대장 및 직장암의 근치적 절제후 재발 형태에 대한 분석

연세대학교 대학원
의 학 과
이 강 영

대장 및 직장암의 근치적 절제후 재발 형태에 대한 분석

지도교수 민 진 식

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
이 강 영

이강영의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 월 일

감사의 글

이 논문을 준비하고 진행하는 과정 뿐 아니라 오늘 외과 의사로서 이 자리에 있기까지 부족한 저를 깊은 자애와 높은 가르침으로 이끌어 주신 민진식 교수님께 지면으로나마 그동안 드리지 못했던 감사의 말씀을 올립니다. 또한 논문을 세심히 심사해 주시고 많은 부족한 부분을 충고로 메워주신 김남규 교수님, 김원호 교수님께 감사드립니다.

지난 2년간 데이터 베이스의 완성을 위하여 함께 모든 노력을 경주해준 박재균 선생에게 감사를 드리며 이러한 기초를 훌륭히 만들어 주신 윤성현 선생님과 많은 시간을 함께 하며 기록을 입력하여 주신 변해옥님, 이명란님께 감사를 드립니다.

항상 관심과 격려를 주시는 양가 부모님과 말없는 내조로 자리를 지켜주는 아내와 이 기쁨을 함께 하고 싶습니다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례

국문요약 1

I. 서론 3

II. 재료 및 방법
1. 재료 5
2. 방법
가. 수술 및 추가치료 7
나. 추적 관찰 및 재발의 진단 7
다. 분석 방법 8
라. 자료처리 및 통계분석방법 8

III. 결과
1. 대장암의 재발 형태에 대한 분석
1) 환자의 특성 9
2) 재발 형태 11
3) 환자의 예후 11
2. 직장암의 재발 형태에 대한 분석
1) 환자의 특성 13
2) 재발 형태 15
3) 환자의 예후 16
3. 대장·직장암 환자의 재발율 및 재발의 위험요인에 대한 분석
1) 대장·직장암 환자의 재발율 및 예후 17
2) 대장·직장암 환자에서 재발의 위험 요인 18

IV. 고찰 19

V. 결론 23

참고문헌 24
영문요약 29

그림 및 표 차례

그림 차례

Figure 1. Enrolled patients 6
Figure 2. 5-year survival rates of colon cancer after curative resection 12
Figure 3. 5-year survival rates of rectal cancer after curative resection 16
Figure 4. 5-year survival rates of colorectal cancer after curative resection 17

표 차례

Table 1. Clinicopathological characteristics of the patients in colon cancer 10
Table 2. Recurrence patterns according to stage in colon cancer 11
Table 3. Clinicopathological characteristics of the patients in rectal cancer 14
Table 4. Recurrence pattern according to stage in rectal cancer 15
Table 5. Multivariate analysis for factors affecting recurrence 18

국문요약

대장 및 직장암의 근치적 절제후 재발 형태에 대한 분석

우리 나라에서 대장·직장암은 전체 암의 10.4%로 4번째로 호발하는 암이고 과거에 비하여 빈도가 점차 증가하고 있으며 이에 의한 사망률도 증가되고 있다. 대장·직장암의 재발 형태 및 재발 위험 인자에 대한 연구의 의의는 치료 실패의 원인과 형태의 분석을 통하여 지금까지의 치료 방법을 평가하고 재발에 영향을 주는 위험인자에 대한 분석을 통하여 환자별로 위험 요인에 근거한 개별적인 치료를 가능하게 하는데 있다. 저자는 연세대학교 의과대학 외과학 교실에서 대장·직장암으로 근치적 절제술을 시행받은 환자를 대상으로 이들의 재발율, 재발 호발 시기, 재발의 형태를 알아보고 재발의 위험 요인을 찾고자 한다. 1989년 1월부터 1998년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학 교실에서 대장·직장의 선암으로 진단을 받고 근치적 수술을 시행받은 1506 명의 환자 가운데 생존과 재발 여부에 대하여 추적 관찰이 된 1410명의 환자를 대장암과 직장암으로 분류하고 각각을 재발이 있는 환자 군과 재발이 없는 환자 군으로 분류하여 근치적 절제후 재발율, 재발의 호발 시기, 재발의 위험 요인에 대한 분석을 하였다. 재발의 형태는 국소 재발, 전신 재발, 병합 형태로 분류하였으며 재발 형태의 분류는 재발이 처음 진단된 당시를 기준으로 하였다. 얻어진 자료의 통계는 SPSS 10.0 program으로 처리하였다. 각 변수간의 비교는 chi-square test와 t-test를 이용하였고 재발의 독립적 위험인자는 logistic regression analysis를 통하여 구하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하고 p-value는 0.05 미만인 경우 의의가 있는 것으로 하였다. 추적 관찰 중에 대상 환자 1410명에서 341명(24.2%)이 재발하였고 재발 시기의 중앙값은 수술후 20.2개월이었고 재발후 사망까지의 중앙값은 12.2개월이었다. 재발의 형태는 국소영역재발이 5.2%, 전신재발이 14.6%였고 국소영역재발과 전신 재발이 동반된 형태가 3.4% 였다. 임상병리학적인 인자의 비교에서 병기가 진행된 군에서 유의하게 재발율이 높았고 재발이 있는 군에서 전이 림

