

## 대장암 재발에 미치는 예후인자 및 치료

전남대학교 의과대학 외과학교실 위장관외과

김상현 · 김형록 · 김동의 · 김영진

= Abstract =

### Prognostic Factors Influenced to the Recurred Colorectal Cancer and Treatments

Sang Hyeon Kim, M.D., Hyeong Rok Kim, M.D.  
Dong Yi Kim, M.D. and Young Jin Kim, M.D.

*Division of Gastroenterologic Surgery, Department of Surgery,  
Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea*

**Purpose:** Recurrent disease after curative surgery for primary colorectal cancer is well-known problem. Recurred colorectal cancer, even hepatic metastasis, can be operable in case of non-systemic metastasis. In those cases, a favorable prognosis is expected. But, regrettably in most cases which showed recurrence after curative surgery poor prognosis was remained. **Methods:** In our hospital, we have experienced 98 patients with recurred colorectal cancer among 607 patients who had curative operation from Jan. 1980 to Feb. 1998. We analyzed retrospectively those patients and considered factors which influenced recurrence of disease and prognosis (type of recurrence, age, sex, location of tumor, histology of tumor, size of tumor, depth of tumor invasion, lymph node involvement, tumor stage, DNA ploidy pattern, serum CEA level, oncogene expression of tumor and reoperation). **Results:** 1) The Mean of disease-free interval after curative operation was 15.9 months (range: 3.0~44.5 months). 2) Among total patients with recurrence, patients with local recurrence were 29 cases (29.6%), those with liver metastasis were 29 cases (29.6%), lung metastasis were 7 cases (7.1%), lung and liver metastasis were 7 cases (7.1%), peritoneal metastasis were 18 cases (18.4%), lymph node metastasis were 7 cases (7.1%), brain metastasis was 1 case (1.0%). 3) The curative reoperation was performed in 19 patients (19.4%). Those procedures were abdominoperineal resection (4), local perineal resection (6), hepatic resection (2), Hartmann's procedure (2), segmental resection of ileum (2), Whipple's operation (1), resection of ileal pouch in patient with FAP (1), oophorectomy (1). 4) Those factors which influenced recurrence were tumor stage, histologic type of tumor, depth of tumor invasion, lymph node status, preoperative serum CEA level. 5) The

mean survival time of patients with recurred colorectal cancer was 25.1 months. The 36 months survival rate of patients with recurred colorectal cancer among various sites of recurrence was different significantly ( $p=0.04$ ). Those patients with local recurrence showed most favorable prognosis (42.0% in 36 months survival rate) and those with liver metastasis showed worst prognosis (4.7%). 6) The 36 months survival rate of reoperative group was 54.3% and that of non-operative group was 20.5 months. The result of two groups was statistically different ( $p<0.001$ ). **Conclusions:** We concluded that those factors which influenced recurrence in colorectal cancer were tumor stage, histologic type, invasion depth, lymph node status, and preoperative serum CEA level. Also the survival rate of reoperative group was higher than that of non-operative group statistically.

**Key Word:** Recurred colorectal cancer

## 서 론

결장 및 직장암(이하 대장암으로 약칭)은 미국에서는 악성 종양 중에서 폐암에 이어 두 번째로 많은 발생 빈도를 보이고 있으며,<sup>1</sup> 한국에서도 현재 4위의 발생 빈도를 보이고 있고, 그 빈도가 점차 증가하는 추세이다.<sup>2</sup> 대장암은 외과적 절제술을 시행한 후에도 높은 빈도의 국소 재발과 원격 전이를 보인다. 이에 저자들은 수술당시 병기가 4기이고 수술 또한 고식적인 방법이 되었던 경우를 제외하고 근치적 수술이 시행된 후 재발된 대장암에 있어서 재발에 영향을 주는 요인을 분석하고 재발 부위에 따른 적절한 치료를 모색하고자 본 연구를 실시하였다.

## 대상 및 방법

1980년 1월부터 1998년 2월까지 만 18년 동안 전남대학교 의과대학 외과학교실에서 대장암으로 진단을 받고 수술한 총 691명의 환자중 수술당시 이미 암 병기가 4기였던 84명을 제외한 607명을 대상으로 하였다. 607명의 환자중 재발된 환자는 106명이었으나, 이중 8명은 이시성암으로 판정이 되어 이들도 재발한 환자의 대상에서 제외하고

나머지 98명의 환자를 재발한 환자 군으로 하여 후향적인 연구를 하였다. 평균 추적기간(진화조사, 주민등록조회 포함)은 38.5개월(10~96개월)이었다.

대상환자 모두에서 근치수술을 시행하였으며, 또한 암병기에 관계없이 보조요법으로 5-FU, Leucovorin을 이용한 항암화학요법을 시행하였다.

재발유무 확인은 수술 후 1개월 간격으로 혈청 CEA를 검사하고, 의미있게 증가한 경우 복부 컴퓨터단층촬영 및 흉부 X선 촬영 그리고 대장내시경 검사를 시행하였다. 물론 환자의 자각증세(변비, 혈변, 체중감소 등)가 있는 경우 바로 검사를 시행하였고 3개월 간격으로 복부 컴퓨터단층촬영 및 흉부 X선 촬영 그리고 대장내시경 검사 등을 시행하였다. 환자는 술후 6개월은 매달, 그리고 다음 6개월은 2달 간격으로 추적하고, 그후 3개월 간격으로 1년, 그리고 6개월 간격으로 추적하였다.

