

하부 직장암의 수술 전 화학방사선요법 결과

단국대학교 의과대학 방사선종양학교실

윤 형 근

목적: 항문에서 5 cm 이내에 위치한 하부 직장암 환자들에서 항문 괄약근 보존율, 병기 강하율 등 수술 전 화학방사선요법의 효과를 분석하고자 하였으며 수술 전 화학방사선요법 시행 후에 수술을 받지 않은 환자의 예후도 분석하고자 하였다.

대상 및 방법: 원격전이 없는 직장암으로 진단 받고 1995년 1월 1일부터 2004년 9월 30일 사이에 단국대학교병원 방사선종양학과에서 수술 전 화학방사선요법을 시행 받은 환자 37명을 대상으로 후향적 분석을 하였다. 환자들은 종양이 하부 직장에 위치하여 수술시 항문 괄약근 보존이 어려울 것으로 판단되었다. 대상 환자들은 방사선치료 전에 병기결정을 위한 검사들을 시행하였고 50.4 Gy/28회의 수술 전 화학방사선요법을 시행한 후 약 1개월에 조직검사를 포함한 병기결정을 위한 검사들을 다시 시행하였다. 수술은 25명의 환자에서 수술 전 화학방사선요법 종료 후 약 6주경에 시행하였다. 증상이 호전된 후에 수술을 거부한 12명은 주의 깊게 경과관찰을 하였다.

결과: 병기 재평가 검사 소견 및 수술 후 병리소견을 종합할 때 전체 37명 중 T병기가 강하된 경우는 21명 (56.8%), N병기가 강하된 경우는 12명(32.4%)이었다. 방사선치료 후에 수술이 시도된 환자 25명 중 24명에서 병소의 근치적 절제가 이루어졌다. 이 중 11명에서는 복회음부절제술, 7명에서는 하전방절제술, 6명에서는 국소절제술을 시행하였다. 24명 모두에서 절제연 음성의 완전절제가 이루어졌고 절제가 이루어진 환자들의 항문 괄약근 보존율은 13/24 (54.2%)였다. 환자의 거부로 수술을 시행하지 못한 환자 12명 중 6명은 임상적으로 완전관해의 소견이었고 조직검사에서도 암세포가 없었던 환자들이었는데 그 중 4명이 30개월 이상, 1명이 12개월 이상 무병상태로 경과 관찰되고 있으며 1명만 7개월 만에 국소재발이 확인되었다. 반면 부분관해의 소견을 보이고 수술을 거부한 환자 6명 전원은 추적관찰 중 사망하거나 원격전이가 확인되었다.

결론: 하부 직장암 환자들에서 수술 전 화학방사선요법은 수술 시행환자에서 높은 비율의 괄약근 보존율을 보였다. 하부 직장암에서 임상적으로 완전관해의 소견을 보인 경우도 수술 시행이 원칙이지만 수술을 거부하는 경우는 주의 깊게 경과 관찰을 하여도 좋은 예후를 기대할 수 있음이 시사된다.

핵심용어: 수술 전 화학방사선요법, 직장암, 하부 직장암, 항문 괄약근 보존

서 론

식생활의 서구화 등 여러 가지 요인의 변화에 따라 국내에서도 직장암 환자 숫자가 빠르게 증가하여 발생률 기준으로 위암, 폐암, 간암 등과 함께 주요한 암 중의 하나가 되었다.¹⁾

직장암의 치료를 위해서는 대개 근치적 수술이 필요하지만 임상적으로 근치적 절제가 어려운 경우나 종양이 항문으로부터 가까워서 항문 괄약근을 보존하기 어려운 경우에는 수술 전 방사선치료를 시행해서 근치적 절제를 가능케 하거나²⁾ 항문 괄약근을 유지하는 수술을 가능케 하는 방법이 널리 인정되어 왔고 많이 쓰여 왔다.³⁾ 또한 근래에는 절제 가능한 직장암에서도 수술 전 방사선치료를 시행하여 예후 향상을 가져오하고자 하는 연구들이 성과를 거두고 있다. 그 중의 하나로 2005년에 발표된 Swedish Rectal Cancer Trial에서는 처음부터 절제 가능하였던 1,168명을 대상으로 전향적 무작위 연구를 시행하였는데 중간 경과 추적기간 13년의 장기추적결과 1일 5 Gy씩 총 25 Gy (5회)

이 논문은 2005년 10월 21일 접수하여 2006년 2월 1일 채택되었음. 이 연구는 2004학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

책임저자: 윤형근, 단국대학교병원 방사선종양학과
Tel: 041)550-6930, Fax: 041)556-2756
E-mail: yunhg@duih.org

수술 전 방사선치료를 시행하고 수술한 환자가 수술만 시행한 환자보다 전체생존율이 38% 대 30%로 유의하게 높았고 직장암과 관련된 생존율(cancer specific survival)은 72% 대 62%로 유의하게 높았으며 국소 재발률은 9% 대 26%로 유의하게 낮았다.⁴⁾

본 연구에서는 항문에서 5 cm 이내에 위치하여 수술시 항문 괄약근 보존이 어려울 것으로 판단된 하부 직장암 환자들에서 수술 전 화학방사선요법의 치료성적을 살펴보았으며 화학방사선요법 시행 후에 수술을 받지 않은 환자의 예후도 분석하였다.