프절 수가 유의하게 많았다. 다변량분석 결과 장막 침윤, 림프절 전이, 수술전 CEA 수치, 종양의 위치(직장암)가 재발의 독립적 위험인자였다. 병기별 전신재발율은 대장암의 경우 stage I; 1.4%, stage II; 7.6%, stage III; 21.6% 였고 직장암의 경우 stage I; 4.6%, stage II; 14.6%, stage III; 26.5% 였다. 병기별 국소재발율은 대장암의 경우 stage I; 1.4%, stage II; 3.8%, stage III; 5.3% 였고 직장암의 경우 stage I; 3.9%, stage II; 6.7%, stage III; 7.3% 였다. 병기별 재발율은 대장암, 직장암 모두에서 병기가 증가할수록 국소 재발의 증가는 크지 않았지만 전신 재발은 많이 증가하였다. 대장암, 직장암 모두에서 재발은 2년 이내에 호발하였다.(대장암;66.1%, 직장암;61%) 결론적으로 대장・직장암에서 재발은 대개 2년 이내에 호발하고 재발이후 예후는 매우 불량하였다. 병기가 증가할수록 재발율은 증가하였으며 특히 전신 재발율이 많이 증가하였다. 재발에 영향을 미치는 독립적 위험 인자로는 장막 침윤, 림프절 전이, 수술전 CEA 수치 등이 있었고 직장암에서 대장암보다 재발이 많았다. 따라서 대장 직장암 치료후 진행된 병기에서 전신 재발율을 낮추기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

핵심되는 말: 대장・직장암, 재발, 근치적 절제

대장 및 직장암의 근치적 절제후 재발 형태에 대한 분석

지도교수 민진식

연세대학교 대학원 의학과

이 강 영

Ⅰ. 서론

대장·직장암은 과거에 비하여 빈도가 점차 증가하는 암으로 한국중앙암등록사업 보고서에 따르면 전체 암에서의 비율이 1986년 5.0%에서 2000년에는 10.4%로 증가하였다. 암사망율도 1986년의 10만명당 2.8명에서 2000년에는 8.9명으로 증가하여 발병율 뿐 아니라 암사망율에서도 대장·직장암에 의한 부분이 증가하고 있다.[1] 대장·직장암의 치료는 외과적 절제와 함께 항암약물치료와 방사선 치료 등의 병합치료를 시행하고 있다. 대장·직장암 수술은 종양의 완전 절제와 절제연의 확보 및 주위 림프절 곽청술을 포함하는 근치적 절제술을 원칙으로 일부 조기암에서 경항문국소절제술에서부터 주위 장기로 침습이 있는 경우에 합병 절제와 원격 전이 병소의 절제술까지 병기에 따라서 다양한 수술적 치료가 시행되고 있고 1990년대에 들어와서는 복강경을 이용한 수술이 급속한 발전을 하고 있으며 점차 적용 범위가 넓어지고 있다. 또한 항암약물치료는 지금까지는 5-FU를 근간으로 하는 치료가 시행되고 있으나 새로운 약물이 계속 소개되고 있고 특히 재발암에 대하여 새로운 치료가 시도되고 있다.

암에 의한 사망은 대부분 암의 재발과 그에 따른 병의 진행에 따른 것으로 대장·직장암의 근치적 절제술후 재발율은 30-40%로 보고되고 있으며 대개 수술 뒤 2-3년 이내에 나타난다.[2,3] 대장·직장암의 근치적 절제후 재발 형태에 대한 보고는 많이 있었다. 하지만 수술 술기의 발달과 함께 항암약물치료와 방사선 치료 등의 병합 치료가 발달함에 따라 재발율 및 재발의 형태에 변화를 보이고 있다. 특히 직

장암의 국소 재발율은 과거 30-50%이던 것이 최근 10% 미만으로 보고되고 있다.[4-9] 대장·직장암의 재발 형태 및 재발 위험 인자에 대한 연구의 의의는 치료 실패의 원인과 형태의 분석을 통하여 지금까지의 치료 방법을 평가하고 재발에 영향을 주는 위험인자에 대한 분석을 통하여 환자별로 위험 요인에 근거한 개별적인 치료를 가능하게 하는 데 있다. 전신 재발뿐 아니라 국소재발의 경우에도 재발이 나타나면 일부의 환자만이 치료의 대상이 되고 많은 환자가 진단 당시에 이미 근치적 치료가 불가능한 상태이므로 재발의 치료도 중요하지만 재발을 막기 위한 노력이 무엇보다도 중요하다. 또한 재발에 영향을 주는 위험인자에 대한 정확한 인식은 대장암 환자의 치료를 환자별로 위험 요인에 근거하여 개별적인 치료를 가능하게 할 수 있다. 저자는 연세대학교 의과대학 외과학 교실에서 대장·직장암으로 근치적 절제술을 시행받은 환자의 재발율, 재발 호발 시기, 재발의 형태 및 재발의 위험 요인을 찾고자 한다.

