

국소 진행성 직장암에서 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료의 효과

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실 성빈센트병원 외과

조현민 · 김준기 · 정 현 · 허윤정 · 원용성 · 전경화 · 진형민 · 박우배 · 전정수

The Effect of Preoperative Concurrent Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer

Hyeon-Min Cho, M.D., Jun-Gi Kim, M.D., Hun Jung, M.D., Youn-Jung Heo, M.D., Yong-Sung Won, M.D., Kyung-Hwa Chun, M.D., Hyung-Min Chin, M.D., Woo-Bae Park, M.D., Chung-Soo Chun, M.D.

Department of Surgery, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Purpose: Tumor downstaging from preoperative chemoradiation has been associated with an increased probability of a sphincter-saving procedure and with improved local control and survival rate. We observed the effect and the prognostic value of pathologic tumor downstaging, including complete pathologic response to preoperative concurrent chemoradiation, resectability, sphincter-saving rate, disease-free survival, and overall survival in locally advanced rectal cancer patients. **Methods:** From January 2000 to December 2003, we recruited a total 78 patients with computed tomography stages II and III rectal cancer which was treated by using preoperative concurrent chemoradiation; all patients had a radical resection with total mesorectal excision. Surgical resection was performed 6 to 8 weeks after completing the radiation therapy. The average follow up was 25.40±13.64 months. **Results:** The number of patients according to CT stage before preoperative chemoradiation was 39 (II) and 39 (III). Tumor downstaging occurred in 51 (65.4%) patients, including 11 (14.1%) patients who had a complete pathologic response. Tumor size, radiation dose, and clinical stage were associated with tumor downstaging in the univariate analysis. None of the clinical or pathologic variables was associated with a complete pathologic response. The overall resectability was 100%. The number of sphincter-saving procedures were 61 (78.2%). Recurrence occurred in 17 (21.8%) patients: local recurrence in 4

(5.1%) and distant metastasis in 13 (16.7%). None of the patients with a complete pathologic response recurred. Recurrences were 3 (17.6%)/7 (22.6%)/7 (36.8%) for pathologic stages I/II/III. Recurrence was more common among younger patients ($P<0.05$). Patients in the complete pathologic response group had more favorable disease-free survival compared with other group (yp stage I, II, III) ($P=0.026$). **Conclusion:** Preoperative concurrent chemoradiation for locally advanced rectal cancer seems to afford some potential advantages: high tumor response, resectability, and feasible sphincter preservation, and even a complete pathologic response. A complete pathologic response to preoperative chemoradiation is associated with an improved disease-free survival. *J Korean Soc Coloproctol* 2005;21:89-99

Key Words: Rectal cancer, Locally advanced, Preoperative concurrent chemoradiation, Downstaging
직장암, 국소 진행성, 수술 전 항암 약물 방사선 요법, 병기감소

서 론

원격 전이가 없는 경우 직장암의 장벽 침습도와 국소 림프절 전이는 예후 예측에 있어 중요한 변수이다. 특히 하부 직장암의 수술적 치료목표는 안전한 절제연의 확보와 항문 괄약근의 보존에 있다. 직장암 치료에 수술만을 시행하였을 경우 전통적인 방법(손을 이용한 직장의 골반내 박리)으로는 30~40%에 이르는 높은 국소 재발률과 약 50% 정도의 5년 생존율을 보이는 것으로 알려져 있었으나,¹ Heald 등²에 의하여 주창

접수: 2004년 11월 4일, 승인: 2005년 4월 7일
책임저자: 김준기, 442-723, 경기도 수원시 팔달구 지동 93번지 가톨릭대학교 성빈센트병원 외과
Tel: 031-249-7114 Fax: 031-247-5347
E-mail: jgkim@catholic.ac.kr

이 논문의 요지는 2004년 추계 대한외과학회 학술대회에서 구연 발표되었음.

Received November 4, 2004, Accepted April 7, 2005
Correspondence to: Jun-Gi Kim, Department of Surgery, St Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea, 93 Ji-dong, Suwon 442-723, Korea.
Tel: +82-31-249-7114, Fax: +82-31-247-5347
E-mail: jgkim@catholic.ac.kr

된 예리한 박리를 이용한 전 직장간막 절제를 사용한 근치적 절제술이 시행됨에 따라서 국소 재발률을 5%까지 감소시키고 5년 생존율도 75%까지 증가시킬 수 있게 되었다. 또한 Enker³에 의하면 중부 및 하부 직장암에서 전 직장간막 절제술을 사용하면 항문 괄약근 보존율을 적어도 20% 이상 향상시킬 수 있다고 한다.

한편, 직장암에서 항암 화학약물 및 방사선 병행치료를 하면 암종의 크기감소 및 병기감소(downstaging)를 일으킬 뿐만 아니라 심지어는 완전 관해를 보이는 경우도 있다. 암종의 병기감소는 근치적 절제의 가능성을 높여주고,^{4,5} 항문 괄약근 보존 술식을 시행할 수 있는 대상 환자의 수를 증가시킬 수 있을 뿐만 아니라^{6,8} 국소 재발률을 낮추고 환자의 생존율을 향상시킨다.⁹⁻¹²

따라서 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 치료 후 전 직장간막 절제를 포함한 근치적 절제를 시행하면 위에서 언급한 수술적 치료목표에 더욱 근접할 수 있으리라고 추정된다. 그러나 3~9%에서 항암 화학약물 및 방사선 병행치료 중에도 병기가 진행되는 경우도 존재하므로,¹³⁻¹⁵ 완전관해를 포함한 병기감소에 영향을 주는 인자를 찾을 수 있다면 환자 치료에 있어서 더 좋은 효과를 기대할 수 있을 것이다. 하지만, 항암 화학약물 및 방사선 병행치료에 있어서 완전 관해를 포함한 병기 감소에 어떠한 인자가 영향을 미치는지에 대해서는 아직 알 수 없고 수술 후 종양학적 예후에 영향을 미치는 인자에 대해서도 아직 정확하게 알려진 바 없다.

