

국소 진행성 직장암의 수술 전 화학방사선치료의 성적

연세대학교 원주의과대학 외과학교실, ¹방사선종양학교실

김익용 · 신대근 · 박경란¹ · 성승훈 · 주영근 · 김대성

Preoperative Chemoradiation Therapy in the Management of Locally Advanced Rectal Cancer

Ik Yong Kim, M.D., Dae Geun Shin, M.D., Kyung Ran Park, M.D.¹, Seong Hoon Sung, M.D., Young Keun Chu, M.D., Dae Sung Kim, M.D.

Department of Surgery and ¹Radiation Oncology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Purpose: Surgery is the standard care in the treatment of rectal cancer. However, after surgery alone, local recurrence and distant metastasis remain high for locally advanced rectal cancer. Preoperative chemoradiation therapy (pre-CRT) has been thought to be effective for increasing resectability and decreasing the rate of local recurrence for locally advanced rectal cancer. This study was designed to assess the efficacy of preoperative concurrent chemoradiation therapy in the management of locally advanced rectal cancer. **Methods:** Between July 1999 and December 2003, 29 patients had locally advanced rectal cancer (uT3/T4, uN1 by endorectal ultrasonography) or were ineligible to undergo sphincter-preserving surgery. All patients were treated with pre-CRT, followed by surgery in 25 patients. Patients were treated with radiation therapy with a total dose of 45~50.4 Gy to the surgical bed and pelvic lymph-node area for 5.5 weeks. We analyzed the degree of toxicity and the therapeutic response from CRT, the type of surgery, including sphincter-saving procedures, and the mid-term outcome. **Results:** Of the 29 patients who received pre-CRT, a radical resection was possible in 25 patients. A low anterior resection and an ultra-low anterior resection-colectomy were performed in 13 (52%) and 7 (28%) cases, respectively. Sphincter-preserving surgery was performed in 80% of the patients. The postoperative pathological response rates of CRT were 25% complete remission, 45% partial remission, 30% no response. Postoperative complications and toxicity from CRT were

acceptable. The duration of median follow-up was 24 months (9~62 months). Recurrence was seen in 6 cases. Distant recurrence alone was seen in 5 patients (19.2%) and distant and local recurrences were seen in only one patient (4%). The 3-year overall survival rate was 72.4%, and 3-year disease-free survival rate was 59.5%. **Conclusion:** Our data suggested that preoperative concurrent CRT therapy for locally advanced rectal cancer is safe and tolerable. These data showed a high local control rate and a high 3-year survival rate. Preoperative CRT was an effective modality for sphincter preservation in selected patients who would have required an abdominoperineal resection. Additional studies with larger numbers of patients and long-term follow up are warranted to confirm our results. In addition, more effective chemotherapeutic regimens are needed to decrease distant metastasis. **J Korean Soc Coloproctol 2005;21:19-26**

Key Words: Rectal cancer, Preoperative chemoradiotherapy, Radical resection, Recurrence, Survival
직장암, 수술 전 화학방사선 보조치료, 근치적 절제술, 재발, 생존율

서 론

직장암은 수술이 가장 중요한 치료이나 국소적으로 진행된 직장암은 수술적 치료만으로는 국소 재발률과 원격 전이를 낮추는 데 한계가 있고 여러 연구결과에 따르면 수술 후 국소 재발을 병기에 따라 20~50% 정도로 보고하고 있고 진행된 직장암에서는 국소 재발이 중요한 실패요인이며 골반 내 국소 재발은 극심한 골반통과 누공 형성 등과 같은 여러 가지 합병증을 일으키게 되므로 국소 재발을 억제하고, 수술적 절제를

접수: 2004년 8월 2일, 승인: 2004년 10월 21일
책임저자: 김익용, 220-701, 강원도 원주시 일산동 162번지
연세대학교 원주의과대학 외과학교실
Tel: 033-741-0573, Fax: 033-742-1815
E-mail: iykim@wonju.yonsei.ac.kr

본 논문의 요지는 2004년 대한대장항문학회 춘계학술대회에서 포스터 구연 발표되었음.

Received August 2, 2004, Accepted October 21, 2004
Correspondence to: Ik-Yong Kim, Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju Christian Hospital, 162, Ilsan-dong, Wonju, Korea.
Tel: +82-33-741-0573, Fax: +82-33-742-1815
E-mail: iykim@wonju.yonsei.ac.kr

및 괄약근 보존율을 높이기 위해 수술 전 화학방사선 치료를 시행하고 있다.