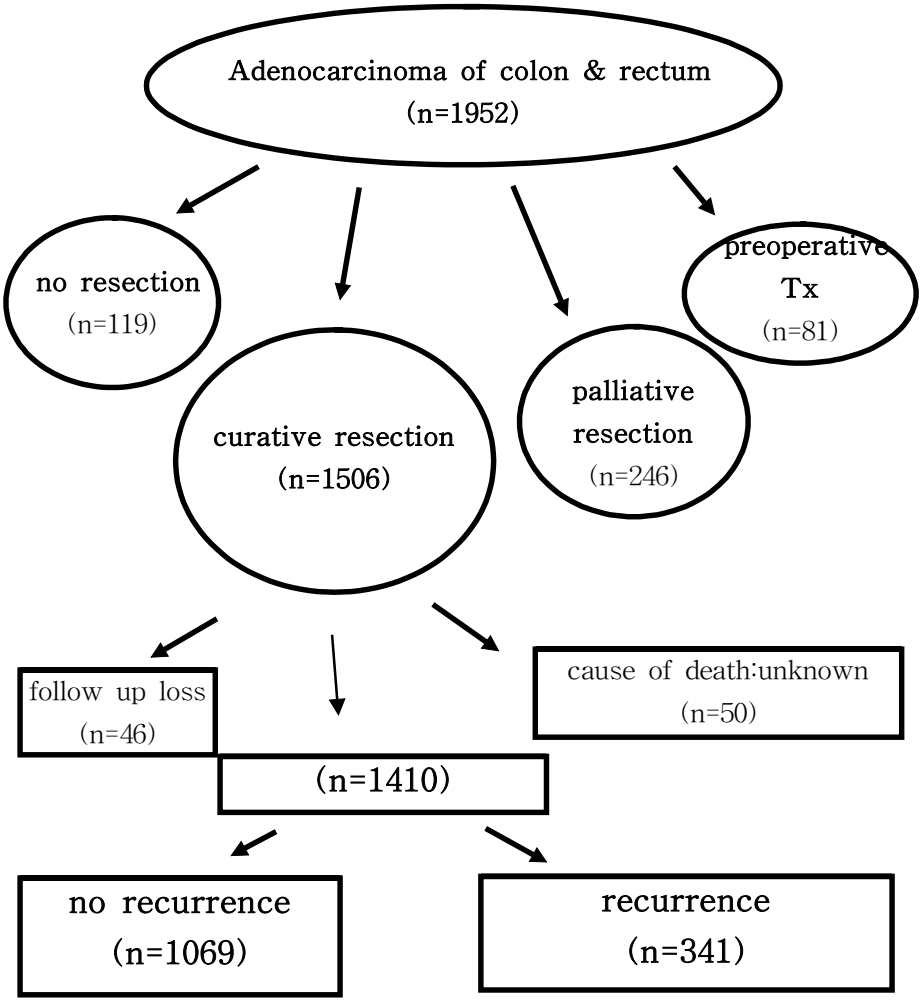
II. 재료 및 방법

1. 재료

1989년 1월부터 1998년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학 교실에서 대장·직장의 선암으로 진단을 받고 수술을 시행받은 환자는 모두 1952명이었다. 이 중에서 119명의 환자에서는 원발 병소에 대한 절제 없이 우회로 조성술, 장루 조성술 등이 시행되었고 81명의 환자에서는 수술전 항암방사선화학병합치료를 시행하였다. 또한 246명의 환자에서 처음 진단당시 원격전이가 있어서 고식적인 절제가 이루어졌다.

근치적 의도로 절제가 된 1506명의 환자에서 1460명(96.9%)의 환자가 추적 관찰이 되었고 46명(3.1%)의 환자는 추적이 되지 않았다. 추적관찰이 된 1460명의 환자에서 50명의 환자는 사망의 이유를 모르는 경우였고 1069명(75.8%)의 환자가 재발이 없이 추적되었고 341명(24.2%)의 환자에서 재발이 확인되었다. 또한 재발이 없었던 1069명 가운데 67명의 환자는 암의 재발이 아닌 다른 이유로 사망하였다. 추적 관찰이 가능하였던 1460명의 환자에서 사망의 원인을 모르는 50명의 환자를 제외한 1410명의 환자를 대상으로 재발이 있었던 환자와 재발이 없었던 환자로 구분하여 근치적 절제후 재발율, 재발의 호발시기 및 형태, 그리고 재발의 위험요인 등에 대한 분석을 하였다.

Figure 1. Enrolled patients



2. 방법

가. 수술 및 추가치료

대상 환자의 수술은 대장암의 경우 종양의 완전 절제와 함께 근위부, 원위부 및 측부 절제연을 확보하고 종양 부위에 분포하는 혈관을 분지하는 기시부에서 분리 결찰하였다. 직장암의 경우는 장측골반근막을 훼손하지 않으며 장측근막과 벽측근막사이의 무혈관층을 따라 예리한 해부학적인 박리를 시행하였다. 하장간막동맥을 기시부에서 결찰시 상하복신경을 보존하였고 골반신경총을 보존하였다. 직장간막은 상부직장암의 경우 종양하부 5cm 까지 절제하는 것을 원칙으로 하였고 중,하부 직장암의 경우 전직장간막 절제술을 시행하였다.[10] 수술 뒤 병리학적인 병기가 II기, III기인 경우는 수술 뒤 보조 치료를 원칙으로 하였다. 보조 치료의 방법은 대장암의 경우 항암약물치료를 5-FU 450mg/m^2/day와 leucovorine 20mg/m^2/day의 용량으로 1달을 주기로 매달 5일간 연속으로 주사하여 12 주기를 시행하였고 직장암의 경우는 같은 방법의 항암약물치료에 방사선치료를 추가하였다. 방사선 치료는 선형 가속기에 의한 고에너지 양자 방사선을 이용하였으며 three field plan에 의하여 시행하였다. 방사선 조사 영역의 경계는 위는 L4-5경계, 좌우는 골반골의 바깥쪽 1-2 cm 까지 , 아래는 종양 아래 5 cm 까지로 하였다. 1주일에 5일간 하루에 180 cGy를 6주간 조사하여 5400 cGy의 양이 조사되게 하였다.

나. 추적 관찰 및 재발의 진단

대장·직장암의 근치적 절제후 재발은 이학적 검사, 임상 병리학적 검사, 내시경 검사, 영상 진단, 조직 검사 등에 의하여 진단되었고 재발의 시기는 재발이 처음 발견된 시점을 기준하였다. 영상 진단은 흉부 단순 촬영, 복부 컴퓨터 단층 촬영, 전신 골주사, 대장 조영술 등을 수술 뒤 정기적으로 시행하였다. 재발이 의심되나 위의 검사에서 확

인이 안되는 경우 MRI, PET 검사 등이 추가되었다. 혈청 CEA검사는 수술전과 수술직후(수술후 1주일), 수술 뒤 1달째에 시행하였으며 이후 2-3개월 간격으로 검사하였다. 재발 형태는 국소 재발, 전신 재발, 병합 형태로 분류하였으며 재발 형태의 분류는 재발이 처음 진단된 당시를 기준으로 하였다. 문합부 재발, 영역 림프절에서의 재발, 원발 종양이 위치하였던 절제연에서의 재발 등을 국소 재발로 분류하였으며 직장암의 경우는 골반강내 재발도 국소 재발로 분류하였다. 간, 폐, 뼈, 뇌 등의 원격 장기에서의 재발과 복막 파종, 대동맥 주변 림프절 전이, 영역 림프절이 아닌 서혜부, 경부 림프절 등에서의 재발 등을 전신 재발로 분류하였다.

