대한방사선종양학회지 2008;26(4):213~221 DOI: 10.3857/jkstro.2008.26.4.213

직장암에 수술 전 항암화학방사선 동시 병용요법 후 종양의 병리학적 반응에 영향을 주는 임상적 예측 인자

이화여자대학교 의학전문대학원 방사선종양학교실

이 지 혜 · 이 경 자

목 적: 직장암에 수술 전 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 병용시행한 후 완치절제술 후 병리학적 완전관해율과 종양 병기 하향률에 영향을 주는 예측인자를 후향적으로 분석하여 환자에 따른 맞춤치료의 가능성을 알기 위하여 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법: 2000년 5월부터 2008년 3월까지 국소적으로 진행된 직장암으로 진단받고 원격전이가 없는 환자 39명을 대상으로 수술 전 항암화학요법과 골반강에 방사선치료 50.4 Gy (45~59.4 Gy)를 시행한 후 완치적 수술 후 절제된 조직을 병리학적으로 관찰하여 완전관해율과 종양 및 림프절의 병기하향률을 측정하였다. 항암화학요법은 39명 중 38명은 방사선치료 1주와 5주에 각각 1주간 5-fluorouracil과 leucovorin을 연속적으로 정맥 주입하였으며 1명은 방사선치료기간 중 하루에 2회 capecitabine를 복용하였다.

결 과: 병리학적 완전관해를 보인 환자는 39명 중 12명(31%), 종양-병기하향을 보인 환자는 24명(63%)이었으며 임상적으로 림프절이 양성인 환자 28명 중 12명은(43%) 병리학적으로 하향되었으며 2명은 임상적으로 림프절이 음성이었으나 병리학적으로 양성을 보였다. 단변량분석에 의하면 종양의 둘레범위가 직장의 50% 미만(p=0.031), 종양의 길이가 5 cm 미만(p=0.004), 치료 후 CEA 수치가 3.0 mg/mL 이하(p=0.015)인 환자에서 병리학적 완전관해율이 높았다. 또한 선암(p=0.045), 방사선량이 50 Gy 이상(p=0.021)인 환자에서 병기-하향률이 높았고, 방사선치료 기간이 42일 이하인(p=0.018) 환자에서 림프절-병기하향률이 높았다. 다변량분석에 의하면 종양의 둘레범위가 50% 미만(HR 0.150; p=0.028), 종양의 길이가 5 cm 미만인(HR 0.084; p=0.005) 환자에서 통계학적으로 유의하게 병리학적 완전관해율이 높았으며, 방사선량이 50 Gy 이상 높은 경우(HR 0.115; p=0.025) 종양-병기하향률이 높았고 방사선치료 기간이 42일 이하인(HR 0.028; p=0.010) 경우 림프절-병기하향률이 높았다.

결 론: 병리학적 완전관해에 영향을 주는 예측인자는 종양의 둘레범위와 종양의 길이이었으며, 종양-병리하향에 영향을 주는 예측인자는 방사선량, 림프절-병기하향에 영향을 주는 예측인자는 방사선치료 기간이었다. 이러한 예측인자를 파악함으로써 환자의 치료결과를 예측할 수 있으며 위험인자가 있는 환자에 좀 더 적극적인 치료계획을 설정하는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

핵심용어: 직장암, 수술 전 항암화학요법, 방사선치료, 병리학적 반응

서 론

국소적으로 진행된 직장암의 치료는 수술 후 방사선치료와 항암화학요법을 동시에 시행하는 병용요법이 표준치료방법으로 시행되어왔으나[1~4] 근래에는 수술 전 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 시행하는 병용요법이 증가추세에 있다. 수술 전 병용요법의 장점은 종양의 크기와 림프절의 전이를 감소시키는 병기하향(downstaging) 효과로 종양의 절제율을 높일 수 있으며[5,6] 항문 조임근(anal sphincter)을 보존할 수 있고 항암화학요법이 미리 주입됨에 따라 원격전이를 감소시킬 수 있다는 점이다.[7,8] 최근에는 수술 전 병용요법과 수술 후 병용요법을 비교하는 무작위 연구에서 수술 전 병용요법이 국소제어율이 높으며 독성이 낮다는 결과가 발표되었다.[9,10] German Intergroup의

이 논문은 2008년 10월 17일 접수하여 2008년 11월 6일 채택되었음.
책임저자: 이경자, 이화여자대학교 의학전문대학원 방사선종양학과
Tel: 02)2650-5334, Fax: 02)2654-0363
E-mail: rokjlee@ewha.ac.kr
본 연구는 교육과학기술부 원자력연구개발 사업의 지원으로 수행되었음.