수술 전 화학방사선치료가 국소 재발을 억제한다는 보고들이 있으며¹⁻³ 특히 종양의 크기 감소와 더불어 경계 부위를 안정화시켜 절제율을 향상시키고, 주위의 림프절을 소멸시킴으로써 암전이 경로를 차단하여 종양세포의 전이를 예방할 수 있다는 주장을 하고 있다. 수술 전 화학방사선치료 후 절제율은 80% 이상, 종양의 완전 관해도를 10~20%로 보고하고 있으나^{4,5} 전혀 반응을 하지 않는 경우도 43~80%까지 다양하게 보고하고 있어서^{4,6,7} 이런 환자들에서는 수술 지연을 초래한다고 할 수 있겠다.

수술 전 화학방사선치료에 의한 병기 하향이 생존율 등 예후에 영향을 미친다는 보고들도^{8,9} 일부 발표되었지만 다른 보고들에서는 예후에 영향을 미치는 결과를 얻지 못했다.^{5,6,10}

국내에서도 과거에는 절제불가능했던 직장암 환자에서 매우 제한적으로만 사용되던 수술 전 화학방사선치료가 근래에 절제 가능한 직장암의 치료결과를 향상시키기 위한 시도로써 많은 연구기관에서 시행되고 있다. 그러나 아직도 방사선 치료 후 수술의 합병증의 증가에 대한 우려와 수술 전 화학방사선치료가 생존율 향상에 미치는 영향에 대해서는 논란이 많다. 이에 저자는 전향적 연구로써 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기 T3 혹은 T4의 진행성 직장암에서 절제율 향상과 괄약근 보존율을 높이기 위하여 수술 전 화학방사선치료를 시행한 후 반응도, 재발률과 생존율 등 치료 성적을 분석하여 수술 전 화학방사선치료의 임상적 의의를 찾아보고자 본 연구를 계획하였다.

방 법

1) 연구대상

1999년 9월부터 2003년 12월까지 연세대학교 원주 의과대학 원주기독병원에서 진단된 직장암 환자 중 직장수지검사를 기준으로 종양의 위치가 항문연으로부터 상방 10 cm 이내의 직장의 중하부에 위치하고 원격전이가 없으면서 복부전산화 단층촬영이나 경직장초음파상 종양의 침습도가 T3 이상이고 림프절 전이가 의심되는 진행성 직장암환자를 대상으로 하였다.

또한, 수술을 시행할 경우 종양의 측부 절제연(lateral resection margin)의 안정성을 확보하기 어렵다고 판단되거나 종양의 하연이 치상선에 근접하게 위치하여

근치적 절제시 괄약근 보존율이 불가능하다고 판단된 29예에서 수술 전 화학방사선치료를 시행하였고 이 중 근치적 수술이 시행된 25예를 분석하였다.

2) 연구방법

(1) 병기결정: 치료 전 병기결정은 직장수지검사, 전혈검사, 일반화학검사, 종양표지자인 암태아성항원(CEA)과 CA 19-9, 단순흉부방사선 촬영사진, 복부 및 골반 단층촬영 및 전대장내시경과 조직검사를 시행하였다. 가능한 한 전 예에서 화학방사선치료 전과 후에 전대장내시경과 경직장초음파를 시행하여 화학방사선치료의 반응을 관찰하였다. 필요한 경우 수술 전 병기결정을 위하여 전신 양전자 방출 단층촬영을 병행하였다.

(2) 방사선치료와 항암화학치료: 방사선치료는 소장 에 대한 방사선조사를 줄이기 위하여 치료 계획시 Gastrograffin[®]을 복용하고 방광을 채운 상태에서 belly board를 이용한 복외위 자세를 취한 후 소장의 위치를 확인하였으며 방사선 범위 내에서 소장은 가능한 한 도 내에서 최대한 제외시키도록 차폐물을 제작하였다. 15MV X-선을 이용하여 컴퓨터 계획 하에 후면과 좌우 측면으로 3면 조사를 시행하였으며, 1일 180 cGy씩 주 5회의 통상 분할조사법(conventional fractionation)으로 직장과 골반 내의 영역 림프절을 포함하는 조사영역에 5주간에 걸쳐 4500 cGy를 조사한 후 조사영역을 축소하여 원발 병소가 있었던 부위를 중심으로 540 cGy를 추가 조사하는 것을 원칙으로 하였다.