대상 및 방법

원격전이 없는 직장암으로 진단 받고 1995년 1월 1일부터 2004년 9월 30일 사이에 단국대학병원 방사선종양학과에서 수술 전 화학방사선요법을 완료한 환자들을 대상으로 하였다. 환자들은 종양이 항문으로부터 5 cm 이내의 하부직장에 위치하여 수술시 항문 괄약근 보존이 어려울 것으로 판단된 경우들이었으며 근치적 수술이 가능한 환자들도 포함되어 있었다. 환자들은 대부분 방사선치료와 함께 항암제치료를 병행해서 시행 받았다. 분석대상 환자 37명 전원에서 직장수지검사 및 직장내시경을 시행하였으며 34명에서 복부 및 골반 컴퓨터 단층촬영(CT)을 시행하였고 10명에서는 경직장 초음파 검사를 시행하였다. 또한 30명의 환자에서 CEA (carcinoembryonic antigen)치를 측정하였다. 임상적 병기 결정시에 T 병기는 2002년에 발간된 AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual 6판에 따라 정하였다. N 병기는 N0, N1, N2로 나누지 않고 단순히 종양의 림프절 침범이 있는 경우를 N+, 없는 경우를 N-로만 구분하였으며 영상의학 소견상 림프절의 단경이 1 cm 이상 되는 경우를 N+로 하였다.

방사선치료는 6 MV 혹은 10 MV의 에너지로 하루 1.8 Gy씩 주 5회, 총 50.4 Gy를 28회에 걸쳐 시행하였다. 후전좌, 우의 3분 치료법으로 45 Gy (25회)까지 전골반부에 시행한 후에 종양부위에 5.4 Gy (3회)의 치료를 추가하였다. 방사선 치료 시에 포함되는 소장의 부피를 줄이기 위해서 모든 환자를 엎드린 자세로 치료하였고 방광을 채울 것을 권장하였다.

항암제치료는 방사선치료와 동시에 진행되었다. 8명에서 경구용 항암제를 투여하였으며 25명에서는 5-FU (5-fluorouracil)를 일시 정맥 주사하였고 4명에서는 항암제치료의 기록을 찾을 수 없었다. 경구용 항암제로는 5-FU 전구물질(prodrug)인 doxifluridine 100 mg 알약을 한번에 2알

씩 하루 3회 방사선치료기간 중에 계속 복용하였다. 일시 정맥 주사한 환자들 25명 전원에서 방사선치료 시작 첫 3일간 혹은 첫 5일과 마지막 3일간 내지 5일간에 매 치료일마다 5-FU를 체표면적 1 m²당 500 mg으로 5% D/W 100 ml에 섞어서 정주하였고 그 중 17명에서는 5-FU 정주 시에 leucovorin 체표면적 1 m²당 20 mg도 함께 정주하였다.

방사선치료 종료 후 4주경에 병기 재평가를 위해서 모든 대상 환자에서 이학적 검사, 복부 및 골반 CT, 직장 및 대장 내시경을 시행하였고 대부분의 환자에서 조직검사를 시행하였으며 일부환자에서는 경직장 초음파검사도 시행하였다.

수술은 방사선치료 종료 후 6주경에 시행하였다.

결 과

분석대상 환자들의 나이의 평균은 59.8세 표준편차는 10.1세였고, 여자 10명 남자 27명이었다. 모든 대상 환자는 직장암의 위치가 항문으로부터 5 cm 이내였다. 종양길이는 2 cm부터 10 cm 사이였으며 평균길이는 4.9 cm였다. 모든 환자가 조직학적으로 선암으로 진단되었으며 17명에서 중등도의 분화도를 보였다. 방사선치료 전의 임상병기는 T2가 7명, T3가 28명, T4가 2명이었고, 림프절 전이가 있었

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

Characteristics	No. of pts
Age	
Range (mean)	36 ~ 78 (59.8) years
Gender	
Male	27
Female	10
Histologic type	
Adenocarcinoma	37
Well differentiated	12
Moderately differentiated	17
Poorly differentiated	3
Unknown	5
Serum CEA	
Within normal range	24
Above normal	6
No information	7
Clinical T Stage	
T2	7
T3	28
T4	2
Clinical N Stage	
N+	20
N-	17

Table 2. Acute Morbidity of Preoperative Chemoradiotherapy

RTOG score	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)
Skin reaction	5 (13.5)	3 (8.1)
Lower Gastrointestinal		
Diarrhea	8 (21.6)	0 (0.0)
Proctitis	3 (8.1)	0 (0.0)
Hematologic		
WBC	7 (18.9)	0 (0.0)
Neutrophil	5 (13.5)	0 (0.0)
Hemoglobin	12 (32.4)	0 (0.0)
Platelet	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 3. Impact of Preoperative Chemoradiotherapy on T Stage (A) in Operated Patients, and (B) in Patients who Refused Operation

(A)				
Preradiotherapy stage	Postradiotherapy stage			
	pT0	pT1	pT2	pT3
cT2	1	3		
cT3		1	6	13
cT4				1

(B)				
Preradiotherapy stage	Postradiotherapy stage			
	cT0	cT1	cT2	cT3
cT2	3	0		
cT3	3	1	1	3
cT4				1

던 경우가 20명, 없었던 경우가 18명이었다. CEA값을 알 수 있었던 30명에서 CEA값은 1.61에서 61.63까지 분포하였고 평균은 7.34이었으나 불과 6명에서만 7을 넘는 수치로 증가되어 있었다(Table 1).