재발의 형태를 구분하고 재발에 영향을 주는 인자를 연구하기 위해서 환자의 성별, 연령분포, 종괴의 위치, 조직학적 분류, 암의 크기, 암 침윤도, 림프절 전이 유무, 암의 병기, 종괴의 DNA ploidy pattern, 술전 혈청 CEA level, 종괴의 종양 유전자 발현도등을 조사하였다. 예후에 있어서 재발의 형태별 차이가 있는지를 알아보고, 재발된 환자 군에서 2차적인 수술을 한 군과 그렇지 않은 군간의 예후를 비교하였다.

DNA ploidy pattern은 paraffin block으로 flow cytometric analysis를 이용하였다. 또한 암 유전자 (P53, K-ras, C-myc, C-erb B-2)발현은 paraffin block으로 immunohistochemical stain을 사용했다.

통계분석은 SPSS 7.5 package (SPSS Inc. 444N. Michigan Avenue, Chicago, Illinois, USA)를 사용하였으며, 변수간의 유의성 검증은 Chi-square test를 사용하였다. 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을, 환자의 생존곡선은 Kaplan-Meier 법을 사용하였고, 통계검정은 Log-Rank test를 이용하였다.

## 결 과

### 1) 재발성 대장암의 발생 빈도 및 재발까지의 기간

근치적 수술은 받은 전체 대장암 환자 607명중 이시성으로 속발한 암 환자가 8명을 제외하고 98명의 환자에서 재발을 보여 16.1%의 재발률을 나타내었다. 수술로부터 재발까지의 기간은 평균 15.9개월(범위: 3.0~44.5개월)이었다.

### 2) 재발 양상 및 재발 부위

재발 양상은 국소 재발이 29명(29.6%), 원격전이가 69명(70.4%)이었고, 재발 부위는 Table 1과 같았다.

### 3) 연령별 발생 빈도

연령별 발생 빈도는 각각의 연령 분포를 근치적 대장암 수술을 받은 환자 군에서 재발을 보인 환자 군의 비율로 산출한 결과 재발을 보인 군의 연령이 30대 이상에서 80대까지 있었고 30대 이하에서는 없는 것으로 나타났다. 30대 이상에서 근치 수술을 받은 총 예는 584예이었고, 각 연령대별 재발 빈도는 Table 2와 같았으며, 각 연령 구간의 재발률이 통계적 의미는 없었다.

### 4) 성별 발생 빈도

재발을 보인 환자 군에서 남자는 전체 대상환

Table 1. Patterns of recurrence

Recurred sites	No. of patients (%)
Local recurrence	29 (29.6)
Perineum	15 (15.3)
Anastomotic region	9 (9.2)
Duodenum	1 (1.0)
Small bowel	2 (2.0)
Ileal pouch	1 (1.0)
Ovary	1 (1.0)
Systemic recurrence	69 (70.4)
Liver	29 (29.6)
Lung	7 (7.1)
Liver and Lung	7 (7.1)
Peritoneum	18 (18.4)
Paraaortic Lymph node	7 (7.1)
Other	1 (1.0)
Total	98 (100)

자 311명중 50명이 재발을 보여 16.0%를 보인 반면 여자는 296명중 48명이 재발을 보여 16.2%로 나타났으며 통계적인 차이는 없었다(p=0.96).

### 5) 원발 병소에 따른 재발률

대장암이 발생한 원발 병소를 상행 결장 및 맹장, 횡행 결장, 하행 결장, S상 결장, 상부 직장, 하부 직장 등으로 구분하여 각각의 원발 병소에 따른 재발률을 비교하여 본 결과 Table 2와 같았으며 각 부위별 재발률은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

### 6) 조직학적 분류에 의한 재발률

근치적 수술을 받은 전체 대장암 환자중 조직학적 분류에 따른 재발률은 Table 2와 같이 보여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다.

### 7) 암 병기에 따른 재발률

AJCC의 TNM분류(1997년 개정 5판)에 따른 재발률은 Table 2과 같으며 이들간에 통계학적 의미가 있었다.

Table 2. Prognostic factors related to the recurred clorectal cancer

Parameter	Total curative cases	Recurrent cases	Recurrence rate (%)	P
Age (Year)				
30~39	40	6	15.0	0.15
40~49	92	21	22.8	
50~59	176	35	19.9	
60~69	177	20	11.3	
70~79	91	14	15.4	
80~	8	2	25.0	
Primary tumor site				
Cecum & Ascending	90	13	14.4	0.22
Transverse colon	65	6	9.2	
Descending colon	32	5	15.6	
Sigmoid colon	72	8	11.1	
Upper rectum	97	17	17.5	
Lower rectum	251	49	19.5	
Histology of tumor				
Well-differentiated	358	44	12.3	0.039
Moderately-differentiated	153	35	22.9	
Poorly-differentiated	35	7	20.0	
Mucinous	56	11	19.6	
Papillary	5	1	20.0	
Tumor stage*				
I	129	7	5.4	<0.001
II	266	36	18.7	
III	212	55	26.0	
T-Factor*				
T1	27	1	3.7	0.003
T2	123	8	6.5	
T3	418	80	19.1	
T4	39	9	23.1	
N-Factor*				
N0	399	47	11.7	<0.001
N1	134	23	17.2	
N2	74	28	37.9	
Serum CEA level				
<5.0 ng/ml	261	32	12.3	<0.001
≥5.0 ng/ml	182	49	26.9	
Oncogene				
p53				
positive	60	8	13.3	0.17
negative	42	10	23.8	
K-ras				
positive	79	12	15.2	0.63
negative	43	8	18.6	
C-myc				
positive	63	10	15.9	0.13
negative	59	14	23.7	
C-erb-B2				
positive	56	4	7.2	0.13
negative	28	5	13.2	