화학요법은 방사선치료와 동시에 시작하였으며 전 예에서 5-FU (425 mg/m²)와 leucovorin (20 mg/m²)을 연속하여 5일간(Mayo regimen) 방사선치료 첫째 주와 마지막 주에 2회에 걸쳐 bolus로 정주하였고, 수술을 시행한 후 화학요법은 수술 전의 병기에 기준을 두어 역시 동일한 약제와 일정으로 수술 후 대개 3~4주 후부터 보조 화학요법을 시작하여 최소 6회 이상에서 최대 12회에 걸쳐 시행하였다.

(3) 화학방사선치료에 대한 반응정도의 평가방법: 수술 전 화학방사선치료가 종료되고 수술을 시행하기 전에 모든 환자는 치료 전에 종양위치를 측정했던 외과기가 직장수지 검사로 종양의 위치를 다시 측정하였고 가능한 한 수술 전 복부전산화단층촬영과 경직장초음파로 치료에 대한 반응 정도를 평가하였으며, 에스자 결장경 검사로 조직검사를 시행하여 관해를 조사하였다.

(4) 수술적 치료: 수술은 화학방사선치료 종료 후 평

군 5.6 (4~6)주에 시행하였으며 수술방법은 전 예에서 총직장간막절제술(Total Mesorectal Excision)과 자율신경보존술을 시행하였고 괄약근보존술은 종양의 위치에 따라 저위전방절제술이나 초저위전방절제술(Ultra-low anterior resection)을 시행하였고 결장-항문 문합(Coloanal anastomosis)은 수기문합이나 자동봉합기를 이용한 이중자동문합술(double stapling technique)을 이용하였다.

(5) 독성평가 및 추적조사: 치료에 대한 급성독성과 신체검사, 혈액학 및 비혈액학적 합병증을 평가하였다. 화학방사선치료 중 독성판정의 기준은 미국 National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (version 2.0, 1999)¹⁰를 사용하였고 수술 후 모든 합병증을 분석하였다.

수술 후 첫 2년간은 3개월 마다, 2년 이후는 6개월 간격으로 추적 관찰하였고 매 방문 시 이학적검사, 암태아항원 CA 19-9, 전혈액검사, 간기능검사, 단순흉부방사선촬영을 시행하였고 첫 6개월, 1년마다 복부 및 골반 전산화단층촬영, 복부 초음파 검사를 시행하였으며 필요한 경우에 대장내시경검사를 시행하였다.

(6) 통계분석: 수술 전 화학방사선치료 후 관해도, 재발양상, 생존율을 분석하였다. 생존기간은 진단일로부터 생존시에는 마지막 추적일까지로, 사망 시는 사망일까지로 하였고, 무병생존기간은 진단일로부터 재발이 확인된 일까지로 하였다. 생존기간 분석은 Kaplan-Meier method로 하였고, 통계적 검증은 Chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였다.

결 과

환자의 평균연령은 57.7세(40~76세)였으며 남녀 비는 20 : 5로 남자가 많았다. ECOG 활동지수는 0~1이 대부분 차지하였다. 조직학적으로 분화도는 중등도가 68%로 가장 많았으며 종양의 하연은 항문연에서 평균 4.5 cm 상방에 있었다. 치료전 진단당시의 혈청 암태아항원 값은 평균 14.5±5.0 ng/ml 이었다. 추적 기간의 종양값은 24개월(9~62개월)이었다(Table 1).

1) 화학방사선 치료 후 종양의 임상적 및 병리학 적 반응도

(1) 종양의 위치와 혈청 암태아항원 수치 변화: 항문연으로부터 4.5 cm 상방에 위치하던 종양이 종양의 위축과 더불어 치료 후 5.5 (4~7) cm 상방으로 위치가 상승하였다. 수술 전 평균 14.5±5.0 ng/ml이던 암

태아항원 수치는 화학방사선치료 후 3.5±0.4 ng/ml로 현저히 감소하였다(P=0.034).

(2) 관해율과 병기 분류상의 변화: 전체 25예에서 완전관해 25%, 부분관해 45%, 무반응이 30%이었고 수술 전 경직장항문초음파나 복부단층촬영상 원발종양의 병기가 T3였던 환자 19예에서 수술 후 병리학적으로 병기결과 T0, T1, T2, T3가 각각 5, 3, 5, 6 예로 5예(20%)에서 병리학적 완전관해를 보였고, 8예(24%)에서 부분관해를 보였다. 수술 전 T4였던 6예에서는 수술 후 T0는 없었고, T1, T2, T3, T4가 각각 1, 1, 3, 1예로 병기가 하향되어 모두 17명(68%)에서 부분관해 이상의 원발병소의 병기감소를 보였다. 수술 전 림프절 전이가 있던 16예는 N0, N1, N2가 각각 7, 7, 2예로 12명의 환자(43.8%)에서 직장주위림프절의 병기감소가 있었다. 원발종양과 주위림프절 모두 고려시 전체 종양의 완전관해는 3명(12%) 있었다(Table 2).