전향적 무작위연구에서 수술 전 병용요법이 수술 후 병용요법에 비해 국소제어율이 높고 독성은 낮다는 보고가 있었다.[9] 또한 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)의 연구에서 수술 전 병용요법이 수술 후 병용요법에 비해 국소제어율이 높다는 보고가 발표되어 직장암의 표준 치료방법이 수술 전 병용요법으로 전환되고 있다.[10]

직장암에서 수술 전 병용요법을 시행한 후 수술 후 종양의 반응 정도를 측정하는 방법으로 병기하향률과 종양의 병리학적으로 관해정도를 관찰한다. 병기하향률은 치료 전 임상적으로 관찰한 종양병기와 림프절병기를 치료 후 병리학적 병기와 비교하여 하향정도를 측정하는 것이다. 또 다른 방법은 병리학적 관해율로 병용치료 후 수술로 절제된 조직에 남아있는 종양의 정도를 등급화하여 비교하는 방법이다. 직장암에 수술 전 병용요법 후 병기하향의 정도[11~13]와 병리학적 관해율[14~18]이 국소재발률 및 생존율과의 상관관계는 아직까지 논란이 많다. 즉, 병기하향률과 관해율이 높을 경우 국소제어율과 생존율이 높다는 연구결과[13,18,19]가 있는 반면, 전혀 관련이 없다는 결과[20,21]도 있어 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요하다.

수술 전 병용요법에 대한 반응의 정도를 미리 예측할 수 있는 임상병리학적 인자로 CEA 수치,[22,23] 종양의 둘레범위,[12] 방사선량과[19,24] 수술 전 치료와 수술간의 기간[25]이 보고되고 있으나 아직까지 확실한 인자는 밝혀지지 않았다. 또한 치료의 반응을 예측할 수 있는 분자표지자(molecular marker)[26,27] 혹은 유전자 발현 측면상(gene expression profiling)[28,29]을 이용하여 많은 유전자 암호해독에 대한 연구가 진행되고 있으나 아직까지 임상적으로 사용하기에는 어려움이 있다. 항암화학요법을 하기 전 치료의 반응을 예측할 수 있는 인자를 파악할 수 있다면 환자에 따라 수술방법과 수술 후 치료의 방향을 결정할 수 있는 맞춤치료가 가능하게 된다.

본 연구는 직장암환자에 수술 전 항암화학방사선 병용요법을 시행하여 수술 후 병리학적 관해정도와 병기하향의 정도를 예측할 수 있는 임상병리학적 인자를 파악하여 수술 후 환자에 따라 치료계획을 결정할 수 있는 기초적 자료를 얻기 위하여 시도하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 5월부터 2008년 3월까지 이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원에서 직장암으로 진단받은 환자 중 원격전이가 없고 수술 전 항암화학방사선요법을 받고 완전 절제술을 받은 42명 중 서혜부 림프절에 전이가 있는 1명과 항암화학방사선 병용요법과 수술과의 기간이 6개월 이상인 2명을 제외하여 39명을 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 치료전 검사

항암화학방사선요법을 시행하기 전 모든 환자는 직장수지검사, 대장내시경, 복부골반 전산화단층촬영술(CT scan), 흉부방사선촬영술, 일반혈액검사, 혈청 carcinoembryonic antigen (CEA)을 시행하였다. 직장초음파검사는 가능한 환자에만 시행하였다. 직장수지검사와 대장내시경을 시행하여 종양의 위치, 종양의 길이, 종양의 둘레범위(circumferential extent)와 항문고리(anal verge)로부터 거리를 측정하였다. 임상적 병기는 직장초음파검사와 복부골반 전산화단층촬영술을 통하여 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6판의 병기를 이용하여 정하였다.

2) 방사선치료

모든 환자는 엎드린 자세에서 벨리보드를 사용하여 모의치료를 시행한 후 전산화단층촬영을 시행하여 치료계획을 세웠다. 방사선치료는 원발병소, 곧창자간막(mesorecum)과 주위 림프절을 포함하여 4문 조사를 기본으로 하여 45 Gy를 조사하였으며 추가조사는 원발병소로부터 상하에 3 cm, 좌우 및 전후에 2 cm의 여유를 주어 3차원 입체조형치료로 5.4 Gy를 조사하여 방사선량의 중앙값은 50.4 Gy (45~59.4 Gy)였다. 방사선치료는 10 MV X-선으로 (Siemens Primus, Germany) 하루에 1회 1.8 Gy를 4문 조사로 주 5회 시행하였다.

3) 항암화학요법

항암제로는 환자 38명은 5-FU (500 mg/m^2)와 leucovorin (200 mg/m^2)를 방사선치료를 시행하는 첫째주와 5주째에 1일부터 5일까지 연속적으로 정맥주사로 주입하였으며 1명은 capecitabine (825 mg/m^2)를 방사선치료 중 1일에 2회 구강으로 투여하였다.

4) 수술

항암화학방사선 병용요법을 완료한 후 19명은 6~8주 이내에, 20명은 8주 이후 (9주~3개월)에 수술을 시행하였다. 수술은 32명(82%)은 저위전방절제술 시행하여 항문조임근을 보존할 수 있었고 7명(18%)은 복회음절제술을 시행하였다.

