

국소진행성 직장암의 수술 전 동시화학방사선요법의 결과

안림대학교 의과대학 방사선종양학교실

최 상 규 · 김 수 산 · 배 훈 식

목적: 국소적으로 진행된 직장암환자에서 수술 전 동시화학방사선요법을 시행한 환자들의 항문 괄약근 보존율과 병기 강하율 등을 분석하고자 후향적 임상 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 2002년 1월부터 2005년 12월까지 조직학적으로 확진된 직장암 환자 중, 병기가 T2 이상이거나 림프절 전이가 있는 환자를 대상으로 하였다. 안림대학교 성심병원 방사선종양학과에서 수술 전 동시화학방사선요법을 시행 받은 36명 중, 본원에서 수술을 시행한 26명을 대상으로 연구를 시행하였다. 환자들은 수술 전 병기결정을 위한 검사를 시행하였고 방사선치료는 CT를 촬영하여 치료계획을 세웠으며 매일 1.8 Gy로 주 5회, 총 방사선 조사량 45.0~52.2 Gy까지 3차원 방사선치료 방법으로 시행하였으며, 방사선치료 첫째 주와 다섯째 주에 5-FU와 leucovorine을 동시 투여하였다. 수술은 동시화학방사선요법 종료 후 약 2~4주경에 시행하였다.

결과: 대상 환자의 연령 중앙값은 61.9세(34~78)였으며, 남자가 21명, 여자가 5명이었고 추적 관찰 기간의 중앙값은 28개월(11~44)이었다. 모든 환자에서 절제연 음성인 근치절제가 가능하였으나 병리적으로 완전 반응을 보인 경우는 없었다. 수술은 3예에서 복회음부 절제술을, 나머지 23예에서 하전방절제술이 시행되어 괄약근 보존율은 88.5% (23/26)였다. 수술 후 병기 강하는 12예로 병기 강하율은 46.2%였으며 19예에서 종양 크기가 감소되어 종양 크기 감소율은 73%였다. 국소 재발이 1명, 원격 전이가 3명에서 관찰되었으며 3년 무재발 생존율은 96.7%, 3년 무전이 생존율은 87%, 그리고 3년 무진행 생존율은 83.1%였다. 치료와 관련된 급성 독성으로는 Grade 3 & 4 빈혈 각각 1예, Grade 3 백혈구 감소증 1예, Grade 3 장폐색 1예가 관찰되었다.

결론: 직장암 환자들에서 수술 전 동시화학방사선요법은 근치적 수술을 시행한 경우 높은 괄약근보존율과 수술 후 병기감소율을 보였으며 치료에 따른 독성도 대부분 경미하고 높은 순응도를 보여 효과적인 방법으로 판단되며 앞으로 많은 환자들을 대상으로 장기간에 걸친 추적 관찰을 요한다.

핵심용어: 수술 전 화학방사선동시요법, 직장암, 항문 괄약근 보존

서 론

직장암의 치료를 위해서는 대개 근치적 절제술을 시행하지만 수술만으로 치료할 경우 5년 생존율은 대부분 50%를 넘지 못한다. 직장은 골반 내에 위치하고 주변 장기와 매우 인접해 있어서 외과적 절제 시 충분한 절제연을 확보하기가 어렵고, 특히 상부 직장을 제외하고는 장막에 싸여있지 않아서 결장암에 비해 국소 재발률이 높아서 전체 환자의 약 30~40% 정도까지 보고되고 있다.^{1~5)} 따라서 진행

성 병변으로 근치적절제가 불가능하거나 종양이 항문에 가까운 경우, 수술 전 동시화학방사선요법을 시행하여 절제연이 음성인 근치적절제를 높이고자 하는 노력이 시도되었으며, 종양 크기 및 병기 감소, 그리고 괄약근 보존의 증가 효과가 있는 것으로 보고되었다.^{6,7)}

수술 전에 동시화학방사선요법을 시행하는 목적은, 수술로 인한 혈관 손상이 생기기 이전에 종양에 충분한 산소공급이 가능한 상태에서 방사선이 조사됨으로써 방사선 생물학적 측면에서 보다 효율적으로 종양세포를 파괴할 수 있으며, 수술 도중 생길 수 있는 종양세포의 파종을 막을 수 있고, 수술 전 치료를 시행함으로써 근치적 절제가 어려울 것으로 예측되는 국소 진행성 병변에 대해 종양 크기의 감소와 병기 감소를 얻어 근치적 절제 가능성을 높일 수 있고, 수술 전에는 상대적으로 적은 용적의 소장이 골

이 논문은 2007년 1월 4일 접수하여 2007년 2월 15일 채택되었음.
책임저자: 배훈식, 안림대학교 성심병원 방사선종양학과
Tel: 031)380-3901, Fax: 031)380-3913
E-mail: b8510@hallym.or.kr

반강으로 전위되어 방사선치료에 의한 독성을 줄일 수 있으며, 그리고 경우에 따라 팔약근 보존 수술을 가능케 하여 환자의 삶의 질을 높이는 데 있다.^{8~11)}

