국소 진행성 직장암 환자에서 수술 전 화학 방사선 치료 후 종양 반응 정도에 따른 종양학적 결과에 대한 고찰

충남대학교 의과대학 외과학교실, 의학연구소

박종현 · 송민상 · 민효숙 · 김지연

Oncologic Result as According to Tumor Regression Grade after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer

Jong-Hyun Park, M.D., Min-Sang Song, M.D., Hyo-Suk Min, Ph.D., Ji-Yeon Kim, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Research Institute for Medical Sciences, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Purpose: The effects of neoadjuvant chemoradiation therapy (NCRT) in cases of locally advanced rectal cancer include tumor downstaging with respect to a curative resection and a decreasing incidence of local recurrence. The aim of this study is to evaluate the oncologic results according to the tumor regression grade (TRG) after NCRT and radical surgical resection in cases of locally advanced rectal cancer. **Methods:** From 1999 to 2003, 140 consecutive patients, who suffered from locally advanced rectal cancer (T3 or T4, or lymph node positive) were enrolled in this study. They all received neoadjuvant chemoradiation therapy and a radical resection. Chemotherapy was based on 5-fluorouracil (5-FU), and the total radiation dose was 5,040 cGy over 6 weeks. A radical surgical resection, including a total mesorectal excision, was done 6 to 8 weeks after the completion of NCRT. We classified patients into subgroups by using the TRG; then, we investigated the overall and the disease-free survival rates and the local recurrence and the distant metastasis rates. **Results:** One hundred twenty-six (126, 90%) patients responded to radiation therapy. According to the TRG, the numbers of non-responders (Grade I, NR), partial responders (Grade II, PR), and patients who went into complete remission (Grade

III, CR) were 14 (10%), 98 (70%), and 28 (20%), respectively. The overall survival (OS) and the disease-free survival (DFS) rates for 3 years (n=140) were 91.43% and 74.29%, and the rates for 5 years (n=117) were 81.20% and 67.52%, respectively. While there was no significant difference in the 3-year OS or DFS between the three groups stratified by TRG (P=0.1136, P=0.1215), the 5-year OS and DFS showed a statistical difference (P=0.0485, P=0.0458). Furthermore, the 3-year OS and DFS rates (P=0.0451, P=0.0458), as well as the 5-year OS and DFS rates (P=0.0139, P=0.0131) were significantly better for patients in the CR group than for the other patients. Still, no statistical significance differences existed between the CR group and the non-CR groups or between the TRG groups in terms of the local recurrence and the distant metastasis rates (P=0.447, P=0.271). **Conclusions:** Any tumor response group that shows complete remission after NCRT and radical surgical resection has an oncologic benefit in overall survival and disease-free survival in our study. **J Korean Soc Coloproctol 2008;24:422-432**

Keywords: Rectal cancer, Neoadjuvant chemoradiation therapy, Tumor regression grade
직장암, 수술 전 화학 방사선 요법, 종양 반응 정도

서 론

직장암은 수술이 가장 기본적이고 중요한 치료 방법이지만 국소적으로 진행된 직장암은 근치적 수술 후에도 국소 재발률이 20~40%까지 보고¹되고 있으며, 이는 II기와 III기 직장암의 5년 생존율이 약 50%²에 머무는

접수: 2007년 12월 31일, 승인: 2008년 10월 17일
책임저자: 김지연, 301-721, 대전시 중구 대사동 640
충남대학교병원 외과
Tel: 042-220-7178, Fax: 042-257-8024
E-mail: jkim@cnu.ac.kr

본 논문의 요지는 2007년 대한대장항문학회 추계학술대회에서
구연 발표되었음.

Received December 31, 2007, Accepted October 17, 2008
Correspondence to: Ji-Yeon Kim, Department of Surgery, Chungnam
National University College of Medicine, 640, Daesa-dong, Jung-
gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-220-7178, Fax: +82-42-257-8024
E-mail: jkim@cnu.ac.kr

