

## 대장 직장암의 근치적 절제술 후 재발양상과 생존율에 영향을 미치는 예후인자 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>국민건강보험관리공단 일산병원 외과

김남규 · 박재균 · 이강영 · 윤성현<sup>1</sup> · 손승국 · 민진식

### Prognostic Factors Influencing the Recurrence Pattern and Survival Rates in Curatively Resected Colorectal Cancer

Nam Kyu Kim, M.D., Jea Kun Park, M.D., Kang Young Lee, M.D., Seong Hyeon Yun, M.D.<sup>1</sup>, Seung Kook Sohn, M.D. and Jin Sik Min, M.D.

**Purpose:** The treatment of colorectal cancer depends primarily upon the stage, and whether or not the regimen of adjuvant therapy can also be decided through this staging. In fact, the clinicopathologic prognostic factors are well known. In addition to these prognostic factors, the importance of molecular biological prognostic factors has also come to light.

**Methods:** This study was devised to analyze the recurrence pattern and the survival rate and correlate them with the prognostic factors in a group of surgically treated colorectal cancer patients, who were recruited from 1989 to 1998 at the Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine. The survival curves were analyzed according to the Kaplan-Meier method, and the Cox regression hazard model was used to analyze the prognostic factors influencing the survival rates.

**Results:** A total of 1973 patients were recruited, and among them 1848 (93.7%) had undergone a resection with 1643 (89.1%) having a curative resection. The overall follow-up time after surgery was 60.5±35.4 months and 1945 (98.6%) patients were confirmed to have either survived or died. The overall recurrence rate was 386/1643 (23.5%). Of these, the local recurrence rate was 86/386 (22.2%), the systemic recurrence rate was 236/386 (61.1%), and both local and systemic recurrence rates were 50/386 (12.9%). The overall 5 year survival rate was 61.5%, and according to the TNM stage, the survival rate was 84.3% for stage 1, 79.2% for

stage 2, 61.5% for stage 3, and 31.5% for stage 4. Multivariate analysis indicated that the TNM stage, the number of lymph nodes involved, the gross appearance of the tumor, the positive lateral margin, vascular invasion, the preoperative CEA level (higher than 5ng/ml), and rectal cancer were significant prognostic factors for the 5 year survival rate.

**Conclusion:** Patient with ulceroinfiltrative, poorly differentiated, rectal cancer and the positive lateral resection margin, vascular invasion etc. had a poor survival rate after a curative resection for colorectal cancer. In addition to these clinicopathologic prognostic factors, an investigation into the molecular biological prognostic factors is also needed. (J Korean Surg Soc 2002;62:421-429)

**Key Words:** Colorectal cancer, Survival rates, Prognostic factors

**중심 단어:** 대장 직장암, 생존율, 예후인자

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, <sup>1</sup>Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Seoul, Korea

### 서 론

대장 직장암은 미국을 비롯한 서구에서 폐암 다음으로 발생률이 높은 암으로 미국에서는 1년에 152,000명이 발생하고 57,000명의 환자가 사망하는 것으로 알려져 있다.<sup>(1)</sup> 국내에서 4번째로 높은 발병률을 보이며, 생활의 질이 높아감에 따라 그 빈도가 점차 증가 추세에 있다. 중앙암등록자료와 사망원인 통계연보(2000년)에 의하면 대장 직장암의 발병률이 남자의 경우 1986년 5.0%에서 1997년에는 8.8%로 증가하였으며, 여자의 경우에도 1986년 5.0%에서 1997년 8.7%로 증가하였다. 또한 암사망률에 있어서도 1986년의 10만명당 2.8명에서 1997년에는 6.9명으로 증가하였다. 대장 직장암의 치료는 경항문 국소 절제에서부터 전이된 암의 병합절제까지, 병기에 따라서 수술적 치료가 달라지며 수술 전후의 보조 항암 약물치료와 방사선치료 등, 다병합

책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134  
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-361-5562, Fax: 02-313-8289

접수일 : 2002년 3월 18일, 게재승인일 : 2002년 4월 15일  
이 논문은 BK 21 의과학사업단의 연구비로 연구하였음.

치료의 여부를 결정하게 된다.(2-6) 대장 직장암 치료 후의 생존율에 영향을 주는 예후인자는, 듀크스씨 병기, 수술 전 혈청 CEA (carcinoembryonic antigen) 수치, 종양의 위치, 종양의 크기, 림프절전이 유무, 혈관침윤 유무, 측방절제연의 침윤유무, 세포의 분화도, 육안적 형태, 장벽침윤의 정도 등으로 알려져 있으며,(7-14) 최근에는 TNM 병기 외 분자생물학적 예후인자의 중요성이 대두되고 있다.(15-19) 단일기관에서 많은 수의 환자를 대상으로 대장 직장암의 근치적 수술 후 병기별 생존율에 대한 분석은 매우 중요하며, 아울러 생존에 영향을 미치는 예후인자에 대한 분석을 통하여 치료 후 결과를 예측하는 것은 중요한 일이다. 이에 저자는 1989년부터 1998년까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 대장 직장암으로 수술을 받은 환자를 대상으로 생존율을 분석하고 이에 영향을 미치는 예후인자를 분석하고자 하였다.