이에 저자들은 수술전 고용량 항암 화학약물 및 방사선 병행치료를 시행한 국소 진행성 직장암 환자를 대상으로 전 직장간막 절제를 포함한 근치적 절제를 시행한 후 병기 감소 효과 및 병기 감소에 영향을 줄 수 있는 임상적, 병리학적 인자, 절제율과 항문 괄약근 보존율, 절제술 후 병리조직학적 병기에 따른 종양학적 예후 및 예후에 영향을 미치는 인자에 대해서 관찰하였다.

방 법

가톨릭대학교 성빈센트 병원에서 2000년 1월부터 2003년 12월까지 치료 전 임상병기(Clinical stage)가 2기 및 3기인 직장암 환자 중 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료를 시행받은 78명의 환자를 후향적으로 조사 하였다. 모든 환자들은 치료 전 대장내시경검사를 시행하여 조직검사를 시행하였다. 치료 전 임상병기는 복부 전산화단층촬영으로 평가하였고 복부 초음파검사

를 동시에 시행하여 간전이 유무를 재차 확인하였다. 흉부 방사선사진 촬영 상 이상이 있을시 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하여 폐전이를 배재하였다.

방사선 치료는 모든 환자에서 계획된 용량(5040~5940 cGy, mean: 5223.64 ± 263.11 cGy)을 6~8주 동안 분할 치료하였는데, 전 골반부에 4500 cGy를 먼저 조사하고 원발병소에 대한 추가 조사는 종양방사선과 전문의의 판단에 의하였으며, 용량은 540~1440 cGy 이었다. 전신 화학약물요법은 37명에서는 5-Fluorouracil (5-FU) 500 mg/m²/d와 leucovorin 30 mg/d의 양을 방사선 치료기간 중 첫 5일과 마지막 5일간 시행하였고, 41명에서는 첫 5일은 5-FU를 시행하고 이후 방사선 치료종결일까지 경구용 5-FU제제(doxifluridine, 5'-DFUR) 600~1200 mg (평균 980±28.47 mg)을 10~40일(평균 28.18±1.03일)간 복용하였다. 방사선치료 종결 후 수술까지의 기간은 6~8주였다. 치료 기간 중 National Cancer Center Common Toxicity Criteria (NCI CTC) Version 3.0에 따른 부작용 중 Grade 3 이상의 심각한 부작용을 보인 환자는 없었으며, 이로 인하여 방사선 치료를 중단한 환자는 없었다.

수술은 책임저자 한명에 의하여 시행되었으며 복강경 수술 73예, 개복수술 5예였다. 모든 환자에서 근치적 목적으로 외과적 절제를 시행하였다. 수술방법은 59예에서는 하부 장간막 동맥을 그 기시부에서 절찰 및 절단하였고 19예에서는 림프절 절제는 하부 장간막 기시부까지 시행하였으나 절찰 및 절단은 좌결장 동맥 기시부 하부에서 시행하였다. 복강경수술과 개복수술 전 예에서 직장암의 골반내 가동 시 전기 조각기를 사용하여 직장 고유근막을 따라 예리한 해부학적 박리를 시행하여 전 직장간막 절제술을 시행하였다.

수술 후 추가적인 전신 보조 항암 화학약물요법을 시행하였으며 수술 전 투여 양과 동일량의 5-FU와 leucovorin을 5일간 투여하였으며 28일을 한주기로 하여 총 6주기를 시행하였다.

암종의 크기는 복부 전산화 단층촬영상의 장축의 길이로 측정하였으며, 치료 전 임상병기와 수술 후 병리조직학적 병기를 상호 비교하여 종양이 완전 소실된 경우를 완전관해(complete response), 병기가 감소되어 종양의 직장벽 침윤도가 감소한 경우와 직장 주변 림프절 전이가 있다가 없어진 경우를 부분관해(partial response), 병기가 감소되지 않은 경우를 무반응(no response)으로 정의하였다.^{16,17} 완전관해를 포함한 병기 감소에 영향을 주는 인자를 찾기 위해서 성별, 나이, 항문연에서 암종까지의 거리, 암종의 크기, 임상 병기,

항암 화학약물 및 방사선 병행치료 전 생검 조직검사 상의 조직학적 분화도, 방사선 치료용량, 방사선 치료 중 시행한 항암 화학 약물치료 등을 조사하였고 재발에 영향을 주는 인자를 찾기 위해 이 외에도 병기감소 유무, 림프절 전이 유무, 수술 후 병리조직학적 병기, 수술 후 항암 화학 약물치료, 수술 시 하장간막동맥 고위결찰 유무 등을 조사하였다. 골반강 안의 재발은 국소 재발로 보았으며 골반강 바깥의 재발은 원격전이로 보았다. 직장암에 대한 조직학적 분류는 American Joint Committee on Cancer (6판)의 TNM stage와 yTNM stage (수술 전 multimodality therapy를 한 경우)를 사용하였다.

모든 자료의 통계학적 비교분석은 SPSS (ver.10.0)를 사용하였다. 두 군 간의 단변량 분석에는 경향분석법 (Test for trend), Pearson's chi-square를 이용하였으며 P < 0.05인 것을 통계학적으로 유의한 것으로 보았다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였으며 Log-rank test로 비교하여 P < 0.05인 것을 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1) 임상적 분포와 암종의 특성

총 78명의 환자를 대상으로 하였으며 평균 연령은 61.06±10.64세, 남자 42명(53.8%), 여자 36명(46.2%)이었다. 경성 직장경으로 측정된 항문연으로부터 암 종까지의 거리는 평균 5.24±2.22 cm (범위: 0.5~12 cm)이었으며 복부 전산화 단층 촬영으로 측정된 암종의 크기는 장축의 길이로 하였으며 평균 4.21±1.57 cm이었다. 항암 화학약물 및 방사선 병행치료를 하기 전의 임상 병기는 2기가 39명(50.0%), 3기가 39명(50.0%)이었다. 생검 조직검사 상 분화도에 있어서는 중간분화와 고분화가 69예(88.5%), 미분화와 저분화가 6예(7.7%)였다(Table 1).