주된 요소로 생각된다. 따라서 생존율 향상에 필수적인 국소 재발과 원격 전이를 줄이기 위해서 많은 연구들이 시도되었으며, 최근에는 전 직장간막 절제술, 수술 전 화학 방사선 요법 등이 주목을 받고 있다. 특히 수술 전 화학 방사선 요법은 수술 단독 군에 비해 진행성 허부 직장암의 절제율을 높이고 국소 치료율과 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고되고 있고,³ 또한 종양의 크기를 줄이고 병기를 하강시키며,⁴ 항문 괄약근의 보존율을 높이는 등⁵ 여러 장점이 확인되었다. 이러한 수술 전 화학 방사선 치료 후 종양의 완전 관해율은 9~44%로 다양하게 보고되고 있는데,^{6,8} 병리학적으로 완전 관해인 경우 국소재발이 줄고 암 특이 사망률의 감소^{9,10} 및 일부에서는 생존율의 향상^{11,12} 등 환자의 예후에 긍정적인 요소로 작용한다는 보고들이 많다. 그러나 일부에서는 상반된 결과를 발표¹³⁻¹⁵하기도 하였는데 이러한 차이는 수술 전 병기의 결정이나 병리 보고 체계의 정확도가 다를 수 있고, 또한 방사선 조사량, 방사선 치료와 수술까지의 기간, 병용 화학 요법 등 치료와 관계된 여러 복합적 요소도 관여할 것으로 생각된다.^{7,16} 이에 저자들은 국소 진행성 직장암으로 수술 전 화학 방사선 치료 후 근치적 절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 병리학적인 종양 반응 정도(tumor regression grade, TRG)에 따른 생존율과 무병 생존율 등 예후에 미치는 영향을 평가하여 향후 직장암 환자의 치료 계획 수립에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1999년 1월부터 2003년 12월까지 충남대학교병원에서 국소 진행성 직장암으로 진단받고 수술 전 화학 방사선 치료 및 근치적 절제술을 시행한 환자들 중 최소 3년 이상 추적관찰이 가능한 140명을 대상으로 후향적 조사를 하였다. 치료 시작 전 임상적 병기는 직장 수지 검사 및 경 항문직장 초음파(transrectal ultrasonography, TRUS),

컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 등을 이용하여 영상학과 전문의와 협진 하에 AJCC 병기 분류법에 의하여 설정하였다. 수술 전 화학 방사선 치료의 대상 환자는 직장 경 검사에서 종양이 항문 연 상방 12 cm 이하 부위에 위치하고, 경 항문직장 초음파 검사에서 uT3 또는 uT4이거나, 컴퓨터 단층촬영에서 T3 이상 또는 직장주위 림프절 전이가 의심되는 경우를 포함하였고, 환자의 연령이 80세 이상, 종양이 항문연에서 12 cm 이상의 부위에 위치하거나, 경 항문직장 초음파와 컴퓨터 단층 촬영상 TNM stage가 I기와 IV기, 이전에 항암 치료나 방사선 치료를 받은 경우는 대상에서 제외하였다.

화학요법은 Mayo 요법(5-FU와 Leucovorin (LV)을 1일 체표 면적당 각각 500 mg과 20 mg의 양을 방사선 치료 기간 중 첫째 주와 다섯째 주의 첫 5일간 시행)으로 18명, 젤로다® 경구 요법(Capacitabine과 LV을 1일 체표 면적당 각각 1650 mg과 20 mg을 하루 2회로 분복하고 2주 투약과 1주 휴약을 1주기로 정한 뒤 2주기 시행)으로 122명을 시행하였고, 방사선 요법은 6 MV 및 10-MV 광자(photon)가 사용되었으며, 세 방향(후방과 양측방향)에서 4,500 cGy (하루 180 cGy를 주 5회, 총 5주간 시행)와 원발 병소에 540 cGy의 방사선을 추가하여 총 5,040 cGy의 방사선을 조사하였다.¹⁷

수술은 화학 방사선 치료 종료 후 6~8주에 대상 환자 중 근치적 수술을 받지 않은 3명을 제외한 모든 환자에서 전 직장간막 절제술을 시행하였다. 수술 후에는 전 환자를 대상으로 보조 화학 요법을 시행하였고, 조직학적 병기는 6차 AJCC 병기 분류법을 기준으로 하였다. 방사선 치료에 대한 반응은 Ohboshi-Shimosato's classification¹⁸에 따라 총 4가지로 분류하였고, 무반응(Grade I, NR)은 방사선 효과가 없는 경우로, 부분 관해(Grade IIa, IIb, PR)는 종양 세포의 소실이 있으나 여전히 생존 종양 세포가 있는 경우이고, 완전관해(Grade III, CR)는 원발 병변과 임파절에 종양세포가 완전히 사라진 상태로 정의하였다 (Table 1, Fig. 1). 종양의 재발에 대한 평가는 골반강 내에

Table 1. Tumor regression grade by Ohboshi-Shimosato's classification

The histologic radiation effects according to Ohboshi-Shimosato's classification	
Grade I	No effect (no loss of tumor cells)
Grade IIa	Loss of tumor cells but still many viable tumor cells remained.
Grade IIb	Loss of most cells but a few viable tumor cells remained.
Grade III	No viable tumor cells detected.
	1) Primary tumor
	2) Metastatic lesion (regional lymph nodes).