본 연구에서는 국소적으로 진행된 직장암 환자들에서 수술 전 동시화학방사선요법을 시행하여 절제연 음성의 완전 근치절제율과 수술 후 병기 감소에 대한 규명을 하고자 하였고 또한 이 치료법과 관련된 치료독성 및 그 순응도를 분석하여 수술 전 동시화학방사선요법의 유용성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2002년 1월부터 2005년 12월까지 한림대성심병원에 내원하여 직장암으로 진단받은 후 병기결정검사서 T2 이상 혹은 림프절 전이가 의심된 36명의 환자에게 수술 전 동시화학방사선요법을 시행하였다. 대상 환자 36명 전원에게서 치료 전 병기 결정을 위하여 직장 수지검사, 직장 내시경, 복부 및 골반 CT를 시행하였다. T 병기 결정은 AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual 6판(2002년도 발간)을 기준으로 하여 병변이 직장 벽 내에 국한된 경우 T2로, 직장주위 지방조직 침범소견이 있는 경우 T3로, 주변 장기를 침범한 소견이 있는 경우를 T4로 분류하였으며, N 병기는 림프절 침범이 있는 경우를 N+, 없는 경우를 N-로 구분하였고 영상의학과 전문의의 판독 소견상 림프절의 단경이 1 cm 이상인 경우거나 피사성 림프절인 경우를 N+로 정하였다.

36명의 환자들 중 10명(27.8%)에서 계획된 치료를 시행하지 못하였는데 3명은 환자가 수술을 거부하였고 3명은 환자가 타 병원에서 수술을 시행 받은 환자들로서 수술 명이의 수술 소견과 병리학적 소견에 대한 구체적인 정보를 얻지 못하였으며 3명은 동시화학방사선요법 후 더 이상 추적관찰이 되지 않았으며 나머지 1명은 치료 병변의 진행으로 치료를 중단하여 이들 환자를 제외한 26명의 환자가 수술 전 동시화학방사선요법 후 수술을 시행 받았으며, 이들을 대상으로 결과를 분석하였다.

방사선치료는 모든 환자에서 전산화 단층 촬영(CT)을 근간으로 한 치료 계획을 수립하였고 3차원 방사선치료방법으로 치료를 시행하였다. 방사선치료 시에 포함되는 소장의 부피를 줄이기 위해 모든 환자를 엎드린 자세로 하여 방광을 채운 상태로 촬영하였다. 임상표적체적은 위쪽으로는 5번 요추체 하연까지 정의하였고 아래쪽으로는 병변에서 2 cm 여유를 두었다. 직장주위 림프절, 천골전방 림프절 및 내영덩림프절을 포함하여 정의하였다. 6 MV 혹은

10 MV의 광자선을 이용하여 후전-좌-우 3분 치료법으로 하루 1.8 Gy씩 주 5회, 25회에 걸쳐 전골반부에 45 Gy까지 조사한 후에 종양부위에 5.4 Gy를 추가하였다. 방사선치료의 기간은 32일부터 40일로 중앙값은 36일이었다.

화학요법은 방사선치료 첫째 주와 다섯째 주에 5-FU (5-fluorouracil 360~500 mg/m²)와 LV (Leucovorin 20 mg/m²), 또는 5-FU만을 각각 지속 정맥 주사로 5일 동안 투여하는 것을 1 cycle로 하여 방사선치료와 동시에 투여되었고, 방사선치료 기간 동안 4주 간격으로 두 cycle이 투여되었다.

수술은 방사선치료 종료 2~4주 후에 시행되었으며, 하전방절제술을 시행한 경우가 23명으로 대부분을 차지하였고 3명은 복회음부절제술을 시행하였다. 수술 후 추가적인 치료로서 화학요법을 3주 간격으로 4회 시행하도록 하였다. 수술 후 재발 및 전이 유무, 독성 판정을 위해 주기적으로 이학적 검사, 일반 혈액검사, 간 기능검사, 종양 표지자 검사, 복부 및 골반부 CT를 시행하였고 필요에 따라 흉부 X-선 검사, 복부 초음파 및 PET/CT도 시행하였다.

병기 강하율은 동시화학방사선요법 시행 전 병기결정 검사서에서 정해진 임상 병기와 수술 후 얻어진 수술 검체를 토대로 한 병리학적 병기를 비교하였으며 전체 환자에서 T병기와 N병기, 전체 병기(MAC체계)를 비교하여, 각각의 임상병기에서 수술 후 변화된 병기로의 분석을 통해 각각의 병기감소율을 산출했다. 무재발 생존율(local recurrence-free survival rate), 무전이 생존율(distant metastasis-free survival rate)과 무진행 생존율(progression-free survival rate)을 구하였고 생존율 분석은 SPSS 통계처리 프로그램을 이용한 Kaplan-Meier 법을 통해 산출하였다.

치료와 연관된 급성 부작용은 RTOG/EORTC 기준을 이용하였고, 방사선치료와 항암화학요법이 동시에 시행되는 첫째 주와 마지막 주에는 주 2회, 그리고 방사선치료만 시행되는 기간에는 일주일에 적어도 1회 이상 문진과 혈액검사를 시행하여 그 결과로 평가하였다.