대상 환자들 중에서 화학방사선요법으로 인한 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Grade 3 이상의 부작용은 없었으며 치료가 1주 이상 중단된 경우도 없었다. 급성 부작용 중 회음부의 피부 반응은 Grade 1이 5명에서 있었는데 특별한 치료 없이 방사선치료를 마칠 수 있었고 Grade 2는 3명에서 있었는데 Madecassol oint^R 처방으로 해결할 수 있었다. 하부 위장관 Grade 1의 부작용은 11명에서 있었는데 그 중 8명은 설사 소견을 보였고 3명은 직장

Table 4. Impact of Preoperative Chemoradiotherapy on N Stage (A) in Operated Patients, and (B) in Patients who Refused Operation

(A)		
Preradiotherapy stage	Postradiotherapy stage	
	pN-	pN+
cN-	10	0
cN+	8	7

(B)		
Preradiotherapy stage	Postradiotherapy stage	
	cN-	cN+
cN-	7	0
cN+	4	1

암의 소견을 보였으며 Grade 2 이상의 부작용은 없었다. Grade 1의 혈액학적 부작용은 16명에서 생겼는데 백혈구 감소가 7명, 중성구 감소가 5명, 빈혈이 12명이었고 혈소판 감소는 없었으며 Grade 2 이상의 혈액학적 부작용은 없었다(Table 2). 그밖에 배뇨 시 가벼운 통증을 호소한 환자가 3명이었다.

전체 37명 중 방사선치료 종료 후 4주경에 시행한 병기 재평가 검사 상 종양의 완전관해가 이루어진 경우가 8명, 부분관해가 이루어진 경우가 28명이었다.

25명의 환자에서는 수술 전 화학방사선요법 후에 수술이 시도되었는데 그 중 24명에서는 종양의 완전절제가 이루어졌고 1명에서는 고식적인 수술만이 이루어졌다. 12명의 환자들은 방사선치료 후 4주경에 시행한 검사상 부분관해 이상의 소견을 보이고 임상 증상이 좋아진 다음 수술을 거부한 상태로 경과관찰이 되었다.

병소의 근치적절제가 이루어진 24명 중에서 11명에서는 복회음부절제술, 7명에서는 하전방절제술, 6명에서는 국소절제술을 시행하였다. 24명 모두에서 절제연 음성의 완전절제가 이루어졌다. 따라서 절제가 이루어진 환자들의 항문 괄약근 보존율은 13/24 (54.2%)이었다.

병기 재평가 검사 소견 및 수술 후 병리소견을 종합할 때 전체 37명 중 T 병기가 강하된 경우는 21명(56.8%) N 병기가 강하된 경우는 12명(32.4%)이었다(Table 3, 4).

병소절제가 이루어진 24명 중에서는 T 병기가 강하된 경우가 12명(50.0%), N 병기가 강하된 경우는 8명(33.3%)이었다(Table 3, 4).

Table 5. Comparison of Postradiotherapy Stage by Imaging and Pathological Stage in Successfully Operated Patients

(A) Postradiotherapy T stage				
Stage by imaging	Pathological stage			
	pT0	pT1	pT2	pT3
cT0		3		
cT1				
cT2	1	1	3	
cT3			3	13

(B) Postradiotherapy N stage		
Stage by imaging	Pathological stage	
	pN-	pN+
cN-	16	1
cN+	2	5

Table 6. Comparison of Postradiotherapy Clinical T Stage by Studies Including Colonoscopic Biopsy and Pathological Stage in Successfully Operated Patients

Clinical stage	Pathological stage			
	pT0	pT1	pT2	CpT3
cT0	2	1*		
cT1				
cT2	1	1	3	
cT3			3	13

*the case in whom colonoscopic biopsy was not done

병소절제가 이루어진 24명에 대해서 방사선치료 후의 영상의학 검사에 따른 병기와 수술 후 밝혀진 병리학적 병기를 비교하였고(Table 5), 대장내시경 및 조직검사가 시행된 경우는 영상의학 병기를 대장내시경 및 조직검사 소견으로 교정한 임상적 병기를 병리학적 병기와 비교하여 보았다(Table 6). 방사선치료 후 영상의학 병기와 병리학적 병기의 일치율은 T 병기는 16/24 (66.6%), N 병기는 21/24 (87.5%)이었다(Table 5). T 병기는 24명 중 3명에서 영상의학 병기가 병리학적 병기보다 낮게 나타났고 5명에서는 높게 나타났다(Table 5). 영상의학 병기에 대장 내시경 및 조직검사 결과를 반영한 임상적 병기, 병리학적 병기와 비교해 보면 일치율은 T 병기가 18/24 (75.0%)이었다(Table 6). T 병기가 불일치한 환자 6명 중에서 5명은 임상적 병기가

Table 7. Failure Patterns in Successfully Operated Patients

	LF (%)	DM (%)
APR	2/11 (18.2)	4/11 (36.4)
LAR	0/7 (0.0)	1/7 (14.3)
Excision	3/6 (50.0)	0/6 (0.0)
Total	5/24 (20.8)	5/24 (20.8)

APR: abdominoperineal resection, LAR: low anterior resection, LF: local failure, DM: distant metastasis

더 높게 나타났다(Table 6).

종양의 절제가 이루어진 24명의 환자들 중 최소 1년 이상의 경과관찰(추적관찰 기간의 중간 값은 30개월) 중에 재발된 환자는 10명(41.6%)이었는데 그 중 국소재발이 5명(20.8%), 폐전이 3명(12.5%), 간전이 2명(8.3%)이었다. 국소재발이 발생한 환자 5명 중 3명은 국소절제술을 시행하였던 경우였고 2명은 복회음절제술을 시행하였던 경우였으며 하전방절제술을 시행하였던 경우는 없었다. 국소절제술을 시행하였던 환자 6명 중 3명에서 국소재발이 확인되어서 복회음절제술이나 하전방절제술보다 국소 재발률이 높았다(Table 7). 그러나 국소절제술 후 국소 재발률 3명 모두는 복회음절제술로 구조(salvage) 수술을 시행할 수 있었는데 그 중 2명은 80개월 및 65개월째 무병상태로 추적관찰 중이며 1명은 처음 국소절제술을 시행하였을 때에 신경주위 침윤(perineural invasion)이 있었던 환자로 국소 재발 후 복회음절제술을 시행한 후에 다시, 폐와 간으로 전이하여 양 기관에 각각 전이암 절제술(metastatectomy)을 시행한 후에 16개월째(방사선치료 시작일로부터 34개월째) 경과관찰 중이다. 따라서 국소절제술 시행 후에 경과 추적 기간 중 사망한 환자는 없었다.