5) 반응정도 측정

CEA 수치는 항암화학방사선요법을 시행한 5주째와 완료 후 1개월에 측정하였다. 병리학적 반응정도는 수술 후

절제된 조직표본을 병리학 전문의에 의해 판독되었으며 AJCC병기에 따라 수술 후 병기를 결정하였다. 병리학적 완전관해의 정의는 수술로서 절제한 조직에 병변이 완전히 소멸되어 남아있지 않은 상태이다. 종양병기(T-stage)와 림프절병기(N-stage)의 하향은 임상적병기 보다 낮아진 상태로 정의하였다. 임상적 및 병리적으로 림프절의 전이가 없는 환자는 림프절-병기 하향에서 제외하였다. 항암화학방사선 병용요법에 대한 반응 정도를 예측할 수 있는 인자를 분석하기 위하여 임상병리학적 요소로는 나이, 성별, 병리형태, 병리등급, 종양의 위치와 길이, 종양의 둘레범위(circumferential extent), 치료 전의 CEA 수치와 치료 후 1개월의 CEA 수치, 방사선량, 방사선치료의 기간 및 병용치료와 수술간의 기간을 포함하였다.

6) 통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS (Statistical Package for the Social Science, Chicago, IL) version 12.0 (Chicago, IL)를 이용하였다. 단변량분석은 Chi-square test와 Fisher exact test를 이용하였으며 다변량분석은 binary logistic regression을 이용하였다. CEA 수치를 비교하기 위하여 independent t-test를 이용하였으며 p값이 0.05 미만일 때 유의성이 있다고 해석하였다.

결 과

1. 환자의 특성

대상환자 39명의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 남자 24명, 여자 15명이었으며 60세 이하는 25명, 60세 이상은 14명이었다. 임상적 종양병기는 T2 3명, T3 33명, T4는 3명으로 T3가 가장 많았다. 임상적으로 림프절에 전이가 없는 환자는 10명, 림프절에 전이가 있는 환자는 28명이었으며 1명은 확실하지 않았다. 병리학적 형태는 선암이 36명, 점액상 선암(mucinous adenocarcinoma)은 3명이었다. 종양의 위치는 항문고리로부터 3 cm 미만은 22명, 3 cm 이상은 17명이었으며 종양의 길이가 5 cm 미만은 18명, 5 cm 이상은 21명이었다. 종양의 둘레범위가 직장의 50% 미만은 9명, 50% 이상은 30명이었다. 치료 전 CEA수치가 5.0 ng/ml 미만은 25명, 5.0 ng/ml 이상은 14명이었다.

Table 1. Patient Characteristics

	N	%		N	%
Total	39	100			
Sex			Tumor length		
Male	24	61.5	<5 cm	18	46.2
Female	15	38.5	≥5 cm	21	53.8
Age			Circumferential extent		
≤60 years	25	64.1	<50%	9	23.1
>60 years	14	35.9	≥50%	30	76.9
Clinical T stage			Pretreatment CEA		
T2	3	7.7	≤5.0	25	64.1
T3	33	84.6	>5.0	14	35.9
T4	3	7.7	Post-CCRT CEA		
Clinical N stage			≤3.0	25	64.1
N0	10	25.6	>3.0	10	25.6
N1	24	61.5	Unknown	4	10.3
N2	4	10.3	RT duration		
Unknown	1	2.6	≤42 days	32	82.1
Histology			>42 days	7	17.9
Adenocarcinoma	36	92.3	RT dose		
Mucinous adenocarcinoma	3	7.7	<50 Gy	29	74.4
Grade			≥50 Gy	10	25.6
Well differentiated	34	87.2	Interval between CCRT and surgery		
Moderate to poorly differentiated	4	10.3	6~8 weeks	19	48.7
Distance from anal verge			Others	20	51.3
>3 cm	22	56.4			
≤3 cm	17	43.6			

Table 2. Predictors of Pathologic Complete Response

	Univariate	Multivariate	
	p-value	p-value	HR* (95% CI†)
Age ≤60 years	0.478		
Sex, male	0.287		
Histology, adenocarcinoma	0.539		
Grade, well differentiated	1.000		
Location >3 cm from anal verge	0.730		
Length of tumor >5 cm	0.004	0.005	0.084 (0.015~0.474)
Circumferential extent <50%	0.031	0.028	0.150 (0.028~0.811)
Pretreatment CEA ≤5.0 ng/mL	1.000		
Posttreatment CEA ≤3.0 ng/mL	0.015	0.999	0.000
RT dose ≥50 Gy	0.131	0.128	0.182 (0.020~1.638)
Duration of RT ≤42 days	0.299		
Interval between CCRT-surgery 6~8 weeks	0.301		