결 과

대상 환자의 연령 분포는 34세부터 78세까지였으며, 중앙값은 61.9세였고 남자가 21명, 여자가 5명이었고 추적 관찰 기간은 11~44개월로 중앙값은 28개월이었다.

임상 진찰과 검사 소견을 종합하였을 때 항문환으로부터 종양의 위치는 1 cm에서 13 cm이었으며 중앙값은 7 cm이었고, 대부분(69.2%) 8 cm 이내였다. 최대 종양 크기는 3 cm부터 9 cm 사이였으며 평균크기는 4.8 cm이었다. 조직학적 진단은 모든 환자에서 선암이었으며 분화도는 13명(50%)

의 환자에서 중등도의 분화도를 보였다. 방사선치료 전의 임상병기는 2002년 AJCC 분류로 구분하였을 때 T2가 1명, T3가 22명, T4가 3명이었고, 림프절 전이가 있었던 경우가 22명, 없었던 경우가 4명이었고, MAC (Modified Astler Coller)병기를 이용하여 분류하였을 때 B2가 4명, C1이 1명, C2가 18명, 그리고 C3가 3명이었다(Table 1).

동시화학방사선요법으로 인한 RTOG/EORTC 기준에 의한 독성 평가에서 Grade 3 이상의 혈액학적 부작용은 모두 3명이었는데 백혈구 감소가 1명, 빈혈이 2명이었고 혈소판 감소는 없었다. 위장관 부작용은 대부분 Grade 1, 2로 내과적 약물치료를 모두 호전되었으며 1명에서 Grade 3의 독성(장폐색)을 보였으나 내과적 치료로 호전되었으며 독성으로 인한 치료의 중단은 없었다(Table 2).

동시화학방사선요법으로 인한 반응 평가는 동시화학방사선요법이 종료되는 날 이학적 검사와 복부 및 골반부 CT를 이용하였으며 치료 전과 비교하여 종양이 완전 소실된 경우를 완전 반응, 종양의 크기가 50% 이상 감소한 경우를 부분반응, 50% 이내로 감소한 경우를 경계성 반응, 그리고 크기의 변화가 전혀 없는 경우를 무반응으로 정의

하였는데 임상적인 완전 반응이 1명, 부분반응이 10명, 경계성 반응이 8명, 무반응이 6명이었고 1명은 병변이 오히려 국소적으로 진행하였으나 별 문제없이 근치적절제술을 받았으며 따라서 동시화학방사선요법의 반응률(완전반응+부분반응)은 42.3% (11/26)였다. 26명의 환자에서는 수술 전 동시화학방사선요법 후에 수술이 시행되었는데 수술 방법은 하전방 절제술이 23명(88.5%)으로 대부분이었고 복회음부 절제술이 3명(11.5%)이었다. 절제 수술이 시행된 26명 모두에서 육안적 완전절제가 시행되었으며 육안적 완전절제가 이루어진 것으로 여겨지는 26명 모두 절제연 음성의 완전 절제를 보였으나 병리학적으로 완전 관해는 없었다. 따라서 근치적 절제가 이루어진 환자들의 괄약근 보존율은 88.5% (23/26)였으며 항문환으로부터 6 cm 이내에 종양이 위치했던 경우 괄약근 보존율은 75% (9/12)이었다.

수술 후 조직학적 병기는 T1이 3명, T2가 3명, T3가 18명, 그리고 T4가 2명이었고, 림프절 전이가 있었던 경우가 13명이었으며 MAC를 이용하여 분류하였을 때 A가 1명, B1이 3명, B2가 9명, C1이 2명, C2가 10명, 그리고 C3가 1명이었다. 수술 전 임상 병기와 비교하였을 때 전체 26명 중 T 병기가 강해진 경우는 6명(23.1%), N 병기가 강해진 경우는 10명(38.5%)이었고 종합 병기 강하는 12명(46.2%)이었으며, 수술 전 임상 병기와 수술 후 병리학적 병기의 일치율은 T 병기가 20명(76.9%), N 병기는 15명(57.7%), 그리고 종합 병기는 13명(50%)이었고 수술 후 종양의 크기가 감소된 경우는 19명(73%)이었다(Table 3).