수술 후에 원격전이를 보인 5명 중에 복회음절제술을 시행하였던 환자는 4명, 하전방절제술을 시행하였던 환자는 1명이었으며 국소절제술을 시행하였던 환자는 없었다(Table 7).

전체적으로 국소절제술을 시행한 환자들에서는 상대적으로 국소 재발률이 높았으나 복회음절제술로 구조할 수 있는 경우가 많았고 경과 추적기간 중에 사망한 환자는 없었으며, 복회음절제술이나 하전방절제술을 시행한 경우는 상대적으로 국소재발은 적은 반면에 원격전이가 많았다.

환자의 거부로 수술을 시행하지 못한 채 경과관찰이 된 환자 12명 중 6명은 임상적으로 완전관해의 소견을 보였고 직장내시경을 통한 조직검사 상에서도 암세포가 없는 것으로 확인된 환자들이었는데 그 중 4명이 30개월 이상, 1

Table 8. Prognosis of Patients who Refused Surgery after Complete Remission of Rectal Cancer with Preoperative Chemoradiotherapy

Case	F/U duration (Months)	Status of disease
1	7	Local Failure
2	72	NED
3	50	NED
4	33	NED
5	32	NED
6	12	NED

F/U: follow up, NED: no evidence of disease

명은 12개월 무병상태로 추적 관찰되었으며 1명은 7개월 만에 재발이 확인되었다(Table 8). 반면 부분관해의 소견을 보이고 수술을 거부한 환자 6명 중 5명은 30개월 이내에 사망하거나 원격전이가 확인되었고 1명은 55개월에 사망하여 전원에서 사망이나 원격전이가 확인되었다. 이 중 3명에서는 병이 악화된 후에 고식적 복회음절제술(2명)이나 골반 내장적출술(pelvic exenteration)(1명)을 시행하였으나 예후를 바꾸지는 못하였다.

고안 및 결론

직장암은 항문에서 15 cm 이내의 대장에 위치하는 암을 말한다.²⁾

직장암의 국소재발이 일어나면 제어하기 어려운 심한 통증 등 여러 증상이 생기므로 국소재발을 억제하는 것이 중요하다.⁵⁾ Glimelius 등²⁾은 수십 가지의 전향적 무작위연구들을 분석하였는데 절제 가능한 암에서도 수술에 보조적 방사선치료를 추가할 경우 국소 재발률을 줄일 수 있다는 결과가 나왔다.

또한 Glimelius 등²⁾은 meta-analysis에서 수술 전 방사선치료가 수술 후 방사선치료보다 효과가 더 높은 것으로 보고하였다. 구체적으로 절제가능한 직장암에서 수술만 시행한 경우는 평균적으로 28%의 국소 재발률을 보이는 반면 수술 전 방사선치료를 시행하면 국소 재발률을 50~60% 줄일 수 있었고 수술 후 방사선치료를 시행한 경우는 국소 재발률을 30~40% 줄일 수 있었다. 또한, 수술 후 방사선치료가 항암치료와 병행되지 않는 한 생존을 증가는 뚜렷하지 않은 것과는 달리 수술 전 방사선치료 단독으로도 약 10%의 생존을 증가를 가져온다고 하였다. Colorectal Cancer Collaborated Group⁶⁾이 22개의 전향적 무작위연구들을 분석한 결과에서도 수술만 시행한 경우보다 수술 전 방사

선치료와 수술을 시행한 경우가 국소 재발률이 46% 낮았고 수술과 수술 후 방사선치료를 시행한 경우는 국소 재발률이 37% 낮았다. 이러한 결과는 여러 연구들에서도 공통적이다.^{7~11)} 또한 수술 전 방사선치료는 부작용이 적고 환자의 순응도가 높은 것으로 주장되고 있다.^{12~14)} Ngan⁸⁾은 수술 전 방사선치료가 수술 후 방사선치료에 비해서 방사선을 받는 소장 부피가 적고, 급성 부작용, 만성 장염 등이 적고, 같은 효과를 내는 데 필요한 방사선량이 적어지며, 종양이 감소해서 팔약근 보존 기회가 높아지는 이점이 있으나, 복회음부 절제술 후 회음부 상처의 부작용이 증가하며 병기 강화된 병리학적 병기를 신뢰하기 어려운 경우가 있고, 수술 전 병기결정을 위해서 경직장 초음파가 필요한 점 등이 불리한 점이라고 기술했다.