## 방 법

### 1) 재료

1989년 1월 1일부터 1998년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 외과학교실(이하 본원)에서 대장 직장암으로 진단을 받고 수술을 받은 환자를 대상으로 임상 및 병리학적 특징, 재발과 생존율을 분석하였다. 연구기간 중 수술 받은 총 환자는 1,973명이었으며 1989년부터 2001년 11월 15일까지 생존유무의 확인이 가능했던 환자 수는 1,945명(98.6%)이었다.

### 2) 진단 및 수술 전 병기설정

대장 직장암의 진단은 대장바륨조영술 및 대장내시경을 이용하여 종양의 위치를 확인한 후 조직의 생검을 이용하여 조직학적으로 선암을 진단하였다. 수술 전 병기는 복부 전산화 단층촬영을 이용하여 대장암 병소의 장간막 침윤, 주위장기로의 침범 및 주위 림프절 전이의 유무를 조사하였다. 직장암의 경우에는 경직장 초음파 검사 및 복부 골반 자기공명영상을 이용하여 병소의 직장간막 침윤, 방광, 자궁, 질 등의 주위장기로의 침범 및 주위 림프절 전이와 골반 폐쇄관 림프절 전이를 조사하였고, 시상절개와 관상절개의 영상을 이용하여 항문거근의 침범유무를 조사하였다. 원격전이 유무는 상기 영상 진단법으로 간, 복막 등의 전이 유무를 조사하였으며, 흉부 X-ray를 이용하여 폐전이의 유무를 검사하였으며 전이가 의심되는 병소가 발견되었을 때는 흉부 전산화 단층촬영을 시행하였다. 병기가 진행된 환자의 경우에는 전신 뼈 동위원소 촬영을 시행하여 뼈의 원격전이 유무를 조사하였다.

### 3) 수술 방법

수술방법은 원발암과 주위 림프절 절제를 시행하는 근치

적인 절제를 원칙으로 하였다. 횡행대장암의 경우에는 병소가 간 만곡부에 치우친 경우에는 우측대장절제술, 비장 만곡부는 좌측대장절제술을 시행하였고, 병소가 중앙에 있을 때는 횡행대장절제술을 시행하였다. 상부나 중부 직장암의 경우에는 전 직장간막절제술과 골반 자율신경보존을 포함한 저위전방절제술을 시행하였으며, 원위부 직장암의 경우 복회음부절제술을 시행하였다. 수술 전 영상진단에서 골반의 폐쇄관 림프절 전이, 복부 대동맥림프절 전이가 의심되는 환자는 광범위한 복부 골반 림프절 광청술을 시행하였다. 간에 원격전이가 동반된 환자는 원발암과 더불어 병합절제를 시행하는 것을 원칙으로 하였고, 절제가 불가능한 양엽으로의 전이 혹은 다발성 전이는 고주파 열치료(radiofrequency ablation), 항암치료를 위한 간동맥 삼관 등의 술식을 시행하였다.

### 4) 수술 후 보조치료

근치적 절제술 후 병리학적 진단이 TNM 병기 2기 이상의 환자에서 보조 항암치료를 시행하였다. 대장암의 환자는 경정맥 5 Fluorouracil과 Leucovorin을 사용한 항암약물치료를, 직장암의 환자는 경정맥 5 Fluorouracil, Leucovorin 외에 방사선 치료를 병행하였다. 방사선 치료는 2차 항암약물 치료의 종료 후 6주간 4,500 cGy를 종양부위에 조사하며, 900 cGy를 골반강내에 조사하였다.

### 5) 추적 검사

수술 후 추적검사는 수술 후 7일째에 혈청 CEA 검사를 시행하여 수술 전 혈청 CEA 수치와 비교하여 감소 혹은 증가치의 차이를 비교하여 정상수치(<5 ng/ml)의 유지 유무를 확인하였고, 퇴원 후 외래에서 1개월 후에 검사를 시행하고 3개월마다 한번씩 검사를 시행하였다. 수술 후 6개월마다 복부 전산화 단층촬영을 시행하고, 추적검사 중 혈청 CEA 수치의 증가 혹은 이학적 검사상 재발이 의심될 때는 기간에 관계없이 촬영을 시행하여 재발유무와 간전이 등을 조사하였다. 또한 수술 후 1년마다 대장내시경 검사를 시행하여 대장 바륨조영술 등으로 재발이 의심되는 경우에는 조직의 생검으로 조직학적인 진단을 시행하였다.

### 6) 환자의 추적 및 통계

환자의 추적은 연세대학교 의과대학 외과학교실의 대장 및 직장암 환자 데이터 베이스를 사용하여 시행하였다. 데이터 베이스는 수술 후 환자의 인적사항, 수술 전 정보(과거력, 가족력, 수술 전 병발질환, 병변의 부위, 수술 전 병기 등), 수술에 대한 정보(수술명, 병변의 합병상태, 원격전이 유무, 수술의 근치도 여부, 직장암에서 자율신경 보존술과 전 직장간막 절제술 유무 등), 병리검사 결과, 수술 후 보조 치료 유무 등을 기록하고, 수술 후 추적검사는 퇴원 후 외래에서 시행하였다. 환자의 재발과 생존유무는 외래 의무기

록을 중심으로 추적하였고 경찰청과 통계청의 자료로 생존율의 추적을 보완하였다. 외래 의무기록의 추적은 6개월 간격으로 시행하였으며, 전담 의무기록사가 전화통화와 서신으로 1년 이상 외래추적검사가 중지된 환자들을 추적하였다.