종양의 절제가 이루어진 26명의 환자들 중 재발한 경우는 4명(15.4%)이었는데 그 중 국소 재발이 1명, 원격전이가 3명으로, 3년 무재발 생존율은 96.7%, 3년 무전이 생존율은 87% (Fig. 1), 그리고 3년 무진행 생존율은 83.1%였다

Table 1. Patients and Tumor Characteristics

Characteristics	No. of pts
Age	
Range (median)	34~78 (61.9) years
Gender	
Male	21
Female	5
Tumor distance from anal verge	
Range (median)	0~15 (7) cm
<6 cm	12
>7 cm	14
Histologic type	
Adenocarcinoma	
Well differentiated	10
Moderately differentiated	13
Unknown	3
Tumor size	
Range (median)	3~9 (4.8) cm
Clinical T stage	
T2	1
T3	22
T4	3
Clinical N stage	
N+	22
N-	4
MAC* stage	
B2	4
C1	1
C2	18
C3	3

*modified astler coller

Table 2. Acute Morbidities during Preoperative Chemoradiotherapy

Organ	RTOG grade				
	0	1	2	3	4
Hematologic					
Hemoglobin	2	14	8	1	1
WBC	1	19	5	1	
Platelet	16	8	2		
Skin	0	22	2		
Upper gastrointestinal					
Nausea	14	10	2		
Vomiting	20	6			
Lower gastrointestinal					
Diarrhea	16	6	4		
Ileus					1

(Fig. 2). 원격전이는 폐전이가 1명, 뼈 전이가 1명, 그리고 1명은 폐와 간에 동시에 전이가 확인되었다(Table 4). 위의 환자 모두 전방절제술을 시행한 환자였으며 복회음부 절제술의 경우는 단 한명도 재발이 발생하지 않았다.

Table 3. Effect of Preoperative Chemoradiotherapy on Down-Staging by Comparison of Preoperative and Postsurgical TNM and MAC Stages

A) T stage		Postsurgical stage				Total
Preoperative stage	pT1	pT2	pT3	pT4		
cT2		1				1
cT3	3	2	17			22
cT4			1	2		3
Total	3	3	18	2		26

B) N stage		Postsurgical stage		Total
Preoperative stage	pN+	pN-		
cN (+)	12	10		22
cN (-)	1	3		4
Total	13	13		26

C) MAC stage	Postsurgical stage						
	A	B1	B2	C1	C2	C3	Total
B2			3		1		4
C1				1			1
C2	1	3	5	1	8		18
C3			1		1	1	3
Total	1	3	9	2	10	1	26

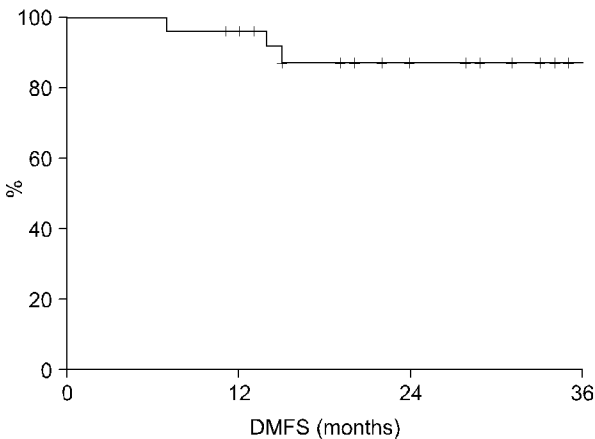


Fig. 1. Distant metastasis-free survival rate.

국소 재발한 1명의 환자는 추적 관찰 11개월째에 천골전방 연부조직에서 재발이 확인되어 항암화학요법을 시행한 후 생존한 상태로 추적 관찰 중이다. 수술 후 15개월째에 폐전이가 확인된 환자는 구제 수술 후 추적 관찰 중이며, 추적 관찰 14개월 후 뼈에서 전이가 확인된 환자는 이후 특별한 치료 없이 추적관찰 중이며, 1명은 추적관찰 7개월째에 폐와 간에 동시에 전이가 확인되었으나 환자분이 치료를 거부하였다.

고안 및 결론

국소적으로 진행된 직장암의 가장 적절한 치료 방법은 근치적 절제술을 시행하더라도 5년 생존율이 50% 정도이며 국소 재발률도 비교적 높은 편이다. 또한 최근의 종양 치료의 경향은 장기의 구조나 기능을 최대한 보존하면서 높은 생존율을 얻기 위하여 장기 보존술을 시행하려는 경향이 높는데 이러한 장기 보존술들의 치료 성적은 과거의 광범위절제술에 비하여 그 치료성적에 차이가 없으며 가장 대표적인 것으로 초기 유방암에서 시행되고 있는 유방 보존술을 들 수가 있다.¹²⁾ 직장암에서도 절제 불가능한 경

Table 4. Failure Patterns in Curative Resected Patients

	LF (%)	DM (%)
LAR	1/23 (4.3)	3/23 (13)
APR	0/3	0/3
Total	1/26 (3.8)	3/26 (11.5)

LAR: low anterior resection, APR: abdomino-perineal resection, LF: local failure, DM: distant metastasis

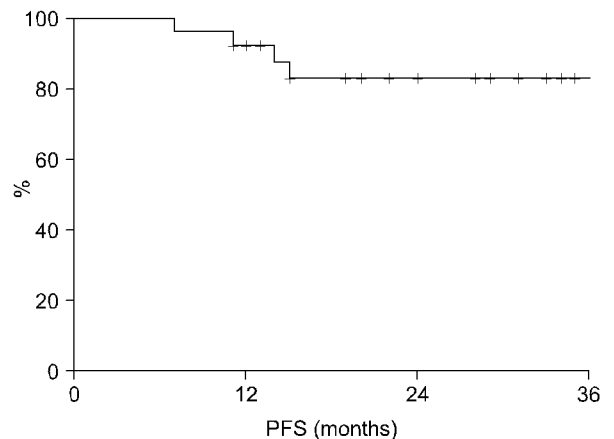


Fig. 2. Progression-free survival rate.