위와 같이 전반적으로 수술 전 방사선치료가 절제가능한 직장암에서도 도움이 된다는 연구결과들이 많이 있지만, Horgan 등¹⁵⁾은 TME (total mesorectal excision)을 포함하는 적절한 수술을 시행하는 것을 전제로 국소 진행된 증거가 없는 하부직장암에서 수술 전 방사선치료를 생략하고도 4%의 재발률만을 보이는 결과를 제시하였다. Christofridis 등¹⁶⁾도 TME로 완전절제를 시행하여도 국소 재발률이 6.7%로 매우 낮아지므로 수술 전 방사선치료가 불필요하다고 주장하였다. 이와 같은 저 위험군을 찾아내기 위해서는 임상적 병기결정이 중요하다. Heriot 등¹⁷⁾은 경직장 초음파 검사가 국소적 병기결정에 가장 우수하다고 하였으며 주변 기관으로의 침윤이 의심되는 경우는 컴퓨터단층촬영이나 자기공명영상촬영을 추가하는 것을 권고하였고 또한 간 전이 여부의 평가를 위해서 복부 초음파와 복부 컴퓨터단층촬영을 일상적으로 추가할 것을 권고하였다. Roman 등¹⁸⁾도 경직장 초음파가 임상병기결정에 도움이 된다고 하였다. 다만 경직장 초음파 시행시에 국소종양의 병기결정의 정확도가 67~93% (대개 80% 이상)인데 비해 림프절의 병기결정의 정확도는 62~88% (대개 80% 내외)로 낮아서 림프절 병기결정에 약간 어려움이 있다고 하였다. 그 이유는 직장벽의 침윤깊이를 알아내는 것보다 림프절 내의 종양을 구별하는 것이 더 어렵기 때문이라고 하였다. Branagan 등¹⁹⁾의 연구에 따르면 수술 전 자기공명영상은 국소종양이나 림프절의 병리학적 병기진단은 잘 예측하지 못하지만 둘레 절제연(circumferential resection margin)이 깨끗하게 수술이 될 수 있을지는 신빙성 있게 예측해 주므로 수술 전 방사선치료를 시행할지를 정하는 데 도움이 될 수 있다고 하였다. 본원에서는 최근 경직장 초음파를 일상적으로 시행하고 있으나 과거에는 주로 컴퓨터 단층촬영만을 시행한 경우가 많아서 방사선치료 전의 병기의 정확도

는 다소 낮아질 수 있을 것으로 생각하며 문헌보고 상, T 병기는 52~94%, N 병기는 57~70%의 정확도를 보이는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 또한, 방사선치료 전에 비해서 방사선치료 후에는 경직장 초음파와 컴퓨터단층촬영이 모두 병기결정에 정확한 정보를 주기 어렵다고 한다. Williamson 등²⁰⁾의 연구에서 경직장 초음파의 경우 수술 후에 시행하면 정확도가 47%로 떨어졌다고 한다. 또한 Charbit 등²¹⁾의 연구에 따르면 직장암의 전이성 림프절은 90%가 크기가 10 mm 이하이고 70%가 5 mm 이하로 결과가 나와서 대개 1 cm를 기준으로 하는 임상적 병기결정으로는 큰 한계가 따르게 되는 것으로 사료된다. 또한 Baxter 등²²⁾이 5,000 명이 넘는 미국 환자들을 대상으로 연구한 바에 따르면 방사선치료를 하고 수술을 하는 경우는 수술을 바로 하는 경우보다 수술 시에 절제되는 림프절의 수가 7개 대 10개로 유의하게 적어지므로 수술 전 방사선치료 시행 후 수술한 경우는 림프절 병기의 해석에 조심해야 한다고 하였다.

본 연구에서는 수술로 완전 절제를 할 수 있었던 24명에서 방사선치료 후에 컴퓨터단층촬영은 모든 환자들에서 시행하고 경직장 초음파는 3명에서만 시행하여 영상 의학 적 병기를 정한 후에 수술 후의 병리학 적 병기와 비교하였는데 T 병기 일치율 66.6%, N 병기 일치율 87.5%를 얻었다 (Table 5). 불일치의 가장 큰 원인은 병리학적으로 T1 병기로 진단된 경우가 영상 의학적으로는 T0나 T2로 진단되기 때문으로 나타났다. 이러한 불일치는 대장내시경을 시행하고 조직검사까지 시행한 경우 그 결과를 반영해서 교정하면 현저히 줄어들어서 T 병기 일치율이 75.0%로 높아졌다 (Table 6). 또한 영상의학적 병기 결정시에 직장주위 지방 조직으로의 암의 침범을 방사선치료에 따르는 변화로 오인하여 병기를 낮게 판단한 경우들과 방사선치료에 따르는 변화와 장의 허탈(collapse) 등으로 종양을 찾지 못하여 오류가 생긴 경우들이 있었다.

본 연구에서는 하부 직장암 환자만을 대상으로 수술 전 화학방사선요법을 시행하였지만 Holm 등²³⁾의 연구에서는 수술 전 방사선치료 시행 시 수술만을 시행한 경우보다 하부, 중부, 상부 직장암의 재발률은 각각 30% → 20%, 25% → 11%, 21% → 5%로 감소하여서 종양의 위치에 관계없이 수술 전 방사선치료가 도움이 되는 것으로 나타났다.

Berger 등²⁴⁾은 수술 전 방사선치료선량이 44 Gy (25회) 이상이면 수술 후 종양의 병기하강에 유리하게 기여한다고 보고하였다. 따라서 대체적으로는 45 Gy 정도의 수술 전 방사선 치료선량이 필요한 것으로 인정되고 있다.¹⁰⁾ 유럽 지역 등에서 5×5 Gy의 단기간의 수술 전 방사선치료도 흔히 사용되는데 이 경우도 수술 후 방사선치료보다 좋

은 결과를 보고한 논문들이 많다.^{8,23)} Glimelius 등⁸⁾이 행한 선량반응 효과 연구에서는 수술 전 방사선치료를 시행한 경우는 낮은 선량(생물학적 효과를 나타내는 LQ time이 35 Gy 이하)에서도 수술 후 방사선치료(LQ time이 35 Gy 이상)보다 더 높은 국소 재발률 감소를 가져와서 수술 전 방사선치료가 선량 반응 효과가 더 큰 것으로 나타났다. 본 연구에서 사용한 50 Gy (28회)는 충분한 수술 전 방사선 치료 효과를 얻을 수 있는 방사선량으로 사료된다.