\*AJCC (5th ed. 1997)

**8) 암 침윤도에 따른 재발률**

AJCC의 TNM 분류중 암 침윤도를 나타내는 T-factor를 기준으로 하여 암 재발을 알아본 결과 Table 2과 같으며 이들간은 통계적으로 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다.

**9) 림프절 전이에 따른 재발률**

림프절 전이 유무에 의한 암 재발률은 AJCC (5th ed. 1997)분류에 의거하여 본 결과 Table 2와 같은 결과를 보여 이들간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

**10) 암의 크기에 의한 재발률**

암의 최대 장경을 기준으로 5 cm 이상인 경우와 그 미만인 경우를 나누워 암 재발과 연관이 있는지를 알아보았다. 암의 크기가 5 cm 미만인 경우는 총 338명중 59명(17.4%)이 재발을 보였으나 5 cm 이상인 경우는 269명중 39명(14.5%)이 재발을 보여 통계적 의미는 없었다(p=0.27).

**11) 술전 혈청 CEA level과 재발률**

수술 전 혈청의 암태아성 항원치를 측정한 총 443명의 환자중 그 수치가 5.0 ng/ml 미만인 경우와 이상인 경우를 비교한 결과 Table 2와 같으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

**12) 종양의 DNA ploidy pattern과 재발률**

암 조직의 DNA ploidy를 조사하였던 총 238명의 환자중에서 Diploidy인 경우는 110명이었고 이 중에서 13명이 재발을 보여 11.8%의 재발률을 보인 반면, Aneuploidy인 경우는 128명이었고 이 중에서 13명이 재발을 보여 10.2%의 재발률을 보였지만 통계적 의미는 없었다.

**13) 암 유전자(P53, K-ras, C-myc, C-erb B-2) 발현과 재발률**

암 조직에서 암 유전자의 발현도를 조사해보고 재발률과의 상관관계를 조사하였다. 각 암 유전자

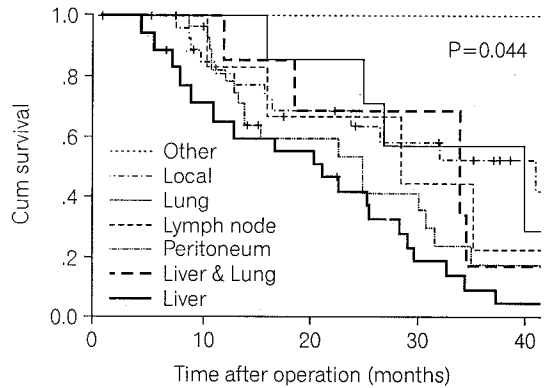


Fig. 1. 3-year survival rate of recurrent colorectal cancer according to recurrent sites.

를 조사하였던 각기 다른 환자 군에서의 결과는 Table 2와 같으며 이들 모두 통계적인 차이는 보이지 않았다.

**14) 재발 형태에 따른 예후**

재발을 보인 전체 환자의 평균 생존기간은 25.1 개월이었으며, 재발 형태에 따른 3년 생존율은 국소 재발을 보인 환자 군이 42.0%로 가장 높았고, 폐 전이 군이 28.5%, 림프절 전이 군이 22.2%, 복막 전이 군이 17.8%, 간과 폐 전이가 동시에 있는 군이 17.1% 그리고 간 전이 군이 4.7%로 가장 낮았다. 이들간에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 1).

**15) 2차 수술 방식과 수술 여부에 따른 예후 비교**

98명의 재발성 대장암 환자중 2차 수술을 받은 환자는 19명(19.4%)으로 수술 방식은 표와 같다 (Table 3). 재발을 보인 환자중 2차수술을 한 군과 하지 않은 군간의 36개월 생존율을 비교한 결과 전자는 54.3%를 보인 반면 후자는 20.5%를 보여 양 군간에 유의한 차이를 나타내었다(Fig. 2).