우뿐만 아니라 절제 가능한 경우에도 수술 전 방사선치료나 화학방사선치료를 시행함으로써 가능한 한 항문의 구조와 기능을 최대한 보존하는 노력을 지속적으로 하고 있다.

초기의 수술 전 보조요법은 방사선 단독요법이 주로 사용되었는데 주로 소분할조사법의 방사선치료를 시행하거나 수술 전과 수술 후 방사선치료를 시행하는 sandwich방법을 시행하기도 하였으나 최근엔 통상분할 조사법으로 고선량의 방사선치료를 시행하는 것이 일반적이다. 이러한 수술 전 방사선치료는 수술만 시행한 경우에 비해 국소 재발률을 줄이고 생존율을 증가시킨다고 알려져 있는데 수술 전 총 25 Gy의 소분할 조사법 방사선치료를 시행한 군과 수술 단독치료 군을 비교한 Swedish study에서 국소 재발률은 27%에서 11%로 감소되었고,¹³⁾ 5년 생존율은 48%에서 58%로 의미 있게 증가하였으나 두 군 간에 사망률은 차이가 없음을 보고하였고 Stockholm II trial에서도 수술 전 방사선치료를 시행한 군이 국소재발률과 생존율에 있어 수술 단독 치료군에 비하여 의미있게 좋은 성적을 보였다고 보고하였다.¹⁴⁾ Colorectal Cancer Collaborative Group은, 22개의 논문에 대해 시행한 Meta-analysis에서 수술 전 방사선치료를 시행한 군이 수술 단독 치료군에 비해 국소재발률과 생존율이 의미 있게 좋은 결과를 보였으며 30 Gy 이상의 방사선치료를 시행한 경우 특히 사망률과 국소 재발률의 의미 있는 감소를 보였다고 보고하였다.¹⁵⁾ 또한 Camma 등의 Meta-analysis에 따르면 절제 가능한 직장암에 대한 수술 전 방사선치료는 수술 단독치료군에 비하여 통계적으로 유의한 국소재발률의 감소와 생존율 향상을 보였으나 원격 전이율은 큰 차이가 없다고 보고하였다.¹⁶⁾ 그러나 방사선 단독치료만을 시행한 경우 완전 근치적 절제를 의미하는 절제연 음성률은 50% 정도이며 병리적 완전 관해율도 매우 낮고, 국소 재발률도 30~50%를 보여 최근에는 방사선 치료 효과를 높이기 위하여 화학요법을 병행하는 것이 일반적이며 이러한 치료가 방사선 단독요법에 비해 더 효과적일 것으로 보고하고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 수술 전 동시화학방사선요법군과 방사선단독치료군을 비교한 EORTC 연구에서는, 비록 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 동시화학방사선요법군이 방사선치료 단독군에 비해 무병생존율이나 무전이생존율이 높게 보고되었고,²⁰⁾ Polish Colorectal Study Group에서는 수술 전 동시화학방사선요법군이 더 높은 병리적 관해율을 보였으나 항문 괄약근 보존율은 별 차이가 없었다고 보고하였고,²¹⁾ EORTC 22921 연구에서도 화학요법의 추가가 비록 5년 생존율에는 영향을 주지 못했지만 완전관해율과 항문괄약근 보존율을 높이고 5년 국소재발률을 통계적으로 의미 있게 낮춘다는 결과를 보고하였

다.²²⁾

본 연구에서의 수술 전 동시화학방사선요법 대상 환자는 36명이었는데 이 중 병변의 진행으로 치료를 중단한 1명을 제외한 35명이 수술 전 동시화학방사선요법을 시행하여 치료에 대한 순응도는 97%로 매우 양호하였다. 치료로 인한 급성 독성은 Grade 3 이상이 15.4%로 다른 연구 결과에 비해 큰 차이를 보이지 않았다. 5-FU와 LV를 사용한 21명의 환자 중 4명(19%)에서 Grade 3 이상의 독성을 보였는데 이는 같은 항암제를 사용한 다른 보고들과 비슷하였다.^{17,24,30,36)}