2) 항암 화학약물 및 방사선 병행치료에 의한 병기 감소율(downstaging) 및 종양의 장벽 침윤도의 변화

암종의 병기감소가 51명(65.4%)에서 나타났으며 이중 조직학적 완전관해를 보인 환자는 11명(14.1%)이었다. 병기감소가 없는 환자는 27명(34.6%)이었으며 이중 조직학적 병기의 변화가 없는 환자가 21명(26.9%), 오히려 증가한 환자는 6명(7.7%)이었다(Table 2). 치료 전 임상적 병기 분포에서 2기가 39예(50%), 3기가 39예(50%)이었으나, 수술 후 최종 병리학적 병기에서는 완전 관해가 11예(14.1%), 1기가 17예(21.8%), 2기가 31예(39.7%), 3기가 19예(24.4%)로서 병기감소 효과를 보였다(Table 3). 또한 종양의 장벽 침윤도(T stage)의 감

Table 1. Patient and tumor characteristics of the patients with rectal cancer treated by preoperative chemoradiation and radical surgery

	Number (%)
Number of patients	78
Age (yr)	61.06±10.64
Gender	
Male	42 (53.8)
Female	36 (46.2)
Clinical CT stage	
II	39 (50.0)
III	39 (50.0)
Tumor level	
Distance from anal verge (cm)	5.24±2.22
Tumor size (cm)	4.21±1.57
Radiation dose (cGy)	5223.64±263.11
Grade-prechemoradiation biopsy	
well or moderate	69 (88.5)
poor or undifferentiation	6 (7.7)

Table 2. The types of response according to the clinical and pathologic stages

Clinical stage (TNM)	Response (%)				Response rate (%)
	Complete	Partial	Stable	Progression	
II (n=39)	7 (17.9)	11 (28.2)	17 (43.6)	4 (10.3)	18 (46.2)
III (n=39)	4 (10.3)	29 (74.4)	4 (10.3)	2 (5.1)	33 (84.6)
Total	11 (14.1)	40 (51.3)	21 (26.9)	6 (7.7)	51 (65.4)

Table 3. Effect of chemoradiation on the stage of rectal cancer (AJCC)

Stage	Initial clinical stage (%)	Final pathologic stage (%)
0 (T ₀ N ₀)	-	11 (14.1)
I	-	17 (21.8)
II	39 (50.0)	31 (39.7)
III	39 (50.0)	19 (24.4)
Total	78 (100)	78 (100)

소는 T2에서 T0로 1예, T3에서 T0로 10예, T1으로 2예, T2로 20예, T4에서 T2로 1예, T3으로 3예로 총 36예 (46.2%)에서 관찰되었다(Table 4).

3) 병기 감소에 영향을 줄 수 있는 임상적, 병리학 적 인자

병기감소를 보인 51명(65.4%)의 환자에서 암종의 크기(4.305±1.829 cm vs. 3.932±0.745 cm, P=0.002), 방사선 조사량(5248.24±277.39 cGy vs. 5170.37±227.05 cGy, P=0.004), 임상 병기(CT 병기 III기 vs II기, P=

Table 4. Distribution of pathologic T stage vs. clinical T stage

cT*	pT [†] (%)				Total (%)
	pT0	pT1	pT2	pT3	
cT2	1 (1.3)	-	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (3.8)
cT3	10 (12.8)	2 (2.6)	20 (25.6)	39 (50.0)	71 (91.0)
cT4	-	-	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (5.1)
Total	11 (14.1)	2 (2.6)	22 (28.2)	43 (55.1)	78 (100)

Total downstaging rate of T stage: 36 (46.2%), * = clinical T stage; [†] = pathologic T stage.

Table 5. Patients and tumor characteristics of the patients with and without downstaging response to chemoradiation

	Pathologic downstaging		P value
	Yes (%)	No (%)	
Case number	51 (65.4)	27 (34.6)	
Gender			
Male	28 (66.7)	14 (33.3)	0.492
Female	23 (63.9)	13 (36.1)	
Age (yr)	61.231±10.53	60.78±10.92	0.999
Distance from anal verge (cm)	5.402±2.450	5.037±1.743	0.198
Tumor size (cm)	4.305±1.829	3.932±0.745	0.002
Dose of radiation (cGy)	5248.24±277.39	5170.37±227.05	0.004
Preoperative CT stage			
II	18 (46.2)	21 (53.8)	0.000
III	33 (84.6)	6 (15.4)	
Grade-prechemoradiation biopsy			
well or moderate	46 (66.7)	23 (33.3)	0.180
poor or undifferentiation	2 (33.3)	4 (66.7)	
Neoadjuvant chemo			
LF×2*	23 (62.2)	14 (37.8)	0.637
LF+5'-DFUR [†]	28 (68.3)	13 (31.7)	

* = 5-FU+leucovorin intravenous injection for 2 times; [†] = 5-FU+leucovorin intravenous injection then doxifluridine medication.

Table 6. Patients and tumor characteristics of the patients with and without complete pathologic response to chemoradiation

	Pathologic complete response		P value
	Yes (%)	No (%)	
Case number	11 (14.1)	67 (84.8)	
Gender			
Male	7 (16.3)	35 (83.3)	0.533
Female	4 (11.4)	32 (88.9)	
Age (yr)	63.00±10.97	60.82±10.59	0.531
Distance from anal verge (cm)	5.636±1.485	5.216±2.300	0.561
Tumor size (cm)	4.210±1.144	4.211±1.629	0.999
Dose of radiation (cGy)	5383.64±272.44	5194.63±252.71	0.026
Preoperative CT stage			
II	7 (17.9)	32 (82.1)	0.329
III	4 (10.3)	35 (89.7)	
Grade-prechemoradiation biopsy			
well or moderate	9 (13.0)	60 (87.0)	1.000
poor or undifferentiation	-	6 (100)	
Neoadjuvant chemo			
LF×2*	2 (5.4)	35 (94.6)	0.051
LF+5-DFUR [†]	9 (22.0)	32 (78.0)	

* = 5-FU+leucovorin intravenous injection for 2 times; [†] = 5-FU+leucovorin intravenous injection then doxifluridine medication.