*hazard ratio, †confidence interval

Table 3. Predictors of T-downstaging

	Univariate	Multivariate	
	p-value	p-value	HR* (95% CI†)
Age ≤60 years	0.912		
Sex, male	0.501		
Histology, adenocarcinoma	0.043	0.999	0.000
Grade, well differentiated	0.602		
Location >3 cm from anal verge	0.859		
Length of tumor <5 cm	0.126	0.118	0.196 (0.026~1.512)
Circumferential extent <50%	0.217	0.726	0.639 (0.052~7.800)
Pretreatment CEA ≤5.0 ng/mL	1.000		
Posttreatment CEA ≤3.0 ng/mL	0.474		
RT dose ≥50 Gy	0.021	0.025	0.115 (0.017~0.759)
Duration of RT ≤42 days	1.000		
Interval between CCRT-surgery 6~8 weeks	0.357		

*hazard ratio, †confidence interval

2. 병리학적 완전관해

39명 중 12명 (31%)은 완전관해를 보였다. 단변량분석(Table 2)에 따르면 치료 전 종양의 길이가 5 cm 미만(p=0.004), 둘레범위가 직장의 50% 미만(p=0.031), 그리고 치료 후 CEA 수치가 3.0 ng/ml 이하일 경우 병리학적 완전관해율이 통계학적으로 유의하게 높았다(p=0.015). 방사선량이 50 Gy 이상인 경우는 병리학적 완전관해율이 높은 경향은 있었으나 통계학적으로 유의성은 없었다(p=0.102). 다변량분석에 따르면 종양의 길이(hazard ratio [HR], 0.084; p=0.005), 둘레범위(HR, 0.150; p=0.028)가 병리학적 완전관해와 관련이 있었다. 수술 후 CEA 수치는 단변량분석에 의하면 병리학적 완전관해와 관련이 있었으나 환자의 숫자가 적어서 다변량분석은 불가능하였다.

3. 종양-병리하향

39명 중 24명(63%)은 종양-병기가 하향되었다(Table 3). 점액상 선암(mucinous adenocarcinoma) 환자는 종양-병기의 하향이 나타나지 않았다. 단변량분석에 따르면 선암(p=0.043)과 방사선량이 50 Gy 이상(p=0.021)인 경우가 종양-병기하향과 관련이 있었다. 다변량분석에서는 방사선량만이 종양-병기 하향과 관련이 있었다(HR, 0.115; p=0.025).

Table 4. Predictors of N-downstaging

	Univariate	Multivariate	
	p-value	p-value	HR* (95% CI†)
Age ≤60 years	0.449		
Sex, male	0.234	0.413	0.334 (0.024~4.608)
Histology, adenocarcinoma	0.539		
Grade, well differentiated	0.284		
Location >3 cm from anal verge	0.702		
Length of tumor <5 cm	0.273		
Circumferential extent <50%	0.125	0.999	0.000
Pretreatment CEA ≤5.0 ng/mL	1.000		
Posttreatment CEA ≤3.0 ng/mL	0.369		
RT dose ≥50 Gy	0.223	0.120	0.166 (0.017~1.598)
Duration of RT ≤42 days	0.018	0.010	0.028 (0.002~0.421)
Interval between CCRT-surgery 6~8 weeks	0.466		

*hazard ratio, †confidence interval

Table 5. Posttreatment CEA Levels according to Response

Posttreatment CEA	CR		T-downstaging		N-downstaging	
	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)
≤3.0 ng/mL	14 (56.0)	11 (44.0)	9 (36.0)	16 (64.0)	6 (38.1)	13 (61.9)
>3.0 ng/mL	10 (100.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	4 (57.1)	3 (42.9)
Unknown	3	1	1	3	0	2

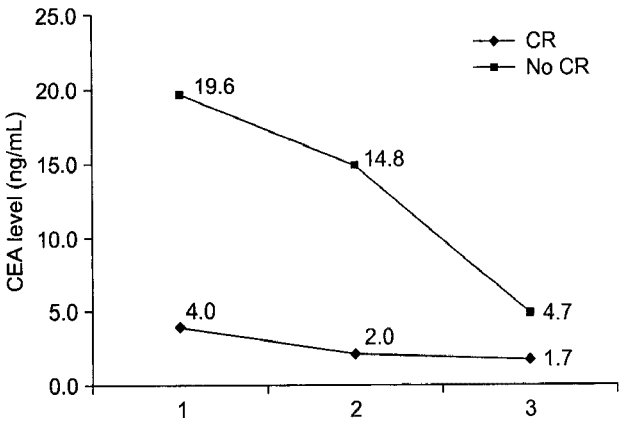

Fig. 1. Plot of CEA levels over time according to the response to chemoradiation.