Shimosato Y, Oboshi S, Baba K. Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jpn J Clin Oncol 1971;1:19-35.

Fig. 1. (A) Grade I - Tumor structures have not been destroyed (H&E stain, $\times 100$). (B) Grade IIa - Destruction of tumor structures is mild degree (H&E stain, $\times 100$). (C) Grade IIb - Destruction of tumor structure is severe degree (H&E stain, $\times 100$). (D) Grade III - Markedly altered, presumably non-viable tumor cells are present singly or in small clusters and "viable cells" are hardly seen (H&E stain, $\times 100$).

국한되어 재발한 경우를 국소재발로, 기타의 경우를 원격 전이로 정의하였다.

저자들은 환자들에 대한 추적 검사를 첫 2년 동안에는 매 4개월마다 이후에는 6개월마다 하였다. 추적검사 항목은 직장수지 검사, 혈액 검사, 간 기능 검사, 혈청 암 태아 항원 검사, 흉부방사선 검사, 복부 컴퓨터 단층 촬영을 시행하였고, 필요한 경우에 흉부 컴퓨터 단층 촬영, 복부 초음파, 자기공명영상 등의 추가검사를 시행하였다.

방사선 치료 후 종양 반응 정도에 따라 Grade I, II, III로 나누어 이들의 3년, 5년 생존율 및 무병생존율, 국소재발률과 원격 전이율을 각각 조사하였고, 통계처리는 SPSS version 12.0 (SPSS, Chicago, IL)을 이용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 Log-rank test로 비교하여 $P < 0.05$ 인 것을 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1) 환자의 특성

대상 환자 총 140명의 평균 연령은 59.18세(35~79세)였으며, 남자는 90명(64.29%), 여자는 50명(35.71%)이었다. 종양의 위치는 하부(≤ 4 cm)가 34명(24.29%), 중부($> 4, \leq 8$ cm)가 74명(52.86%), 상부($> 8, \leq 12$ cm)가 32명(22.86%)이었고, 항문연에서 종양까지의 평균거리는 6.7 cm였다. 수술 전 시행한 임상적 병기는 II 병기가 25명(17.85%), III 병기는 115명(82.5%)이었고, 수술 전 생검 조직 검사의 분화도는 중등도와 고분화가 136명(97.14%), 저분화와 점액성 분화가 4명(2.85%)이었다. 수술 전 암태아성 항원은 평균 7.11 ng/ml였다(Table 2).

Table 2. Patient and tumor characteristics

Character	Number	Percent
Sex		
Male	90	64.29%
Female	50	35.71%
Age	59.18±10.58	
Location of tumor		
Lower (≤ 4 cm)	34	24.29%
Mid (>4, ≤8 cm)	74	52.86%
Upper (>8, ≤12 cm)	32	22.86%
Histologic type		
Well differentiated	9	6.43%
Moderately differentiated	127	90.7%
Poorly differentiated	3	2.14%
Mucinous	1	0.71%
AJCC Stage		
Stage II	25	17.85%
Stage III	115	82.15%
Preop CEA	7.11±16.79	
Postop CEA	3.76±7.18	

Table 3. Type of surgery by tumor location

Op. name	From anal verge			Total
	Lower (≤4 cm)	Mid (>4, ≤8 cm)	Upper (>8, ≤12 cm)	
LAR				
CRA	5	56	29	90
CAA	15	14	2	31
Hartmann's op.	2	2	1	5
APR	10	1		11
TAE	2	1		3
	34	74	32	140

CRA = colorectal anastomosis; CAA = coloanal anastomosis; APR = abdominoperineal resection; TAE = transanal excision.