0.000) 등이 단변량 분석에서 병기감소에 영향을 미쳤으며, 성별, 나이, 항문연에서 암종까지의 거리, 항암 약물 방사선 요법 전생검 조직검사상의 조직학적 분화도, 방사선 치료 중 항암 화학약물 치료방법의 차이 등은 영향을 미치지 않았다(Table 5). 이 중 조직학적 완전관해를 보인 11명(14.1%)의 환자에서는 방사선 조사량(5383.64±272.44 cGy vs. 5194.63±252.71 cGy, P=0.026)이 단변량 분석에서 조직학적 완전관해에 영향을 미치는 인자로 나타났다(Table 6).

4) 절제술과 항문 괄약근 보존술

모든 예에서 전 직장간막 절제를 포함한 근치적 절제술이 가능하였다. 수술은 문합기를 이용한 이중 문합(double stapling technique)에 의한 복강경하 저위전 방절제술 29예(37.2%), 복강경하 직장에스결장절제술 및대장항문문합술 30예(38.5%), 복강경하 복회음절제술 14예(17.9%), 문합기를 이용한 이중 문합에 의한 개복하 저위전방절제술 1예(1.3%), 개복하 직장에스결장절제술 및 대장항문문합술 2예(2.6%), 개복하 복회음절제술 2예(2.6%)를 시행하였다(Table 7). 총 78명의 환자 중 62예(79.5%)에서 항문 괄약근을 보존할 수 있었

Table 7. Type of surgery and rate of resectability

	Number (%)
Procedure	
Laparoscopic low anterior resection	29 (37.2)
Laparoscopic proctosigmoidectomy with coloanal anastomosis	30 (38.4)
Laparoscopic abdominoperineal resection	14 (17.9)
Open low anterior resection	1 (1.3)
Open proctosigmoidectomy with coloanal anastomosis	2 (2.6)
Open abdominoperineal resection	2 (2.6)
Rate of resectability	78 (100)

고 하부 직장암(항문연 상방 7 cm까지) 환자 71명 중 55명(77%)에서 항문 괄약근을 보존할 수 있었다. 암종이 항문관을 침범한 경우(항문연 상방 3 cm까지)가 12예였으며 있었으며 모두 복회음 절제술을 시행하였다. 항문연 상방 3 cm에서 7 cm 사이에 암종이 있었던 59예 중 55예(93%)에서 항문 괄약근을 보존할 수 있었고, 항문연 상방 7 cm 이상에 암종이 있었던 7예에서

Table 8. Distance from anal verge and sphincter preservation rate

Distance from anal verge	Number	Sphincter preservation rate (%)
>7 cm	7	7 (100%)
<7 cm	71	55 (77%)
3~7 cm	59	55 (93%)
<3 cm	12	0 (0%)
Total	78	62 (79.5%)

는 모두 항문 괄약근을 보존할 수 있었다(Table 8).

5) 재발률

75명(96.2%)에서 술 후 보조적 진신 항암약물요법을 시행하였다. 수술 후 추적기간은 평균 25.40 ± 13.64 개월(2~52개월)이었으며, 재발은 17예(21.8%)에서 발생하였는데 골반강 내 국소 재발이 4예(5.1%), 원격전이는 13예(16.7%)이었으며 국소 재발과 원격전이를 동시에 나타낸 경우는 없었다. 수술 후 재발까지 걸리는 기간은 중간값(median value)으로 각각 29개월과 13개월

Table 9. Patients and tumor characteristics of the patients with and without recurrence response to chemoradiation

	Recurrence (n=78)		P value
	Yes (%)	No (%)	
Case number	17 (21.8)	61 (78.2)	
Gender			
Male	10 (23.3)	32 (76.2)	0.785
Female	7 (20.0)	29 (80.6)	
Age (yr)	55.53 ± 8.92	62.69 ± 10.56	0.013
Distance from anal verge (cm)	4.971 ± 2.543	5.361 ± 2.112	0.552
Tumor size (cm)	4.708 ± 1.764	4.100 ± 1.504	0.224
Dose of radiation (cGy)	5331.76 ± 301.42	5190.49 ± 244.12	0.049
Preoperative CT stage			
II	6 (15.4)	33 (84.6)	0.170
III	11 (28.2)	28 (71.8)	
Downstage			
Yes	9 (17.6)	42 (82.4)	0.223
No	8 (29.6)	19 (70.4)	
Grade-prechemoradiation biopsy			
well or moderate	17 (24.6)	52 (75.4)	0.167
poor or undifferentiation	-	6 (100)	
Lymph nodes			
Yes	7 (36.8)	12 (63.2)	0.068
No	10 (16.9)	49 (83.1)	
Pathologic stage (yTNM)			
0	-	11 (100)	0.113
I	3 (17.6)	14 (82.4)	
II	7 (22.6)	24 (77.4)	
III	7 (36.8)	12 (63.2)	
Postoperative chemotherapy			
Yes	17 (23.0)	57 (77.0)	0.571
No	-	4 (100)	
Neoadjuvant chemotherapy			
LF×2	4 (10.8)	33 (89.2)	0.031
LF+DFUR	13 (31.7)	28 (63.8)	
IMA ligation			
high ligation	16 (27.1)	43 (72.9)	0.057
low ligation+high dissection	1 (5.3)	18 (94.7)	

*local recurrence = 4 (5.1%); Distant metastasis = 13 (16.7%).