다. 분석 방법

분석에 필요한 자료는 외과학 교실의 대장·직장암 환자 데이터베이스를 이용하여 조사하였으며, 수술후 외래추적이 중단된 환자의 생존, 재발여부는 우편 및 전화통화 등을 통하여 확인하였다. 추적 관찰은 2001년 12월까지 하였으며 이를 기준으로 추적율을 계산하였다. 추적 관찰 기간의 중앙값은 57.5개월(1-158.7개월)이었고 추적율은 96.9%(1460/1506)이었다. 본 연구에서 재발의 위험 요인을 알기 위하여 분석에 포함시킨 인자는 환자의 연령, 성별, 암의 위치, 조직형, 종양의 크기, 병리학적인 병기, 수술전 혈청 CEA, 수술후 검사된 림프절 수, 암이 전이된 림프절 수 등이었다.

라. 자료처리 및 통계분석방법

얻어진 자료의 통계는 SPSS(version 10.0 for Windows, Chicago, IL, USA)를 이용하여 처리하였고 각 변수간의 비교는 chi-square test와 t-test를 이용하며 재발의 독립적 위험 인자는 logistic regression analysis를 통하여 구하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하고 생존율의 비교는 log-rank test를 이용하며 p-value는 0.05 미만인 경우 의의가 있는 것으로 하였다.

III. 결과

1. 대장암의 재발 형태에 대한 분석

1)환자의 특성

대장암으로 근치적 절제술을 시행받은 환자 가운데 재발 및 생존 여부가 확인된 환자는 701명이었다. 이 가운데 134명(19.1%)의 환자에서 재발이 확인되었다. 추적 기간 중에 재발이 없었던 군(n=567)과 재발이 확인된 군(n=134) 사이에 성별, 연령별, 종양의 크기, 조직형, 대장의 위치는 유의한 차이가 없었다. 수술전에 시행한 혈청 CEA 수치가 높았던 환자에서 재발이 많았고($p<0.001$) 병기별 분포는 재발이 있었던 군에서 진행암이 유의하게 많았다.($p<0.001$) 제거된 림프절 수는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 암이 전이된 림프절 수는 재발이 확인된 군에서 유의하게 많았다.($p<0.001$)(Table 1)

Table 1. Clinicopathological characteristics in colon cancer

	no recur(n=567)	recur(n=134)	p-value
Sex			0.923
male	321(56.6)	75(56.0)	
female	246(43.4)	59(44.0)	
Age	58.0±12.6	57.9±12.1	0.953
Location			0.039
cecum	49(8.6)	12(9.0)	
ascending	181(31.9)	32(23.9)	
transverse	72(12.8)	12(9.0)	
descending	50(8.8)	22(16.4)	
sigmoid	215(37.9)	56(41.7)	
Preop. CEA(ng/ml)			<0.001
≤5	377(69.9)	63(51.6)	
>5	162(30.1)	59(48.4)	
no data	28	12	
Size(cm)*	5.9±3.2	5.7±2.2	0.257
Histology			0.293
differentiated	480(84.7)	108(80.6)	
undifferentiated	87(15.3)	26(19.4)	
Stage			<0.001
I	75(13.2)	2(1.4)	
II	342(60.3)	53(39.6)	
III	150(26.5)	79(59.0)	
Metastastic LN(No.)*	0.7±2.1	2.8±5.1	<0.001
Retrieved nodes(No.)*	27.7±17.0	24.7±15.4	0.066

Values in parentheses are percentages.

* mean ± SD

2) 재발 형태

재발이 확인된 134명(19.1%) 가운데 5명에서는 처음 재발이 확인된 부위가 정확하지 않아서 129명을 대상으로 병기별 재발율과 재발의 형태를 조사하였다. 국소 재발은 28예(4.0%), 전신 재발은 80예(11.5%), 전신 재발과 국소 재발이 동반된 경우가 21예(3.0%) 였다. 처음 재발이 확인된 형태가 국소 재발인 경우는 문합부 재발이 27예로 가장 많았다. 전신 재발의 형태는 간에 재발한 경우가 49예(7.0%)로 가장 많았고 복막에 재발한 경우가 26예(3.7%), 폐에 재발된 경우가 11예(1.6%) 있었고 그외에 뼈(4예), 뇌(2예), 대동맥 주위 림프절(6예)에서 재발된 경우가 있었고 기타의 경우가 3예 있었다. 병기별로 전신 재발은 I기에서 1.4%, II기에서 7.6%, III기에서 21.6%이었고 국소영역재발은 I기에서 1.4%, II기에서 3.8%, III기에서 5.3%였다.(Table 2)

Table 2. Recurrence patterns according to stage in colon cancer

	Locoregional	Systemic	Combined
stage I	1(1.4)	1(1.4)	
II	15(3.8)	29(7.6)	5(1.3)
III	12(5.3)	50(21.6)	16(6.6)

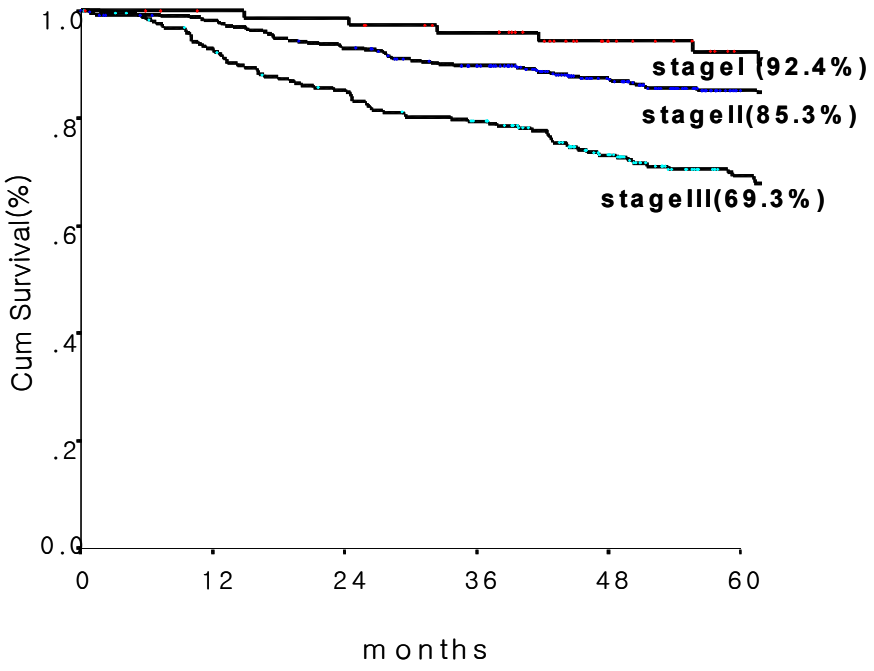
Values in parentheses are percentages.