2) 수술 방법 및 수술 합병증

수술 전 화학 방사선 요법 종료 후 6주에서 8주 사이에 137명에 대하여 근치적 수술을 시행하였다. 그중 복회음 절제술은 11명(7.9%), 하트만씨 수술은 5명(3.6%)이었고, 124명(88.5%)에서 저위 전방 절제술, 초 저위 전방 절제술 및 대장 항문 문합술, 경 항문 절제술 등 괄약근 보존 수술을 시행하였다. 종양의 위치에 따라서 괄약근 보존 수술은 항문연 상방 8 cm 이하에서 86% (93/108명), 4 cm 이하에서 64.7% (22/34명)에서 가능하였다(Table 3). 방사선 치료 후 종양 반응 정도에 따른 반응군별 괄약근 보존율은 Grade I 78.6% (11/14명), Grade II 88.7% (87/98명), Grade III 92.9% (26/28명)였다. 근치적 수술을 시행 받지 않은 3명의 환자 중 두 명의 환자는 근치적 수술을 거부하였고, 나머지 한 명은 전신 상태가 좋지 않아 전신 마취를 할 수 없는 상태여서 직장 전 층을 포함한 국소 절제술을 시행하였다.

수술 후 합병증은 문합부 유출이 2명(1.5%), 후복강 농양이 1명(0.7%), 직장-질 누공이 1명(0.7%), 기계적 장 폐쇄가 15명(10.9%)에서 발생하였고, 이 중 1명이 교액으로 수술이 필요하였다. 수술 후 환자의 사망은 없었다.

3) 수술 전 화학 방사선 요법 후의 결과

수술 전 화학요법은 Mayo 요법 18명과 Capecitabine 경구 요법 122명을 시행하였다. 수술 전후 병기에 따른 종양의 하강 정도는 II 병기에서 72%, III 병기에서 84%로 전체 82%의 병기 하강을 보였다(Table 4).

화학 방사선 치료의 반응률은 종양 반응 정도에 따라 무반응(Grade I) 14명(10%), 부분 관해(Grade II) 98명(70%), 완전 관해(Grade III) 28명(20%)로 부분 관해 이상의 종양의 방사선 치료에 대한 반응률은 90%를 보였다. 한편, Grade III로 분류된 28명 중 1명은 원격전이(간 전이)가 발견되어 병리학적으로 IV 병기로 분류되었으며

Table 4. Downstaging after neoadjuvant chemoradiation therapy

Preop	Postop								Total
	CR	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	
IIA	9	7	4		1	1			22
IIB	1	1				1			3
IIIA	1		1			1			3
IIIB	8	13	12	10	3	5	2	2	55
IIIC	8	9	10	11	5	6	6	2	57
	27	30	27	21	9	14	8	4	140

수술 후 조직 병리학적 병기에 따른 타 장기 전이가 없는 종양의 완전 관해는 27명(19.29%)이었다. 근치적 수술을 받지 않고 국소 절제술을 시행 받은 3예는 모두 Grade III에 속하여 현재까지의 추적 검사에서 재발의 근거를 보이지 않고 있다.

수술 후 병리 조직 검사에 따른 분류는 Table 4와 같고 IV 병기로 분류된 4명 중 2명은 수술 중 대동맥 주위 림프절 전이가 확인되었고, 나머지 2명은 간 전이가 있었다. 간 전이 환자 중 한 명은 원발 병변과 림프절에는 종양세포가 완전히 사라진 완전 관해 상태였다. 수술 후 추적 관찰 중 국소 전이는 Grade II 4명, Grade III 1명으로 5명(3.6%)이었고, 원격 전이는 Grade I 5명, Grade II 26명, Grade III 4명으로 35명(25%)이었으며, 국소 전이와 원격 전이를 동반한 경우는 Grade II에서 5명(3.6%)이었다 ($P=0.447$) (Table 5).

4) 수술 전 화학 방사선 요법에 따른 종양 반응 군 간의 비교

방사선 치료 후 종양 반응 정도에 따른 세 군 간의 연령, 성별, 항문연에서의 종양의 위치, 조직학적 분화도, 수술 전 병기, 수술 전 암태아성 항원 등 임상 및 병리학

Table 5. Tumor recurrence by tumor regression grade

	Grade I	Grade II	Grade III	Total
No recur	9	63	23	95
Local		4	1	5
Distant	5	26	4	35
Both		5		5
	14	98	28	140

$P=0.447$.

Table 6. Comparison between the groups by tumor regression grade

	Grade I	Grade II	Grade III	P
Age	59.01±9.07	59.17±9.77	60.82±9.86	0.999
Sex				0.670
Male	9	65	13	
Female	5	33	15	
Distance from anal verge (cm)	3.89±2.67	6.81±2.77	6.29±3.19	0.731
Histologic type				0.134
Well	1	5	1	
Moderate	13	92	22	
Poorly	0	1	2	
Mucinous	0	0	3	
Preoperative stage				0.139
Stage II	1	14	10	
Stage III	13	84	18	
Preoperative CEA	3.89±2.90	8.69±19.5	3.20±3.24	0.227

Fig. 2. Three year OS and DFS between groups as TRG did not show differences ($P=0.1136$, $P=0.1215$, log-rank test).