이었다. 수술 후 병리조직학적 병기에 따른 재발률은 조직학적 완전 관해를 보인 환자에서는 재발이 없었으며, 1기에서 3예(17.6%), 2기에서 7예(22.6%), 3기에서 7예(36.8%)였다(Table 9). 수술 후 병리조직학적 병기가 높을수록 재발이 높은 경향을 보였으나 각 병기별 비교에서 통계학적인 유의성은 없었다. 그러나 조

조직학적 완전 관해를 보인 군(0기)과 그렇지 않은 군(I, II, III기)과의 비교에서는 조직학적 완전 관해를 보이지 않은 군에서 재발률이 높았다(P=0.026).

6) 재발에 영향을 미치는 인자

조직학적으로 완전 관해를 보인 환자에서는 재발이 없었다. 단변량 분석에서 재발을 보인 군에서 상대적으로 연령이 낮았으며(55.53±8.92세 vs. 62.69±10.56세, P=0.013), 수술 전 방사선 조사량이 높았다(5331.76±301.42 cGy vs. 5190.49±244.12 cGy, P=0.049) (Table 9). 그러나 다변량 분석에서는 무병 생존률 분석에서 63세 이하에서 재발율이 높아 연령만이 재발에 영향을 주는 독립적인 인자로 나타났으며(Fig. 1), 다른 인자들은 재발에 영향을 미치지 않았다.

7) 생존율

전 환자의 전체 생존기간은 24.50개월(중간값)이었고 무병생존기간은 22.83개월(중간값)이었다. 전체 생존율에 있어서는 수술 후 병리조직학적 병기에 따른

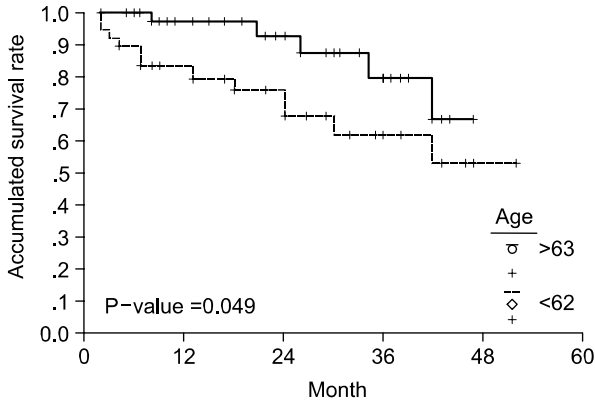


Fig. 1. Age factor influenced recurrence.

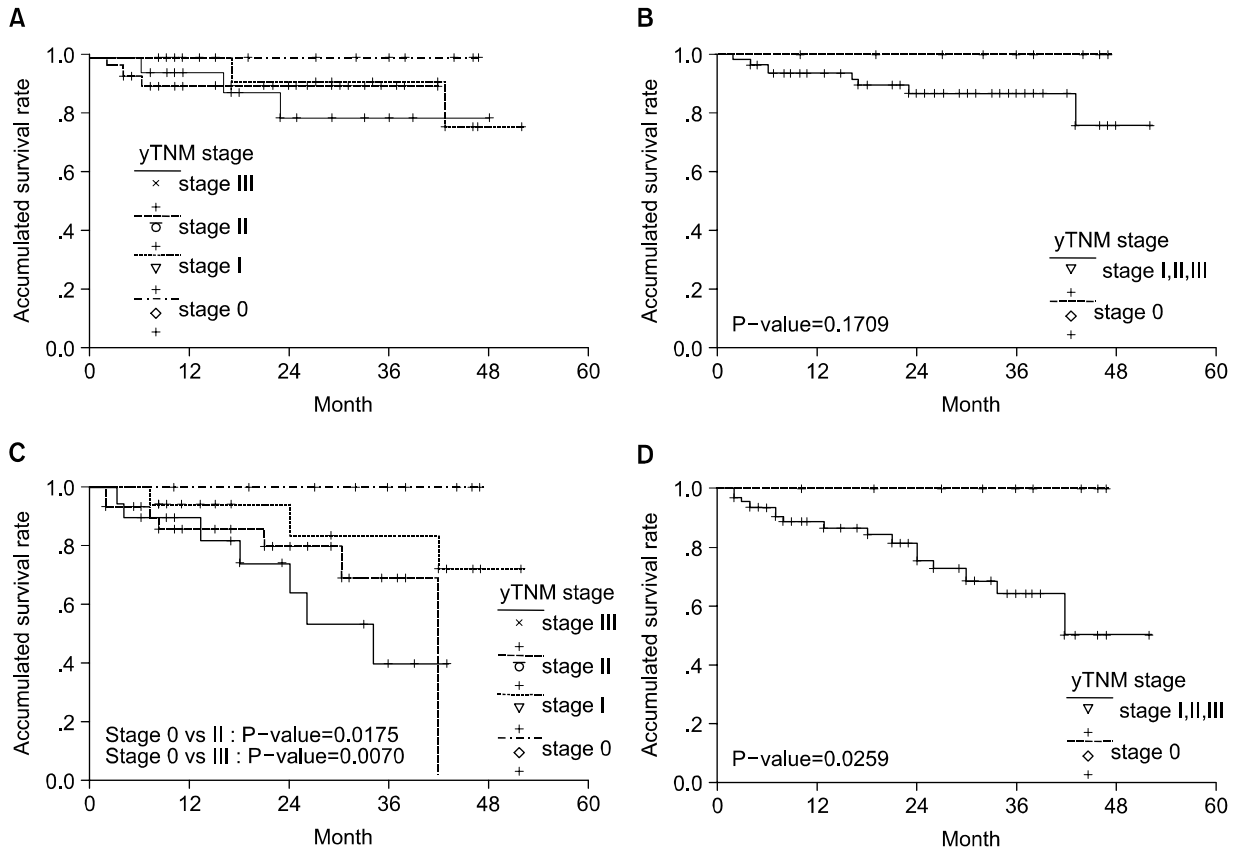


Fig. 2. Survival curve: Overall survival according to stage (A), Overall survival-stage 0 vs stage I, II, III (B), Disease free survival according to stage (C), Disease free survival-stage 0 vs stage I, II, III (D).

