

국소 진행성 직장암의 수술전  
화학방사선치료의 성적

연세대학교 대학원

의 학 과

주 영 근

국소 진행성 직장암의 수술전  
화학방사선치료의 성적

연세대학교 대학원

의 학 과

주 영 근

# 국소 진행성 직장암의 수술전 화학방사선치료의 성적

지도교수 김 대 성

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

주 영 근

# 주영근의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 인

심사위원 인

심사위원 인

연세대학교 대학원

2004년 6월 일

## 감사의 글

지난 2년여 간의 대학원과정을 거치며 부족하지만 한편의 논문을 완성하게 되었습니다. 이 논문이 완성되기까지 논문의 시작부터 맺기까지 관심과 지도 편달로 도와주신 김익용 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 또한 많은 관심으로 지도하여 주신 박경란 교수님과 김대성 교수님께도 감사를 드립니다. 의과대학에 들어와서 외과전문의가 될 때까지 든든한 후원자가 되어 주신 홍인수 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 본 연구에 전념할 수 있도록 배려해준 연세대학교 원주의과대학 외과학교실과 외과의국에 감사를 드립니다.

힘든 전공의때 시집와서 두 딸을 예쁘게 낳고 키워준 사랑스런 아내 혜선에게 평생 사랑을 아끼지 않고 감사함을 잃지 않을 것을 약속합니다. 장인어른과 장모님께도 감사를 드리고 건강하시기를 기도드리며, 마지막으로 저를 낳고 지금의 나로 키워 주신 아버지, 어머니께 무한한 감사를 드립니다.

2004년 6월 일

저자 씀

# 차 례

그림 차례	ii
표 차례	iii
국문요약	1
제1장 서론	3
1.1. 연구배경 및 목적	3
제2장 연구대상 및 방법	5
2.1. 연구대상	5
2.2. 연구방법	5
2.2.1. 병기결정	
2.2.2. 방사선치료와 화학치료	
2.2.3. 화학방사선치료에 대한 반응정도의 평가방법	
2.2.4. 수술적 치료	
2.2.5. 독성평가 및 추적조사	
2.2.6. 통계분석	
제3장 결과	8
3.1. 환자의 특성	
3.2. 화학방사선치료후 종양의 임상적 및 병리학적 반응도	
3.3. 종양절제율과 항문보존율	
3.4. 재발양상 및 생존율	
3.5. 합병증 및 독성	
제4장 고찰	16
제5장 결론	21
참고문헌	22
영문요약	25

## 그 립 차 례

그림 1. Overall and disease-free survival	
rates curves .....	12

## 표 차례

표1. Patient and Tumor Characteristics .....	9
표2. uT & uN Classification and pathological downstaging after Chemoradiation .....	10
표3. Types of Surgery .....	11
표4. Disease recurrence according to response .....	13
표5. Disease recurrence according to downstaging .....	13
표6. Toxicity of preoperative chemoradiation according to NCI toxicity criteria .....	15

## 국 문 요 약

### 국소 진행성 직장암의 수술 전 화학방사선치료의 성적

국소 진행된 직장암은 수술적 치료만으로는 국소 재발율과 원격 전이를 낮추는데 한계가 있고 국소 재발을 억제하고 수술적 절제율 및 괄약근 보존율을 높이기 위한 수술 전 화학방사선치료가 시행되고 있다. 이에 진행성 국소 직장암으로 수술 전 화학방사선치료를 받은 환자들을 대상으로 재발양상, 생존율 및 합병증을 분석하여 수술 전 화학방사선 치료의 유용성을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

1999년 7월부터 2003년 12월까지 연세대학교 원주의과대학 외과학교실에서 국소 진행성 직장암으로 진단된 환자 중 절제 불가능하거나 괄약근 보존이 불가능 할 것으로 생각되어 수술 전 화학방사선치료가 시행된 29명의 환자를 대상으로 하였다. 수술은 25예에서 시행하였고 대부분의 환자는 2회의 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>와 leucovorine 20mg/m<sup>2</sup>을 방사선 조사의 첫 주 5일, 마지막 5일간 정주하였다. 방사선 치료는 5040 cGy를 5.5주에 걸쳐 조사하였고 추적기간의 중앙값은 24개월(9-62개월)이었다.