통계학적 분석은 SPSS (Version 10.0 for Windows, Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 생존율은 Kaplan-Meier법으로 생존곡선을 구하고, 그 생존곡선을 Log rank test로 검정하였다. 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 예후인자들의 분석은 Cox regression hazard model을 사용하였으며, 그 외의 통계분석은 Chisquare test를 이용하였다. P<0.05의 범위를 유의하다고 판정하였다.

**결 과**

**1) 임상적 특징**

1989년 1월부터 1998년 12월까지 본원에서 총 1,973명의 환자가 대장 및 직장암으로 수술을 받았으며, 그중 1,848명(93.7%)이 원발암의 절제를 시행하였고, 125명(6.3%)은 절

제를 시행하지 않고 우회술이나 장루조성술 등을 시행하였다. 절제술을 시행한 1,848명의 환자 중 1,643명(89.1%)이 육안적으로 보이는 병소의 근치적 절제술을 시행하였고, 205명(10.9%)의 환자에서 고식적 절제술을 시행하였다. 총 추적기간은 60.5±35.4개월이었으며, 1,945명(98.6%)의 환자에서 생존 혹은 사망유무를 확인할 수 있었다(Table 1). 전체 1,973명의 환자 중 남녀의 비는 각각 1,134명(57.5%) : 839명(42.5%)이었으며, 평균연령은 57.3±12.4이었다. 연령 분포는 50대 및 60대가 전체환자 중 1,161명(58.9%)으로 가장 많았고, 40대 미만의 환자는 209명(10.6%)이었으며, 70대 이상의 고령자는 320명(16.3%)이었다(Fig. 1).

병변의 위치는 직장 862예(52.5%), S자 결장 309예(18.8%), 상행결장 305예(18.6%), 횡행결장 85예(5.2%), 하행결장 82예(4.9%)의 순으로 직장이 가장 많았다(Table 2). 전체 1,643

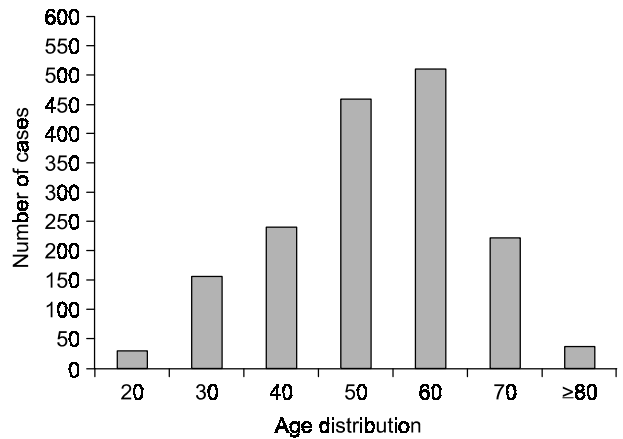


Fig. 1. Overall age distribution.

Table 1. Patient characteristics (N=1973)

	No. (%)
Sex	
Male	1134 (57.5)
Female	839 (42.5)
Age (year)	57.3±12.4
Resectability	
Yes	1848 (93.7)
Curative resection	1643 (89.1)
Palliative resection	205 (10.9)
No	125 (6.3)
Preoperative CEA (ng/ml)	27.5±189.4
Op. mortality*	9 (0.5)
F/U period (months)†	60.5±35.4
F/U rate (overall)‡	1945 (98.6)

\*Operative mortality; † Overall follow up period in months; ‡ Overall follow up rate.

Table 2. Tumor location (N=1643)

Location	No. (%)
Rectum	862 (52.5)
Sigmoid	309 (18.8)
Ascending	305 (18.6)
Transverse	85 (5.2)
Descending	82 (4.9)

Table 3. Type of operative procedure (N=1643)

Op. name*	No. (%)
LAR†	422 (25.7)
APR‡	374 (22.8)
Right hemicolectomy	353 (21.5)
AR§	266 (16.2)
Left hemicolectomy	70 (4.3)
Hartmann	68 (4.1)
Transanal excision	25 (1.5)
Total colectomy	20 (1.2)
CAA¶	16 (0.9)
Transverse colectomy	14 (0.9)
Pelvic exenteration	6 (0.4)
Others	9 (0.5)

\*Name of operation; † Low anterior resection; ‡ Abdomino-perineal resection; § Anterior resection; ¶ Colo-anal anastomosis.

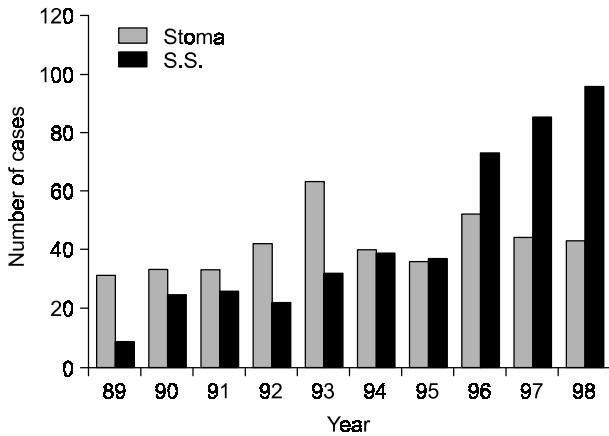


Fig. 2. Changing pattern of type of operation for rectal cancer. Stoma: Abdominoperineal resection or Hartmann's procedure, S.S.: Sphincter Saving procedure.

