-FU와 leucovorin 정맥투여 사이에 비슷한 반응율 및 생존율을 보고하였고, Kato 등²³⁾에 의하면 UFT를 경구복용하여 보조 화학요법을 시행하였을 때 근치적 절제술에 비하여 5년 무병생존율에서 유의한 향상을 보였다

고 보고하였다. 또한, 대부분의 환자들은 정맥주사 항암제보다 경구복용 항암제를 더 선호하는 경향²⁴⁾이 있어 UFT 이외에도 다른 경구복용 항암제에 대한 연구가 진행되고 있는데 그 중 Hoff 등²⁵⁾과 Custem 등²⁶⁾의 연구에 의하면 Capecitabine (Xeloda)이 전이성 대장-직장암 환자에서 5-FU/leucovorin과 비교하여 치료 효과면에서 차이가 없으면서 설사, 구내염, 오심, 탈모증과 같은 합병증을 의미있게 낮출 뿐만 아니라 안정성 및 편의성이 더 좋았다고 보고하고 있어 향후 이와 관련된 많은 연구들이 진행되어 진행성 직장암에서도 보조 화학요법으로 의미를 가질 수 있는지에 대한 연구가 시행되어 질 것으로 기대한다.

직장암 환자의 무병생존율과 생존율에 영향을 미치는 예후인자들에 대한 분석을 시행한 연구들을 보면 병기, 수술 방법, 종양으로부터 절제면까지의 거리, 보조 치료 여부, 전이된 림프절의 갯수와 나이 등이 주요 예후인자라고 보고되어지고 있는데,^{10, 15, 18)} 본 연구에서 시행한 예후인자의 분석 결과를 보면 단변량 분석에서는 N 병기, 수술 전 CEA 수치 등이 생존율에서 주요 예후 인자였고, 무병생존율에서는 N 병기, 수술 전 CEA 수치, T 병기가 주요 예후 인자였으며, 다변량 분석에서는 생존율과 관련된 예후 인자로 단변량 분석에서와 동일하게 N 병기와 수술 전 CEA 수치 등이었지만, 무병 생존율에서는 N 병기만이 유일한 예후 인자였다. 그리고, 나이, 성별, 종양위치, 수술 방법, 종양으로부터 절제면까지의 거리 등의 다른 예후인자에 대해서도 분석하였으나, 본 연구에서는 예후인자로서 의미있는 결과를 보여주지 못하였다.

보조 화학방사선 병행요법으로 인하여 발생되어지는 합병증과 관련하여 NCCTG 연구에서는 중증의 합병증으로 설사(20~21%), 오심(2~10%), 구토(2~6%), 백혈구 감소증(15~18%), 혈소판 감소증(0~4%), 피부염(0~5%), 구내염(1%) 등을 보고하였고,¹³⁾ O'Connell 등¹⁹⁾도 설사(14~24%), 백혈구 감소증(2~11%), 피부염(3%), 오심(1%), 구토(1%), 구내염(0~1%), 혈소판 감소증(0~1%) 등의 중증의 합병증을 보고하였다. 그러나, Tveit 등¹⁰⁾은 grade 3이상의 중증 합병증으로는 3%의 환자에서 피부염이 발생한 것 이외에 다른 합병증은 없었다고 보고하였다. 본 연구에서는 방사선 치료와 5-FU를 포함한 화학요법의 병행치료시 가장 문제가 되는 설사 등의 장 관련 합병증이 대부분의 환자에서 grade 1-2정도로 경미하게 발생되었지만 grade 3 이상의 중증의 합병증은 보이지 않았는데, 이는 방사선 치료계획시 gastrografin을 복용하여 소장 위치를 확인한 후 가능한 범위내에서 최대한 소장이 치료범위 내에 포함되지 않도록 차폐물을 제작하였고, 방사

선 치료시에도 복와위 자세로 방광을 채우고, belly board를 사용하여 방사선 치료 범위내에 최대한 소장이 포함되지 않도록 하였기 때문에 다른 연구결과에서 많은 빈도를 보여주는 설사 등의 장 관련 급성 합병증을 피할 수 있었다고 생각한다.

결론적으로 본 연구 결과에서는 직장암에서 보조 화학요법에 방사선치료를 병행하는 것이 보조 화학요법 단독 치료시와 비교하여 림프절 전이가 있는 국소진행성 병기인 III기에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 림프절 전이가 없었던 II기에서는 생존율의 향상을 보였고, 비록 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못했지만 국소재발율의 감소를 보였다. 또한, 방사선 치료시 소장에 대한 방사선의 조사량을 최소화함으로써 화학요법 단독치료와 비교하여 방사선 치료병행으로 인한 설사 등의 장 관련 합병증의 증가를 방지할 수 있었다.