화학방사선치료 후 수술을 받은 환자 25예 중 전예에서 근치적절제가 시행되었고 저위전방절제 및 초저위 전방절제-결장항문 문합술을 시행한 경우가 각각 13예(52%), 7예(28%)로 괄약근 보존이 불확실하다고 판단한 환자의 80%에서 괄약근 보존이 가능하였다. 화학방사선치료에 대한 수술 후 병리학 적 관해율은 완전관해 25%, 부분관해 45%, 무반응이 30%였다. 전체 환자의 3년 생존율은 72.4%, 3년 무병 생존율은 69.4%였다. 6예에서 재발을 보였고 전신재발 단독 5예(19.2%), 국소와 전신재발 1예(4%)로 높은 국소완치율(96%)을 보였다.

결론적으로 본 연구의 결과 진행성 직장암 환자를 대상으로 시행된 수술 전 화학방사선치료는 독성이 적고 수술 후 합병증도 수용할 만한 안전한 치

료로 생각된다. 또한 높은 국소완치율과 3년 생존율을 보였고 대상 환자의 80%에서 괄약근 보존술이 가능하여서 생존율 향상 뿐 아니라 삶의 질 향상에도 크게 기여하는 임상적으로 유용한 치료방법으로 사료된다. 앞으로 다수 환자를 대상으로 장기간의 추적조사를 통해 본 연구의 결과를 확인하여야 하겠으며 원격전이가 주된 재발양상이 되므로 향후 더욱 효과적인 항암제의 개발과 선택에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

---

**핵심되는말:** 직장암, 수술전 화학방사선 보조치료, 근치적 절제술, 재발, 생존율, 병기하강

# 국소 진행성 직장암의 수술전 화학방사선치료의 성적

<지도교수 김 대 성>

연세대학교 대학원 의학과

주 영 근

## 제1장 서 론

### 1.1. 연구배경 및 목적

직장암은 수술이 가장 중요한 치료이나 근치적 절제 후 여러 연구결과에 따르면 수술 후 국소 재발이 병기에 따라 20-50%까지 보고 되고 있고 진행된 직장암에서는 국소 재발이 중요한 실패요인이며 골반 내 국소 재발은 극심한 골반통과 누공 형성등과 같은 여러 가지 합병증을 일으키게 되므로 국소 재발을 억제하고, 수술적 절제율 및 괄약근 보존율을 높이기 위해 수술 전 화학방사선치료(Chemoradiotherapy)가 시행되고 있다.

수술 전 화학방사선치료에 대해서는 국소 재발을 억제한다는 보고들이 널리 인정되고 있으며<sup>1-3</sup> 특히, 종양의 크기감소와 더불어 종양의 경계부위를 안정화시켜 절제율을 향상시키고, 종양 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<sup>4,5</sup> 전혀 반응을 하지 않는 경우도 43-80%까지 다양하게 보고 되고 있으며<sup>4,6,7</sup> 이런 환자들에서는 수술 지연을 초래한다고 할 수 있겠다.

수술 전 화학방사선치료에 의한 병기 하향이 생존율등 예후에 영향을 미친다는 보고들도<sup>8,9</sup> 일부 발표되었지만 다른 보고들에서는 예후에 영향을 미치는 결과를

얻지 못했다<sup>5,6,10</sup>.

국내에서도 과거 절제불가능 했던 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 많이 있다. 이에 저자는 전향적 연구로써 American Joint Committee on Cancer(AJCC) 병기 T3 혹은 T4의 진행성 직장암에서 절제율 향상과 괄약근 보존율을 높이기 위하여 수술 전 화학방사선 치료를 시행한 후 반응도, 재발율과 생존율 등 치료 성적을 분석하여 수술 전 화학방사선치료의 임상적 의의를 찾아보고자 본 연구를 계획하였다.