2005년에 발표된 EORTC Trial 22921의 예비결과²⁵⁾는 수술 전 방사선치료를 항암제치료를 병행하면 수술 전 방사선치료만 시행한 경우보다 유의하게 병기하강 및 종양크기 감소를 가져오는 반면 점액상(mucinous) 종양이 늘어나는 병리학적인 변화도 보이는 것으로 나타났다. 항암치료제로는 5-FU가 단독으로 흔히 사용되지만²⁶⁾ 최근에는 oxaliplatin 등 계열의 약들을 함께 쓰기도 한다.²⁷⁾ 본원에서는 대다수의 환자들에서 5-FU 항암제를 방사선치료와 병용하였다.

수술 전 방사선치료 중에 심한 부작용이 생겨서 치료가 중단되는 경우는 드물지만 수술 시행 후에 수술 전 방사선치료의 영향으로 상처치유 지연 등의 부작용이 증가할 수 있는 것으로 보고되고 있다. Johnson 등²⁸⁾은 수술 전 방사선치료를 시행하고 수술한 환자가 수술만 시행한 환자보다 침착된 콜라겐의 단백질에 대한 비로 간주될 수 있는 hydroxyproline/proline 비가 유의하게 감소하여서 감염에 의한 상처치유 부작용이 증가하는 것으로 보고하였다. 또한 방사선치료가 백혈구 생성을 저해하는 것도 상처치유 부작용 증가에 기여한다고 하였다. Peeters 등²⁹⁾은 TME만 시행한 경우에 비해 TME와 수술 전 방사선치료를 동시에 시행한 경우는 만성부작용인 대변 실조(fecal incontinence)가 38%에서 63%로 증가한 것으로 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 환자들에서 수술 전 화학방사선요법을 중단할 만한 심한 급성 부작용을 보인 경우는 없었으나 경미한 피부 반응, 설사, 직장염, 혈액학적 부작용 등이 흔히 나타났다 (Table 2).

전반적인 연구결과들에서 수술 전 방사선치료 후 수술을 시행한 경우에 수술만 시행한 경우보다 현격하게 국소 재발률이 감소한 것으로 나타나고 있는데 이는 수술 전 방사선치료를 의한 종양의 감소와 연관될 수밖에 없다. Vironen 등³⁰⁾의 연구에서는 방사선치료 및 항암치료를 시행하기 전에 경직장 초음파로 종양 병기를 정하고 수술 후 병리학 적 병기와 비교하였는데 50 Gy의 수술 전 방사선치료를 시행한 경우는 완전관해가 7%, 부분관해 이상이 73%였고 25 Gy의 수술 전 방사선치료를 시행한 경우는 부분

관해 이상의 소견이 21%였다. 또한 전체 수술 전 방사선치료를 시행한 환자의 32%에서 병기강하가 일어났지만 병기강하가 일어난 환자들 중에서 53%는 부분관해 이상의 소견을 보이지 못했으며 반면 병기강하가 일어나지 않았던 환자들 중에서도 50%에서는 종양이 부분관해 이상의 소견을 보여서 병기강하와 종양관해 간에 불일치를 보였다. 본 연구에서는 T 병기하강 55.3%, N 병기하강 31.5%였으며 97.4%에서 부분관해 이상의 소견을 보여서 수술 전 화학방사선요법의 효과가 다소 높은 편이었다.

전통적으로 수술 전 방사선치료를 많이 시행하였던 절제불가능한 직장암에서도 대상 환자의 약 40~80%에서 근치적절제가 가능하게 되고 20~30%가 장기 생존한다는 결과들이 나와 있다.²⁾

한편 수술 전 방사선치료가 하부직장에서 괄약근 유지 기회를 높여주기 위해서 사용되고 있으나 괄약근 유지율이 얼마나 높아지는지에 대한 명확한 데이터는 많지 않다.²⁾ Minsky 등³¹⁾의 보고에서는 임상적으로 복회음부절제술이 필요할 것으로 판정된 환자들 30명 중에서 수술 전 방사선치료를 시행한 후에 24명에서 하전방절제술이 가능하였다. Rouanet 등³²⁾은 위와 같은 경우에서 27명 중 21명에서 괄약근을 보존할 수 있었다. Minsky와 Rouanet 두 연구에서는 종양이 고정(fixed)되어 있는 경우는 없었다.^{31,32)} 본 연구에서 국소 진행된 직장 선암에 근치적절제술을 시행한 24명 중 13명(54.2%)에서 괄약근이 유지되어서 위의 연구들 보다 보존율이 낮은 것처럼 보이지만 수술을 거부한 12명의 환자들 모두가 부분 관해 이상을 보이고 증상이 없어져서 환자가 수술의 필요성이 없는 것으로 오해하고 끝내 수술을 거부하고 그 대신에 경과관찰을 받기로 하였던 경우들이므로 사실상 괄약근이 보존된 경우들로 보아도 무방하다는 점을 고려해보면 본 연구와 다른 연구들의 괄약근 보존율은 비슷한 것으로 사료된다. 다만 본 연구에서 국소 절제술 후 국소 재발한 3명을 복회음부절제술로 구조하였는데 이들 환자는 결과적으로 항문 괄약근이 보존되지 않았다.