(3) 종양 절제율과 항문보존율: 총 29예 중 2예는 수술을 거부하였고, 2예는 다른 기관으로 전이되어 모두 25예에서 수술을 시행하였다. 수술은 저위전방절제술 13예, 초저위전방절제술-결장항문 문합술 7예로, 진단

Table 1. Patient and tumor characteristics

Characteristics	No. of patients (%)
Age (year)	
Mean	57.7
Range	40~76
Sex	
Male	20 (80)
Female	5 (20)
Histological grade	
Well	6 (24)
Moderate	17 (68)
Poorly/Mucinous	2 (8)
Tumor size in diameter (cm)	
≤3	12
>3	13
Tumor distal margin from anal verge	
Mid to upper (> 6 cm)	6 (24)
Lower rectum (≤ 5 cm)	19 (76)
Mean distance (cm)	4.5
Preoperative serum CEA (ng/ml)	
Mean	14.5±5.0
Interval time until operation (week)	
≤ 5	16 (64)
> 5	9 (36)

Table 2. uT* & uN* Classification and pathological down-staging after chemoradiation

pre-CRT Stage	post-CRT Stage					No. of patients(%)
	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4	
stage by rectal U/S						
uT3 (n=19)	5 (26.3)	3 (15.7)	5 (26.3)	6 (31.6)		
uT4 (n=6)		1	1	3	1	
	pN0	pN1	pN2			
uN0 (n=5)	5					
uN1 (n=16)	7 (43.7)	7 (43.7)	2 (12.5)			

uT* = ultrasonographical tumor stage; uN* = ultrasonographical node stage; CRT = chemoradiation; CR = complete remission; PR = partial remission; NR = non response.

Table 3. Types of surgery

Operation name	No. of patients (%)
Low anterior resection (LAR)*	13 (52)
Coloanal anastomosis*	7 (28)
Hartmann's procedure	1 (4)
Abdominoperineal resection (APR)	3 (12)
Total pelvic exenteration	1 (4)
Total	25 (100)

*Sphincter Saving Procedure=20 of patients (80%).

당시 종양의 위치상 수술자가 괄약근 보존이 불확실하다고 판단한 환자의 20예(80%)에서 괄약근 보존술을 시행할 수 있었다. 4명의 환자에서는 종양의 하연이 항문관에 근접하여 항문보존이 불가능하여 복회음절제술을 시행하였고 1예에서 방광의 침윤정도가 심하여 골반전적출술을 시행하였다. 이 환자들의 원위부 절제연은 평균 2.0±0.7cm이었다. 반응을 보인 17명 중 종양의 병기감소 정도가 괄약근 보존율에 미치는 영향은 통계적인 유의성은 없었으나 병기감소로 인하여 괄약근 보존이 가능하였던 환자가 증가하였다(Table 3).

(4) 재발 양상 및 생존율: 전체 환자의 3년 생존율은 72.4%, 3년 무병생존율은 59.5%였다. 추적기간 동안 재발로 인하여 사망한 예는 4명이 있었다(Fig. 1). 수술 후 재발은 전신 재발이 5예(19.2%), 국소와 전신재발 1예(4%) 있었으며 재발까지의 기간은 중앙값 17(7~24)개월에 발생하였다. 수술 전 화학방사선치료에 대한 관해도에 따른 재발률은 완전관해를 보인 6예 중

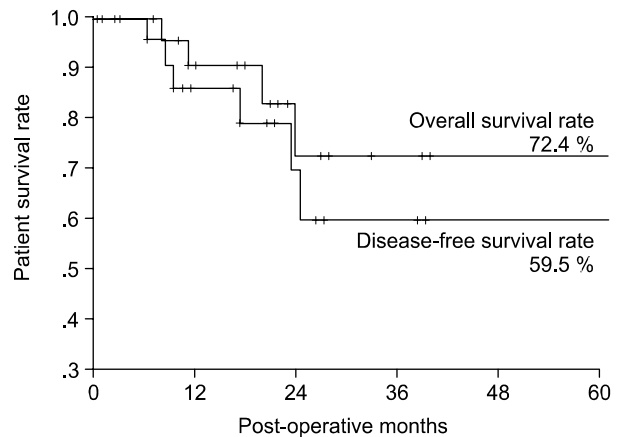


Fig. 1. Overall and disease-free survival rates curves.