**16) 다변량 분석**

예후인자, 회귀계수, 표준오차, 상대위험도, 유의수준, 95% 신뢰도로 조사한 결과 여러인자중

Table 3. Type of second operation

Type of operation	No. of cases
Abdominoperineal resection	4
Perineal mass excision	6
Hepatic resection	2
Hartmann's procedure	2
Segmental ileal resection	2
Whipple's operation	1
Resection of ileal pouch	1
Oophorectomy	1
Total	19

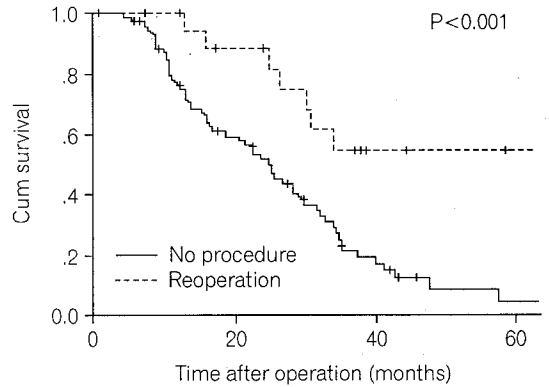


Fig. 2. 3-year survival rate according to secondary operation in recurrent colorectal cancer.

Table 4. Multivariate analysis using Cox proportional hazard model

Prognostic factors	Estimated Coefficient	Standard Error	Relative Risk	Significance*	95% CI†
Histology	0.0126	0.0891	0.0201	0.8873	0.8504~1.2059
Tumor stage	0.1746	0.3034	0.3310	0.5651	0.6570~2.1581
Depth of tumor invasion	0.6317	0.2662	5.6325	0.0176	1.1163~3.1689
Lymph node status	0.2603	0.2287	1.2955	0.2550	0.8287~2.0309
Serum CEA	0.2146	0.1120	3.6731	0.0435	0.9952~1.5434

\*P<0.05, †Confidence Interval

단일분석에서 유의하다고 판정된 5가지 인자를 조사한 결과 다변량 분석을 하여본 결과 이들과 상관하여 혈중 CEA치와 종양의 침윤도가 의의있게 나타났고 그중 종양 침윤도가 대장암의 재발과 관련하여 가장 의의 있게 나타났다(Table 4).

## 고 찰

대장암은 미국에서는 위장관 암의 가장 흔한 암종으로 남자에서 폐암, 전립선암에 이어 3번째로, 여자에서는 유방암에 이어 두 번째로 암 관련 사망률이 높은 질환이다.<sup>1</sup> 한국에서는 구미 지역보다 낮은 발생 빈도를 보여 전체 암 가운데 4위를 차지하나, 위장관 계통의 암에서는 위암 다음으로 높은 발생률을 나타낸다. 최근 수년간 위암 발생 빈도는 일정한 반면에 대장암 발생은 약간

상승하는 추세에 있다.<sup>2</sup> 한국이 구미에 비해 대장 및 직장암의 빈도가 낮은 이유로는 환경적 요인, 식생활의 차이, 그리고 전암성 질환이라고 생각되는 만성 궤양성 대장염 및 용종증 등의 발생 빈도가 낮다는 점등을 들 수 있으며, 생활 습관과 식생활 등이 서구화되어 감에 따라 점차 증가 추세를 보이고 있고, 이에 따라 사망 빈도도 증가 추세를 보이고 있다.<sup>3</sup>

호발 연령은 구미에서 대부분이 40대 이후에 발생하여 60대 및 70대에서 최고 빈도를 보인다고 한다.<sup>10,11</sup> 우리 나라의 경우 구미보다는 다소 호발 연령이 낮아 50대로 보고되고 있다.<sup>2,4,12,13</sup>

성별에 따른 발생 빈도는 구미의 경우 결장암은 여자에서 직장암은 남자에서 다소 높은 것으로 되어 있으나 우리 나라는 결장 및 직장암 모두 남자에서 다소 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>2</sup>

대장암의 치료로 일차적으로 수술적 치료를 시행하고 생존율을 높이기 위한 수술 전후의 방사선요법, 보조적인 항암화학요법 및 면역 요법의 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>2</sup>

대장암의 근치적 절제술 후 생존율은 다른 종류의 악성 종양에 비하여 비교적 높은 편이나 아직 높은 재발률이 문제가 되고 있다. Pilipshen 등<sup>5</sup>은 직장 종양의 근치 수술 후 44.2%의 재발률을 보고했고, Malcolm 등<sup>6</sup>은 결장 및 직장암의 근치적 절제술 후 27%의 재발률을 보고했으며, Adloff 등<sup>7</sup>은 31.8%, Polk와 Spratt<sup>8</sup>은 31.4%의 재발률을 보고했다.

우리 나라에서는 정등<sup>4</sup>의 경우 근치적 절제술을 시행한 191예중 72예가 재발함으로 38%의 재발률을 보인 반면 저자들의 경우는 근치적 수술을 받은 전체 대장암 환자 607명중 98명의 환자에서 재발을 보여 16.1%로 상대적으로 낮은 재발을 보였다.

근치적 수술 후 재발까지의 기간은 재발 환자의 2/3 이상이 대개 2년 이내에 발생한다.<sup>7</sup> Welch와 Donadson<sup>9</sup>은 약 70%에서 2년 이내에 재발되었다고 보고했고, Adloff 등<sup>7</sup> 역시 2년 이내에 75%가 재발되었다고 보고했다. 정등<sup>4</sup>의 경우는 재발 환자의 79%가 2년 이내에 재발되었다. 저자들의 경우는 수술로부터 재발까지의 기간이 평균 15.9개월로 나타났다.