참 고 문 헌

- Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52:1317-1329
- Pilipshen SJ, Helweil M, Quan SHQ, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resection of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354-1362
- Brizel HE, Tepperman BS. Postoperative adjuvant irradiation for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid. *Am J Clin Oncol* 1984;7(6):679-685
- Ghossein NA, Samala EC, Alpert S, et al. Elective postoperative radiotherapy after incomplete resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1981;24:252-256
- Hoskins RB, Gunderson LL, Dosoretz DE, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 1985;55:61-71
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-1472
- Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304
- Treumiet-Donker AD, Putten WL, Wereldsma Jc, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer: An interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in the Netherlands. *Cancer* 1991;67:2042-2048
- Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, et al. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg* 1997;84:352-357
- 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; 84:1130-1135
- Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:21-29
- Hafstrom L, Domellof L, Rudenstam CM, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, vincristine and CCNU for patients with Dukes' C colorectal cancer. The Swedish Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Br J Surg* 1990;77:1345-1348
- 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
- NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450
- Wolmark N, Wieand S, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-96
- Medical Research Council Rectal Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996; 348:1610-1614
- Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, et al. Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT Vs. postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with TNM stage II-III resectable rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000;75:80-88
- 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
- O'Connell MJ, 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
- 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
- Pazdur R, Douillard, Skillings JR, et al. Multicenter phase III trial of 5-fluorouracil (5-FU) or UFTTM in combination with leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:263a
- Chamichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of ORZEL (oral uracil/tegafur (UFTTM) plus leucovorin (LV) versus parenteral 5-fluorouracil (5-FU) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:264a

23. Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, et al. Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 386:575-581
24. Liu G, Franseen E, Fitch MI, et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110-115
25. Hoff PM, Batist G, Cox J, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-2292
26. Cutsem EV, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106

Abstract

Postoperative Adjuvant Chemotherapy and Chemoradiation for Rectal Cancer

Kang Kyoo Lee, M.D.*, Kyung Ran Park, M.D.*, Ik Jae Lee, M.D.*, Ik Yong Kim, M.D.[†]
Kwang Yong Sim, M.D.[‡], Dae Sung Kim, M.D.[†] and Jong Young Lee, M.D.*

*Department of Radiation Oncology, [†]General Surgery, and [‡]Medical Oncology
Wonju Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Purpose: The aim of this study was to determine if postoperative adjuvant chemotherapy (CT) alone and concurrent chemoradiation (CCRT), following radical surgery, improved the disease free survival (DFS) and overall survival (OS) in rectal cancer AJCC stage II and III patients.

Materials and Methods: A total of 144 patients with AJCC stage II and III rectal cancer who had had radical surgery between 1989 and 1999 were included in the study. Of these patients, 72 had been treated with postoperative CT, and the other 72 with postoperative CCRT. The chemotherapy regimen consisted of oral UFT on a daily basis for 1~12 months (median 12 months) or 5-FU (500 mg/m² for 5 days) intravenous (IV) chemotherapy with 4 week intervals for 1~18 cycles (median 6 cycles). Radiation of 4,500 cGy was delivered to the surgical bed and regional pelvic lymph nodes area, followed by 540~1,440 cGy (median 540 cGy) boost to the surgical bed. The follow-up period ranged from 20 to 150 months, with a median of 44 months.

Results: The 5-year OS was 60.9% and 68.9% ($p=0.0915$), and the 5-year DFS was 56.1% and 63.8% ($p=0.3510$) for postoperative CT and postoperative CCRT, respectively. In the stage II patients, the 5-year OS was 71.1% and 92.2%, and the 5-year DFS was 57.3% and 85.4% for postoperative CT and CCRT, respectively. The OS was significantly improved ($p=0.0379$) but the DFS was not with postoperative CCRT compared to the postoperative CT ($p=0.1482$). In the stage III patients, the 5-year OS was 52.0% and 55.0%, and the 5-year DFS was 47.8% and 49.8% for postoperative CT and postoperative CCRT. There were no statistically significant differences between postoperative CT and CCRT ($p=0.4280$ and $p=0.7891$) in OS and DFS. The locoregional relapses were 16.7% and 12.5% for postoperative CT and CCRT, respectively. The distant relapses were 25.0% and 26.4% for postoperative CT and CCRT, respectively.

Conclusion: These results showed that postoperative CCRT compared with CT alone improved OS in stage II patients. Although there was no statistical significance, the addition of postoperative RT to CT reduced locoregional relapses compared to CT alone.

Key Words: Rectal cancer, Radical surgery, Concurrent chemoradiation