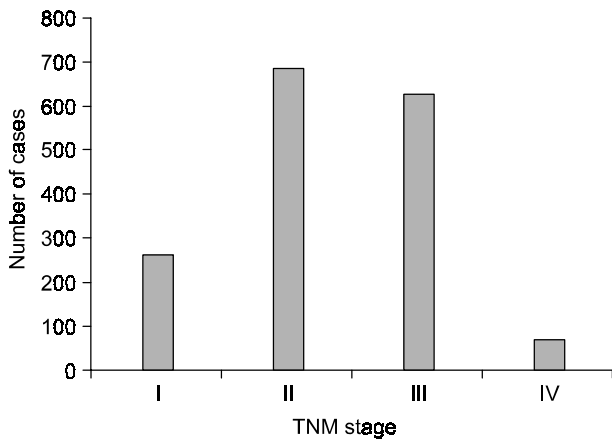


Fig. 3. Distribution according to TNM stage.

예의 근치적 절제술을 시행한 환자들 중 저위전방절제술이 422예(25.7%)로 가장 많았으며, 복회음부 절제술 374예(22.8%), 우측결장 절제술 353예(21.5%), 전방절제술 266예(16.2%), 좌측결장 절제술 70예(4.3%), 하트만씨 술식이 68예(4.1%) 등이었다(Table 3). 특히 직장암의 수술식에서 1996년 이전에는 복회음부 절제술과 하트만씨 술식 등 장루의 형성을 요하는 수술방법이 주로 행하여졌으나, 1996년도부터는 저위전방절제술 등 항문 괄약근 보존술식이 주로 시행되었다(Fig. 2).

2) 병리학적 특징

TNM 병기에 따른 환자의 분포는 1기 263 (16.0%), 2기 685 (41.7%), 3기 626 (38.1%), 4기 69 (4.2%)이었다(Fig. 3). 세포의 분화도는 중등도 분화(moderate differentiated)가 1,095예(66.6%)로 가장 많았고, 고분화(well differentiated) 281예(17.1%), 점액성(mucinous) 122예(7.4%), 미분화(poorly

Table 4. Pattern of recurrence (N=386)

Recurrence	No. (%)
Local	86/386 (22.2)
Systemic	236/386 (61.1)
Local & Systemic	50/386 (12.9)
Unknown	14/386 (3.6)

Overall recurrence rate: 386/1643 (23.5%). Mean time to recurrence after resection: 23.8±21.1 (Range: 6~124.5).

Table 5. Sites of local recurrence (N=86)

Location	Colon*	Rectum*
	No. (%)	No. (%)
Anastomotic	10 (11.7)	17 (19.7)
Pelvic	1 (1.1)	27 (31.5)
Perineal	0	5 (5.8)
Vaginal	0	2 (2.3)
Bladder	1 (1.1)	1 (1.1)
Peristomal	0	1 (1.1)
Others	13 (15.2)	8 (9.4)

\*Total local recurrence rate for colon 24/781 (3.1%) and rectum 62/862 (7.2%) (P=0.001).

differentiated) 89예(5.4%)의 순이었다. 수술 후 사망률은 9예(0.5%)이었으며, 폐혈증이 4예(44.4%)로 가장 많았으며, 심근경색과 급성 신부전증이 각각 2예(22.2%)를 차지하였다.

3) 재발양상의 분석

근치적 절제술을 시행한 1643명의 환자 중 386명(23.5%)의 환자에서 재발하였으며, 전체재발 중 국소재발이 86/386예(22.2%), 전신재발 236/386예(61.1%), 국소 및 전신재발이 50/386예(12.9%)이었으며, 14/386예(3.6%)에서 재발위치의 파악이 불가능하였다(Table 4). 원발암의 수술 후 재발까지의 평균 기간은 23.8±21.1개월이었다. 대장 직장암의 절제 후 발생한 국소 재발률은 직장 62/862예(7.2%), 대장 24/781예(3.1%)이었고(P=0.001), 그중 직장암의 절제술 후 재발은 골반강내 재발이 27예(31.5%)로 가장 많았고, 문합부 재발 17예(19.7%), 회음부 재발 5예(5.8%)의 순이었고, 대장암에서는 문합부 재발이 10예(11.7%)로 가장 많았다(Table 5). 원발암의 절제 후 발생한 전신 재발률은 직장 154/862예(17.9%), 대장 82/781예(10.5%)이었고(P=0.001), 그중 직장암이 간 55예(23.3%), 폐 44예(18.6%), 복막 24예(10.2%)의 순으로 재발하였고, 대장암은 간 38예(16.1%), 복막 23예(9.7%), 폐 9예