4. 림프절-병리하향

항암화학방사선 병용요법 전 림프절의 전이를 보인 28명 중 18명(64%)에서 치료 후 림프절의 하향을 보였다(Table 4). 치료 전 림프절의 전이가 없었던 11명 중 2명(18%)은 수술 후 병리소견에서 전이를 보여 병기가 상향되었다. 방사선 치료 기간이 42일 이상인 경우 단변량분석(p=0.018)과 다변량분석(HR, 0.028; p=0.010) 모두 림프절-하향율이 통계학적으로 유의하게 낮았다.

5. 혈청CEA 수치

치료 전 CEA 수치와 치료 5주째의 CEA 수치는 5 ng/ml를 기준으로 할 경우 병리학적 완전관해율(p=1.00), 종양-하향률(p=1.00) 및 림프절 하향률(p=1.00)과의 관련성은 통계학적으로 유의성이 없었다. 치료 후 CEA수치가 3.0 ng/ml 이하인 경우 병리학적 완전관해율이 높았으나(p=0.015) 종양-병기하향과 림프절-병기하향에는 영향을 주지 않았다(Table 5). 병리학적 완전관해를 보인 환자와 완전관해를 보이지 않은 환자의 평균 CEA 수치를 치료 전, 치료 5주째 및 치료 후를 비교한 결과 완전관해를 보인 환자에서 CEA 수치가 낮은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(p=0.326) (Fig. 1).

고안 및 결론

국소적으로 진행된 직장암 환자에 수술 후 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 병용하는 병용요법은 방사선치료 단독에 비해 국소제어율과 생존율을 높일 수 있어 지난 수년간 표준 치료방법으로 이용되어 왔다.[2~4] 그러나 수술 후 병용요법은 독성이 심하고 특히 소장의 폐쇄를 초래할 수 있는 단점이 있다.[9,30] 수술 전 방사선치료는 산소공급

이 좋은 상태에서 방사선조사가 됨에 따라 효율성이 높고, 병기를 하향하여 절제율이 높으며 소장폐쇄의 위험이 없는 장점이 있고 국소제어율을 향상시킬 수 있어 유럽에서 많이 이용 되었다.[31~33] 근래에는 수술 전 방사선치료와 항암화학요법을 병용하여 방사선치료 단독에 비해 국소제어율과 생존율을 높일 수 있다는 무작위 연구결과가 발표되었다.[34,35] 최근에는 수술 후 병용요법과 수술 전 병용요법을 비교한 전향적 무작위 연구에서 수술 전 병용요법이 수술 후 병용요법에 비해 국소제어율이 높으며 독성은 낮다는 결과가[9,10] 발표되어 수술 전 병용요법의 이용이 점차 증가되고 있다.

항암화학요법은 5-FU[36]를 기본으로 하여 leucovorin,[37] mitomycin-C[38] 혹은 cisplatin[39]과 병용하여 사용되고 있다. 5-FU는 방사선에 감작제로 작용하여 방사선의 효과를 상승시킴으로써 위장관 종양에서 국소제어율과 생존율을 높일 수 있음이 확인되어 널리 사용되고 있다.[40,41] 또한 5-FU는 일시에 주입하는 방법에 비해 연속적으로 주입하는 방법이 효과가 높다는 사실은 많은 연구자에 의해 밝혀졌다.[4,19]

직장암에서 수술 전 병용요법에 대한 반응 정도의 측정은 주로 2개 방법을 이용하며 병기하향율과 병리학적 관해율이다. 병기하향율은 종양의 크기와 림프절의 전이를 수술 전 수지검사, 전산화단층촬영, 직장초음파검사 및 자기공명촬영 등의 임상검사를 통하여 측정한 임상적병기와 수술 후 절제된 조직표본을 관찰하여 병리학적 병기를 비교하여 하향정도를 측정하는 방법이다.[42~44] 병리학적 관해율은 수술 후 적출된 검사물을 병리학적으로 관찰하여 남아있는 종양의 정도를 등급화하는 방법이다.[45] 병리학적 완전관해율은 5~44%로 보고자 따라 다양하며,[6,19~26,38] 그 이유는 연구자에 따라 환자의 선택, 수술 전 임상적 병기, 병리학적 병기 및 병리학적 관해정도를 측정하는 방법의 차이가 있기 때문이다. 본 연구결과 완전관해율은 31%, 종양-병기하향률은 63%, 림프절-병기하향률은 43%이었다. Das 등[12]의 수술 전 병용요법을 시행한 결과 병리학적 완전관해율은 19%, 종양-병기하향률은 57%, 림프절-병기하향률은 33%이었다. 직장암에서 수술 전 병용요법 후 병리학적 관해정도와 병기하향률이 국소제어율 및 생존율과의 상관관계는 연구자에 따라 상반되어 논란이 되고 있다. 즉, 완전관해율이 높을 경우 국소제어율과 생존율이 높다는 연구보고가[13,18,19,42,46] 있는 반면, 전혀 관련이 없다는 보고도 있다.[20,21] Theodoropoulos 등[42]은 병리학적 완전관해율은 18%, 종양-병기하향률은 41%, 림프절-병기하향률은 64%이었으며 종양-병기하향률과 병리학적 완전관해율이 높은 환자는 무병생존율과 생존율이 높다고 하였다. Rodel 등[16]은 종양의 관해정도를 Dworak 등[45]의 분류에 따라 5단계로 나누어 관해 정도가 높을수록 무병생존율이 높다고 하였다. Ahmed 등[46]은 병리학적으로 완전관해를 보인 환자는 10년 생존율이 100%로서 완전관해가 생존율에 중요한 예측인자라고 하였다. 그러나 Pucciarelli 등[20]은 병리학적 완전관해는 생존율에 영향을 주지 않고 치료 전 병기가 가장 중요한 인자라고 하였다. Janjan 등[21]은 치료에 대한 반응이 국소제어율과 생존율에 영향을 주지 않았다고 하였다. 따라서 수술 전 병용치료에 대한 병리학적 반응과 국소제어율 및 생존율과의 상관관계를 밝히기 위해서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 추적관찰이 요구된다.