3) 환자의 예후

대상 환자의 5년 생존율은 80.1%이고 각 병기별 생존율은 stage I

92.4%, stage II 85.3%, stage III 69.3% 였다.(Fig. 1) 환자는 수술후 재발까지의 기간은 평균 24.6개월이었고 재발이 확인된 후 평균 16.5개월이 지나서 사망하였다. 추적 관찰 중 재발이 확인된 환자들 가운데 98명(73.1%)은 사망했다. 재발이 확인된 환자의 66.1%는 2년 이내에 재발을 하였고 75%가 3년 이내에 재발을 하였다.

Fig 2. 5-year survival rates of colon cancer after curative resection



2. 직장암의 재발 형태에 대한 분석

1) 환자의 특성

직장암으로 근치적 의도로 절제술을 시행받은 환자 가운데 재발 및 생존 여부가 확인된 환자는 709명이었다. 대상 환자 709명 가운데 207명(29.1%)에서 재발이 확인되었다. 추적 기간 중에 재발이 없었던 군(n=502)과 재발이 확인된 군(n=207) 사이에 성별, 연령별, 종양의 크기, 조직형, 직장의 위치에 따른 비교는 유의한 차이가 없었다. 병기별 분포는 재발이 있었던 군에서 진행암이 유의하게 많았다.($p<0.001$) 제거된 림프절 수는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 암이 전이된 림프절 수는 재발이 확인된 군에서 유의하게 많았다.($p<0.001$)(Table 3)

Table 3. Clinicopathological characteristics in rectal cancer

	no recur(n=502)	recur(n=207)	p-value
Sex			0.803
male	289(57.6)	122(58.9)	
female	213(42.4)	85(41.1)	
Age*	56.7±12.7	56.6±11.6	0.871
Location			0.112
upper	83(16.5)	28(13.5)	
mid	187(37.3)	66(31.9)	
low	232(46.2)	113(54.6)	
Preop. CEA(ng/ml)			<0.001
≤5	335(66.7)	107(24.2)	
>5	145(60.9)	93(39.1)	
no data	22	7	
Size(cm)*	4.8±2.0	5.0±2.0	0.227
Histology			0.590
differentiated	445(71.3)	179(28.7)	
undifferentiated	57(67.1)	28(32.9)	
Stage			<0.001
I	142(92.8)	11(7.2)	
II	178(74.5)	61(25.5)	
III	182(57.4)	135(42.6)	
Metastastic LN(No)*	1.2±2.4	4.2±7.3	<0.001
Retrieved nodes(No)*	22.3±15.0	22.9±15.5	0.665

Values in parentheses are percentages.

* mean ± SD

2) 재발 형태

재발이 확인된 207명(29.1%) 가운데 9명에서는 처음 재발이 확인된 부위가 정확하지 않아서 198명을 대상으로 병기별 재발율과 재발의 형태를 조사하였다. 국소 재발은 45예(6.4%), 전신 재발은 126예(18%), 전신 재발과 국소 재발이 동반된 경우가 27예(3.9%) 였다. 처음 재발이 확인된 형태가 국소 재발인 경우는 골반강내 재발이 25예(3.6%)로 가장 많았고 문합부 재발이 24예(3.4%), 회음부 재발이 8예, 기타의 경우가 16예에서 있었다. 전신 재발의 형태는 간에 재발한 경우가 59예(8.4%)로 가장 많았고 폐에 재발된 경우가 47예(6.7%), 복막에 재발한 경우가 23예(3.3%) 있었고 뼈에서 재발한 경우가 14예, 뇌에서 재발한 예가 7예, 기타의 경우가 3예에서 있었다. 병기별로 전신 재발은 I기에서 4.6%, II기에서 14.6%, III기에서 16.5%이었고 국소재발은 I기에서 3.9%, II기에서 6.7%, III기에서 7.3%였다.(Table 4)

Table 4. Recurrence pattern according to stage in rectal cancer

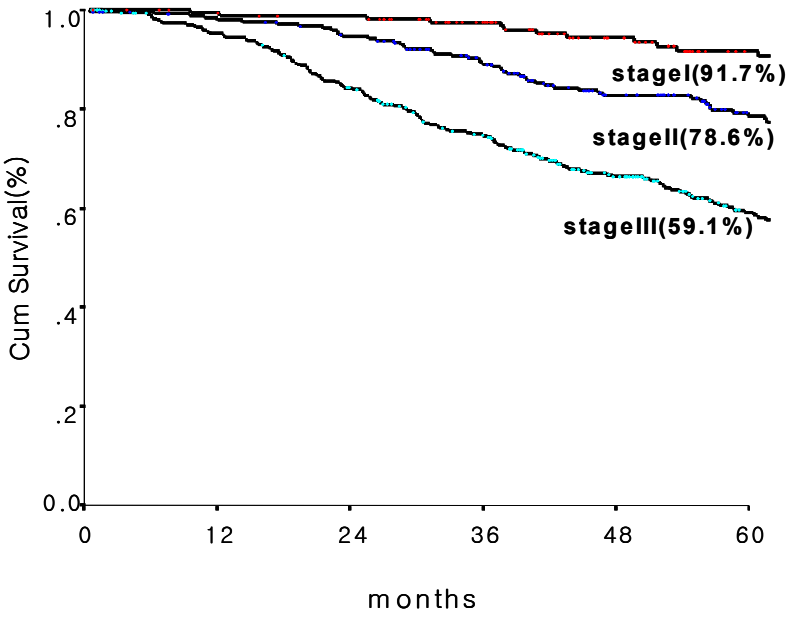
Stage	Regional	Systemic	Combined
I	6(3.9)	7(4.6)	
II	16(6.7)	35(14.6)	6(2.5)
III	23(7.3)	84(26.5)	21(6.6)

Values in parentheses are percentages.