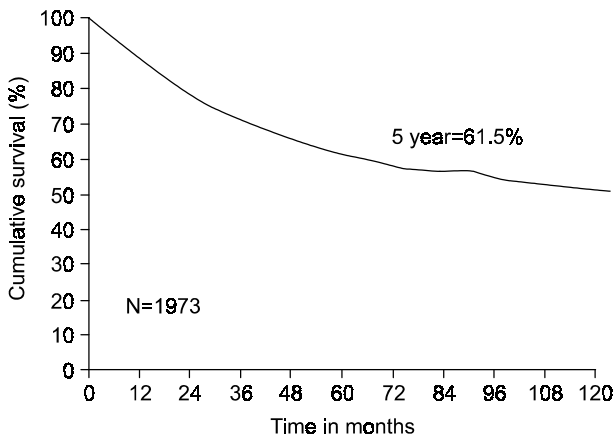
**Table 6.** Sites of systemic recurrence (N=236)

Location	Colon*	Rectum*
	No. (%)	No. (%)
Liver	38 (16.1)	55 (23.3)
Lung	9 (3.8)	44 (18.6)
Bone	3 (1.3)	10 (4.2)
Brain	2 (0.8)	5 (2.1)
Carcinomatosis	23 (9.7)	24 (10.2)
LN <sup>†</sup>	2 (0.8)	4 (1.6)
Others	5 (2.1)	12 (5.1)

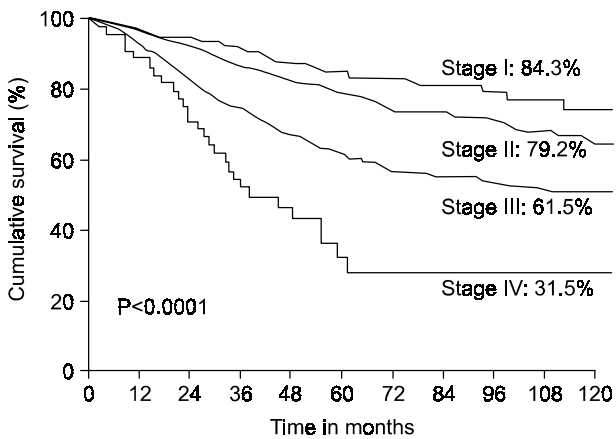
\*Total systemic recurrence rate for colon 82/781 (10.5%) and rectum 154/862 (17.9%) (P=0.001); <sup>†</sup> Cervical lymph node, paraaortic lymph node and inguinal lymph node.

**Table 7.** Univariate analysis of prognostic factors for 5 year survival (I)

Factors	No.	5 year (%)	P
Sex			0.6
Male	946	72.0	
Female	683	71.4	
Age			0.055
< 40	181	77.4	
≥ 40	1448	70.9	
Tumor site			<0.0001
Colon	768	78.8	
Rectum	85	65.2	
Preoperative serum CEA			<0.0001
≤ 5 ng/ml	991	76.5	
> 5 ng/ml	539	63.8	
Vascular invasion			<0.0001
(-)	1546	72.9	
(+)	83	47.6	
Lateral resection margin			<0.0001
(-)	1564	72.8	
(+)	65	44.8	
Tumor size			0.62
≤ 5 cm	580	69.8	
> 5 cm	891	70.9	



**Fig. 4.** Overall 5 year survival rate.



**Fig. 5.** Cumulative survival curve for 5 year according to TNM stage.

(3.8%)의 순으로 재발하였다(Table 6).

**4) 생존율과 예후인자**

전체 환자의 5년 생존율은 61.5%이었으며(Fig. 4), TNM 병기에 따른 5년 생존율은 각각 1기 84.3%, 2기 79.2%, 3기 61.5%, 4기 31.5%이었다(Fig. 5). 5년 생존율에 영향을 미치는 인자를 분석하였을 때 종양의 위치(P<0.0001), 수술 전 혈청 CEA > 5 ng/ml (P<0.0001), 혈관침윤의 유무(P<0.0001), 측방 절제연 침범의 유무(P<0.0001), 종양의 육안 형태(P<0.0001), 장벽침윤의 깊이(P<0.0001), 림프절 전이의 유무(P<0.0001), 암세포 분화도(P=0.001)와 TNM 병기(P<0.0001)에 따라서 생존율에 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타났다(Table 7, 8). 위의 인자를 다변량 분석하였을 때 종양의 위치(P<0.001), 수술 전 혈청 CEA 수치(P<0.001), 혈관침윤의 유무(P=0.006), 측방 절제연 침범의 유무(P=0.031), 림프절 전이의 유무(P=0.002), 종양의 육안형태(P=0.006)와 TNM 병기(P<0.001)가 생존율에 영향을 주는 독립적인 변수로 분석되었다(Table 9).