본 연구에서 일부환자는 수술 전 화학방사선요법 후에 국소제거술만 시행하였다. 이와 관련해서 Lezoche 등³³⁾이 병리학적 병기 T2 직장암에서 50.4 Gy/5주 방사선치료 4주 후에 항문을 경유하여 현미경적 국소절제술 제거술(microsurgical excision)을 시행하였는데 중간경과추적기간 38개월에 2.85%의 국소 재발률을 보였으며 8년 생존율이 83%였다. 본 연구에서 국소절제술 후 재발률이 3/6 (50%)인 것은 높은 편으로 사료된다. 따라서 국소절제술 시행환자를 선정할 때 보다 더 엄격한 원칙을 적용할 필요가 있어 보

인다. 본원에서 국소절제술을 시행한 6명 중에 병리학적 병기 T3는 1명이었고 5명은 병리학적 병기 T2 이내였다. 그러나 본원의 국소절제술 후 국소 재발한 환자들은 대부분 구조 수술이 가능해서 전체적으로 추적 기간 중 사망자는 없었다. T1인 경우 국소제거술 외에 보조적 방사선치료가 필요할 것인지에 대해서는 수술 전 방사선치료 환자를 대상으로 연구한 논문은 찾기 어려우며 Minsky³⁴⁾가 수술 후 환자를 대상으로 연구한 내용을 참고할 수 있다. Minsky³⁴⁾는 분화도가 좋은 T1에서는 림프절 침윤 가능성이 없다는 결과가 나왔으므로 국소절제술만으로 족하나 다른 경우는 국소절제술로 골반 내 종양이 완전히 제거된 경우는 보조적 방사선치료를 시행하면 근치적 수술과 같은 효과를 보이는 것으로 결론을 내렸다.

절제 가능한 직장암에서 수술을 하지 않고 방사선치료만을 시행한 연구는 많지 않다. 직장의 선암을 없애기 위해서는 40~70 Gy로도 부족하고 80 Gy/8주 정도의 방사선치료가 필요하다고 주장되기도 한다.³⁵⁾ 따라서 국소적 선량을 높이기 위해서 접촉(contact) X-선이나 이리듬을 이용한 강내치료가 이용되기도 한다. Gerard 등³⁵⁾이 여러 연구를 종합한 바에 따르면 T1N0 직장암에서 50 kV 접촉 X-선으로 4~8주간에 걸쳐서 3~5회에 80~120 Gy를 조사하여 85~90%의 생존율 및 국소 제어율을 보였는데 이는 국소제거술을 시행하고 필요시 보조적 방사선치료를 시행한 성적과 같은 것이라고 하였다. 이들은 T2N0와 T3N0 직장암에서 50 Gy/5주의 외부조사 방사선치료 후에 접촉 X-선치료, 근접치료 등을 추가하여 각각 80%와 60%의 국소 제어율을 보인 것으로 종합하였으며 이때 생존율은 수술을 시행한 경우와 유사하다고 하였다. 본 연구에서는 50 Gy/28회의 방사선치료 후에 임상검사 및 조직검사상 완전관해의 소견을 보인 환자 6명이 수술을 완강히 거부하였으므로 수술을 못한 채 경과관찰을 하게 되었는데 4명이 30개월 이상, 1명이 12개월간 무병상태로 추적관찰 되었고 1명이 6개월 만에 재발되어서 높은 무병생존율을 보였다. 본 연구에서 치료에 사용한 방사선량이 많지는 않지만 일부 민감한 종양을 가진 환자들은 완전관해가 올 수 있으며 그 경우에도 수술 시행이 원칙이겠으나, 수술을 거부하는 경우에는 면밀히 경과관찰을 하면 비교적 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다. 방사선치료 후 부분관해만을 보였으나 증상이 완화된 후에 수술을 거부하였던 6명의 환자들은 예외 없이 나쁜 경과를 보였으므로 완전관해가 이루어지지 않은 경우는 반드시 수술을 시행해야 할 것으로 사료된다.

직장암이 재발한 경우는 생존율이 낮은 것으로 나타나

고 있다. 몇몇 연구들^{36,37)}에서는 재발한 경우 5년 생존율은 10% 정도로 나타났다. 이 연구들에서는 재발한 경우는 가능하면 근치적 수술(radical surgery)를 시행할 것을 권고하고 있다. 본원에서도 재발한 경우에 가능한 한 근치적 수술을 시행하고 있다.

결론적으로 하부 직장암 환자들에서 수술 전 화학방사선요법은 수술 시행환자에서 높은 비율의 팔약근 보존율을 보였다. 다른 한편 하부 직장암에서 수술 전 화학방사선요법 시행 후 임상적으로 완전관해의 소견을 보인 경우도 수술 시행이 원칙이지만 수술을 거부하는 경우는 주의 깊게 경과 관찰을 하여도 좋은 예후를 기대할 수 있음이 시사된다.