## 제2장 연구대상 및 방법

### 2.1. 연구대상

1999년 9월부터 2003년 12월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에서 진단된 직장암 환자 중 직장수지검사를 기준으로 종양의 위치가 항문연으로부터 상방 10cm 이내의 직장의 중하부에 위치하고 원격전이가 없으면서 복부 단층촬영이나 경직장항문초음파상 종양의 침습도가 T3 이상이거나 림프절 전이가 의심되고 수술을 시행할 경우 종양의 측부 절제연(lateral resection margin)의 안정성을 확보하기 어렵다고 판단되거나 항문연으로부터 상방 5cm이내에 위치하여 근치적 절제를 위하여 괄약근 보존술이 불가능하다고 판단된 29예에서 수술 전 화학방사선치료를 시행하였고 이중 근치적 수술이 시행된 25예를 분석하였다.

### 2.2. 연구방법

#### 2.2.1. 병기결정

치료 전 병기결정은 직장수지검사, 전혈검사, 일반화학검사, 종양표지자인 암태아항원(CEA)과 CA19-9, 단순흉부방사선 촬영사진, 복부 및 골반 단층촬영 및 전대장내시경과 조직검사를 시행하였다. 가능한 한 전예에서 화학방사선치료 전과 후에 전대장내시경과 경직장초음파를 시행하여 화학방사선치료의 반응을 관찰하였다. 필요한 경우 수술 전 병기결정을 위하여 전신 양전자 방출 단층촬영을 병행 하였다.

## 2.2.2. 방사선치료와 화학치료

방사선치료는 소장에 대한 방사선의 조사를 줄이기 위하여 치료 계획시 gastrograffin을 복용하고 방광을 채운 상태에서 belly board를 이용한 복와위 자세를 취한 후 소장의 위치를 확인하였으며 방사선 범위 내에서 소장은 가능한 한도 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 4500cGy를 조사한 후 조사영역을 축소하여 원발 병소가 있었던 부위를 중심으로 540cGy를 추가 조사하는 것을 원칙으로 하였다.

화학요법은 방사선치료와 동시에 시작하였으며 전 예에서 5-FU (425mg/m<sup>2</sup>)와 leucovorin (20mg/m<sup>2</sup>)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 3-4 주 후부터 보조 화학요법을 시작하여 최소 6회 이상에서 최대 12회에 걸쳐 시행하였다.

## 2.2.3. 화학방사선치료에 대한 반응정도의 평가방법

수술 전 화학방사선치료가 종료되고 수술을 시행하기 전에 모든 환자는 치료 전에 종양위치를 측정했던 외과вра가 직장수지 검사로 종양의 위치를 다시 측정하였고 가능한 한 수술 전 복부전산화단층촬영과 경직장초음파로 치료에 대한 반응정도를 평가하였으며, 에스자 결장경 검사로 조직검사를 시행하여 관해를 조사하였다.

#### 2.2.4. 수술적 치료

수술은 화학방사선치료 종료 후 평균 5.6(4-6)주에 시행하였으며 수술방법은 전 예에서 총직장간막절제술(Total Mesorectal Excision)과 자율신경 보존술을 시행하였고 괄약근 보존술은 종양의 위치에 따라 저위 전방절제술이나 초저위 전방절제술(Ultra-low anterior resection)을 시행하였고 대장-항문 문합(Coloanal anastomosis)은 수기문합이나 자동 봉합기를 이용한 이중 자동문합술(double stapling technique)을 이용하였다.

#### 2.2.5. 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)<sup>10</sup>를 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, 단순 흉부 방사선사진 촬영을 시행하였고 첫 6개월, 1년마다 복부 및 골반 전산화단층 촬영, 복부 초음파 검사를 시행하였으며 필요한 경우에 대장내시경검사를 시행하였다.

#### 2.2.6. 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.

## 제3장 결 과

### 3.1 환자의 특성

환자의 평균연령은 57.7세(40-76)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  $14.5 \pm 5.0$  ng/ml 이었다. 추적기간의 종양값은 24개월(9-62개월)이었다. (표 1)

### 3.2 화학방사선치료 후 종양의 임상적 및 병리학적 반응도

#### 3.2.1 종양의 위치와 혈청 암태아성항원 수치 변화

치료 전 종양의 하연이 항문연에서 평균 4.5 (4-5)cm 상방에 위치하던 종양이 종양의 위축과 더불어 치료 후 5.5 (4-7)cm 상방으로 위치가 상승하였다. 수술 전 평균  $14.5 \pm 5.0$  ng/ml이던 암태아성항원 수치는 화학방사선치료 후  $3.5 \pm 0.4$  ng/ml로 현저히 감소하였다. ( $p=0.034$ ).