적 인자간의 차이는 없었다(Table 6).

5) 종양 반응 정도에 따른 생존율 및 무병 생존율, 국소 재발률 및 원격 전이율

전체 환자의 3년 생존율 및 무병 생존율(n=140)은 91.43%, 74.29%였고, 5년 생존율 및 무병 생존율(n=117)은 81.20%, 67.52%였다. 방사선 치료 후 종양 반응 정도에 따른 세 그룹 간의 생존율과 무병 생존율을 분석하였다. 세 군 간의 3년 생존율과 3년 무병 생존율은 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았지만($P=0.1136$, $P=0.1215$) (Fig. 2), 5년 생존율과 5년 무병 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.0485$, $P=0.0458$) (Fig. 3).

종양 반응 정도에 따라 완전 관해군이 생존율에 미치는 영향을 보기 위하여 완전 관해군(Grade III)과 비완전 관해군(Grade I 과 Grade II)으로 나누어 생존 분석을 하였

다. 완전 관해군과 비완전 관해군의 3년 생존율과 3년 무병 생존율($P=0.0451$, $P=0.0488$) (Fig. 4), 5년 생존율과 5년 무병 생존율($P=0.0139$, $P=0.0131$) (Fig. 5) 비교에서 완전 관해군이 비완전 관해군보다 생존율 및 무병 생존율이 향상되는 결과를 보였다.

그러나, 국소 재발률과 원격 전이율은 종양의 반응 정도에 따른 세 군 간의 비교와 완전 관해군과 비완전 관해군으로 분석한 두 군 간의 비교에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수는 없었다($P=0.447$, $P=0.271$).

고 찰

국소 진행성 직장암에서 수술 전 화학 방사선 요법의 궁극적 목적은 국소재발을 줄이고, 절제 불가능한 직장암을 절제 가능하게 하며, 항문 보존 수술의 기회를 높이고

Fig. 3. Five year OS and DFS between groups as TRG showed differences ($P=0.0485$, $P=0.0458$, log-rank test).

Fig. 4. Three year OS and DFS of CR group (Grade III) was better than that of other groups (Grade I plus Grade II) ($P=0.0451$, $P=0.0458$, log-rank test).

Fig. 5. Five year OS and DFS of CR group (Grade III) was better than that of other groups (Grade I plus Grade II) ($P=0.0139$, $P=0.0131$, log-rank test).

생존율의 향상까지 기대하는 데 있다. 과거 전통적인 골반 박리에 의한 방법으로 30~40%에 이르는 국소 재발률과 50% 정도의 5년 생존율을 보였던 수술 결과¹는 Heald 등¹⁹에 의한 전 직장간막 절제술의 개념이 도입되면서 국소재발률이 7%까지 감소되었고 5년 생존율도 75%까지 증가하였으며, 중 하부 직장암에서 항문 괄약근 보존율도 20% 이상 향상시킬 수 있었다.²⁰ 수술 전 화학 방사선 요법을 부가함으로써 치료 성적의 향상을 가져왔는데, 1997년 Swedish Rectal cancer trial²¹에서 수술 전 방사선 치료를 시행한 군은 대조군에 비해 5년 생존율이 58%와 48%로 생존율의 향상을 보고하였고, 2001년 Dutch Colorectal Cancer Group은 1,861명의 직장암 환자를 수술 전 방사선 치료 후 전 직장간막 절제술을 시행한 군과 전 직장간막 절제술만을 시행한 군으로 나누어 연구하여 전자와 후자의 2년 국소재발률이 2.4%와 8.2%로 의미 있는 차이를 보여 전 직장간막 절제술을 시행하더라도 수술 전 방사선 치료의 효과를 기대할 수 있다고 하였다.²² 그 뒤로 보고된 여러 문헌에서 수술 전 화학 방사선 치료 시행 후 5년 생존율은 68~91%, 국소 재발률은 4~14%까지 보고하여 치료 성적의 향상을 보여주고 있다.^{6,8,12,23} 본 연구에서의 국소 재발은 국소 재발만 있는 경우와 원격전이를 동반한 경우를 포함하여 7.2%로 다른 연구와 비슷한 결과를 보고하였다.