국소 진행된 직장암의 수술 전 동시화학방사선요법을 시행하는 중요한 목적 중의 하나는 병기 강화와 종양의 크기 감소를 얻어 근치적 절제를 보다 용이하게 하고 항문 괄약근 보존율을 최대한 높이기 위한 것이다. 여러 보고들의 치료 결과를 비교하기 위해서는 수술 전 임상 병기의 정확한 결정이 중요한데, 여러 임상 연구에서 시행된 병기 결정과정이 보고마다 주관적이어서 이를 단순 비교하는 것은 한계가 있으며 어느 검사가 가장 정확도가 높은지에 대해서는 이견이 있다. Roman 등은 경직장 초음파가 임상 병기 결정 중 T병기 결정에 도움이 된다고 하였고,³²⁾ Branagan 등은 수술 전 자기공명영상을 시행하였을 때 병기 결정에 큰 도움이 되지는 못하지만 절제 가능성, 특히 둘레 절제연(circumferential resection margin)을 미리 예측하는데 많은 도움을 주기 때문에 수술 전 동시화학방사선요법이 필요한 군을 미리 선별할 수도 있을 것이라 주장하였다.³³⁾ Heriot 등은 직장 수지검사는 시술자의 경험에 따라 차이가 많아서 경직장 초음파 검사가 몇 가지 제한점이 있기는 하지만 T병기와 N병기 결정에 가장 우수하다고 하였으며 직장벽 주변 조직으로의 침범이 의심되는 경우 자기공명영상이나 컴퓨터 단층 촬영 등이 더 정확한 검사방법이라고 하였다.³⁴⁾ 본 연구에서는 경직장 초음파는 일상적으로 시행하고 있지는 않고 주로 컴퓨터 단층촬영과 직장 수지검사 등을 시행하여 병기를 결정하였기 때문에 다른 보고에 비해 방사선치료전의 병기의 정확도가 다소 낮게 나타날 수 있을 것으로 생각된다.

직장암의 방사선치료 계획은 전통적으로 2D simulator를 이용하여 시행하였으나 최근에는 CT simulator의 도입으로 3차원적인 치료 계획 수립이 가능하게 되었다. 2D simulator를 이용한 치료 계획은 간편하다는 장점이 있으나 해부학적 뼈 경계를 기준으로 치료 조사야를 결정하기 때문에 종양의 크기나 위치에 따른 개별화된 치료 계획 수립이 어려워 3차원 치료계획에 비해 임상표적체적에 고선량을 주고 주위 정상조직을 최대한 보호하고자 하는 방사선치

료의 목적을 이루기가 어렵다는 단점이 있다.³⁹⁾ 본 연구에서는 모든 환자가 CT simulator를 이용하여 치료 계획을 시행하였으며 향후 동일 환자를 대상으로 통상적 모의 치료와 CT를 이용한 모의 치료를 비교하는 연구를 시행할 계획이다.

수술 전 동시화학방사선요법에서 적절한 방사선조사량이 얼마인지는 아직 이견이 있다. 유럽지역 등에서는 5×5 Gy의 단기간의 방사선요법을 사용하기도 하였으며 이 경우도 수술 후 방사선치료보다 좋은 결과를 보였고, 5일간에 걸친 25 Gy의 소분할 조사법 방사선치료와 50.4 Gy의 통상분할 조사법 방사선치료를 비교한 연구에서는 통상분할 조사법 방사선치료군이 소분할 조사법에 비해 수술 전 임상적 완전관해율과 수술 후 병리학적 완전관해율, 그리고 병기 강하율이 통계적으로 의미있게 높았지만 항문 괄약근 보존율은 두 군간에 차이가 없었으며 수술 후 사망률은 소분할 조사법 방사선치료군에서 높은 경향을 보였다고 보고하였다.²¹⁾ Berger 등은 수술 전 방사선 치료선량이 44 Gy 이상인 경우 병기 강하율이 높다는 보고를 하였고³⁵⁾ Mo-hiuddin 등은 55 Gy 이상의 방사선을 조사한 경우 50 Gy 이하의 경우에 비해 생존율간의 차이는 없었지만 조직학적 완전 관해율이 통계적으로 의미있게 훨씬 높았다고 보고하였다.³⁶⁾ 본 연구에서는 거의 모든 대상 환자가 50.4 Gy (28회) 혹은 그 이상의 방사선량을 받아 수술 전 동시화학방사선요법의 치료 성적을 얻기에 적절한 조사 선량으로 생각되며 타 연구와 비슷하였다.^{17,18,22~32)}

동시화학방사선요법 후 수술의 시기에 대해서 여러 보고들이 있으나 5-FU를 근간으로 하는 화학요법과 방사선 치료 시행 후 1주 후에 수술을 시행한 군과 6~8주 후에 수술을 시행하는 군을 비교하였을 때 항문 괄약근 보존율이나 생존율의 차이는 없었지만 수술 전 종양의 관해율과 병리적 병기 강하율은 6~8주 후에 수술을 시행한 군이 훨씬 좋은 성적을 보였다는 전향적 무작위 연구 보고³⁷⁾도 있으며 통계적 유의성은 없지만 44일 이상의 치료 간격을 두었을 때 수술 후 괄약근 보존율, 병기 강하율, 그리고 병리적 완전 관해율이 높은 경향을 보인다는 보고도 있다.³⁸⁾ EORTC 연구에서는 동시화학방사선요법 종료 후 2주 이내에 수술을 시행하였으며 8.9%의 사망률을 보였는데,²⁰⁾ 본 연구의 경우 환자의 수도 적고 대조군이 없어서 직접적인 비교는 어려우나 대부분 환자의 치료 간격이 2~4주로 타 연구들에 비해 짧았지만 이로 인하여 수술 후 심각한 합병증이나 사망이 발생한 경우는 없었으며 치료결과도 타 연구와 비슷하였다.