Table 4. Disease recurrence according to response

Recurrence	CR (n=6)	PR (n=11)	NR (n=8)
Local	0	0	0
Distant	1 (16.6%)	2 (18.1%)	2 (25.0%)
Local and distant	0	0	1 (12.5%)
Total	1 (16.6%)	2 (18.1%)	3 (37.5%)

CR = complete remission; PR = partial remission; NR = non response; Location of Systemic recurrence = Lung 1, Liver 2, Brain* 2, Carcinomatosis 2. *Metachronous recurrence.

1예, 부분관해를 보인 11예 중 2예로 수술 전 화학방사선치료에 완전관해 및 부분관해가 있었던 17예 중 3예(17.6%), 반응이 없었던 8예 중 3예(37.5%)에서 재발을 보여 치료에 반응이 없었던 환자에서 재발이 많았다. 병기 감소에 따른 재발률에서는 T 병기감소를 보인 17예 중 3예(17.6%)에서, T 병기 변화가 없는 8예 중 3예(37.5%)에서 재발을 보였다. N병기 감소를 보인 7예 중 재발한 예가 없었으나 N 병기 변화가 없었던 9예 중 3예(33.3%)에서 재발을 보여 T 혹은 N 병기 감소가 안 된 군에서 재발을 잘하는 경향을 보였다(Table 4, 5).

전신재발은 폐전이와 복막과종 1예, 간전이 2예, 뇌전이 2예로 이중 1예는 간전이 재발 후 이시성으로 뇌에 재발되었다.

(5) 합병증 및 독성: 화학방사선치료 중 비혈액학적 독성중 가장 흔한 독성은 소화기계 독성으로 설사가 7예(28%)였으며 오심, 구토 4예(16%), 구강 점막염 1예(4%)순이었으며 대부분 1, 2도의 경미한 증상이고 혈액학적 독성으로는 빈혈이 3예(12%)과 백혈구 감소

Table 5. Disease recurrence according to downstaging

Recurrence	T downstaging		N downstaging	
	CR+PR	NR	CR+PR	NR
Local (n=0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distant (n=5)	3 (17.6%)	2 (25%)	0 (0)	3 (33.3%)
Local and distant (n=1)	0 (0)	1 (12.5%)	0 (0)	0 (0)
Total	17	8	7	9

CR = complete remission; PR = partial remission; NR = non response.

증이 3예(12%)로 가장 흔하였으며 혈소판 감소증은 없었다(Table 6).

수술 후 합병증은 장마비가 가장 많아 2예 있었으며 (4%) 보존적 치료로 모두 호전되었고 골반전적출술을 시행한 환자 1예에서 요도요관루와 장폐쇄가 발생하여 재수술을 시행하였으며, 그 외 골반내 농양 1예, 상부위장관 출혈 1예는 보존적 치료로 호전되었다. 초저위전방절제술-결장항문문합술을 시행한 경우 수술 후 결장항문의 문합부 누출은 없었고 협착이 1예 있었으나 모두 보존적 치료로 호전되었다. 1예의 경미한 회음부 창상감염을 경험하였다. 수술 후 경과관찰 중 수술 전부터 있었던 기존의 동맥경화가 있던 1예의 환자가 수술 후 뇌혈관의 출혈로 인하여 사망하였으나 이는 수술과는 무관한 것으로 생각된다.

고 찰

직장암의 표준치료는 수술적 절제이나 직장간막 범위를 넘어 그 이상의 침범이나 주위 림프절의 전이와 같은 국소 진행성 직장암의 경우 국소재발이 20~60%로 높아 보조적 화학방사선치료가 시행되어 국소재발의 감소와 생존율의 향상을 가져왔다. 또한, 국소 진행성 직장암에서 수술 전 화학방사선 동시치료가 국소재발율을 줄일 뿐만 아니라 절제 불가능한 직장암을 절제가능하게 하고, 또한 항문 보존 수술의 기회를 높이는 것으로 보고되고 있다.