직장암에서 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 인자는 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았다. 수술 전 병용요법에 대한 반응에 영향을 주는 예후인자를 미리 알 수 있다면 환자에 따라 맞춤치료가 가능하게 되며 수술 후 치료방향을 결정하는데 많은 도움을 주게 된다. 본 연구결과, 병리학적 완전관해에 영향을 주는 인자로 단변량분석에 의하면 수술 후 CEA 수치가 3.0 mg/ml 이하, 종양의 길이가 5 cm 미만, 종양의 둘레범위가 50% 미만인 경우 완전관해율이 높았으며, 다변량분석에 의하면 종양의 길이가 5 cm 미만과 종양의 둘레범위가 직장의 50% 미만인 경우가 통계학적으로 유의성이 있는 인자이었다. 종양-병기하향에 영향을 주는 인자는 단변량분석에 의하면 방사선량이 50 Gy 이상인 경우와 선암인 경우 하향율이 높았으며, 다변량분석에 의하면 방사선량이 유의성이 있는 인자이었다. 림프절-병기하향에 영향을 주는 인자는 방사선치료 기간이 42일 이하인 경우 하향률이 높았다. Das 등[12]은 수술 전 병용요법을 시행한 결과 병리학적 완전관해율은 19%이었으며 완전관해와 관련이 있는 인자는 종양의 둘레범위가 60% 이상일 경우 완전관해율이 낮았다. 병기하향에 영향을 주는 인자는 종양의 둘레범위가 60% 이상인 경우와 종양의 위치가 항문고리로부터 5 cm 이상인 경우에 병기하향율이 낮다고 하였다. 윤 등[22]은 병리학적 완전관해율은 14.5%, 병기-하향률이 47.6%이었으며, 병리학적 완전관해에 영향을 주는 인자는 치료 전 헤모글로빈 수치, 임상적으로 림프절의 전이와 CEA 수치이었으며, 병기하향과 병리학적 완전관해에 영향을 주는 유일한 인자는 CEA 수치이었다. 박 등[23]도 치료 전 CEA 수치가 높은 경우 치료 후 반응이 낮다고 하였다. 본 연구결과에서는 CEA 수치의 평균값이 완전관해를 보인 환자에서 완전관해가 되지 않은 환자에 비해 낮았으나 통계학적 유의성은 없었다. Mohiuddin 등[19]은 병리학적 완전관해율은 30%로 보고하였으며, 5-FU를 일시에 주는 방법과 연속으로 주는 방법을 비교하여 완전

관해율이 각각 10%, 67%이었으며, 방사선량이 55 Gy 이상과 50 Gy미만을 비교하여 각각 44%, 13%로 방사선량과 5-FU의 주입방법이 완전관해에 영향을 주는 유의성이 있는 인자라고 하였다. Sanghera 등[24]은 5-FU를 기본으로 2가지 약제를 사용한 경우와 방사선량이 45 Gy 상인 경우 병리학적 완전관해율이 높다고 하였다. 본 연구결과에서는 방사선량이 50 Gy 이상인 경우에 50 Gy 미만에 비해 종양-병기하향율이 높았으나 완전관해율에는 영향을 주지 않았다. 수술 전 병용요법과 수술 간의 기간이 종양의 반응에 영향을 준다는 보고가 있다. 프랑스의 다기관의 전향적 연구결과 병용치료와 수술간의 기간이 2주일 경우 병리학적 완전관해율은 10%, 6~8주인 경우는 26%로 기간이 길수록 완전관해율이 높았다.[44] 본 연구에서는 병용요법과 수술간의 기간이 6~8주와 그 이상을 비교한 결과 완전관해율 및 병기하향율과의 관련이 없었다.

