

항문보존을 위한 하부직장암의 수술전 방사선화학요법

연세대학교 의과대학 외과학교실

임대진 · 안수민 · 손승국 · 김남규

= Abstract =

Selective Approach to Sphincter-Saving Procedure after Chemoradiation in Low Rectal Cancer

Dae Jin Lim, M.D., Soo Min Ahn, M.D., Seung Kook Sohn, M.D.
and Nam Kyu Kim, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine

Purpose: The conventional surgical treatment for patients with potentially curable low rectal cancer is abdominoperineal resection. Recently there has been increasing interest in the use of preoperative radiation therapy and sphincter-saving procedure as primary therapy for selected low rectal cancers. We report our institutional experience with this approach. **Methods:** From 1995 to 1997, Twelve patients with resectable distal rectal cancer were offered sphincter-saving procedure, excluding the patients whose pretreatment tumor presentation demonstrated fixation to anal sphincter or puborectalis muscle. The distance from the anal verge to the distal tumor margin at initial diagnosis ranged from 1 to 5 cm. Patients received a median 50.4 Gy and chemotherapy. Surgery was carried out 4 to 8 weeks after radiation. **Results:** No patient had toxic reaction that required interruption of chemoradiation. Four patients (33%) had complete pathologic response, but one patient with complete clinical response had residual cancer. Seven patients underwent hand-sewn coloanal anastomosis and five patients transanal excision en bloc. All patients were able to successfully undergo a sphincter-saving procedure. With a mean follow-up of 23 months (range, 6~32), the authors noted no recurrence or complication. Sphincter function was good in 92%. Daily bowel movements was two (range, 1~10). **Conclusions:** Preoperative chemoradiation appears promising in terms of better patient compliance, lesser toxicity, and downstaging tumor, making the sphincter-saving procedure feasible in carefully selected cases. Surgical resection remains essential to confirm and to achieve complete clinical remission. The results of preoperative chemoradiation and sphincter-

책임저자 : 임대진, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 연세대학교 영동세브란스병원 외과
(우편번호: 135-270) (Tel: 3497-3370, Fax: 3463-5994)

1997년 추계외과학술대회구연

saving procedure are encouraging, but more experience is needed to determine whether this approach ultimately has similar local control and survival rate compared to standard surgery.

Key Words: Distal rectal cancer; Preoperative chemoradiation; Sphincter-saving procedure, 하부직장암, 수술전 화학방사선요법, 항문보존술식

서 론

수술로 완치가 가능한 하부직장암의 통상적인 수술 방법은 복회음부절제술이다. 그러나 복회음부절제술은 영구적 장루가 불가피하며 항문보존술식과 비교해 삶의 질적인 측면에서 많은 차이가 있다. 최근 삶의 질을 고려하여 괄약근 보존술식에 대한 관심이 증가되고 있고 항문보존을 위한 수술전 방사선 치료의 결과는 희망적이다.¹ 복회음부절제술로 근치적 수술이 가능한 하부 직장암에서 수술전 방사선치료는 병기를 낮추어 항문보존술식을 가능하게 하고, 국소재발률을 감소시키고, 수술시 종양세포의 확산을 감소시키고, 국소치료의 효과를 증대시키고, 완전관해도 기대할 수 있는 장점이 있다.² 수술전 방사선치료가 수술과 항문의 기능에 미치는 영향은 적은 것으로 알려져 있다. 복회음부절제술이 불가피한 상당수의 환자 중 일부에서는 수술전 방사선치료의 효과로 종양이 항문연에서 떨어지고, 병기가 감소하여 항문보존술식이 가능하다. 본 연구는 하부직장암의 치료방법 중 수술전 방사선치료와 항문보존술식의 결과를 알아보고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

방 법

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원에서 1995년 1월부터 1997년 12월까지 3년간 임상적으로 항문보존술식이 불가능하다고 판단된 저위 직장암 12예에서 수술전 방사선 치료를 하고 대장항

문합술(경항문수기합) 또는 국소절제술을 시행하였다. 수술전 검사로는 직장수지검사, 경직장초음파검사 등을 시행하였다. 대부분의 환자는 타병원에서 복회음부절제술을 권유받았다. 환자가 결장루를 거부하거나 동반된 질환으로 수술 위험이 큰 환자도 있었다. 복회음부절제술의 적용이 되지만 직장수지검사와 경직장초음파검사서 항문괄약근의 침범이 없다고 판단된 하부직장암에서 수술전 방사선치료를 하여 항문보존술식이 가능하리라고 예상되는 환자들만을 선별하였다. 방사선치료는 수술전 골반강내 약 5040 cGy를 조사하였고, radiosensitizer로 5 FU 또는 doxifluridine을 병행투여하였다. 방사선치료 도중 Grade III 이상의 부작용은 없었고 치료를 중단한 예는 없었다. 방사선치료 6~8주후 수술하였다.