차이는 없었고 완전관해를 보인 군(y Stage 0)과 그렇지 않은 군(y Stage I, II, III)사이의 비교에 있어서도 차이가 없었다. 무병 생존율에서는 수술 후 병리조직학적 병기에 따른 차이에 있어서는 완전관해를 보인 군과 y Stage II 및 III와는 차이가 있었으나(P=0.0175, P=0.0073) 다른 병기들 사이의 비교에 있어서는 차이가 없었다. 완전관해를 보인 군(y Stage 0)과 그렇지 않은 군(y Stage I, II, III)사이의 비교에 있어서는 유의한 차이(P=0.026)를 보였다(Fig. 2).

고 찰

수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료는 원래의 조직학적 병기를 변화시킨다. 이 변화는 단기간의 보조 방사선치료 요법에서는 미약하지만 항암 화학약물요법과 결합된 고용량의 소분할, 다면(small-fraction, multiple port) 방사선 치료 후에는 효과가 현저하다.¹⁶ 또한 국소 진행성 직장암에서 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료는 병기 감소를 가져와 절제 불가능한 직장암을 절제할 수 있게 하고, 항문 보존 수술의 기회를 높이며 국소 재발률을 줄이는 것으로 알려져 있다.^{4,8} 이는 수술 후 병행 치료 방법보다 고용량의 항암제를 투여함에도 불구하고 독성이 적고, 또한 항암제 5-FU가 원격 전이에 효과를 보일뿐만 아니라 방사선민감제(radiation sensitizer)로 작용함으로써 국소 재발을 줄이고 5년 생존율을 높일 수 있다.^{9,12} 따라서 하부 국소 진행성 직장암에서 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료를 시행한 후 전 직장간막 절제술을 시행하는 것이 최선의 치료라 생각된다. 위와 같은 여러 가지 장점으로 국소 진행성 직장암에서 수술 전 항암 약물 방사선 요법이 5-FU를 주축으로 많이 시도되었다.^{13,14,17-20}

본 조사에서 근치적 절제수술 후 검체에 암세포가 남아 있지 않아 조직학적 완전 관해로 판단한 경우는 11명(14.1%)으로 다른 저자들의 9~27%와 유사한 결과를 보이고 있다.^{13,14,17-20} 본 조사의 종양의 장벽 침윤도에 대한 병기 감소를 보인 환자는 36명(46%)이었으며, 특히 치료 전 임상적 병기에서 림프절 전이가 의심되었던 환자는 39명(50%)이었으나 근치적 절제 수술 후 조직학적 병기에서는 19명(24.4%)만이 국소 림프절 전이가 확인되어 병기가 감소되었음을 보여주었다. 항암 화학약물 및 방사선 병행치료 후에 병이 진행된 경우는 6예(7.7%)이며, 문헌상 조사한 3~9%¹³⁻¹⁵와 유사한 결과이다.

종양의 병기 감소에 영향을 미치는 변수로 Janjan 등¹⁵은 종양의 임상적 병기 및 유동성, 종양에 의해 침범된 직장 둘레가 통계학적으로 의미가 있다고 보고하였으며, Berger 등²²은 암의 병기감소가 저분화암 또는 미분화암에 비하여 고분화암 또는 중간분화암에서 더욱 흔하게 나타난다고 하였다. 저자들의 경우, 병기감소를 보인 환자에서는 암종의 크기, 방사선 조사량, 임상 병기 등이 단변량 분석에서 영향을 미쳤으며, 나머지 인자들은 영향을 미치지 않았다. 조직학적 완전관해에 영향을 미치는 인자에 대한 저자들의 조사에서는 임상특징 즉 성별, 연령, 항문연에서의 거리, 암의 크기, 병기, 조직분화도, 방사선 치료 중 항암 화학약물 치료방법의 차이 등은 관계가 없는 것으로 나타났지만 방사선 조사량이 단변량 분석에서 영향을 미치는 인자로 나타났다. 하지만, 앞선 연구결과가 모두 상대적으로 대상 환자수가 적은 후향적 조사 이므로 병기 감소에 영향을 미치는 변수뿐만 아니라 항암 화학약물 및 방사선 병행치료 중에도 병기가 진행되는 경우의 문제점에 대해서는 향후 많은 환자들을 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

절제 불가능한 직장암에서 절제율을 높여주고, 복회음 절제술이 예상된 환자에서 항문 보존 수술을 받을 기회를 높여주어 환자의 삶의 질을 향상시키는 것은 국소 진행성 직장암 특히 하부 직장암 환자에서 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료를 시행하는 중요한 목적이다. 김 등¹³과 정 등¹⁴은 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료 후 각각 91%와 94.1%에서 근치적 절제술을 할 수 있었다고 보고하였는데, 본 연구에서는 모든 예에서 근치적 절제술을 시행할 수 있었다. Minsky 등⁹은 절제 가능하면서(T2 : 2, T3 : 28) 복회음 절제술이 예상되는 항문연 상방 3 cm에서 7 cm사이(중간값: 4 cm)의 하부 직장암 환자 30명을 대상으로 수술 전 방사선(5,040 cGy) 치료를 한 결과 83%에서 항문을 보존할 수 있었고, 다른 보고에서도 59~85%에서 항문보존수술이 가능하였다고 하였다.^{14,17-19} 저자들의 경우에서는 항문 괄약근 보존 수술을 총 78명의 환자 중 62명(79.5%)에서 시행하였는데, 항문연 상방 3 cm에서 7 cm 사이의 하부 직장암 환자는 59명으로 이중 55명(93%)에서 항문을 보존할 수 있었으며 항문연 상방 4 cm 이상에 암종이 존재하는 경우 모두 항문을 보존할 수 있었다.