많은 연구자에 의해 생물학적 표지자(biologic marker)와 병리학적 완전 관해와 관련이 있다고 하였다. EGFR (epidermal growth factor receptor)[26]과 COX-2 (cyclooxygenase-2)[28]의 발현은 완전관해율이 낮다고 하였다. 또한 proliferative cellular nuclear antigen과 Ki-67,[48] p27,[49] p53,[50] p21[51]의 발현과 세포자멸사 (apoptosis)[52]와 종양의 치료에 대한 반응 정도와 관련이 있다는 연구보고도 있으나 아직까지 확실한 관련성은 밝혀지지 않았다. 본 연구에서는 이러한 생물학적 표지자에 대한 검사는 시행하지 않았다.

결론적으로 본 연구결과에서 국소적으로 진행된 직장암 환자에 수술 전 항암화학방사선 병용요법을 시행한 후 병리학적 완전관해를 예측할 수 있는 인자는 종양의 길이와 둘레범위이었다. 방사선량은 종양-병기하향과 관련이 있었으며, 방사선치료 기간이 42일 미만일 때 림프절-병기하향에 좋은 반응을 보였다. CEA 수치는 치료의 반응에 영향을 주는 경향은 있었으나 통계학적 의미는 없었다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 충분한 추적기간을 통하여 관찰함으로써 수술 전 병용요법 후 병리학적 반응정도에 따른 국소제어율과 생존율을 예측할 수 있으며, 나아가 예후가 불량한 인자가 있는 환자에 좀 더 적극적인 치료를 할 수 있는 치료지침에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. **Gastrointestinal Tumor Study Group.** Prolongation of the disease- free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 1985;312:1465-1472
2. **Gastrointestinal Tumor Study Group.** Radiation therapy and fluorouracial with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. J Clin Oncol 1992;10:549-557
3. **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
4. **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
5. **Minsky BD, Cohen AM, Kemney N, et al.** Combined modality therapy for rectal cancer; decreased acute toxicity with the preoperative approach. J Clin Oncol 1992;10:1218-1224
6. **Choi SG, Kim SS, Bae HS.** Results of preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 2007;25:34-42
7. **Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P.** Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:553-559
8. **Janjan NA, Khoo VS, Abbrnzzese J, et al.** Tumor downstaging and sphincter preservation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:1007-1038
9. **Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351:1731-1740
10. **Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al.** Enhanced tumorcidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. J Clin Oncol 2005;23:5620-5627
11. **Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al.** The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:752-760
12. **Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al.** Predictors of tumor response and downstaging in patients who received preoperative chemoradiation for rectal cancer. Cancer 2007;109:1750-1755
13. **Garcia-Aguilar J, Hermandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA.** A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patient treated by mesorectal excision. Dis Colon Rectum 2003;46:298-304
14. **Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, et al.** T-level downstaging and complete pathologic regression after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. Dis Colon Rectum 2002;45:815-903
15. **Losi L, Luppi G, Gavioli M, et al.** Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patient with rectal carcinoma treated properative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis. 2006;21:645-651
16. **RÖodel C, Martus P, Papadoupolos T, et al.** Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradio-

therapy for rectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:8688-8696
17. **Bouzourene H, Bosmen FT, seelentag W, et al.** Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patient with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. Cancer 2002;94: 1121-1130
18. **Valentini V, Coco C, Picciocchi A, et al.** Does downstaging 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
19. **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
20. **Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, et al.** Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. Dis Colon Rectum 2004;47:1798-1807
21. **Janjan NA, Abbruzzese J. Pazdau R, et al.** Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. Radiother Oncol 1995;51:153-160
22. **Yoon SM, Kim DY, Kim TH, et al.** Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1167-1172
23. **Park YA, Sohn SK, Seong J, et al.** Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. J Surg Oncol 2006;93:145-150
24. **Sanghera P, Wong WY, McConkey CC, Geh JI, Hartley A.** Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. Clin Oncology 2008; 20:176-183
25. **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
26. **Giratt J, Eraso A, Armengol M, et al.** Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patient treated with preoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1460-1465
27. **Rau B, Sturm I, Lage H, et al.** Dynamic expression profile of p21WAF1/CIP1 and Ki-67 predicts survival in rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. J Clin Oncol 2003;21:3391-3401
28. **Smith FM, Reynolds JV, Kay EW, et al.** Cox-2 overexpression in pretreatment biopsies predicts response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:466-472
29. **Ghadimi BM, Grade M, Difilippaontonio MJ, et al.** Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinoma to preoperative chemoradiotherapy. J Clin Oncol 2005;23:1826-1838
30. **Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L.** Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum with final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. Dis Colon Rectum 1993;36:564-572
31. **Stockholm Colorectal Cancer Study Group.** Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Ann Surg Oncol 1996;3:423-430
32. **Swedish Rectal Cancer Trial.** Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997;336:980-987
33. **Colorectal Cancer Collaborative Group.** Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomized trials. Lancet 2001;358:1291-1304
34. **Gerad JP, Conroy T, Bonnetain F, et al.** Preoperatuve radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancer: results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006;24:4620-4625
35. **Bosset JF, Collete L, Calaise G, et al.** Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006;355:1114-1123
36. **Boulis-Wassif S, Gerad 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 europena orgniazation on resrarch and treatment of cancer gastrointestinal tract cancer cooperative group. Cancer 1984;53:1811-1818
37. **Grann A, Minsky BD, Cohen AM, et al.** Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin and concurrent radiation therapy for clinically resectalbe T3 rectal cancer. Dis Colon Rectum 1997;40:515-522
38. **Chan A, Wong A, Langevin J, Khoo R.** Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, mitomycin-C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:791-799
39. **Gerad JP, Chapet O, Nemoz C, et al.** Preoperative concurrent chemoradiatiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R004 phase II trial. J Clin Oncol 2003;21:1119-1124
40. **Moertel C, Childs D, O'Fallon J.** Combined 5-FU and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognostic gastric cancer. J Clin Oncol 1984;2:1249-1254
41. **John M, Pajak T, Flam M, et al.** Dose acceleration in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 9208. Cancer J Sci Am 1996;2:205-211
42. **Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, et al.** T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. Dis Colon Rectum 2002;45:895-903
43. **Kaminsky-Forett MC, Conroy T, Luporsi E, et al.** Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer: Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:935-941