재발은 전이 기전에 따라 문합 부위, 골반내, 복강내, 말초 림프절, 회음부, 간, 폐, 뇌 등 어느 곳에든지 발생할 수 있다. 정등<sup>4</sup>의 경우 재발된 환자 72명에서 재발 부위는 회음부에 20예로 가장 많았고 골반 내에 9예, 복강 내에 8예, 문합 부위 및 간에 각각 6예, 말초 림프절 4예, 대장 루공 및 폐에 각각 3예순이었다. 저자들의 경우도 다른 보고들과 유사하였다.

나이에 따른 재발률은 Malcolm 등<sup>6</sup>은 60세 이상에서 24%, 59세 이하에서 38%의 재발률을 보고했으며, 정등<sup>4</sup>의 경우 51세 이상과 50세 이하 군으로 나누어 재발률을 비교했는데 역시 전자의 경우는 26%임에 비해 후자의 경우는 48%로써 현

저한 대조를 보이고 있었다. 저자들의 경우에는 각각 연령별 재발 빈도에 있어 의미 있는 차이는 보이지 않았으며, 50세 이상과 이하로 나누었을 때 각각 12.86% (71/552), 20.45% (27/132)로 나타나 타 연구와 다른 결과를 보였다.

원발 병소의 위치에 따른 재발률은 직장암의 경우 결장암보다 재발률이 더 높은 것으로 되어 있다. 직장암의 경우 특히 복막 반전 하부의 경우는 암이 장막층을 가지고 있지 않고 또 외과적으로 절제하기 어려운 부위에 있으며 중치핵 및 하지핵 림프절의 전파 경로를 통해 전이 될 수 있기 때문에 재발률이 높은 것으로 되어 있다.<sup>5,14</sup> 정등<sup>4</sup>의 경우 역시 직장암에서 46%로 가장 높은 재발률을 보였고, 그 외 우측 결장, 좌측 결장 및 S상 결장은 각각 26%, 20% 및 29%로써 서로 간에 큰 차이를 보이고 있지 않았다. 저자들의 경우에는 위치별 현저한 차이는 없었으며 결장보다는 직장에서의 재발률이 다소 높게 나타났다.

임상적 병기는 원발 종양의 침습 정도와 림프절의 침범 여부에 따라 분류하기 때문에 결국 원발 종양의 침입 정도가 클수록 재발률이 높다. Adloff 등<sup>7</sup>은 Dukes씨의 분류중 A에서 0%, B에서 26%, C에서 43%의 재발률을 보고했고, Gunderson과 Sosin<sup>15</sup>은 A에서 0~5%, B에서 5~20%, C에서 5~50%의 재발률을 보고했다. 정등<sup>4</sup>의 경우 Duke씨 A의 경우 8%, B에서 20%, C에서 56%의 재발률을 보였다. 저자들은 TNM 분류에 따라 조사했으며, 병기가 진행될수록 현저한 재발률의 증가를 보이며, 침윤도(T factor)에 따른 재발률도 비례적으로 증가하여 본 연구와 타 연구들이 비슷한 결과를 보였다.

Gunderson과 Sosin<sup>15</sup>은 재발에 가장 큰 영향을 주는 요인으로 림프절 전이 유무와 원발 병소의 침범 범위를 들고 있다. Adloff 등<sup>7</sup>은 림프절 전이가 없는 경우 22.3%, 있는 경우 45.6%의 재발률을 보고했다. 정등<sup>4</sup>의 경우 림프절 전이가 없는 경우 19%, 있는 경우 56%의 재발률을 보였고, 전이된 림프절 수에 따라 1개 내지 2개에 전이된 경우 60%, 3개 내지 4개의 경우는 87%로써 림프절

전이가 많을수록 높은 재발률을 보고했다. 저자들의 경우 전이가 없는 경우 11.7% (47/399), N1 (1~3)의 경우 17.2% (23/134), N2 (4개 이상)의 경우 37.9% (28/74)로 나타나고 있어 역시 림프절 전이는 재발에 큰 영향을 미치고 있는 것으로 나타났다.

조직학적 분화도가 재발률에 영향을 미치는데 분화가 덜된 악성 암은 넓은 범위의 국소 침윤, 정맥 침입의 빈도 증가, 원격 전이 및 림프절 전이등과 밀접한 연관성을 가지고 있기 때문에 재발률이 높게 된다. Adloff등<sup>7</sup>은 고분화의 경우 21.8%, 중분화의 경우 64.7% 그리고 저분화의 경우 66.6%의 재발률을 보고했다. 정등<sup>4</sup>의 경우 고분화에서 36%, 중분화에서 59% 그리고 저분화에서 75%의 재발률을 보였다. 저자들의 경우 고분화에서 12.3%, 중분화에서 22.9% 그리고 저분화에서 20%의 재발률로 조직학적 분화가 낮을수록 높은 재발률을 보이고 있었다.