최근 수술 전 동시화학방사선요법과 근치적 절제술 후

의 치료 효과에 대한 보고들에서 수술 후 병리학적으로 완전 관해를 보이는 경우는 4.3~30%로^{17,18,23~25,27,29,31,36~38)} 본 연구에서 수술 후 병리학적으로 완전 관해를 보인 경우는 없었는데 이는 대상 환자수가 적고 동시화학방사선요법과 수술사이의 기간이 짧은 것에 기인하는 것으로 여겨진다. 또한 괄약근 보존을 위해 동시화학방사선치료를 시행한 조기 병변을 가진 환자가 없었고 모두 국소적으로 진행된 환자여서 병리학적 완전관해가 없었다고 생각할 수 있다. 그리고 병리학적 완전 관해의 기준이 일부 보고에서 상이하거나 특히 둘레 절제연(circumferential resection margin)에 대한 기술 유무 등 여러 요인이 작용하였을 것으로 생각된다. 본 연구에서의 병기 강하율은 46.2%로 다른 연구들에서 보고되는 45~68%와 유사한 결과를 보였다.^{18,23,24,28,30)} 하지만 본 연구에서는 대상 환자수가 적고 병기결정에서 경직장 초음파나 자기공명영상등의 검사가 시행되지 않아 향후 보다 정확한 평가를 위해 이들 검사가 동반되어야 할 것이다. 병기강하와 더불어 종양 크기의 감소는 절제나 재발과 연관이 있는데 본 연구의 경우 73%에서 수술 후 종양크기의 감소하여 다른 연구와 비슷하였다.¹⁷⁾

수술 전 동시화학방사선요법은 절제 불가능한 직장암의 경우 절제를 및 항문 괄약근의 보존율을 증가시킬 수 있는데 본 연구에서는 모든 예에서 근치적 절제가 가능하였고 항문 괄약근 보존율은 88.5%로 나타났으며 특히 항문 괄약근 보존이 쉽지 않을 것으로 판단되는 항문연에서 6 cm 내에 종양이 위치한 12명의 환자 중 9명에서 전방절제술이 시행되어 75%에서 항문괄약근을 보존할 수 있었는데 이는 타 보고^{17,24~26,28~31,37,38)}와 비슷한 성적이며 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 하는 연구를 시행할 계획이다.

수술 전 동시화학방사선요법 후 수술을 시행한 경우 생존율은 보고마다 추적 관찰기간이 다르기는 하지만 3년 전체 생존율은 72.4~85%^{18,31,37)} 3년 무진행 생존율은 85%¹⁸⁾로 보고하였고, 국소재발은 2~21% 정도에서,^{13,14,17,18,24,26~31,37)} 원격 전이는 17~30%에서^{17,20,24,26,28~31)} 발생하며 임상 병기가 높을수록 실패율이 높은 경향을 보였는데 본 연구에서의 3년 무진행 생존율은 83.1%로, 국소 재발률은 3.8%, 원격 전이율은 11.5%로 나타났다. 종양 추적관찰기간이 28개월로 짧은 편으로 생존율과 실패 양상에 대해서는 더 많은 환자수와 더 오랜 기간의 추적관찰기간이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 국소적으로 진행된 직장암 환자들을 대상으로 시행한 수술 전 동시화학방사선요법은 수술을 시행한 환자들에서 비교적 높은 항문 괄약근 보존율과 병기 강하율을 보였으며 또한 치료에 따른 독성도 미미하고 순응도

도 매우 높았다. 따라서 저자들은 수술 전 동시화학방사선 요법이 국소적으로 진행된 직장암에서 근치절제율과 병기 강하율을 증가시킬 수 있는 하나의 효과적인 치료 방법으로 생각되며 향후 좀 더 많은 환자들을 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1464-1472
2. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomized trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996;348:1610-1614
3. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resection of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354-1362
4. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiotherapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66:49-55
5. Mendenhall WM, Million RR, Bland KI, Pfaff EE, Copeland EM. Preoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1985;202: 25-222
6. Valentini V, Coco C, Picchiocchi A, et al. Does down staging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:664-674
7. Mohiuddin M, Hayne M, Regine WF, et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1075-1080
8. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Sigurdson E. Phase III trial of preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis in distal invasive resectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:387-392
9. Minsky BD, Kemeny N, Cohen AM, et al. Preoperative high-dose leucovorin/5-fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1991;67:2859-2866
10. Kelsen DP, Hilaris B, Martini N. Neoadjuvant chemotherapy and surgery of cancer of the esophagus. *Semin Surg Oncol* 1986;2:170-176
11. Marks G, Mohiuddin M, Rakinic J. New hope and promise for sphincter preservation in the management of cancer of the rectum. *Semin Oncol* 1991;18:388-398
12. Cohen AM, Minsky BD, Friedman MA. Cancer of breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principle & Practice of Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincot Co. 1993:1264-1332
13. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rec-tal Cancer Trial. N Engl J Med* 1997;336:980-987
14. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: longterm follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92:896-902
15. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304
16. Camma C, Guinta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-1015
17. Luna Perez P, Rodriguez Ramirez S, Rodriguez Coria DF, et al. Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. *World J Surg* 2001;25:1006-1011
18. Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J. Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum. *Ann Surg* 2001;234:633-640
19. Wassif SB. The role of preoperative adjuvant therapy in the management of borderline operability rectal cancer. *Clin Radiol* 1982;33:353-358
20. Boullis Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buyse M, Duez N. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1984;53:1811-1818
21. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24
22. Boset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123
23. Cho JH, Seong J, Keum KC, et al. Efficacy of a preoperative concurrent chemoradiotherapy for the locally advanced unresectable rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2000;18:298-299
24. Cho HM, Kim GK, Jung H, et al. The effect of preoperative concurrent chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2005;21:89-99
25. Kay CS, Choi IB, Jang JY, et al. The effects of preoperative radiation therapy in resectable rectal cancer: in view of pathologic aspects. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1997;15:49-56
26. Yu CS, Kim JH, Lee JH, et al. Efficacy of preoperative radiochemotherapy in patients with advanced low rectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2004;20:46-51
27. Kang KM, Choi BO, Jang HS, Kang NK, Chai KY, Choi IB. Effect of preoperative radiotherapy for T2, T3 distal rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2002;20:215-220
28. Yun HG. Results of preoperative chemoradiotherapy in low rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2006;24:21-29