**Table 8.** Univariate analysis of prognostic factors for 5 year survival (II)

Factors	No.	5 year (%)	P
Gross tumor characteristics			<0.0001
Polypoid	49	81.2	
Ulcerative	999	68.3	
Fungating	445	81.0	
Annular constrictive	60	55.8	
Depth of invasion			<0.0001
T1	65	90.8	
T2	250	79.6	
T3	1249	70.1	
T4	48	58.6	
Lymph node invasion			<0.0001
N0	974	79.4	
N1	406	65.6	
N2	238	50.7	
Cell differentiation			0.001
Well	278	78.6	
Moderate	1088	71.7	
Poor	88	61.1	
Mucinous	122	66.1	
TNM stage			<0.0001
I	259	84.3	
II	683	79.2	
III	624	61.5	
IV	44	31.5	

**Table 9.** Multivariate analysis of prognostic factors for 5 year survival

	RR	CI (95%)	P
Tumor location	1.625	(1.322 ~ 1.997)	<0.001
CEA*	1.504	(1.238 ~ 1.826)	<0.001
VI	1.636	(1.149 ~ 2.329)	0.006
LM <sup>†</sup>	1.554	(1.040 ~ 2.323)	0.031
N stage	1.058	(0.540 ~ 2.072)	0.002
Gross tumor <sup>‡</sup>	2.813	(1.062 ~ 7.447)	0.006
TNM	4.417	(2.220 ~ 8.789)	<0.001

\*Preoperative serum CEA level; <sup>†</sup> Lateral margin positive; <sup>‡</sup> Gross tumor characteristics. VI = Vascular invasion.

**고 찰**

대장 및 직장암은 미국을 비롯한 서구에서 발생률이 높은 암으로 50세 이상의 장년층에서 발생비율이 가장 높은 것으로 알려져 있다.(6,7-20) 국내 문헌의 보고에서도 46세에서 65세까지의 연령층이 가장 높은 비율을 차지하였는데 (8) 본 연구에서도 50대 및 60대의 환자가 전체 환자 중 58.9%로 가장 높은 비율을 차지했으며, 70대 이상의 고령자와 40대 미만의 연령층도 각 16.3%와 10.6%를 차지하였다. 전체 환자의 평균 연령은 57세이었다. 남녀의 비는 각각 57.5%와 42.5%로 국내 외의 보고와 큰 차이가 없었다. 본 연구에서 분석된 원발암의 절제율과 근치적 절제율은 각각 (93.7%)와 (89.1%)로 다른 기관과 비교하여 큰 차이가 없었다.(8) 원발암의 발생부위는 직장암이 52.5%로 가장 많은 비율을 차지했는데 위의 결과는 서구에서 발표되는 발생부위의 빈도와는 차이를 보이고 있으나, 국내와 일본의 보고와는 차이를 보이지 않았다.(8,20-23) 종양의 위치에 따른 수술방법은 저위 전방절제술(25.7%)이 가장 많은 빈도를 보였고, 복회음부절제술(22.8%)과 우측대장절제술(21.5%)이 다음으로 많은 빈도를 차지했다. 직장암의 수술에서 1995년까지는 복회음부절제술과 하트만췌술식 등 환자에게 장루 형성술을 시행하는 빈도가 높았으나, 1996년부터 저위 전방절제술 등 항문 괄약근 보존술식의 빈도가 증가되었다. 이는 경직장초음파, 골반 자기공명영상 등의 수술 전 병기결정방법의 발달과 수술기법 및 자동 단단문합기 등의 수술기구의 발전, 적극적인 항암 방사선 다병합치료법의 발전 등의 결과 때문으로 생각한다.(3,5,24-26) 생존율의 분석에서 전체 대장 직장암 환자의 5년 생존율은 61.5%로 국내외의 다른 기관과 차이가 없었다.(8,20) 본 연구에서 남녀의 차이와 연령에 따른 생존율의 차이는 없었다. 성별과 연령에 따른 예후의 분석은 저자마다 다른 결과를 보고하고 있으나, 여러 저자들이 생존율에 영향을 미치지 않는 것을 밝힌 바 있다.(8,21) 본 연구의 전체 재발률은 23.5%이었으며 수술 후 재발까지의 평균기간은 23.8개월로 6개월째의 조기 재발과 10년 이상 지나서 재발하는 경우도 관찰되었다. 이는 다른 저자들의 보고와 큰 차이가 나지 않는 결과인데, Merchant 등(27)은 T3N0의 직장암 환자에서 전체 22%의 재발률을 보고하였고, Staib 등(28)은 1054명을 대상으로 한 연구에서 33.2%의 재발률을 보고하였다. 본원에서는 NIH Consensus Conference(22)에 의거하여 TNM 병기 2기 이상의 직장암 환자에게 근치수술 후 항암약물과 방사선 병합치료를 시행하고 있는데 국소재발률이 7.2%로써 전직장간막절제술을 시행하는 Heald 등과 Enker 등의 다른 기관의 발표와 비교하여 차이가 없었다.(5,29) 직장암의 생존율은 다변량분석에서도 예후가 좋지 않은 것으로 분석되었는데, 직장암의 해부학적 특징상 좁은 골반강 내에서 수