3) 환자의 예후

대상 환자 전체의 5년 생존율은 70.5%였고 각 병기별로는 stage I 91.7%, stage II 78.6%, stage III 59.1% 였다.(Fig. 3) 수술후 재발까지의 기간은 평균 26.5개월이었고 재발이 확인된 후 평균 18.2개월이 지나서 사망하였다. 추적 관찰 중 재발이 확인된 환자들 가운데 78.3%는 사망했다. 재발이 확인된 환자의 61%는 2년 이내에 재발하였고 3년 이내에 73.9%가 재발하였다.

Fig 3. 5-year survival rate of rectal cancer after curative resection

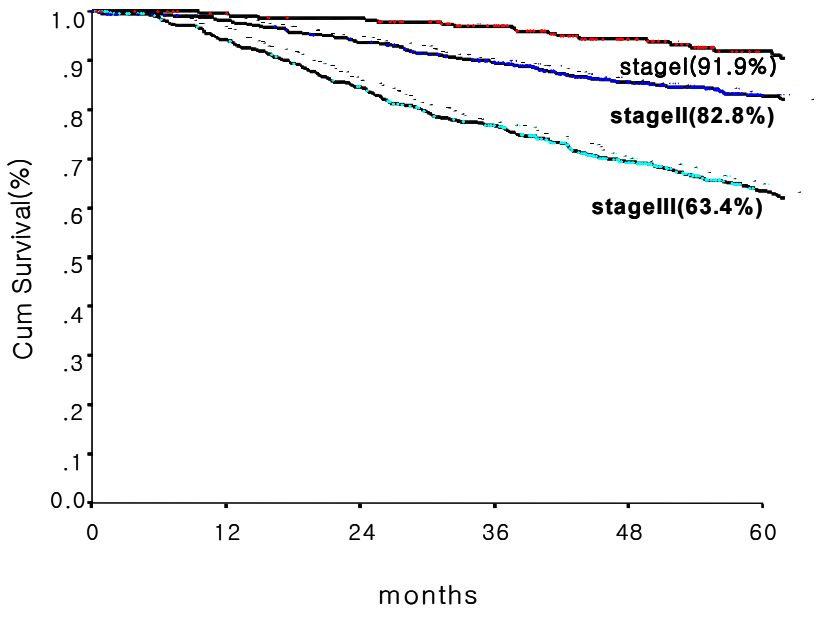


3. 대장·직장암 환자의 재발율 및 재발의 위험요인에 대한 분석

1) 대장·직장암 환자의 재발율 및 예후

추적 관찰 중에 전체 대상 환자 1410명에서 341명(24.2%)이 재발하였고 5.2%에서 국소 재발을 보였고 14.6%에서 전신 재발을 보였으며 3.4%에서 국소 재발과 전신 재발이 동반된 형태로 나타났다. 전체 대상 환자의 5년 생존율은 75.4% 였고 병기별로는 I기에서 87.5%, II기에서 80.3%, III기에서 64.7% 였다.(Fig 4) 근치적 절제후 재발 시기는 중앙값이 20.2개월이었고, 재발이 된 후 사망까지는 중앙값이 12.2개월이었다.

Fig 4. 5-year survival rates of colorectal cancer after curative resection



2) 대장·직장암 환자에서 재발의 위험 요인

재발의 독립적 위험 인자는 암의 침윤 깊이, 림프절 전이, 수술전 CEA, 수술후 7일째의 CEA 였고 직장 또는 대장인지 여부도 의의있는 인자였다. 환자의 연령, 성별, 조직학적 분화도 등은 독립적 예후 인자가 아니었다.(Table 5)

Table 5. Multivariate analysis for factors affecting recurrence

Variable	RR	95% CI	P value*
Age(<55 vs. ≥55)	1.235	0.949-1.608	0.117
Sex(male vs. female)	0.980	0.761-1.264	0.878
Location(colon vs. rectum)	1.882	1.444-2.454	<0.001
Size(<5 cm vs. ≥5 cm)	0.887	0.724-1.087	0.249
Histologic type (diff. vs. undiff.)	1.045	0.751-1.453	0.795
Serosa invasion (abscence vs. presence)	1.884	1.428-2.487	<0.001
Nodal metastasis (abscence vs. presence)	1.644	1.356-1.993	<0.001
Preoperative CEA level (<5ng/ml vs. ≥5ng/ml)	1.244	1.053-1.468	0.010
Postoperative CEA level (<5ng/ml vs. ≥5ng/ml)	1.148	1.009-1.307	0.036

RR: relative risk, CI: confidence interval

* by logistic regression analysis

Ⅳ. 고찰

대장·직장암 환자의 근치적 절제후 재발율은 24.2%였고 5년 생존율은 75.4%였다. 위치별로 구분하였을 때 대장암의 경우 5년 생존율이 80.1%였고 직장암의 경우 70.5%로 암의 위치에 따라 생존율에 유의한 차이를 보였다. 근치적 절제술후 재발은 수술후 20.2개월(중앙값)이 지난 뒤에 발생하였고 재발이 진단된 후에 12.2개월(중앙값)이 지난 뒤 사망하였다. 재발이 진단된 환자에서 근치적 절제술이 시행된 경우는 10%미만에 불과했다. 대장·직장암의 경우 재발이 발생하여도 절제가 가능하면 이를 완전히 절제한 후 장기 생존이 가능하지만 이러한 근치적 절제가 가능한 환자가 제한적인 것이 문제이다.