#### 3.2.2 관해율과 병기 분류상의 변화

전체 25예에서 완전관해 25%, 부분관해 45%, 무반응이 30%이었고 수술 전 경직장항문초음파나 복부단층촬영상 원발종양의 병기가 T3였던 환자 19예에서 수술후 병리학적으로 병기결과 T0, T1, T2, T3가 각각 5, 3, 5, 6 예로 5예(20%)에서 병리학적 완전관해를 보였고, 8예(24%)에서 부분관해를 보였다. 수술전 T4였던 6예에서는 수술후 T0는 없었고, T1, T2, T3, T4가 각각 1, 1, 3, 1예에서 병기의 하향 감소가 있었다. 모두 17명(68%)에서 부분관해 이상의 원발병소의

병기감소를 보였다. 수술전 림프절 전이가 있던 16예는 N0, N1, N2가 각각 7, 7, 2예로 12명의 환자(43.8%)에서 직장주위림프절의 병기감소가 있었다. (표 2) 원발종양과 주위림프절 모두 고려시 전체종양의 완전관해는 3명(12%) 있었다.

**표 1. Patient and Tumor Characteristics**

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

**표 2.** uT\* & uN\*\* Classification and pathological downstaging  
after Chemoradiation

pre-CRT Stage stage by rectal U/S	post-CRT Stage					No. of patients(%)
	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4	
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

**3.3 종양 절제율과 항문보존율**

총 29예중 2예는 수술을 거부하였고, 2예는 다른 기관으로 전원되어 모두 25예에서 수술을 시행하였다. 수술은 저위전방절제술 13예, 초저위 전방절제술-결장항문 문합술 7예로, 진단당시 종양의 위치상 수술자가 괄약근 보존이 불확실하다고 판단한 환자의 20예(80%)에서 괄약근 보존술(Sphincter Saving Procedure)을 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 17명중 종양의 병기감소 정도가 괄약근보존율에 미치는 영향은 통계적인 유의성은 없었으나 병기감소로 인하여 괄약근보존이 가능하였던 환자가 증가 되었다. (표 3)

### 표 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%)

### 3.4. 재발양상 및 생존율

#### 3.4.1. 생존율

전체 환자의 3년 생존율은 72.4%, 3년 무병 생존율은 69.4 %였다.  
추적기간 동안 재발로 인하여 사망한 예는 4명이있었다. (그림 1)