술을 시행하기 때문에 술식이 대장암보다 어려우며, 이러한 이유로 국소재발률이 대장암에 비해서 높고, 측방 절제연의 암세포 침윤이 주로 직장암에서 발생하는 것으로 생각되었다. Wolmark 등(10)은 1021명을 대상으로 한 Dukes' stage B와 C의 대장 및 직장암 환자 중 장폐색이 동반된 경우에 치료의 실패율이 높다고 하였으며, S자 결장암과 직장암의 환자가 가장 예후가 나쁘다는 결론을 내렸고, Jatzko 등(6)은 직장암의 수술 후 국소재발의 예후인자로써 종양의 장벽침윤 정도, 주위 림프절 전이유무와 항암 방사선치료의 유무를 보고하였다. 생존율에 관계하는 예후인자의 분석은 TNM 병기, 림프절 전이의 정도, 종양의 육안형태, 측방 절제연의 침윤, 혈관침윤, 수술 전 혈청 CEA 5 ng/ml 이상과 직장암이 생존율에 영향을 미치는 독립적인 인자로 밝혀졌다. 종양의 장벽침윤의 정도는 다변량 분석에서 의의가 없는 것으로 나타났으나, 이는 TNM 병기와 같이 장벽의 침윤과 밀접한 관계가 있는 강력한 인자가 통계에 함께 포함되었기 때문인 것으로 생각되었다. 지금까지 알려진 예후인자로는 환자의 나이, 성별, 암의 위치, 장폐색의 동반 유무, 듀크스씨 병기(Dukes' stage), 혈청 CEA, 암의 장벽침윤 정도, 림프절 전이 여부, 암세포의 분화도, 종양의 크기, 혈관침윤과 신경침윤 유무 등이 있다.(7-14) 그중 암의 장벽침윤 정도와 림프절 전이 여부, 원격전이 유무로 결정되는 듀크스씨 병기는 환자의 생존율과 재발률의 분석에서 많은 저자가 활용하고 있으며, 박 등(8)은 한국의 2,230명의 대장 및 직장암 환자를 분석한 논문에서 듀크스씨 병기를 가장 중요한 예후인자로 지적했다. 또한 Takahashi 등(21)은 1,254명을 비교한 논문에서 듀크스씨 병기와 수술 전 혈청 CEA 수치를, Deans 등(7)은 312명의 환자를 분석한 논문에서 듀크스씨 병기와 암세포의 분화도, 발병 당시의 나이를 가장 중요한 예후인자로 지적했다. 본 연구에서도 암의 장벽침윤 정도와 림프절 전이 유무로 결정되는 TNM 병기가 환자의 생존율에 강력한 영향을 미치는 독립인자로 나타났다. 수술 전 5 ng/ml 이상의 혈청 암태아성항원(CEA) 수치를 기록한 환자 역시 5년 생존율이 유의하게 감소되었다. Wolmark 등(9)은 환자의 듀크스씨 병기가 높을수록 수술 전 CEA 수치가 높았음을 보고하였고, Slentz 등(30)은 428명의 대장 직장암 환자에서 수술 전후의 CEA 수치가 5 (ng/ml) 이상을 유지한 환자의 생존율이 CEA 수치가 5 이하를 유지한 그룹이나 수술 후 5 이하로 떨어진 환자에 비해 낮아짐을 보고하였다. 이는 대장 직장암 환자의 수술 후 CEA 수치의 정상화가 환자의 예후에 매우 중요한 요소이며, 앞으로 수술 전후의 CEA 수치의 변화에 따른 환자의 예후에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다. 혈관침윤의 유무가 대장 및 직장암의 수술 후 생존율에 영향을 미친다는 사실은 이미 여러 저자들에 의하여 발표되었는데,(13,14) 본 연구의 결과에서도 혈관침윤이 생존율에 영향을 미치는 인자로 밝혀졌다. 하지만 다른 예후인자들이 동반되지 않

는 듀크스씨 B병기의 환자에서는 혈관침윤이 생존율에 영향을 미치지 않는다는 발표도 있으며,(14) 위의 사실은 혈관침윤 단독의 인자보다는, 장벽의 침윤과 림프절 전이와 밀접한 관계를 갖는 듀크스씨 병기가 생존율에 있어서 더욱 강력한 영향을 끼치는 것으로 생각된다. 본 연구에서도 TNM 병기가 다른 예후인자에 비해 가장 강력한 예후인자로 밝혀졌다. 림프절 전이가 불량한 예후와 관계있는데,(11,12) 본 연구에서 분석된 림프절 전이개수에 따른 생존율도 각각 N0 79.4%, N1 65.6%, N2 50.7%로 낮아짐이 분석되었다. 정확한 임상 및 병리학적 예후인자는 수술 후 환자의 생존율을 예측하는 데 매우 중요하다. 본 연구결과는 궤양, 침습성 형태의 미분화 직장암, 림프절 전이가 있으며, 측방 절제연 및 혈관침윤 등이 있는 환자의 예후가 불량한 것으로 나타났다. 하지만 어느 예후인자가 가장 신뢰할 만한 것인가에는 아직 논란의 여지가 있다. 한 예로 본 연구에서 밝혀진 MAC (Modified Astler-Coller) A기의 생존율은 90.5%, T1의 생존율은 90.8%로 같았으나, TNM 1기의 생존율은 84.3%로 떨어졌다. 위의 사실은 MAC 병기에서는 따로 분류되는 B1기가 TNM 병기에서는 TNM 1기에 포함되기 때문일 것이다. 이와 같이 같은 1기라도 분류법에 따라 다른 결과를 보일 수가 있음을 나타내며, 임상 및 병리학적인 인자의 분류에 따른 병기가 실제 환자의 예후와 일치하지 않는 경우도 관찰되기도 한다. 따라서 기존의 임상 및 병리학적인 인자들이 갖는 예후인자로써의 의의가 불완전한 경향을 보여, 분자 생물학적인 예후인자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.(16-18,22) Gryfe 등(17)은 607명의 환자를 대상으로 한 연구에서 microsatellite instability가 있는 환자에서 다른 임상 및 병리학적인 예후인자와 관계없이 생존율이 높음을 관찰하였고, Watanabe 등(18)은 460명의 TNM 2기와 3기의 종양조직에서 microsatellite stable 한 경우에 18 q 염색체의 소실이 있거나, microsatellite instability가 있는 환자라도 TGF- $\beta$ 1 수용체의 돌연변이가 없는 환자의 생존율이 낮음을 보고하였다. 이외에도 대장 및 직장암의 암발생기전에서부터 재발과 전이에 이르기까지 많은 분자 생물학적 인자들이 여러 저자들에 의하여 발표되고 있으며,(15-19) 실제로 임상에 응용하는 단계에 이르고 있는 실정이다. 이러한 이유로 추후 본 연구는 임상 및 병리학적인 인자의 분석외에 분자 생물학적인 인자들의 분석도 앞으로 시행하여야 할 과제라 생각된다.