대장·직장암의 근치적 절제후 재발 및 예후에 영향을 미치는 요인으로는 림프절 전이 유무가 가장 중요한 요인으로 보고되고 있다.[8,9,11] 본연구의 결과에서 재발에 영향을 미치는 독립적 예후 인자는 암의 침윤 깊이 림프절 전이, 수술전 및 수술후 7일째의 혈청 CEA 결과, 직장 또는 대장인지 여부였다. 수술전 혈청 CEA검사가 예후를 반영하는 것은 이미 잘 알려진 사실이고[12] 다른 보고에서도 직장암에서 대장암에 비교하여 예후가 나쁘다고 보고하고 있다.[13] 수술 뒤에 측정하는 CEA 검사의 의의는 치료에 대한 반응을 검사하는 것으로 여러 보고들이 수술 뒤 CEA검사의 의의 및 중요성을 보고하고 있으나 대개의 방법이 반감기를 측정하는등 방법이 복잡하여 실제 임상에 적용하는데 어려움이 있었다.[14] 본 연구의 결과는 수술전 및 수술후 7일째의 혈청 CEA 결과가 모두 독립적 예후 인자임을 보여주며 또한 수술 후의 CEA의 변화가 수술전 CEA 값과 비교되었을 때 좀더 정확한 예후 예측 인자가 될 수 있음을 보여준다.

대장·직장암의 근치적 절제술 이후 치료 실패의 주요 원인 가운데 하나는 국소 영역 재발이고 특히 직장암의 경우 국소 재발의 조절을 위한 많은 노력이 있다. 국소 영역 재발은 재발된 경우 근치적 절제율이 2-14%, 절제후 재발율이 28.3%로 보고되고 있어 재발이 있을 경우 예후가 매우 불량한 것으로 보고되어 있다.[4] 대장암과 비교하여 직장암은 골반강 내에 위치하는 해부학적인 특성으로 인하여 국소 영역 재발이 많았고 과거 50% 까지도 보고되던 국소 영역 재발은 최근 4%까지도 보고되고 있다.[4] 30-50%로 보고되던 국소 재발율이 최근에 10% 내외로 감소한 것은 측부 절제연에 종양의 침범이 있는 경우 중요한 예후 인자로 작용한다는 개념의 정립과 함께 장측 근막을 훼손시키지 않으면서 직장 간막을 절제하는 수술 술기의 발전과 방사선 치료등 적절한 추가 치료에 의한 것으로 생각된다.[15,16] 또한 수술자의 숙련도도 직장암의 치료 성적을 좌우하는 중요한 요인이며 수술의 합병증뿐만 아니라 직장암의 국소 재발율도 수술자의 숙련도에 의하여 차이가 있다고 하였다.[17,18] 본 연구의 결과에서 국소 재발율은 8.6%로 다른 보고와 별다른 차이를 보이지 않았는데 이는 수술 술기나 추가치료의 방법 및 기준이 다른 보고와 차이가 없기 때문으로 생각된다. 또한 직장암에서 재발의 위험 요인으로 혈관 침윤, 측부 절제연의 미세 침윤 등이 있음을 이미 보고한 바 있으나[19] 본 연구에서는 대상 환자의 범위가 넓어서 측부 절제연의 미세 침윤과 혈관 침윤에 대한 조사가 안된 환자가 많아서 분석에서 제외하였다.

본 연구에서 전신 재발에 의한 치료 실패의 경우는 전체적으로 14.6%, 국소 재발과 전신 재발이 함께 나타나는 경우가 3.4%로 전신 재발에 의한 치료 실패의 경우에서 간에서 재발이 나타나는 경우가

대장암, 직장암 모두에서 가장 많은 경우였다. 다른 보고에서도 전신 재발의 가장 흔한 형태는 간에서의 재발이었다.[20] 간전이가 있는 경우 수술적 절제에 의하여 20-35%의 환자에서 장기 생존율이 보고되고 있으나[21,22] 이런 절제술의 대상이 되는 환자는 10-15%에 불과하다.[23,24] 간전이가 있는 환자에서 절제가 되지 않는 경우는 평균 생존 기간이 5-9개월에 불과하여 매우 불량한 예후가 보고되어 있다.[25,26] 폐 전이의 경우도 재발이 발견된 경우 수술적 절제에 의하여 5년 생존율이 21-44%로 보고되고 있으나 절제술의 대상이 될 수 있는 환자가 제한적인 것이 문제이다.[27,28] 전신 재발의 경우 재발이 나타나면 일부의 환자만이 치료의 대상이 되고 많은 환자가 진단 당시에 이미 근치적인 목적의 치료가 불가능한 상태이므로 재발의 치료도 중요하지만 재발을 막기 위한 노력이 무엇보다도 중요할 것이다. 본 연구에서 근치적 절제후 추가 치료 방법은 II, III기에 해당하는 환자에서는 수술후 항암약물치료와 방사선치료를 원칙으로 하였다. 하지만 병기가 증가할수록 재발율이 증가하고 특히 국소영역재발율의 증가에 비하여 전신 재발율이 많이 증가하였다. 방사선 치료와 5-FU를 근간으로 하는 항암약물치료의 추가는 재발율과 생존율의 증가를 가져왔으나 현재의 추가 치료 방법으로는 전신 재발이 3기 직장암의 경우 33.1%, 3기 대장암의 경우 28.2%로 치료 실패의 주요 원인이 되고 있다.[29] 따라서 치료 성적의 개선을 위하여 재발을 예측할 수 있는 위험 인자를 찾아야 할 것이고 이와 함께 특히 전신 재발을 막기 위한 적극적인 전신 치료가 병행되어야 할 것이다.[30] 또한 병기가 증가할수록 전신재발율이 증가하는 것은 진행된 병기의 암을 치료하기 위하여 암의 국소 조절과 함께 전신적인 조절을 위한 노력이 중요함을 보여주는 것이고

또한 현재의 치료방법이외에도 고위험군에 대하여는 보다 효과적인 전신 치료 방법이 필요함을 시사한다고 생각된다.