결 과

남자 7예 여자 5예였다. 나이는 평균 49세(32~69세)였다. 추적관찰기간은 평균 21개월(6~32개월)이었다. 4예(33%)는 완전 관해되어 종양세포가 없었고, 8예(67%)는 잔존암이 있었다. 모든 환자에서 항문보존술식을 시행할 수 있었다. 대장항문합술은 7예에서 시행하였고, 완전 관해 2예, Dukes' B 2예, C 3예였다(Table 1). 국소절제술은 5예에서 시행하였고, 완전 관해 2예, T2 2예, T3 1예였다(Table 2). Fig. 1은 완전관해된 예의 화학방사선요법 전후의 경직장초음파 소견이다. 방사선치료전 종양의 크기는 평균 3.7 cm(2~6 cm)였고, 항문연으로부터 거리는 평균 3.2 cm(1~5 cm)였다. 방사선 치료후에는 종양의 크기는 평균 1.7

Table 1. Results of coloanal anastomosis with preoperative chemoradiation

	Sex/Age	Preop. U/S	Cell differentiation	Postop stage	F/U _(months)	Recur.
1.	M/32	uT3N0	Mod	CR	22	—
2.	M/35	uT3N1	Well	CR	11	—
3.	M/59	uT3N1	Mod	B2	27	—
4.	F/48	uT3N0	Well	B2	6	—
5.	F/38	uT3N1	Well	C2	29	—
6.	M/51	uT3N1	Mod	C2	18	—
7.	F/57	uT3N0	Well	C2	23	—

CR : complete remission

Table 2. Results of local excision with preoperative chemoradiation

	Sex/Age	Preop. U/S	Cell differentiation	Postop stage	F/U _(months)	Recur.
1.	M/60	uT3N0	Poor	CR	29	-
2.	M/69	uT2N0	Well	CR	22	-
3.	F/50	uT2N0	Well	T1	6	-
4.	M/55	uT3N0	Mod	T2	25	-
5.	F/42	uT2N0	Mod	T3	32	-

CR : complete remission

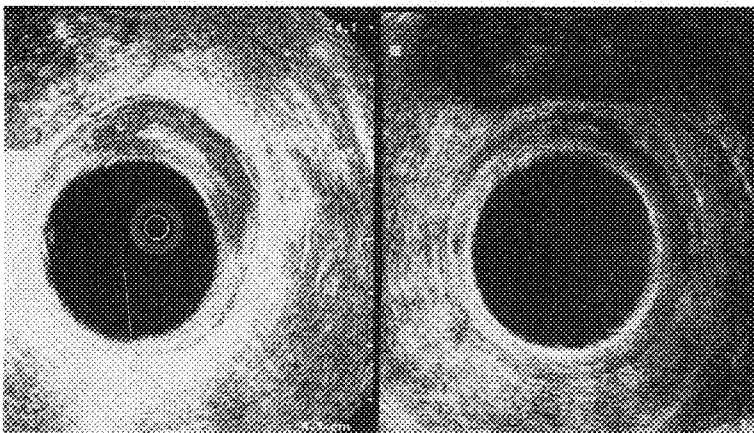


Fig. 1. Changes in endorectal ultrasound between pre- and post-chemoradiation in the case of complete remission.

cm(0~5 cm)였고, 항문연으로부터 거리는 평균 4.5 cm(2~6 cm)였다(Table 3). 종양의 직경이 50% 이상 감소를 보인 것이 75%(9/12)였다. 방사선 치료후 조직검사서 암세포가 없었던 5예 중

1예에서 수술후 조직검사 결과 잔존암이 있었다. 합병증은 대장항문문합술후 배변장애 1예가 있었다. 1일 평균 배변횟수는 2.5회(1~10회)로 92%에서 배변기능이 우수하였고 생활에 불편함이 없었

Table 3. Response of preoperative chemoradiation

	Pre-chemoradiation	Post-chemoradiation
Tumor size(cm)	3.7(2~6)	1.7(0~5)
Distance from anal verge(cm)	3.2(1~5)	4.5(2~6)

다. 추적관찰 기간 중 암의 재발이나 사망은 없었다.