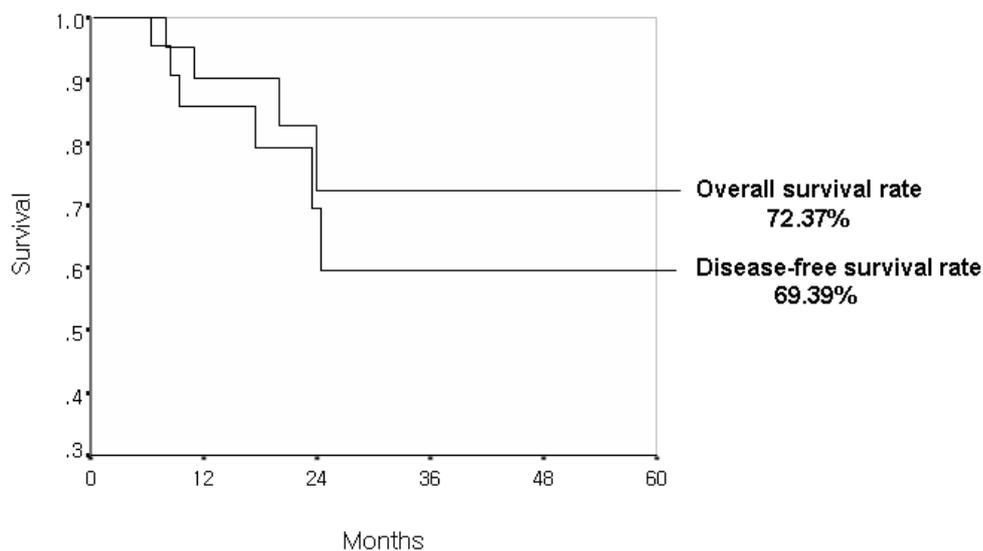


그림.1 Overall & disease-free survival rates curves

### 3.4.2. 재발양상

수술 후 재발은 전신 재발이 5예(19.2%), 국소와 전신재발 1예(4%) 있었으며 재발까지의 기간은 중앙값 17(7-24)개월에 발생하였다. 수술전 화학방사선치료에 대한 관해도에 따른 재발율은 완전관해를 보인 6예 중 1예, 부분관해를 보인 11예 중 2예로 수술전 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 재발율에서는 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 안된 군에서 재발을 잘하는 경향을 보였다.(표 4,5) 전신재발은 폐전이와 복막과종 1예, 간전이 2예, 뇌전이 2예로 이중 1예는 간전이 재발후 이시성으로 뇌에 재발되었

다.

☒ 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

☒ 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

### 3.5. 합병증 및 독성

#### 3.5.1. 화학방사선치료의 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 증상이었고 혈액학적 독성으로는 빈혈이 3예(12%)과 백혈구 감소증이 3예(12%)로 가장 흔하였으며 혈소판 감소증은 없었다. (표6)

#### 3.5.2 수술후 합병증 및 사망률

수술 후 합병증은 장마비(paralytic ileus)가 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. 초저위 전방절제술-결장항문 문합술을 시행한 경우 수술후 결장항문의 문합부 누출은 없었으며 협착이 1예 있었으며 보존적 치료로 모두 호전되었다. 1예의 경미한 회음부 창상감염을 경험하였다. 수술 후 경과관찰 중 수술 전부터 있었던 기존의 동맥경화가 있던 환자가 수술 후 뇌혈관의 출혈 인하여 1예에서 사망하였으나 이는 수술과는 무관한 것으로 사료된다.

**☒ 6.** Toxicity of preoperative chemoradiation according to  
NCI toxicity criteria

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

## 제4장 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 보고 되고 있다.

수술 전 화학방사선치료의 장점은 다른 종양에서와 같이 종양의 위축과 괴사로 인하여 병기가 감소하고 절제 불가능한 종양이 절제 가능한 상태로 변하여 팔약근 보존의 향상을 기대할 수 있고 종양변연에 생존하는 암세포를 감소시켜 국소재발을 줄이는 효과를 기대할 수 있다. 아울러 일부 항암제는 방사선치료시 방사선 감수성을 증가시켜 항암효과가 증가한다는 보고로 동시 화학 방사선 치료를 시행한다.

그러나 기존의 보고에서는 방사선 치료후 수술을 시행할 경우 사망률과 합병증 발생률이 증가할 수 있을 가능성을 보여주고 있어 안전성이 제기되기도 하였다<sup>11</sup>. 또한, 수술전 화학방사선치료의 대상을 정확하게 선택함에 있어서는 아직까지 치료전 정확한 병기결정에 한계가 있어 불필요한 치료가 될 수도 있고 치료중 종양의 진행으로 적절한 근치적 절제수술 시기를 놓칠 수 있다는 것이 이 치료의 단점이라 하겠다. 불필요한 보조 화학방사선치료가 시행되지 않기 위해서는 치료대상을 정확하게 선택하기 위해 치료전 정확한 병기결정이 중요하다고 할 수 있다. 수술전 화학방사선치료 후 절제율은 80%이상, 종양의 병리학적 완전 관해도는 10-20%로 보고하고 있으나<sup>4,5</sup> 전혀 반응을 하지 않는 경우도 43-80%까지 보고하고 있다<sup>4,6,7</sup>. 반응이 없는 경우 불필요한 치료가 되며 치료도중 종양의 진행으로 근치적 절제의 기회를 놓칠 수 있다.

수술후 방사선치료는 수술의 지연이 없으며 수술후 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.

수술전 방사선치료와 수술후 방사선치료의 효과를 비교한 연구는 드문 편인데 전향적 무작위 연구로 수술전 방사선치료가 국소재발률 감소에 더 효과적이었으며, 합병증이나 생존율은 차이가 없었다고 보고된 바 있다<sup>12</sup>.

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

항문에 가까이 위치한 하부직장암에서 수술전 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<sup>13</sup>.