수술 전 화학 요법에 관한 여러 연구 중, 5-FU 지속 정주 요법이 bolus 5-FU 요법보다 종양의 반응이 우수하고, 전체 생존율이 향상되는 것이 밝혀졌고²⁴, Kim 등¹⁷은 Mayo 요법($n=105$)과 Capecitabine 경구 요법($n=90$)을 비교한 연구에서 Capecitabine 경구 요법이 부작용, 종양의 병기 감소, 병리학적 반응, 항문 괄약근 보존면에서 우월하

다고 하였다. 또한 Yerushalmi 등²⁵은 경구 Capecitabine 경구 요법과 5-FU 지속 정주 요법을 비교한 연구에서 종양의 완전 관해 정도, 약물의 독성 등에서 두 군 간에 차이는 없었지만, Capecitabine 경구 요법이 5-FU 지속 정주 요법만큼 안전하다고 하였다. Das 등²⁶은 Capecitabine 경구요법과 5-FU의 장기간 정주 요법을 비교한 연구에서 두 요법의 완전 관해 정도, 국소 재발, 원격 전이, 전체 생존율에서 차이가 없다고 하였다. 이러한 연구 결과들을 근거로 본원에서는 1999년부터 Capecitabine 경구 요법을 시행하고 있다. 본 연구에서는 Mayo 요법을 투여한 예가 Capecitabine 경구 요법 예에 비해 수가 너무 적어서 두 군 간의 비교는 시행하지 않았다.

한편, 수술 전 화학 방사선 요법 후 항문 괄약근 보존에 대해 Minsky 등⁹은 절제 가능하면서 복회음절제술이 예상되는 항문 연 상방 3 cm에서 7 cm 사이의 하부 직장암 환자를 30명을 대상으로 수술 전 화학 방사선 (5,040 cGy) 치료 결과 83%에서 항문 보존이 가능하였고, 다른 보고에서도 위치에 따라 다르지만 수술 전 화학 방사선 요법 후, 복 회음 수술 예정이었던 환자의 59~85%에서 항문 괄약근 보존 수술이 가능하다고 하였다.²⁷ Kim 등¹⁷은 5 cm 이내에서 93명 중 48명(52%), Yu 등²⁸은 수술자가 항문 괄약근 보존이 불확실하다고 판단한 4~5 cm 국소 진행성 하부직장암 환자 26명 중 16명(61.5%)에서 괄약근을 보존할 수 있었다고 보고하였다. 따라서 국소 진행성 직장암에서 수술 전 화학 방사선 요법 후 전 직장간막 절제술은 항문 괄약근 보존율을 높일 수 있는 좋은 치료 방법이라고 생각한다. 본 연구에서도 종양의 위치가 항문연 상방 12 cm 이하의 직장암일 경우 88.5%, 8 cm 이하의 중하부 직장암에서는

86%에서 항문 괄약근 보존 수술이 가능하여 다른 연구들과 같이 수술 전 화학 방사선 요법이 항문 괄약근 보존에 긍정적인 역할을 하는 것으로 판단된다.

종양의 병기 하강에 대한 연구 결과들은 다양하며, 어떠한 인자가 예후에 영향을 미치는가에 대해서도 이견이 많다. Janjan 등²⁹은 종양의 크기가 병기 하강을 일으키는 유일한 임상인자라고 하였고, Berger 등¹⁰은 높은 방사선 조사량, 종양의 고분화도, 수술 전 병기, 수술 전 방사선 치료와 수술까지의 기간이 종양의 병기 하강의 요인이라고 하였다. 다른 연구에서는 수술 전 시행한 조직 검사상의 분자 지표, 즉 PCNA-labeling index, p21 발현율, 그리고 p53 면역 염색 등이 종양의 반응을 예측할 수 있다고 하였다.³⁰⁻³²

본 연구에서는 대상 환자군에 대한 방사선 조사량 및 방사선 치료와 수술까지의 기간이 일정하고 1명의 외과 의에 의해 수술이 시행된 것 등을 감안하여 완전 관해를 얻을 수 있는 인자를 찾기 위해 각각의 인자에 대한 회귀 분석을 시행하였다. 완전 관해를 일으킬 수 있는 인자로서 수술 전 병기만 통계적 유의성을 갖는 것으로 나타났지만, 임상적 의미를 두기는 어려웠다.