본 조사에서는 총 78명의 환자 중 73명(93.6%)에서 복강경을 이용한 술식을 시행하였는데, 여러 보고에서 복강경하 전 직장간막 절제술이 충분히 시행가능하고

안전하며 종양학적으로도 개복하 전 직장간막 절제술에 비해 나쁘지 않다고 하였다.²²⁻²⁵ 저자들의 경우, 300에 이상의 복강경 대장암 수술을 경험한 책임저자에 의해 수술이 시행되었으며 복강경 수술의 특성상 좁은 골반강내를 확대하여 보여주는 등의 이점으로 복강경하 전 직장간막 절제술을 개복하 전 직장간막 절제술처럼 충분히 안전하게 시행할 수 있었다.

수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료로 인한 종양의 장벽 침윤도 및 국소 림프절 전이의 병기감소 효과는 수술 후 국소 재발률을 감소시키고, 생존율에도 영향을 미칠 것으로 기대된다. Chiari 등¹⁷은 수술 후 25개월 추적 관찰 동안 국소 재발률 5%, 5년 생존율 93%, Rich 등¹⁸은 27개월 추적 관찰 동안 국소 재발률 4%, 3년 생존율 83%, Grann 등²⁰은 22개월 추적 기간에 국소 재발률 0%, 3년 생존율 100%, 정 등¹⁴은 29개월 추적 기간에 국소 재발률 3.1%로 보고하였고, 김 등²¹은 5년 생존율 62%, 5년 국소무병생존율 89%로 보고하였다. 본 연구에서는 근치적 절제 수술 후 평균 추적 기간 25개월에 국소 재발률 5.1%, 생존율 100%이었다. 그러나 이들 국소 재발률 및 생존율의 결과는 김 등²¹을 제외하고는 모두 추적 관찰 기간이 5년 미만이므로, 신뢰할 수 있는 결과를 얻기 위해 향후 장기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

여러 문헌에서 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료 후 조직학적 완전 관해를 보인 환자에서는 국소 재발이 없었으며, 암 특이 사망률도 없었다고 보고하였고^{9,22,28} 생존율도 향상되었다고 하였다.^{21,29} 저자들의 경우에도 조직학적 완전 관해를 보인 환자 군에서는 국소 재발이 없어서, 조직학적 완전 관해가 국소 진행성 직장암 환자에 있어서 좋은 예후 인자라는 것을 암시하고 있다.

Berger 등³⁰이 발표한 후향적 연구에서는 병기가 감소된 환자의 국소 재발률 및 5년 생존율이 치료 반응이 없었던 환자들보다 유의하게 향상되었다고 하였고, Janjan 등¹⁵도 치료에 반응을 보인 환자들의 무병생존율이 향상됨을 보고하였다. 수술 전 방사선치료를 받은 환자에서의 국소 재발은 그렇지 않은 환자에 비하여 더 늦게 발생하는 경향이 있는 것으로 알려져 있다. Ahmad과 Nagle³¹은 국소재발 하는데 걸리는 기간의 중앙값이 34개월이었다고 보고하였다. 저자들의 경우, 국소 재발하는데 걸리는 기간의 중앙값이 29개월이었으며 수술 후 7개월 이전에는 재발이 없었으며 수술 후 42개월 후에도 재발하였다. 따라서 수술 전 고용량 방사선 치료를 받은 환자의 예후를 판단할 때는 그렇지

않은 경우보다 더욱 긴 기간의 추적검사가 필요하리라고 생각한다.

수술 전 단독 방사선치료 또는 항암 화학약물 및 방사선 병행치료를 시행한 환자에서 수술 후 조직학적 병기와 암 재발률과의 관계가 없다는 보고도 있으나,^{32,33} 이와는 다르게 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료 후에 병기감소가 있다고 할지라도 수술 후 조직학적 병기가 예후에 관계가 있다는 보고도 있다.^{10,17,22} 이런 서로 다른 보고는 아마도 방사선 치료의 용량과 분할투여정도,²² 또한 전신 항암약물요법을 시행 받은 환자의 비율^{10,22}과 방사선치료에 대한 반응을 정의하는 요건의 차이²²에 기인한다고 생각된다.

수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료 시 정맥 주사만으로 항암 화학약물 치료를 해왔는데 치료과정 중 부작용을 줄이고 환자의 삶의 질을 높일 목적으로 5-Fluorouracil 좌약을 사용하여 정맥 주사한 경우보다 효과적이며 독작용도 적었다고 보고하였고,^{34,35} 경구용 항암제가 환자의 입장에서 치료받기 용의하고 정맥주사보다 방사선 조사시 항암제의 혈중치를 지속적으로 유지할 수 있다고 보고하였다.^{36,37} 5-FU 정맥치료 군과 경구용 Doxifluridine 치료군을 전향적으로 비교하여 종양의 반응효과 및 종양학적인 예후에서도 차이가 없다는 보고도 있다.³⁸ 본 조사에서도 2회의 5-FU 정맥치료 군과 1회의 5-FU 정맥치료 후 경구용 Doxifluridine 치료군 사이에서의 종양의 반응효과 및 종양학적 예후에서 차이점을 발견할 수 없었다. 따라서 수술 전 방사선 치료시 경구용 항암제 병용치료를 환자의 편의에 따라 선택적으로 사용할 수 있지 않을까 생각한다. 하지만 이에 대한 결론을 내리기 위해서는 더욱 더 많은 예에 대한 전향적인 연구 및 장기간의 추적 관찰이 필요할 것이다.