CEA의 상승 또한 대장암의 재발과 전이와 밀접한 관계가 있다. 술전 높은 CEA 수치를 보인 경우 암 병기에 관계없이 재발률은 높아진다. 또한 술후 CEA 수치는 수술 절제의 성공 여부와 잠재적인 전이의 존재를 예상할 수 있다. 술후의 CEA 상승은 임상적으로 재발이 나타나기전 재발을 예견할 수 있다.<sup>1</sup> Goslin등<sup>16</sup>과 Wandebode등<sup>17</sup>은 Duke 병기 B와 C에 속하는 환자 중에서 수술전 혈중 CEA 농도가 증가했던 경우 재발률이 증가했고, 재발하기까지의 무병 기간은 단축되었다고 보고하고 있다. Attiyeh와 Stearns<sup>18</sup>는 CEA의 증가만을 기준으로 하여 재발을 예상하고 재수술을 시행한 결과 37명중 33명(89%)에서 재발이 확인되었고 재발된 33명중 16명에서 근치적 재절제술을 시행할 수 있었으며 그중 8명이 근치된 것으로 보고했다. 재발된 환자에서 절제할 수 있었던 경우에는 CEA의 상승 비율이 비교적 낮았고(1.5 ng/ml in 2 Wks) 절제할 수 없었던 경우는 CEA의 상승 비율이 높았다(4.5 ng/ml in 2 Wks). 저자들에 있어서도 술전 CEA 수치가 5.0 ng/ml 이상인 경우(26.9%)가 미만인 경우(12.3%)에 비해 높은

재발률을 보였다.

종양의 조직 세포에서의 DNA 함량과 대장암의 예후와 재발과의 관계에 대한 연구<sup>19,20,21</sup>로 이배체 종양세포(diploid tumor cell)가 비정배체 종양세포(aneuploid tumor cell)보다 예후가 좋다는 보고가 있으며, Heimann등<sup>22</sup>도 비슷한 결과를 보고하였는데, 저분화인 경우에는 DNA 함량에 관계없이 예후가 나쁘다고 하였다. Kokal등<sup>21</sup>은 비정배체 종양세포인 경우 예후가 나쁜 이유를 분화도가 떨어지고, 장벽 침윤 정도가 심하고, 림프절 침윤 정도가 심하기 때문이라 하였다. 그러나 Emdin등<sup>20</sup>은 DNA함량은 예후와 무관하다고 보고했으며, 저자들도 두 군에서 재발률 차이는 의미 있게 나타나지 않았다.

p53 단백질의 발현 여부가 대장암 환자에서 예후 평가인자로 이용될 수 있는지에 대해서는 아직 논란의 대상이 되고 있다. Kern등<sup>23</sup>은 K-ras 유전자 변이와 5번 염색체 결손보다는 17, 18번 염색체의 결손이 결직장암에서 원격 전이 및 생존율 감소와 유의한 관계가 있다고 하여 p53 유전자 변이가 예후와 밀접한 관계를 가진다고 주장하였고, Stanley와 Hamilton<sup>24</sup>은 p53 단백질 발현 정도 대장암의 원격 전이 재발 및 예후와도 관계가 깊어 발현 정도가 높을수록 전이가 많고 예후가 좋지 않다고 하였다. Yamaguchi등<sup>25</sup>은 p53 단백질 양성 발현의 환자에서는 음성군에 비해 재발률과 3년 생존율이 유의한 차이를 나타내어 p53 발현이 불량 예후인자로 이용될 수 있음을 암시하였으며, Nathanson등<sup>26</sup>은 p53 단백질의 발현 강도에 따라 강한 발현의 예에서 약한 발현의 경우보다 일찍 사망하였을 뿐만 아니라, 음성 발현도 생존율이 떨어지는 경향을 나타내어 음성발현이란 인자도 불량한 예후를 암시하는 지표일지도 모른다고 하였다. 그러나 Scott등<sup>27</sup>과 이등<sup>28</sup>은 p53 단백질은 대장암의 발암과정에서 중요한 역할을 하지만 예후와는 무관하다고 하였고, Suzuki등<sup>29</sup>은 p53 단백질의 발현과 대장암의 임상병기와 재발률과는 상관성이 없다고 하였다. 김등<sup>30</sup>과 장등<sup>31</sup>의 연구에서도 p53 단백질 발현 유무에 따라 재발률



및 생존율에 약간의 차이는 있었으나 이들의 상관관계는 통계학적 유의성이 없었다. 한편, Tortola 등<sup>32</sup>은 p53과 K-ras 유전자 변이가 대장암의 불량한 예후와 관계가 있으나 예후인자로 는 유용하지 않다고 보고하였다. 그리고 Kozma 등<sup>33</sup>은 c-myc 유전자의 증식이 대장암의 원격 전이와 관계있고 대장암의 악화에 관련이 있다고 보고하였으나, Goh 등<sup>34</sup>은 c-myc 유전자의 증식이 대장암에서 암 병기, 종양 크기, 분화도, 그리고 CEA 발현 정도와 의미있는 관계는 보이지 않으며, 대장암의 예후 인자로 유용하지 않다고 보고하였다. 저자들의 경우에도 이들 유전자와 재발률 간의 통계학적 차이는 보이지 않았다.

재발된 암의 치료에 있어서는 재발된 양상이 중요하다. 그 양상으로는 간 종대, 복수 등으로 광범위한 전이가 명백한 경우, 원발 병소의 국소적 재발만 있는 경우 그리고 간이나 폐등에 국소적인 재발이 나타나는 경우가 있다. 첫 번째의 경우는 어떠한 수술 적인 치료도 기대할 수 없다. 국소적인 재발인 경우 선택적인 수술 치료를 기대할 수 있다.