수술 전 화학 방사선 요법 후 병리 조직학적 종양의 완전 관해는 9~44%로 보고되고 있고, 종양의 반응이 좋을수록 생존율이 높다는 보고가 있다.^{7-9,33} 따라서 수술 전 화학 방사선 요법의 목적은 병기하강을 얻고, 가능하다면 완전 관해를 통해 생존율의 향상을 기대하는 것이다. 그러나 이에 대해서는 아직도 논란이 되고 있는데, Onaitis 등¹³은 수술 전 화학 방사선 치료를 시행한 141명의 환자를 대상으로 완전 관해를 보인 환자에서 국소 재발, 무병 생존율, 생존율의 향상이 없다고 하였고, Pucciarelli 등^{14,15}은 종양의 반응은 수술 전 치료의 종류와 관련되고, 오히려 치료 전 T 병기가 무병 생존율과 생존율 등의 종양학적 예후인자라고 하였으며, 완전 관해가 중 하부 직장암에서 좋은 예후인자가 아니라고 하였다. 하지만, Theodoropoulos 등⁸은 T 병기 감소(downstaging)와 완전 관해는 재발의 감소와 무병 생존율의 향상을 보인다고 하였고, García-Aguilar 등¹²은 완전 관해가 국소 재발의 감소와 생존율의 향상을 보였다고 보고하였다. Kuo 등³⁴은 완전 관해를 14.5%로 보고하면서 완전 관해에서 5년 무병 생존율이 높고 재발률이 낮았으나, 국소 재발률과 생존율에는 의의가 없다고 하였다. 본 연구에서는 완전 관해를 보인 20%의 환자에서 3년 및 5년 생존율과 무병 생존율의 향상을 보였지만, 완전 관해군과 비완전 관해군 간의 국소 재발률과 원격 전이율은 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

본 연구의 대상 환자 중 3명에서 근치적 수술 대신 국소 절제술을 시행하였으며, 이들 모두에서 완전 관해의 결과를 얻었다. 일부 저자들은 잘 선택된 환자에서 완전 관해를 보인 경우에 항문을 통한 국소 절제술이 가능하고,^{35,36} Habr-Gama 등³⁶은 이러한 경우 근치적 수술은 유병률과 사망률을 높일 뿐 재발률을 줄이거나 생존율을 향상시킬 수 없다고 주장하였다. 그러나 Kim 등³⁷은 현저한 종양의 크기 및 용적 감소를 보인 경우에도 T와 N 병기 하강이 안 된 경우가 있으므로 임상적인 종양의 크기 감소를 가지고 국소 절제술을 하는 것은 재발의 위험이 높다고 하였고, Hiotis 등³⁸은 수술 전 화학 방사선 치료 후 직장 수지 검사나 조직학적으로 지속적인 종양의 존재 혹은 림프절 전이 상태가 있는 경우가 있기 때문에 임상적 종양의 소실이 예상되더라도 반드시 수술해야 한다고 주장하였다. 본 연구에서는 전신 상태가 불량하여 전신 마취의 금기에 해당하는 1명과, 근치적 수술을 거부한 2명의 환자에서 선택적으로 경 항문 절제술을 시행하였다.

연구에 따라 다르지만 몇몇 연구들이 종양 반응 정도가 좋은 군 또는 완전 관해를 보인 군에서 전체 생존율과 무병 생존율이 향상된다고 보고하였지만, 그룹 간 증례수의 차이가 많고, 비교적 짧은 추적 관찰 기간 동안의 고찰이기 때문에, 명확한 예후와의 상관관계를 평가하기 위해서는 보다 많은 증례와 장기간의 추적검사가 필요하다고 생각한다.

결 론

본 연구에서는 수술 전 화학 방사선 요법은 수술 전후 병기 비교를 통해 82%의 충분한 병기 하강을 얻었다. 또한, 종양 반응 정도에 따라 5년 생존율과 5년 무병 생존율의 향상을 보였고, 완전 관해군에서 3년과 5년 전체 생존율과 무병 생존율이 좋아지는 것으로 나타났다. 그러나 국소 재발률과 원격 전이율은 종양 반응 정도나 완전 관해 여부에 따른 차이는 관찰할 수 없었다. 따라서 수술 전 화학 방사선 요법은 국소 진행성 직장암 환자들의 생존율을 높일 수 있는 유용한 수단이라고 판단된다.