참 고 문 헌

1. Korean National Statistical Office. Cause of death in 2001. 2002.
2. Gimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren N, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects on rectal cancer. *Acta Oncologica* 2003;42:476-492
3. Luna-Perez P, Rodriguez-Ramirez S, Rodriguez C, et al. Preoperative chemoradiation therapy and sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. *World J Surg* 2001;25:1006-1011
4. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;20:5644-5650
5. Manfredi S, Benhamiche M, Meny B, Cheynel N, Rat P, Faivre J. Population-based study of factors influencing occurrence and prognosis of local recurrence after surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1221-1227
6. Colorectal Cancer Collaborated Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304
7. Marijnen CAM, van de Velde. Preoperative radiotherapy for rectal cancer. *British J Surg* 2001;88:1556-1557
8. Ngan SYK. Optimising treatment for rectal cancer. *Drug & Aging* 2001;18:79-85
9. Glimelius B, Isacsson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:281-287
10. Wheeler JMD, Warren BF, Jones AC, Mortensen NJM. Preoperative radiotherapy for rectal cancer: implications for surgeons, pathologists and radiologists. *British J Surg* 2001;88:1556-1557
11. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
12. Shin SS, Ahn YC, Chun HK, et al. Preoperative concurrent radio-chemotherapy for rectal cancer: report of early results. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2003;21:125-134
13. Kang KM, Choi BO, Jang HS, Kang NK, Chai KY, Choi IB. Effect of preoperative radiotherapy for T2, T3 distal rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2002;20:215-220
14. Cho JH, Seong JS, Keum KC, et al. Efficacy of a preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced unresectable rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2000;18:293-299
15. Horgan AF, Finlay IG. Preoperative staging of rectal cancer allows selection of patients for preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 2000;87:575-595
16. Christoforidis E, Kanellos I, Tsachalis T, Blouhos K, Lamprou I, Betsis D. Locally recurrent rectal cancer after curative resection. *Tech Coloproctol* 2004;8(suppl):132-134
17. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:17-28
18. Roman S, Cenni JC, Roy P, et al. Value of rectal ultrasound in predicting staging and outcome in patients with rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1323-1330
19. Branagan G, Chave H, Fuller C, McGee S, Finnis D. Can magnetic resonance imaging predict circumferential margins and TNM stage in rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004;47:1317-1322
20. Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, Ferrara A. Endorectal ultrasound of T3 and T4 rectal cancers after preoperative chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 1996;39:45-49
21. Charbit L, Peschard F, Penna Ch. Lymph nodes and rectal cancer. *J Chir* 2005;142:85-92
22. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:426-431
23. Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Codermark B. Tumor location and the effects of preoperative radiotherapy in the treatment of rectal cancer. *British J Surg* 2001;88:839-843.
24. Berger C, de Muret A, Garaud P, 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;37:619-627
25. Bosset JF, Calais G, Maingon P, et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-5627
26. Ngan SY, Fisher R, Burmeister BH, et al. Promising results of a cooperative group phase II trial of preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer (TROG 9801). *Dis Colon Rectum* 2005;48:1389-1396
27. Aschele C, Friso M, Pucciarelli S, et al. A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1140-1146
28. Johnson LB, Jorgensen LN, Adawi DT, et al. The effect of preoperative radiotherapy on systemic collagen depo-

- sition and postoperative infective complications in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1573-1580
29. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-6206
 30. Vironen J, Jubola M, Kairalunna M, Jantunen I, Kellokumpu I. Tumor regression grading in the evaluation of tumour response after different preoperative radiotherapy treatments for rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:440-445
 31. Minsky BD, Cohen AM, Enker WF, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and colorectal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:553-559
 32. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, et al. Conservation surgery for low rectal carcinoma and high-dose radiation. Functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995;221:67-73
 33. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, et al. Long-term results of patients with pT2 rectal cancer treated with radiotherapy and transanal endoscopic microsurgical excision. *World J Surg* 2002;26:1170-1174
 34. Minsky BD. Conservative treatment of rectal cancer with local excision and postoperative radiation therapy. *Eur J Cancer* 1995;31:1343-1346
 35. Gerard JP, Romestaing P, Baulieux J, Benchimol. Local curative treatment of rectal cancer by radiotherapy alone. *Colorectal Dis* 2003;5:442-444
 36. Sardi A, Minton JP, Nieroda C, Sickle-santanello B, Young D, Martin EW Jr. Multiple reoperations in recurrent colorectal carcinoma. an analysis of morbidity, mortality, and survival. *Cancer* 1988;61:1913-1919
 37. Gagliardi G, Hawley PR, Hershmann MJ, Arnott SJ. Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1401-1405

Abstract

Results of Preoperative Chemoradiotherapy in Low Rectal Cancer

Hyong Geun Yun, M.D.

Department of Radiation Oncology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: This study explored the anal sphincter-saving rate and down-staging rate after preoperative chemoradiotherapy for treating lower rectal cancer. We also explored the prognosis of the patients who refused surgery after preoperative chemoradiotherapy.

Materials and Methods: Thirty seven patients with histologically proven lower rectal cancer who underwent preoperative chemoradiotherapy were retrospectively analyzed. In each case, the tumor location was 0 to 5 cm from the anal verge, and curative resection of the cancer with performing a sphincter-saving procedure was not feasible before chemoradiotherapy. In each case, the staging examinations, including biopsy, were done before starting radiotherapy and this was repeated at 1 month after radiation therapy.

Results: After chemoradiotherapy, among the 37 included patients, 56.8% and 32.4% were downstaged to the T stage and N stage, respectively, when comparing the postradiotherapy stage with pre-radiotherapy stage. Twenty five patients underwent complete resection of cancer at 6 weeks after radiotherapy: eleven, eight and six patients underwent abdominoperineal resection, low anterior resection and local excision, respectively. The sphincter-saving rate among the 24 completely resected cases was 54.2%. Twelve patients refused surgery after radiotherapy. Among 6 patients who refused surgery with biopsy-proven complete remission after chemoradiotherapy, 5 patients were alive without disease at a median follow up period of 31 months, and only 1 patient had local failure.

Conclusion: For lower rectal cancer, a high sphincter-saving rate was accomplished with preoperative chemoradiotherapy. The prognosis of the patients who refused surgery with biopsy proven complete remission after chemoradiotherapy was good and these patients need to be kept under close surveillance.

Key Words: Preoperative chemoradiotherapy, Rectal cancer, Low rectal cancer, Anal sphincter-saving