44. **Wheeler JM, Warren BF, Jones AC, Mortensen NJ.** Preoperative radiotherapy for rectal cancer: implications for surgeons, pathologists and radiologists. Br J Surg 199;86:1108-1120
45. **Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A.** Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Coloretal Dis 1997;12:19-23
46. **Ahmed NR, Nagle DA, Topham A.** Pathologic complete response predicts long-term survival following preoperative radiation therapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39(Suppl):284
47. **Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux 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
48. **Willett CG, Warland G, Hagan MP, et al.** Tumor proliferation in rectal cancer following preoperative irradiation. J Clin Oncol 1995;13:1417-1424
49. **Esposito G, Pucciarelli S, Alaggio R, et al.** p27Kip1 is associated with tumor response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. Ann Surg Oncol 2001;8:311-338
50. **Lowe SW, Bodis S, McClateney A, et al.** p53 status and efficacy of cancer therapy in vivo. Science 1994;266:807-810
51. Brugarolas J, Chandrasekaran C, Gordon JI, et al. Radiation-induced cell cycle arrest compromised by p21 deficiency. Nature 1995;377:552-557
52. **Lowe SW, Bodis S, McClatchy A, et al.** p53 status and efficacy of cancer therapy in vivo. Science 1994;266:807-810

Abstract

Clinical Factors Predicting the Pathologic Tumor Response after Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Rectal Cancer

Jihae Lee, M.D. and Kyung-Ja Lee, M.D.

Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Purpose: The objective of this retrospective study was to identify predictive factors for the complete pathologic response and tumor downstaging after preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer.

Materials and Methods: Between the years 2000 and 2008, 39 patients with newly diagnosed rectal cancer without prior evidence of distant metastasis received preoperative concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. The median radiation dose was 50.4 Gy (range, 45~59.4 Gy). Thirty-eight patients received concurrent infusional 5-fluorouracil and leucovorin, while one patient received oral capecitabine twice daily during radiotherapy.

Results: A complete pathologic response (CR) was demonstrated in 12 of 39 patients (31%), while T-downstaging was observed in 24 of 39 patients (63%). N-downstaging was observed in 18 of 28 patients (64%), with a positive node in the CT scan or ultrasound. Two patients with clinical negative nodes were observed in surgical specimens. The results from a univariate analysis indicated that the tumor circumferential extent was less than 50% (p=0.031). Moreover, the length of the tumor was less than 5 cm (p=0.004), while the post-treatment carcinoembryonic antigen (CEA) levels were less than or equal to 3.0 ng/mL (p=0.015) and were significantly associated with high pathologic CR rates. The univariate analysis also indicated that the adenocarcinoma (p=0.045) and radiation dose greater than or equal to 50 Gy (p=0.021) were significantly associated with high T-downstaging, while a radiotherapy duration of less than or equal to 42 days (p=0.018) was significantly associated with N-downstaging. The results from the multivariate analysis indicated that the lesser circumferential extent of the tumor (hazard ratio [HR], 0.150; p=0.028) and shorter tumor length (HR, 0.084; p=0.005) independently predicted a higher pathologic CR. The multivariate analysis also indicated that a higher radiation dose was significantly associated with higher T-downstaging (HR, 0.115; p=0.025), while the shorter duration of radiotherapy was significantly associated with higher N-downstaging (HR, 0.028; p=0.010).

Conclusion: The circumferential extent of the tumor and its length was a predictor for the pathologic CR, while radiation dose and duration of radiotherapy were predictors for tumor downstaging. Hence, these factors may be used to predict outcomes for patients and to develop further treatment guidelines for high-risk patients.

Key Words: Rectal cancer, Preoperative concurrent chemotherapy, Radiotherapy, Pathologic response