수술 전 화학방사선치료의 장점은 다른 종양에서와 같이 종양의 위축과 괴사로 인하여 병기가 감소하고 절제 불가능한 종양이 절제 가능한 상태로 변하여 괄약근 보존의 향상을 기대할 수 있고 종양변연에 생존하는 암세포를 감소시켜 국소재발을 줄이는 효과를 기대할 수 있다. 아울러 일부 항암제는 방사선치료시

Table 6. Toxicity of preoperative chemoradiation according to NCI toxicity criteria

NCI Toxicity*	Grade 1	Grade 2	Grade 3	No. of pts (%)
Hematologic toxicity				6 (24)
Leukopenia	2	1		3 (12)
Anemia	2	1		3 (12)
Thrombocytopenia				
Nonhematologic toxicity				14 (56)
Diarrhea	4	2	1	7 (28)
Nausea/Vomiting	2	2		4 (16)
Dermatitis	1	1		2 (8)
Mucositis		1		1 (4)

*National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (version 2.0, 1999). pts = patients

방사선 감수성을 증가시켜 항암효과가 증가한다는 보고로 동시 화학 방사선 치료를 시행한다.

그러나 기존의 보고에서는 방사선 치료 후 수술을 시행할 경우 사망률과 합병증 발생률이 증가한다는 결과를 보여주고 있어 안전성에 대한 의문이 제기되기도 하였다.¹¹ 또한, 수술 전 화학방사선치료의 대상을 정확하게 선택함에 있어서는 아직까지 치료 전 정확한 병기결정에 한계가 있어 불필요한 치료가 될 수도 있고 치료 중 종양의 진행으로 적절한 근치적 절제 수술 시기를 놓칠 수 있다는 것이 이 치료의 단점이라 하겠다. 불필요한 보조 화학방사선치료가 시행되지 않기 위해서는 치료대상을 정확하게 선택하기 위해 치료 전 정확한 병기결정이 중요하다고 할 수 있다. 수술 전 화학방사선치료 후 절제율은 80% 이상, 종양의 병리학적 완전 관해도는 10~20%로 보고하고 있으나^{4,5} 전혀 반응을 하지 않는 경우도 43~80%까지 보고하고 있다.^{4,6,7} 반응이 없는 경우 불필요한 치료가 되며 치료 도중 종양이 진행되어 근치적 절제의 기회를 놓칠 수 있다.

수술 후 방사선치료는 수술의 지연이 없으며 수술 후 병리학적 진단에 따라 보조화학 혹은 방사선치료가 필요한 환자를 선별할 수 있다는 장점이 있지만 수술 후 장유착과 섬유화등에 의한 조직내 낮은 산소분압으로 방사선 치료의 효과를 저하시키며 수술로 인하여 골반내 고정된 소장에 방사선에 의한 손상을 유발하고 합병증을 초래할 수도 있다.

수술 전 방사선치료와 수술 후 방사선치료의 효과를 비교한 연구는 드문 편인데 전향적 무작위 연구로 수술 전 방사선치료가 국소재발률 감소에 더 효과적

이었으며, 합병증이나 생존율은 차이가 없었다고 보고된 바 있다.¹²

최근 종양의 치료 방침은 과거의 종양학적 안정성에 근거한 광범위 절제와 비교하여 종양주위의 정상 조직을 보존하기 위하여 절제범위를 최소화하여 각 기관의 형태와 기능을 보존하려는 시도가 이루어지고 있으며, 따라서 직장암에서도 종양학적으로 안전성에 문제가 없거나 생존율에 차이가 없다면 과거에 시행하던 복회음절제술보다는 괄약근보존으로 삶의 질을 높이는 술식의 주장이 널리 인정이 되고 있다.

항문에 가까이 위치한 하부직장암에서 수술 전 방사선치료로 종양의 축소와 병기감소로 괄약근 보존술이 가능하며 진단시 이미 총직장간막까지 침윤이 되어 절제시에 절제연에서 양성 소견이 나올 가능성이 있거나 근치적 절제 목적을 달성하기에 불가능할 가능성이 있는 국소 진행성암의 경우 근치적 절제율은 물론, 괄약근 보존율을 높이는 것으로 보고되고 있다.¹³

수술 전 화학방사선치료 후 치료효과가 좋은 환자에게서 선별적인 국소절제술로 14%의 국소재발률과 90%의 5년 생존율이 보고되고 있으며¹⁴ 일차 국소절제술 후 병리조직검사상 잔존암 유무 및 정도에 따라 추후 복회음절제술을 병행할 경우 환자의 괄약근 보존을 극대화하면서 재발률을 최소화할 수 있다고 하였으나 문헌의 수가 많지 않고 장기간의 성적과 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서도 전예에서 근치적 절제술을 시행할 수 있었고 96%에서 국소완치율을 보였으며 괄약근 보존이 불확실하다고 판단한 환자의 80%에서 괄약근 보존이 가능하였다.