국소적 재발된 암치료에 있어 Polk와 Spratt<sup>8</sup>는 다음과 같은 가설을 발표하였다. (1) 재발이 국소적으로 발견되었을 경우 재절제술을 시행할 수 있다. (2) 재발된 환자중 적어도 20%정도는 근치를 목적으로 재절제술을 시행할 수 있다. (3) 근치적 재절제술을 시행했을 경우 약 1/3에서 근치를 예견할 수 있다. Polk와 Spratt<sup>8</sup>의 경우 121예의 재발된 환자에서 근치를 목적으로 재절제술을 시행할 수 있었던 예는 12예(10%)정도였으며 그 경우 평균 생존 기간은 21개월인데 비하여 재절제술을 시행하지 않았던 경우는 7개월이었다고 보고했다. Vassilopoulos 등<sup>35</sup>은 문합부위에 재발된 30예 중 15예(50%)에서 근치적 재절제술을 시행할 수 있었고, 복강 내에 재발된 예에서는 47예중 12예(26%)에서 재절제술을 시행할 수 있었는데 그 후 평균 생존 기간은 59개월이었다. 반면 근치적 재절제술을 시행하지 않았던 환자의 평균 생존 기간은 20개월 미만이었다. Welch와 Donalson<sup>9</sup>은 재

발된 177예중 23예(13%)에서 근치적 재절제술을 시행했고 그중 7예(31%)가 근치된 것으로 보고했다. Makela 등<sup>36</sup>에서는 81명의 재발된 암 치료에 있어 47예(58%)에서 재수술을 시행했는데 31예(38%)에서 재절제술을, 8예(10%)에서 근치적 절제술을 시행했다. 절제를 시행한 경우 평균 생존 기간은 24개월이었고, 수술 시행시 절제를 시행하지 않은 경우는 8개월이었다. 보존적인 치료만 시행한 경우는 15개월이었으며 통증의 제거 기간도 절제를 시행한 경우 8개월, 시행하지 않은 경우 2개월로 가능한 근치적 재절제술을 시행한 경우에서 증상이나 생존 기간에서 좋은 결과를 보였다. 저자들의 경우도 재발된 군에서 2차 수술을 시행한 군의 생존율이 좋았다.

간 전이는 대장암 환자의 제일 큰 사망 원인 중의 하나이다. 재발 암의 거의 모든 예에서 간 전이가 있으며 재발의 처음 시작 부위도 25%에서 간이다. 간 전이를 절제할 경우 5년 생존율이 25% 이상 된다.<sup>2</sup> 간 절제후 다시 간에 재발하는 경우도 Chu 등<sup>37</sup>은 잘 선택된 환자 군(약 1/3)에 있어 다시 재발된 간 전이 암의 경우 재절제술이 처음 간 절제를 시행할 때와 비슷한 생존율을 보였으며 좋은 예후인자로 원발병소 절제시 인접 장기의 전이가 없고, 재 간 절제시 거시적 병소의 완전 절제, 처음 간 절제시 간 병소의 크기가 6 cm 이하, 그리고 한 개의 재발병소를 들었다. Tuttle 등<sup>38</sup>과 Bozzetti 등<sup>39</sup>도 반복해서 시행한 간 절제술이 첫 번째 시행한 간 절제술과 비교하여 이환율 및 사망률에 있어 차이가 없으며, 재 재발된 간 전이에 있어 유일한 치료 방법으로 보고하였다.

## 결 론

본 연구에서 재발성 대장암의 경우 조직학적 분류, 암 침윤도, 림프절 전이 유무, 암 병기, 그리고 술전 혈청 CEA level이 술후 재발과 연관하여 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타냄을 알 수 있었다. 이들 인자들을 가지고 다변량 분석을 한 결과 암 침윤도가 가장 재발에 영향을 미치는 것

으로 나타났고 수술전 혈청 CEA치, 림프절 전이, 조직학적 분류 순으로 상대위험도가 나타났다.