수술전 화학방사선치료후 치료효과가 좋은 환자에게서 선별적인 국소절제술로 14%의 국소재발률과 90%의 5년 생존율이 보고되고 있으며<sup>14</sup> 일차 국소절제술후 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 사료된다.

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

수술전 화학방사선치료가 국소 재발율을 낮춘다는 것은 널리 인정되고 있으나 일부 보고에서는 수술전 화학방사선치료에 부분 혹은 완전 조직학적 관해를 보이는 경우와 조직학적 관해를 보이지 않는 경우의 재발율 차이에 대한 보고도

있으나 아직까지는 수술전 화학방사선치료 혹은 방사선치료후의 병리학적 관해도나 병기감소가 국소 재발율이나 원격 전이율을 낮추고 생존율을 높이는 지에 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 수술전 화학방사선치료에 대한 반응정도가 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 Trial<sup>15</sup>과 Stockholm II Trial<sup>16</sup>이 있다. 1997년 Swedish Rectal Cancer Trial은 스웨덴의 6개 지역 종양센터가 참여하여 1,168예의 직장암 환자를 대상으로 무작위 배정하여 치료 군에 1주일간 25Gy의 방사선을 5회에 나눠 조사한 후 1주일 이내에 수술을 시행하여 대조군과 비교한 결과를 발표하였는데 국소 재발율이 각각 11% 와 27%였으며 5년 생존율은 58% 와 48%로 현재까지도 유일한 생존율 향상을 보고 한 전향적 무작위 다기관 연구결과이다. EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)와 같은 유럽의 몇몇 전향적 결과<sup>17</sup>나 항암화학요법을 병행하고 5주간 50.4 Gy를 조사한 미국의 NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) R-03 초기 결과<sup>18</sup>에서는 국소재발의 감소만을 확인하였다. 한편 Camma<sup>19</sup>등은 문헌상 보고된 14개의 전향적 무작위 대조군 연구의 결과를 모아 메타분석(meta-analysis)하여 수술전 방사선치료가 수술만을 시행한 군보다 의미있는 국소재발률의 감소와 생존율 증가가 확인이 되었다고 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 69.4%로 대상환자가 적고 무작위 연구가 아니어서 확실한 결론을 얻기는 어렵지만 국소완치율을 높이고 더나

아가 생존율 향상에도 기여함을 나타내주는 결과라고 생각된다.

화학방사선치료후 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<sup>20</sup>. 수술 전 처치 후 병리학적 완전 관해와 괄약근보존을 높이기 위한 수술까지의 간격은 44일 이상의 간격을 두는 것이 병리학적 완전관해율이 높은 경향을 보인다는 보고가 있으나<sup>11</sup>, 통계학적 유의성을 밝히지는 못해 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 보여진다.

미국 국립 암연구소의 NCI Common Toxicity Criteria (Ver. 2.0, 1999)는 암환자의 내과적 치료나 여러 시술법에 의해 유발될 수 있는 부작용의 정도를 규정하고 있는데 똑같은 화학방사선 치료를 수술전 후로 나누어서 시행할 경우가 수술후에 시행한 것보다 독성이 적으며, 5-FU 용량을 425mg/m<sup>2</sup>에서 350mg/m<sup>2</sup>로 낮출 경우 독성이 48%에서 13%로 감소하는 것으로 보고 하였고<sup>4</sup>, 국내 보고에서는 5-FU 용량을 425 mg/m<sup>2</sup>을 사용하여 피부독성 8.3%, 소화기독성 5.5%, 혈액학적 독성을 2.8%로 보고하였으며<sup>21</sup> 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.

수술후 합병증 발생은 수술후 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 방사선 치료에 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 보고에서는<sup>22</sup> 사망률 증가를 보고하기도 하였으나 본 연구에서는 수술전 부터 있었던 기존의 동맥경화가 있던 환자가 수술후 뇌혈관의 출혈로 인하여 1예에서 사망이 있었으나 이는 직장수술

과는 무관한 것으로 사료된다.

## 제5장 결 론

본 연구의 결과 국소 진행성 하부직장암 환자를 대상으로 시행된 수술전 화학 방사선치료는 독성이 적고 수술후 합병증도 수용할 만한 안전한 치료로 생각된다. 또한 96%의 높은 국소완치율과 72.4%의 3년 생존율을 보였고 대상 환자의 80%에서 괄약근 보존술이 가능하여서 생존율 향상뿐 아니라 삶의 질 향상에도 크게 기여하는 임상적으로 유용한 치료방법으로 사료된다.