수술 전 화학방사선치료가 국소 재발률을 낮춘다는 것은 널리 인정되고 있으나 일부 보고에서는 수술 전 화학방사선치료에 부분 혹은 완전 조직학적 관해를 보이는 경우와 조직학적 관해를 보이지 않는 경우의 재발률 차이에 대한 보고도 있으나 아직까지는 수술 전 화학방사선치료 혹은 방사선치료후의 병리학적 관해도나 병기감소가 국소 재발율이나 원격 전이율을 낮추고 생존율을 높이는지에 대해서는 논란이 되고 있다. 본 연구에서도 전신 재발율은 완전관해군에서 16.6%, 부분관해군에서 18.1%, 반응을 보이지 않는 군에서 25%였고 국소재발은 완전관해 및 부분관해군에서는 국소재발이 없었고 반응을 보이지 않는 군에서 12.5%의 재발율을 보였다. 그러나 적은 수의 조사 대상이고 단기 성적이므로 제한점이 있어 수술 전 화학

방사선치료에 대한 반응 정도가 재발율에 미치는 영향을 규명하기는 어려울 것으로 생각된다.

종양학적인 측면에서 많은 임상연구의 결과 절제 가능한 진행암에서 국소 재발율은 11~32% 정도로 수술만 시행한 군에 비해 유의하게 재발율의 감소가 입증되었으나 생존율 증가의 효과를 입증한 연구는 Swedish Rectal Cancer Trial¹⁵ 과 Stockholm II Trial¹⁶이 있다. 1997년 Swedish Rectal Cancer Trial은 스웨덴의 6개 지역 종양센터가 참여하여 1,168예의 직장암 환자를 대상으로 무작위 배정하여 치료 군에 1주일간 25 Gy의 방사선을 5회에 나눠 조사한 후 1주일 이내에 수술을 시행하여 대조군과 비교한 결과를 발표하였는데 국소 재발률이 각각 11%와 27%였으며 5년 생존율은 58% 와 48%로 현재까지도 유일한 생존율 향상을 보고한 전향적 무작위 다기관 연구결과이다. EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)와 같은 유럽의 몇몇 전향적 결과¹⁷나 항암화학요법을 병행하고 5주간 50.4 Gy를 조사한 미국의 NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) R-03 초기 결과¹⁸에서는 국소재발의 감소만을 확인하였다. 한편 Camma 등¹⁹은 문헌상 보고된 14개의 전향적 무작위 대조군 연구의 결과를 모아 메타분석(meta-analysis)하여 수술 전 방사선치료가 수술만을 시행한 군보다 의미있는 국소재발률의 감소와 생존율 증가가 확인되었다고 보고하였으며 이는 Colorectal Cancer Collaborative Group의 meta-analysis의 결과와 유사하다. 국소 진행성 직장암 환자만을 대상으로 한 본 연구의 결과에서도 국소재발이 단 1예로 96%의 높은 국소완치율을 보였고 3년 생존율이 72.4%, 3년 무병 생존율은 59.5%로 대상환자가 적고 무작위 연구가 아니어서 확실한 결론을 얻기는 어렵지만 국소완치율을 높이고 더 나아가 생존율 향상에도 기여함을 나타내주는 결과라고 생각한다.

화학방사선치료 후 수술의 시기에 관해서는 여러 보고가 있으나 5-FU와 leucovorin의 항암치료의 병용과 방사선치료 종료 후 수술시기를 6~8주 후에 하는 것이 가장 효과가 좋다는 연구결과도 있다.²⁰ 수술 전 처치 후 병리학적 완전관해와 괄약근보존을 높이기 위한 수술까지의 간격은 44일 이상의 간격을 두는 것이 병리학적 완전관해율이 높은 경향을 보인다는 보고가 있으나,¹¹ 통계학적 유의성을 밝히지는 못해 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

미국 국립 암연구소의 NCI Common Toxicity Criteria (Ver. 2.0, 1999)는 암환자의 내과적 치료나 여러 시술

법에 의해 유발될 수 있는 부작용의 정도를 규정하고 있는데 똑같은 화학방사선 치료를 수술전, 후로 나누어서 시행할 경우가 수술 후에 시행한 것보다 독성이 적으며, 5-FU 용량을 425 mg/m²에서 350 mg/m²로 낮출 경우 독성이 48%에서 13%로 감소하는 것으로 보고하였고,⁴ 국내 보고에서는 5-FU 용량을 425 mg/m²을 사용하여 피부독성 8.3%, 소화기독성 5.5%, 혈액학적 독성을 2.8%로 보고하였으며²¹ 본 연구 결과 일부 환자들이 경미한 위장관, 피부 및 혈액학적 부작용을 호소하였고 Grade 3 이상의 심각한 부작용을 호소하는 예는 1예가 있었으나 보존적 요법으로 치유가 되었고 치료를 중단할 만큼의 심각한 부작용은 없었다.