결 론

국소 진행성 직장암에서 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료는 조직학적 완전 관해를 포함한 높은 병기감소율을 나타내었고, 높은 절제율과 항문 괄약근 보존율을 보였으며, 짧은 추적기간이었지만 낮은 국소 재발률을 나타내었다. 단변량 분석에서 병기 감소에 영향을 주는 요인으로는 암종의 크기, 수술 전 임상 병기, 방사선 조사량 등이 있었으며, 완전관해에는 방사선 조사량이 영향을 주는 요인이었고, 재발에 있어서는 연령이 그 요인으로 나타났다. 완전 관해를 포함한 병기감소에 영향을 미치는 인자를 항암 화학약

물 및 방사선 병행치료를 하기 전에 파악하여 대상 환자를 선택할 수 있다면 이는 환자 치료에 있어 매우 도움이 되리라 생각된다. 따라서 이에 대한 임상적, 병리학적인 인자뿐만 아니라 분자생물학적인 인자에 대해서도 지속적인 연구가 필요할 것이다. 또한 국소 재발률과 생존율에 미치는 효과를 알기 위해서는 더욱 더 많은 예에 대한 관찰과 장기적인 추적 관찰이 요망되며, 가능하면 전향적 다기관연구가 진행될 수 있으면 하는 바람이다.

REFERENCES

- McLean CM, Duncan W. Rectal cancer: a review of randomized trials of adjuvant radiotherapy. *Clin Oncol* 1995;7:349-58.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
- Enker WE. Total mesorectal excision-The new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann med* 1997;29:127-33.
- Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:169-75.
- 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.
- Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, Dravet F, Saint Aubert B, Pradel J, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation. Functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995;221:67-73.
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:553-9.
- Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1027-38.
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:289-95.
- Kaminsky-Forreth MC, Conroy T, Luporsi E, Peiffert D, Lapeyre M, Boissel P, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:935-41.
- Chan AK, Wong AO, Langevin J, Jenken D, Heine J, Buie D, et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:843-56.
- Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, 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.
- 김남규, 손승국, 민진식, 성진실, 노재경. 국소 진행된 직장암의 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행 치료 결과. *대한대장항문학회지* 2000;16:93-8.
- 정지은, 김갑태, 정을삼. 국소 진행성 직장암에서 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행치료의 효과 및 수술 후 이환율에 미치는 영향. *대한대장항문학회지* 2001;6:324-32.
- Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R, Khoo VS, Cleary K, Dubrow R, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999;51:153-60.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Weiland HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
- Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clary BM, Hathorn J, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:778-87.
- Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1025-9.
- 유창식, 김종훈, 이제환, 김태원, 장흥문, 남궁환 등. 진행성 하부 직장암 환자에게 시술된 수술 전 방사선 화학요법의 효과. *대한대장항문학회지* 2004;20:46-51.
- Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillen JG, Paty PB, et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose Leucovorin and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:515-22.
- 김준상, 김재성, 장지영, 윤완희, 송규상, 인혜경 등. 국소진행된 직장암에서 수술 전 동시화학요법과 방사선 치료 성적. *대한암학회지* 2000;32:933-42.
- Berger C, de Muret A, Garaud P, Chapet S, Boulier P, Reynaud-Bougroux A, et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1997;37:619-27.
- Zhou Z, Li L, Shu Y, Yu Y, Cheng Z, Lei W, et al. Laparoscopic total mesorectal excision for low or ultralow anterior resection of rectal cancer with anal sphincter preservation. *Zhonghua wai ke za zhi* 2002;40:899-901.
- Morino M, Parini U, Giraudo G, Salval M, Brachet Contul R, Garrone C. Laparoscopic total mesorectal excision: a con-

- secutive series of 100 patients. *Ann Surg* 2003;237:335-42.
25. Weiser MR, Milsom JW. Laparoscopic total mesorectal excision with autonomic nerve preservation. *Semin Surg Oncol* 2000;19:396-403.
 26. Tsang WW, Chung CC, Li MK. Prospective evaluation of laparoscopic total mesorectal excision with colonic J-pouch reconstruction for mid and low rectal cancers. *Br J Surg* 2003;90:867-71.
 27. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, Manton G, Pelissier EP, Mercier M, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:323-7.
 28. Rotman M, Aziz H. Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. *Cancer* 1990;65(3 suppl.):823-35.
 29. Ahmad NR, Nagle DA, Tophan A. Pathologic complete response predicts long-term survival following preoperative radiation therapy for rectal cancer[abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:284.
 30. Berger C, de Muret A, Garaud P, Chapet S, Boulier P, Reynaud-Bougnoux A, 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;37:619-27.
 31. Ahmad NR, Nagle D. Long-term results of preoperative radiation therapy alone for stage T3 and T4 rectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:1445-8.
 32. Kodner IJ, Shemesh EI, Fry RD, Walz BJ, Myerson R, Fleishman JW, et al. Preoperative irradiation for rectal cancer. Improved local control and long-term survival. *Ann Surg* 1989;209:194-9.
 33. Garcia-Aguilar J, Hernandez 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 patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:298-304.
 34. Pokorny RM, Wrightson WR, Lewis RK, Paris KJ, Hofmeister A, LaRocca R, et al. Suppository administration of chemotherapeutic drugs with concomitant radiation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1414-20.
 35. Takahashi T, Mizusawa H, Kato T, Yamaguchi T. Preoperative irradiation and 5 fluorouracil suppository for carcinoma of the rectum. *Am J Surg* 1988;156:58-62.
 36. Bajetta E, Colleoni M, Rosso R, Sobrero A, Amadori D, Comella G, et al. Prospective randomized trial comparing fluorouracil versus doxifluridine for the treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:1658-63.
 37. Bajetta E, Colleoni M, Bartolomeo MD, Buzzoni R, Bozzetti F, Doci R, et al. Doxifluridine and leucovorin: An oral treatment combination in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2613-9.
 38. 김남규, 박재균, 윤성현, 노재경, 성진실, 민진식. 국소 진행된 직장암의 수술 전 방사선 조사 시 5 Fluorouracil 경정맥 주사와 경구용 Doxifluridine 복용의 전향적 비교 연구. *대한대장항문학회지* 2000;16:469-73.