고찰

복회음부절제술은 높은 수술사망률(1~5%), 성기능장애(사정불능 32~42%, 발기불능 15~45%), 배뇨장애(34%)와 영구적 장루를 감수해야하는 수술이며,³ 일부에서는 수술후 방사선치료가 필요하다.⁴ 절제 가능한 직장암의 보조 방사선 치료는 국소재발률을 20~50% 감소시킨다는 장점이 있어 권장되고 있다. 그러나 완전한 직장간막절제는 국소재발률이 1~4%로 아주 낮고,⁵ 방사선 치료의 비용과 방사선 조사로 인한 합병증과 생존율의 득실을 고려한다면 방사선치료의 역할을 재고할 필요가 있다.⁶

수술전 종양침윤도 진단방법의 정확도는 직장수지검사 62~86%, 직장초음파 63~95%, MRI 82%로 차이가 없었다. 림프절 전이의 진단율은 50~80%이다.⁷ 수술전 외래에서 진찰한 소견이 수술시 소견과 다를 수 있고, 외과의사마다 개인차가 있기 때문에 여러 보고의 결과들을 해석하는데 주의가 필요하다.

직장암은 방사선 치료에 반응은 하지만 민감하지 않아 허부직장의 고정된 종양에서는 고용량의 수술전 방사선 치료가 필요하다. 수술전 방사선 치료가 수술후 방사선 치료와 비교하였을 때 같은 용량에서 더 효과적이고,⁸ 생존율에는 차이가 없으나,⁹ 국소재발이 적고 비교적 안전하여 합병증이 적다.^{10,11} 종양의 침윤도의 감소는 47~53%, 림프절 전이율의 감소는 19~88%, 병기 감소는 70%로 알려져 있다.¹²⁻¹⁴ NSABP Protocol R-03에

의하면 방사선 치료의 효과로 31%에서 항문보존이 가능했다.¹⁰ 기능적인 결과와 최근의 생존율을 보면 술전 방사선 치료가 선호되는 경향이 있다. 최근 20년 간 많은 방법으로 방사선 치료가 시도가 되어왔지만 국소재발은 줄일 수 있으나 대부분 생존율은 변화가 없었다.

5-FU와 doxifluridine은 radiosensitizer로써 방사선 치료의 효과를 증대시켜 국소재발을 줄이고 생존율을 증가시키는데 효과적이다. 또한 5-FU와 leucovorin의 항암화학요법을 추가하여 완전관해, 병기 감소, 절제율의 증가, 항문보존술식의 가능성이 증가하였다.¹¹ 합병증은 화학요법을 추가하여도 큰 차이없다.¹¹ 진단당시 절제 불가능한 환자를 포함한 연구들을 포함해 보면 수술전 방사선 치료의 완전 관해율은 8~36%이다.^{2,10,13-17} 본 연구에서는 33%의 완전 관해를 보였다. 방사선 치료는 국소재발률을 0~23%로 줄일 수 있다.⁸ 방사선치료가 생존율을 증가시킨다는 보고가 있지만,^{2,8} 생존율을 증가시키지 못한다는 견해가 대부분이다.¹⁸⁻²⁰ 본 연구에서와 같이 수술전 방사선 치료의 역할중 항문보존과 삶의 질 향상에 중점을 두고 절제 가능한 직장암 환자중에서 선택한다면 완전관해율이 높고 항문보존술식의 가능성은 높아질 것이다.

방사선 치료후 경직장초음파소견은 종양 크기가 감소하고, 고음영으로 변하고, 섬유화와 부종으로 인하여 직장벽의 정상 구조가 소실되고, 림프절은 없어지거나 고음영으로 변한다.²⁶ 방사선 치료후 조직검사상 암이 없었으나 수술후 조직표본에서 잔존암이 있었던 것이 63%였으며, 점막에 암세포 없이 현미경에서만 허부조직에 보이는 경우가 25%였다.¹⁶ 방사선 치료후의 병기 결정은 여러 가지 검사로도 섬유화와 잔존암을 구분할 수 없어 완전관해를 정확하게 진단하지 못한다.²¹ 본 연구에서는 방사선 치료후 조직검사에서 암세포가 없었던 5예 중 1예에서 수술후 조직검사 결과 잔존암이 있었다. 즉 방사선 치료후 임상적으로 완전 관해가 되었어도 종양부위를 완전히 절제하여 확인하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 종양

의 평균 크기가 3.7 cm에서 1.7 cm로 감소하였고 75%에서 50% 이상의 직경감소를 보였다. 항문연으로부터 종양까지의 거리가 평균 1.3 cm 멀어지는 효과가 있었다. 이 거리는 항문보존술식을 결정하는데 경계영역의 환자에서는 결정적인 영향을 준다.