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

## 참고문헌

1. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P.  
Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Am Cancer Society* 2002;94:1121-30.
2. Kay CS, Choi IB, Jang JY, Kim IA, Shinn KS, Lee JS, et al. The effect of preoperative radiation therapy in resectable rectal cancer. *J Korean Soc Ther Oncol* 1997;15:49-55.
3. Ye JY, Kim MS, Choi JH. Histopathological effect on rectal cancer patients treated with radiochemotherapy with or without hyperthermia treatment. *J Korean Soc Hyperthrmia Oncol* 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 of Clinical Oncology* 1992;10:79-84.
5. Kim NK, Son SK, Min JS, Seong JS, Rhoe JK, et al. The effect of preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J of Korean Society Coloproctol* 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 Radiation Oncology 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 Radiation Oncology Biol Phys* 1998;42:935-41.
8. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattini 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 Radiation Oncology Biol Phys* 2002;53:664-674.
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 Radiation Oncology Biol. Phys* 2000;48:1075-1080.
  10. Lee KK, Park KR, Lee IJ, Kim IY, Shim KY, Kim DS, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy and chemoradiation for rectal cancer. *J. of Korean Radiation Oncology* 2002;20:334-42.
  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. Preoperative 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;36:546-72.
  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. *NEng 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: 869-902.
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. Chung JE, Kim KT, Chung ES. The effects and surgical morbidity of preoperative combined chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J of Korean Society Coloproctol* 2001;17:324-331.
  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.

## ABSTRACT

### Preoperative chemoradiation therapy in the management of locally advanced rectal cancer

Chu Young Keun

*Department of Medicine*  
*The Graduate School, Yonsei University*  
(Directed by Professor Dae-sung Kim)

**Background:** Surgery is the mainstay in the treatment of rectal cancer. However, after surgery alone, the local recurrence and distant metastasis remains high for locally advanced rectal cancer. Preoperative chemoradiotherapy has been known 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.

**Material and Method:** Between July 1999 and December 2003, 29 patients with locally advanced rectal cancer (T3, T4, N1 or N2 by rectal ultrasonography) who had unresectable tumor or were ineligible to undergo sphincter preservation surgery. All patients were treated with preoperative concurrent chemoradiation at Department of Surgery, Yonsei University, Wonju College of Medicine. Surgery was performed in 25 patients. Patients were treated with radiation therapy of a total dose of 45-50.4 Gy to the the surgical bed and pelvic lymph node area for 5.5 weeks. Chemotherapy consisted of 2 cycles of a bolus infusion of 5-fluorouracil(425 mg/m<sup>2</sup>/day for

5 days) and low-dose leucovorin(20 mg/m<sup>2</sup>/day for 5 days) given on first 5 days and last 5 days of radiation therapy. The duration of median follow up was 24 months(9-62 months)..

**Results:** Of the 25 patients who received preoperative chemoradiation therapy, radical resection was possible in all the patients. Low anterior resection and ultra-low anterior resection-coloanal anastomosis was performed in 13 cases(52%), and 7 cases(28%), respectively. Sphincter preservation surgery was performed in 80% of patients. Postoperative pathological complete response rates of chemoradiation were 25%; partial remission, 45%; no response, 30%. Three year overall survival rates was 72.4%, and 3-years disease free survival rates was 69.4%. Recurrence was seen in 6 cases. Distant failure alone was in 5 patients(19.2%) and distant and local failure was in only one patient(4%)..

**Conclusion:** Our data suggested that preoperative concurrent chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer is safe and tolerable. It does not seem to lead to a significant increase in serious surgical complication. These data showed high local control rate and 3 year survival rate. Preoperative chemoradiation therapy allowed sphincter preservation in 80% of selected patients who would require abdominoperineal resection, Additional studies with large number of patients and long-term follow up are warranted to confirm our result and the development of more effective chemotherapeutic regimens are needed to decrease distant metastasis.

---

**Key words:** Rectal cancer, Preoperative chemoradiotherapy, Radical resection  
Recurrence, Survival, Downstaging