## 결론

1989년부터 1998년까지 10년간 본원에서 대장 직장암으로 근치적 절제술을 시행받은 환자의 전체 재발률은 23.5%이었고, 재발양상에 따른 빈도는 국소재발이 22.2%, 전신재발이 61.1%이었으며, 이 중 직장암의 국소재발률은 7.2%이었다. 전체 환자의 5년 생존율은 61.5%이었고, TNM 병기에

따른 생존율은 1기 84.3%, 2기 79.2%, 3기 61.5%, 4기 31.5% 이었다. 다변량 분석에서 생존율에 영향을 미치는 의의있는 예후인자는 TNM 병기와 육안적으로 궤양, 침습성 형태의 종양과, 수술 전 혈청 CEA 5 ng/ml 이상, 직장암, 측방 절제연 침범 및 혈관침윤 등으로 분석되었으며, 정확한 예후의 예측을 위하여 기존의 임상 및 병리학적 예후인자의 연구 외에도 분자 생물학적인 인자의 연구에도 노력을 기울여야 할 것이다.

## REFERENCES

- 1) Corman ML. Carcinoma of the colon. In: Corman ML, editors. Colon and rectal surgery. 4th ed. New York: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 625-732.
- 2) Garcia J, Mellgren A, Sirivongs P, Buie D, Dadoff RD, Rothenberger DA. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: A word of caution. *Ann Surg* 2000;231:345-51.
- 3) Habr-Gama A, Santinho PM, Ribeiro U, Nadalin W, Gansl R, e Sousa Jr AH, et al. Low rectal cancer: Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1087-96.
- 4) Min JS, Kim NK, Park JK, Yun SH, Noh JK. A prospective randomized trial comparing intravenous 5-Fluorouracil and oral doxifluridine as postoperative adjuvant treatment for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:674-9.
- 5) 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.
- 6) Jatzko GR, Jagoditsch M, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM. Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:284-91.
- 7) Deans GT, Heatley M, Patterson CC, Moorehead RJ, Parks TG, Rowlands BJ, et al. Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:59-64.
- 8) Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23:721-6.
- 9) Wolmark N, Fisher B, Wieand S, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1984;199:375-82.
- 10) Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer: findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983;198:743-52.
- 11) Cohen AM, Tremitterra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. *Cancer* 1991;67:1859-61.
- 12) Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson III AB, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-63.
- 13) Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:798-804.
- 14) Khankhanian N, Mavligit GM, Russell WO, Schimek M. Prognostic significance of vascular invasion in colorectal cancer of Dukes' B class. *Cancer* 1977;39:1195-1200.
- 15) Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis* 2000;21:497-503.
- 16) Compton C, Fenoglio CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on cancer prognostic factors consensus conference: colorectal working group. *Cancer* 2000;88:1739-57.
- 17) Gryfe R, Kim HJ, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:69-77.
- 18) Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, Ueki T, Haller RS, Benson III AB, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1196-206.
- 19) Jass JR. Towards a molecular classification of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:194-200.
- 20) Roncucci I, Fante R, Losi L, DiGregorio C, Micheli A, Benatti P, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer* 1996;32A:295-302.
- 21) Takahashi T, Kato T, Kodaira S, Koyama Y, Sakabe T, Tomimaga T, et al. Prognostic factors of colorectal cancer: results of multivariate analysis of curative resection cases with or without adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1996;19:408-15.
- 22) NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
- 23) Jeong SJ, Ryu SY, Kim HR, Kim DY, Kim YJ. Multivariate analysis of prognostic factors in colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2001;61:172-7.
- 24) Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:770-5.
- 25) Kim NK, Kim MJ, Park JK, Park SI, Min JS. Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncol* 2000;7:732-7.
- 26) Enker WE, Kafka NJ, Martz J. Planes of sharp pelvic dissection for primary, locally advanced, or recurrent rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;18:199-206.
- 27) Merchant NB, Guillem JG, Paty PB, Enker WE, Minsky BD, Quan SH, et al. T3N0 rectal cancer: results following sharp



- mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 1999;3:642-7.
- 28) Staib L, Link KH, Beger HG. Follow up in colorectal cancer: cost-effectiveness analysis of established and novel concepts. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:412-20.
- 29) Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;181:335-46.
- 30) Slentz K, Senagore A, Hibbert J, Mazier WP, Talbott TM. Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection? *Am Surg* 1994;60:528-32.
-