방사선 조사가 지속적으로 문합부 혈류를 감소시키고, 염증반응이 심하고, 문합부합병증이 많다는 동물실험이 있고,²² 조직학적으로 postradiation obliterative vasculitis가 관찰되었지만 이런 변화가 문합부의 합병증을 증가시키지 않는다.²³ 수술전 방사선치료가 창상치유에 영향을 주어 대장항문 문합술의 합병증을 증가시킬 수 있으나, 근위부 대장은 방사선 조사가 되지 않았기 때문에 그 영향은 적다. Stockholm Rectal Cancer Study Group의 결과는 수술전 방사선 치료를 하였을 때 수술 사망률이 대조군에 비하여 높았지만,²⁰ 수술전 방사선치료와 항문보존술식의 문합부 합병증은 0~10%로 차이가 없었다.¹ 방사선치료중의 합병증은 대부분 경미하며 보존적으로 잘 치료된다. 방사선 치료의 후기 합병증으로 정맥혈전증, 대퇴골 경부골절, 골반골절, 장폐쇄 등이 있으며 이러한 합병증을 염두에 두고 선별해서 시행해야 한다.¹⁹ 방사선 치료후 휴식기 항문압과 수축기 항문압의 변화는 없고 직장감각용적은 증가하고,²⁴ 수술전 방사선치료와 항문보존술식후 배변장애 증상은 없었고, 휴식기 항문압과 수축기 항문압의 변화는 없었다.²⁴ 수술전 방사선치료시 배변기능(배변 횟수, 설사, 변실금 등) 장애는 수술후 방사선 치료군보다는 적었다.^{9,25} 치료방법과 시기를 잘 선택한다면 주위조직에 부작용을 최소화 할 수 있고 생각한다. 본 연구에서는 대부분의 환자에서 배변자제의 기능이 우수하였고 1일 평균 배변횟수는 2.5회(1~10회)로 생활에 불편함이 없어, 목적하는 삶의 질을 유지하는데 성공적이였다. 수술전 방사선치료와 대장항문문합술후 항문괄약근 기능은 77~100%에서 우수한 것으로 보고되고 있다.^{1,27-29} 수술전 방사선투여가 항문괄약근에 미치는 영향은 적으며 수술후 변실금에 관련된

주 요인은 아니라 생각된다.

지금까지의 여러 연구에서 수술전 방사선 치료의 효과가 일정하지 않은 이유는 이질적인 집단을 대상으로 했고, 수술전 병기분류가 정확하지 못하고, 질제 불가능하다는 정의가 각각 다르기 때문이다.³⁰ 수술전 방사선 치료가 수술후 방사선 치료보다 우수하지만, 암수술의 원칙에 따라 적절한 수술을 한다면 수술만으로도 방사선 치료를 한 것과 비슷한 정도로 국소재발률을 낮출 수 있다는 주장도 있다.^{6,8} 따라서 방사선치료를 수술전에 함으로써 복회음부절제술이 불가피한 하부직장암에서 항문보존술식을 할 수 있다는 것은 방사선치료의 중요한 역할이며 항문보존술식의 결과도 우수하였다.

결 론

복회음부절제술을 해야하는 하부직장암 환자에서 엄선하여 수술전 방사선 치료를 한 결과 33%에서 완전 관해를 보였으며 모든 환자에서 항문괄약근보존 술식이 가능하였다. 방사선치료 중이나 수술후 심각한 합병증은 없었으며 배변기능과 삶의 질이 우수하였다. 수술후 완전 관해는 반드시 완전한 조직의 절제로 확인해야 한다. 수술전 방사선치료와 항문보존술식의 치료 방법은 선택된 환자에서 복회음부절제술을 대신할 수 있다. 통상적인 수술적 방법과 비교하여 국소재발률과 생존율에 대한 지속적인 관찰이 필요하고, 방사선치료의 효과를 예측하기 힘들고, 수술전 병기분류가 아직 정확하지 않은 점에서 그 한계는 있지만 하부직장암에서 중요한 치료 방법중의 하나이다. 따라서 수술전 방사선 치료후 항문보존술식은 하부직장암에서 방사선치료의 역할로서 가장 기대되는 분야이다.