본 저자들은 대장암에서 재발에 영향을 주는 요인을 분석하여 위와 같은 결론을 얻었으며, 향후 더 많은 대상을 통해 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Principles of surgery. 7th ed. McGraw-Hill; 1999.
2. 홍성국, 박재갑. 대장항문학. 일조각; 1997.
3. 이남규, 전규영. 대장 및 직장암의 임상적 고찰. 대한대장항문학회지 1990;6:95-108.
4. 정을삼, 김창수, 박윤규. 근치적 대장 및 직장암 절제술 후 재발된 72예의 임상분석. 대한외과학회지 1986;30:334-45.
5. Pilipshen SJ, Heilweil M, et al. Pattern of pelvic recurrence following definite resections of rectal cancer. Cancer 1984;53:1354-62.
6. Malcolm AW, Perencevich NP, Olson RM, Hanley JA, Chaffey JJ, Wilson RE. Analysis of recurrence patterns following curative resection for carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 1981;152:131-6.
7. Adloff M, Arnaud JP, Schloegel M, Thibaud D. Factors influencing local recurrence after Abdominoperineal resection for cancer of the rectum. Dis Colon Rectum 1983;28:413-5.
8. Polk HC, Spratt JC. Recurrent colorectal carcinoma; detection, treatment and other considerations. Surgery 1971;69:9-23.
9. Welch JP, Donadson GA. Detection and treatment of recurrent cancer of the colon and rectum. Am J Surg 1978;135:505-11.
10. Corman ML, Veidenheimer MC, Collier JA. Colorectal carcinoma: a decade of experience at the Lahey Clinic. Dis Colon Rectum 1979;22:477-9.
11. Phil E, Hughes ES, McDermott FT, Milne BJ, Korner JM, Price AB. Carcinoma of the colon. Cancer specific long-term survival. A series of 615 patients treated by one surgeon. Ann Surg 1980;192:114-7.
12. 광재영, 박성대, 박영관. 대장 및 직장암의 임상적 고찰. 대한외과학회지 1979;21:539-47.
13. 홍성국, 전호경, 이갑중. 대장 및 직장암에 대한 임상적 고찰. 대한대장항문병학회지 1988;4:51-5.
14. Hojo K, Koyama Y. Post-operative follow up studies on cancer of the colon and rectum. Am J Surg 1982;143:293-3.
15. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Cancer 1974;34:1278-92.
16. Goslin R, Steele G, Macintrye J, Mayer R, Sugarbaker P, Cleghorn K, Wilson R, Zamcheck N. The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. Ann Surg 1980;192:747-51.
17. Wanebo FJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, Oettgen HF. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indication in colorectal cancer. N Engl J Med 1978;299:448-51.
18. Attiyeh FF, Stearns MW. Second-look laparotomy based on CEA elevation in Colorectal cancer. Cancer 1981;47:2119-25.
19. Chang KJ, Enker WE, Melamed M. Influence of tumor cell DNA ploidy on the natural history of rectal cancer. Am J Surg 1987;153:184-8.
20. Emdin SO, Stenling R, Roos G. Prognostic value of DNA content in colorectal carcinoma. A flow cytometric study with some methodologic aspects. Cancer 1987;60:1282-7.
21. Kokal WA, Gardine RL, Sheibani, Morris PL, Prager E, Zak IW, Terz JJ. Tumor DNA content in resectable, primary colorectal carcinoma. Ann Surg 1989;209:188-93.
22. Heimann TM, Martinelli G, Szporn A, Kurtz RJ, Quish A, Miller F, Oh SC, Fasy T. Prognostic significance of DNA content abnormalities in young patients with colorectal cancer. Ann Surg 1989;210:792-5.
23. Kern SE, Fearon ER, Tersmette WF. Allelic loss in colorectal carcinoma. JAMA 1989;262:3099.
24. Stanley R, Hamilton SR. Molecular genetic alteration as potential prognostic indicators in colorectal carcinoma. Cancer Res 1990;50:7717.
25. Yamaguchi A, Kurosaka Y, Fushida S. Expression of p53 protein in colorectal cancer and its relationship to short-term prognosis. Cancer 1992;70:2778-84.
26. Nathanson SD, Linden MD, Tender P. Relationship among p53, stage and prognosis of large bowel cancer. Dis Colon Rectum 1994;37:527-34.
27. Scott N, Segar P, Stewart J. p53 in colorectal cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. Br J Cancer 1991;63:317-9.

28. 이강춘, 최동욱, 김용규. 직장대장암에서 p53 단백질의 발현이 예후에 미치는 영향. 대한암학회지 1994;26: 878-84.
29. Suzuki H, Matsumoto K, et al. Correlation of p53 with the clinicopathologic features and prognosis of colorectal adenocarcinoma. Surg Today 1994;24:85-7.
30. 김민찬, 최홍조, 김상순. 결직장암에서 P53 단백질 발현과 임상 및 병리학적 관계 및 예후와의 상관관계에 대한 연구. 대한대장항문학회지 1996;12:117-26.
31. 장지영, 민영돈, 김권천, 임성철. MPR 및 p53 발현과 대장직장암의 예후에 관한 연구. 대한대장항문학회지 1998;14:365-73.
32. Tortola S, Marcuello E, et al. p53 and K-ras mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. J Clin Oncol 1999;17:1375-81.
33. Kozma L, Kiss I, Szakall S, Ember I. Investigation of c-myc oncogene amplification in colorectal cancer. Cancer-Lett 1994;81:165-9.
34. Goh HS, Soong TW, Lee YS, Ho J, Goh CR. c-myc oncogene expression in colorectal cancer: its use in prognosis and role in colorectal carcinogenesis. Ann Acad Med Shigapore 1990;19:139-41.
35. Vassiloupoulos PP, Ledesma EJ, Yoon JM, Jung O, Mittelman A. Surgical treatment of metastatic colorectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 1981;24: 265-71.
36. Makela J, Haukipuro K, Laitinen S, Kairaluoma MI. Surgical treatment of recurrent colorectal cancer. Arch Surg 1989;124:1029-32.
37. Chu QD, Vezeridis MP, Avradopoulos KA, Wanebo HJ. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer. World J Surg 1997;21:292-6.
38. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 1997;4:125-30.
39. Bozzetti F, Bignami P, Montalto F, Doci R, Gennari L. Repeat hepatic resection for recurrent metastases from colorectal cancer. Br J Surg 1992;79:146-8.