29. Lee DR, Lee HI, Kim HG, et al. Clinical results of preoperative chemoradiation on advanced rectal cancers; tumor responses, toxicities, and mortality. *J Korean Soc Coloproctol* 2004;20:138-144
30. Shin SS, Ahn YC, Chun HK, et al. Preoperative concurrent radio-chemotherapy for rectal cancer: report of early results. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2003;2:125-134
31. Kim IY, Shin DG, Park KR, Sung SH, Chu YK, Kim DS. Preoperative chemoradiation therapy in the management of locally advanced rectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2005;21:19-26
32. Roman S, Cenni JC, Roy P, et al. Value of rectal ultrasound in predicting staging and outcome in patients with rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1323-1330
33. Branagan G, Chave H, Fuller C, McGee S, Finnis D. Can magnetic resonance imaging predict circumferential margins and TMN stage in rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004;47:1317-1322
34. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:17-28
35. Berger C, de Muret A, Garaud P, et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:619-627
36. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:883-888
37. Francois Y, Nemoz CJ, Bauljeux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-2402
38. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:279-286
39. Chao M, Gibbs P, Tjandra J, Darben P, Lim-Joon D, Jones IT. Evaluation of the use of computed tomography versus conventional X-ray simulation in the treatment of rectal cancer. *Radiat Oncol* 2005;49:122-126

Abstract

Results of Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer

Sang Gyu Choi, M.D., Su Ssan Kim, M.D. and Hoon Sik Bae, M.D.

Department of Radiation Oncology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Purpose: We performed a retrospective non-randomized clinical study of locally advanced rectal cancer, to evaluate the anal sphincter preservation rates, down staging rates and survival rates of preoperative chemoradiotherapy.

Materials and Methods: From January 2002 to December 2005, patients with pathologically confirmed rectal cancer with clinical stage T2 or higher, or patients with lymph node metastasis were enrolled in this study. A preoperative staging work-up was conducted in 36 patients. All patients were treated with preoperative chemoradiotherapy, and curative resection was performed for 26 patients at Hallym University Sacred Heart Hospital. Radiotherapy treatment planning was conducted with the use of planning CT for all patients. A total dose of 45.0~52.2 Gy conventionally fractionated three-dimensional radiotherapy was delivered to the whole pelvis. Chemotherapy was given at the first and fifth week of radiation therapy with continuous infusion i.v. 5-FU (Fluorouracil) and LV (Leucovorine). Surgical resection was performed 2 to 4 weeks after the completion of the chemoradiotherapy regimen.

Results: The complete resection rate with negative resection margin was 100% (26/26). However, a pathologically complete response was not seen after curative resection. Surgery was done by LAR (low anterior resection) in 23 patients and APR (abdomino-perineal resection) in 3 patients. The sphincter preservation rate was 88.5% (23/26), down staging of the tumor occurred in 12 patients (46.2%) and down-sizing of the tumor occurred in 19 patients (73%). Local recurrence after surgical resection developed in 1 patient, and distant metastasis developed in 3 patients. The local recurrence free survival rate, distant metastasis free survival rate, and progression free survival rate were 96.7%, 87% and 83.1%, respectively. Treatment related toxicity was minimal except for one grade 3, one grade 4 anemia, one grade 3 leukopenia, and one grade 3 ileus.

Conclusion: Preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer seems to have some potential benefits: high sphincter preservation and down staging. Treatment related toxicity was minimal and a high compliance with treatment was seen in this study. Further long-term follow-up with a larger group of patients is required.

Key Words: Preoperative chemoradiotherapy, Rectal cancer, Sphincter preservation