Ⅴ. 결론

대장·직장암의 근치적 절제후 재발의 독립적 위험 인자는 암의 침윤 깊이, 림프절 전이, 수술전 CEA, 수술후 7일째의 CEA였다. 전체적으로 재발율은 24.2%였고 국소재발율은 5.2%, 전신재발율은 14.6%, 국소 재발과 전신 재발이 함께 나타난 경우가 3.4%였으며 병기가 증가할수록 국소 재발율은 큰 차이가 없었으나 전신재발율이 현저히 증가하였다. 3기 이상의 고위험군의 중요 재발 양상은 간등의 전신 재발이므로 치료 성적을 향상시키기 위해서는 재발의 위험 요인을 찾기 위한 노력과 함께 이에 따른 효과적인 특성화된 치료 방법이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 한국 중앙암등록본부・보건복지부. 한국중앙암등록사업 연례 보고서. 2002.
2. Pihl E, Hughes ESR, McDermot FT, Milne BJ, Price AB. Disease free survival and recurrence after resection of colorectal cancer. J Surg Oncol 1981;16:333-41.
3. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ Jr., Pemberton JH, Wolff BG. Pattern of recurrence after curative resection of carcinoma of colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 1992;174:27-32.
4. Hurst PA, Prout WG, Kelly JM, Bannister JJ, Walker RT. Local recurrence after low anterior resection using the staple gun. Br J Surg 1982;69:275-6.
5. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1986;i:1479-82.
6. McCall JL, Cox MR, Wattchow DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 1995;10:126-32.
7. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993;341:457-60.
8. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Patterns of recurrence after nerve-sparing surgery for rectal adenocarcinoma with special reference to loco-regional recurrence. Dis Colon Rectum 1995;38:1162-8.

9. Ross A, Rusnak C, Weinerman B, Kuechler P, Hayashi A, Maclachlan G, Frew E, Dunlop W. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. Am J Surg 1999;177(5):392-5.
10. Joh NS, Kim NK, Yun SH, Kim HG, Min JS. Lymph node metastases and tumor deposits in the mesorectum distal to rectal cancer; a need of total mesorectal excision. KCPS 1999;15:273-9.
11. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy:role of total anatomical dissection. Br J Surg 1999;86:1164-70.
12. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearn M, Schwartz MK, Oettgen HF. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. N Engl J Med 1978;299:448-51.
13. 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.
14. Slentz K, Senagore A, Hibbert J, Mazier WP, Talbott TM. Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection? Am Surgeon 1994;60:528-32.

15. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P. Role of circumferential margin involvement in th local recurrence of rectal cancer. Lancet 1994;344:707-11.
16. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 1985;312:1465-72.
17. Hermanek P, Hermanek PJ. Role of the surgeon as a variable in the treatment of rectal cancer. Semin Surg Oncol 2000;19(4):329-35.
18. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. Ann Surg 1998;227:157-67.
19. Lee KY, Kim SM, Kim NK, Park JK, Sohn SK, Min JS. Pattern of recurrence after curative resection for rectal cancer. J Korean Surg Soc 2001;61:588-92.
20. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. J Pathol 1986;150:195-203.
21. Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. Curr Probl Surg 1995;32:333-421.

22. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938-46.
23. Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 1984;119:647-51.
24. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Ann Surg 1989;210:127-38.
25. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. Am J Surg 1981;141:586-9.
26. Oxley EM, Ellis H. Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases. Br J Surg 1969;56:149-52.
27. McCormack PM, Ginsberg KB, Bains MS, Burt ME, Martini N, Rusch VW, et al. Accuracy of chest x-ray and CT scan in lung metastases and the implication for the role of thoracoscopy. Ann Thorac Surg 1993;56:863-6.
28. Brister SJ, de Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, Pym J. Comtemporary management of pulmonary metastases of colorectal origin. Dis Colon Rectum 1988;31:786-92.
29. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N

Engl J Med 1994;331:502-7.

30. Bekradda M, Cvitkovic E. New possibilities in chemotherapy for colorectal cancer. Ann Oncol 1999;10(suppl.6):105-11.

Abstract

Recurrence patterns after curative resection of colorectal cancer

Kang Young Lee

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University
(Directed by Professor Jin Sik Min)

The aim of this study was to evaluate the rate and pattern of recurrence of colorectal cancer as well as analyze the risk factors affecting recurrence following resection with curative intent. 1506 patients underwent curative resection for adenocarcinoma of the colon and rectum at our clinic from 1989 to 1998. Among these, 341 patients(24.2%) whose recurrence was confirmed by clinical and radiologic examination or reoperation were studied retrospectively. The risk factors that determined the recurrence patterns were analysed with univariate and multivariate analyses. The median time to recurrence was 20.2 months and the median time to the death from recurence was 12.2 months. The locoregional recurrence rate was 5.2%. The systemic recurrence rate was 14.6%. 48 patients had two or more sites of recurrence at the time of diagnosis. The patients who showed recurrence showed advanced stage and had much more metastatic lymph nodes. Logistic regression analysis demonstrated that

seroal invasion, nodal metastasis, elevated preoperative and postoperative CEA level, and tumor location(colon vs. rectum) were risk factors for postoperative recurrence. When the recurrence patterns were compared to the stage, the systemic recurrence rate in colon cancer was 1.4% in stage I, 7.6% in stage II, and 21.6% in stage III and the systemic recurrence rate in rectal cancer was 4.6% in stage I, 14.6% in stage II, and 26.5% in stage III. The locoregional recurrence rate in colon cancer was 1.4% in stage I, 3.8% in stage II, and 5.3% in stage III and the locoregional recurrence rate in rectal cancer was 3.9% in stage I, 6.7% in stage II, and 7.3% in stage III. Even though an excellent local control was obtained following curative resection of rectal cancer, the main cause of recurrence was a systemic failure in advanced rectal cancer. More effective systemic chemotherapy is required for the prevention of systemic recurrence.

Key words: colorectal cancer, recurrence, curative resection