수술 후 합병증 발생은 수술 후 보조 화학방사선치료에 비해 회음부 창상감염이 흔하게 보고되고 있지만 직장 문합부의 치유과정에는 큰 문제가 없는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 1예의 문합부 협착과 1예의 경미한 회음부 창상감염을 경험하였다. 만기 합병증으로는 소장 폐색이 비교적 흔한데, 수술 후 방사선치료에 비해 적기는 하나 조사범위가 넓을수록 잘 생기는 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서는 골반전적출술을 시행받은 1예에서 소장 폐쇄가 발생되었다. 수술 후 배변기능의 악화도 방사선 조사의 순서와 관련 없이 중요한 만기 합병증의 하나이며 이러한 합병증들은 고용량 단기 치료일수록, 항암화학요법과 병행할수록 잘 생기는 것으로 알려져 있다. 일부 보고에서는²² 사망률 증가를 보고하기도 하였으나 본 연구에서는 수술 전부터 있었던 기존의 동맥경화가 있던 환자가 수술 후 뇌혈관의 출혈로 인하여 1예에서 사망이 있었으나 이는 직장수술과는 무관한 것으로 생각된다.

결 론

국소 진행성 하부직장암 환자를 대상으로 시행된 수술 전 화학방사선치료는 독성이 적고 수술 후 합병증도 수용할 만한 안전한 치료로 생각된다. 또한 생존율 향상뿐 아니라 삶의 질 향상에도 크게 기여하는 유용한 치료방법으로 생각한다.

앞으로 다수 환자를 대상으로 장기간의 추적조사를 통해 본 연구의 결과를 확인하여야 하겠으며 원격전이 가능성이 주된 재발양상이므로 향후 더욱 효과적인 항암제의 개발과 선택에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in atients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2002;94:1121-30.
2. 제철승, 최일봉, 장지영, 김인아, 신경섭, 이종서 등. 절제 가능한 직장암에서 수술 전 방사선 치료의 효과 -병리 조직학적인 연구를 중심으로. *대한치료방사선과학회지* 1997;15: 49-55.3.
3. 예지원, 김명세, 최준혁. 수술 전 방사선 및 항암제 치료를 시행한 직장암 환자에서 고온 온열의 병합치료 유무가 직장암에 미치는 병리조직학적 영향. *대한온열종양학회지* 2000; 5:27-35
4. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84.
5. 김남규, 손승국, 민진식, 성진실, 노재경. 국소진행된 직장암의 수술 전 항암화학약물 및 방사선 치료결과. *대한대장항문학회지* 2000;16:93-8.
6. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Fares MC, Rosetto ME, et al. Ten year of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:371-83.
7. Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, Peiffert D, Lapeyre M, Boissel P, et al. Prognostic implication of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:935-41.
8. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattani 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 Oncolo Biol Phys* 2002; 53:664-74.
9. Mohiuddin M, Hayne M, Regine WF, Hanna N, Hagihara PF, McGrath P, et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1075-80.
10. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0 an imporoved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;47:13-47
11. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:279-86.
12. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoprative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final

- treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.
13. Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J. Preoperative radio chemotherapy and sphinctersaving resection for T3 carcinomas of lower third of the rectum. *Ann Surg* 2001;234:633-40.
 14. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543-51.
 15. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
 16. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedemark B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92:896-902.
 17. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study of the European Organization for Research and treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208:606-14.
 18. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-9.
 19. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-15.
 20. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean J, Partensky C, 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; 17:2396-402.
 21. 정지은, 김갑태, 정을삼. 국소 진행성 직장암에서 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행 치료의 효과 및 수술 후 이환율에 미치는 영향. *대한대장항문학회지* 2001;17:324-31.
 22. Ceelen W, Malt ME, Cardon A, Berrevoet F, De Neve W, Pattyn P. Influence of preoperative high-dose radiotherapy on postoperative outcome and colonic anastomotic healing: experimental study in the rat. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 717-21.