REFERENCES

1. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and

- coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(3): 553-559.
2. Mendenhall WM, Bland KI, Rout WR, Pfaff WW, Million RR, Copeland EM III. Clinically resectable adenocarcinoma of the rectum treated with preoperative irradiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 287-90.
 3. Eichkenberg HU, Amin M, Klompus W, Lich R Jr. Urologic complications following abdominoperineal resection. *J Urol* 1976; 115(2): 180-82.
 4. Hoskins RB, Gunderson LL, Dosoretz DE, Rich TA, Galdabini J, Donaldson G, Cohen AM. Adjuvant post-operative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 1985; 55(1): 61-71.
 5. Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum-an endangered operation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 747-751.
 6. Kim NK, Senagore AJ, Luchtfeld MA, MacKeigan JM, Mazier WP, Belknap K. Adjuvant radiation therapy in resectable rectal cancer: should local recurrence rates affect the decision? *Am Surg* 1997; 63: 579-84.
 7. Fleshman JW, Myerson RJ, Fry RD, Kodner JJ. Accuracy of transrectal ultrasound in predicting pathologic stage of rectal cancer before and after preoperative radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(9): 823-29.
 8. Pahlman L, Dahlberg M, Glimelius B: Clinicopathological staging and management of colorectal cancer. Perioperative radiation therapy. *World J Surg* 1997; 21: 733-40.
 9. Glimelius B, Isacson 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: 281-87.
 10. 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 Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 131-39.
 11. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Salts L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 289-95.
 12. Bernini A, Deen KI, Madoff RD, Wong WD. Preoperative adjuvant radiation with chemotherapy for rectal cancer: its impact on stage of disease and the role of endorectal ultrasound. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 131-35.
 13. Meade PG, Blatchford GJ, Thorson AG, Christensen MA, Terment CA. Preoperative chemoradiation downstages locally advanced ultrasound-staged rectal cancer. *Am J Surg* 1995; 170: 609-12.
 14. Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, Ferrara A. Endorectal ultrasound of T3 and T4 rectal cancers after preoperative chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 45-49.
 15. Bannon JP, Marks GJ, Mohiuddin M, Rakinic J, Jian NZ, Nagle D. Radical and local excisional methods of sphincter-saving surgery after high-dose radiation for cancer of the distal 3 cm of the rectum. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 221-27.
 16. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 32: 1025-29.
 17. Sischy B, Graney MJ, Hinson EJ, Qazi R. Preoperative radiation therapy with sensitizers in the management of carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1985; 28(1): 56-57.
 18. Gerard A, Berrod JL, Pene F, Loygue J, Laugier A, Bruckner R, et al. Interim analysis of a phase III study on preoperative radiation therapy in resectable rectal carcinoma. Trial of the Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC). *Cancer* 1985; 55: 2373-79.
 19. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996; 78: 968-76.
 20. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish rectal cancer trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
 21. Kahn H, Alexander A, Rakinic J, Nagle D, Fry R. Preoperative staging of irradiated rectal cancers using digital rectal examination, computed tomography, endorectal ultrasound, and magnetic resonance imaging does not accurately predict T0, N0 pathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 140-44.
 22. Milsom JW, Senagore A, Walshaw RK, Mostosky UV, Wang P, Johnson W, et al. Preoperative radiation

- therapy produces an early and persistent reduction in colorectal anastomotic blood flow. *J Surg Res* 1992; 53: 464-69.
23. Alexander AA, Palazzo JP, Ahmad NR, Liu JB, Forsberg F, Mark J. Endosonographic and color doppler flow imaging alterations observed within irradiate rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 369-75.
24. Birnbaum EH, Myerson RJ, Fry RD, Kodner IJ, Fleshman JW. Chronic effects of pelvic radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(9): 909-15.
25. Lundby L, Jensen VJ, Overgaard J, Laurberg S. Long-term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350(9077): 564.
26. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990; 77: 883-87.
27. Marks G, Mohiuddin M, Eitan A, Masoni L, Rakinic J. High-dose preoperative radiation and radical sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Arch Surg* 1991; 126: 1534-40.
28. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, Dravet F, Aubert BS, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation; functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995; 221: 67-73.
29. Wunderlich M, Karner-Hanusch J, Schiessel R. Results of coloanal anastomosis. A prospective study. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1(3): 157-61.
30. Rosenthal SA, Trock BJ, Coia LR. Randomized trials of adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: a review. *Dis Colon Rectum* 1990; 33(4): 335-43.
-