REFERENCES

- McLean CM, Duncan W. Rectal cancer: a review of randomized trials of adjuvant radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1995;7:349-58.
- 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.
3. Delaney CP, Lavery IC, Brenner A, Hammel J, Senagore AJ, Noone RB, et al. Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for stage T3 low rectal cancers. *Ann Surg* 2002;236:203-7.
4. Enker WE. Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 1997;29:127-33.
5. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:553-9.
6. Vauthey JN, Marsh RW, Zlotecki RA, Abdalla EK, Solorzano CC, Bray EJ, et al. Recent advances in the treatment and outcome of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 1999;229:745-54.
7. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, Hagihara PF, McGrath PC, Kenady DE, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:883-8.
8. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45:895-903.
9. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Saltz 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.
10. Berger C, de Muret A, Garaud P, Chapet S, Bourlier P, Reynaud-Bougnoux A, 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;37:619-27.
11. Kim JS, Jang JY, Yoon WH, Song KS, In HK, Cho MJ. The treatment results of preoperative concurrent chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *J Korean Cancer Assoc* 2000;32:933-42.
12. García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46:298-304.
13. Onaitis MW, Noone RB, Fields R, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001;8:801-6.
14. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1798-807.
15. Pucciarelli S, Friso ML, Toppan P, Fornasiero A, Carnio S, Marchiori E, et al. Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for middle and lower rectal cancer: preliminary results. *Ann Surg Oncol* 2000;7:38-44.
16. 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.
17. Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Yoon WH, Song KS. Comparison of the efficacy of oral capecitabine versus bolus 5-FU in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer. *J Korean Med Sci* 2006;21:52-7.
18. Shimosato Y, Oboshi S, Baba K. Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 1971;1:19-35.
19. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6.
20. 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.
21. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
22. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
23. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
24. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301-8.
25. Yerushalmi R, Idelevich E, Dror Y, Stemmer SM, Figer A, Sulkes A, et al. Preoperative chemoradiation in rectal cancer: Retrospective comparison between capecitabine and continuous infusion of 5-fluorouracil. *J Surg Oncol* 2006;93:529-33.
26. Das P, Lin EH, Bhatia S, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, et al. Preoperative chemoradiotherapy with

- capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1378-83.
27. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1027-38.
 28. Yu CS, Kim JH, Lee JH, Kim TW, Chang HM, Namgung H, et al. Efficacy of preoperative radio-chemotherapy in patients with advanced low rectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2004;20:46-51.
 29. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R, Khoo VS, Cleary K, Dubrow R, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999;51:153-60.
 30. Fu CG, Tominaga O, Nagawa H, Nita ME, Masaki T, Ishimaru G, et al. Role of p53 and p21/WAF1 detection in patient selection for preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1998;41:68-74.
 31. Palazzo JP, Kafka NJ, Grasso L, Chakrani F, Hanau C, Cuesta KH, et al. The role of p53, p21WAF1/CIP1, and bcl-2 in radioresistant colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 1997;28:1189-95.
 32. Qiu H, Sirivongs P, Rothenberger M, Rothenberger DA, Garcia-Aguilar J. Molecular prognostic factors in rectal cancer treated by radiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43:451-9.
 33. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-96.
 34. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ, Horng CF, Cheng TI, Chen CM, et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:2766-72.
 35. Marks J, Marks G, Mohiuddin M, Mason L. Transanal endoscopic microsurgery (T.E.M.): a welcome option for local excision of rectal cancer following preoperative radiation or chemoradiation. *Surg Endosc* 2001;15 Suppl 1:535.
 36. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-8.
 37. Kim NK, Pyo HR, Baik SH, Lee KY, Sohn SK, Cho CH, et al. Analysis of criteria for tumor response after preoperative chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer: correlation between tumor volume reduction

and histopathologic downstaging. *J Korean Soc Coloproctol* 2004;20:296-302.

38. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:131-6.

편집인의 글

항문암 치료에 사용되던 화학 방사선 병합 치료(preoperative chemoradiation, PCRT)를 국소 진행성 직장암에 응용하기 시작한 지 벌써 40여 년이 지났다. 종양의 체적 감소와 병기강하 그리고 그로 인해 더욱 여유로워진 원위부 절제연을 획득하므로써 항문괄약근을 보존할 기회가 많아진다는 세 가지 목적이 PCRT의 3대 목적이라 할 수 있다.¹

방사선 치료는 골반 내 장기는 물론 소장 등 방사선에 매우 취약한 장기들에 영구적인 기능장애를 초래할 수 있을 뿐 아니라 항암기전 또한 화학요법과 동일하기 때문에 3가지 약제에 방사선치료를 추가할 경우 이는 4가지 화학요법이 투여된다는 개념으로 이해되어야 할 것이다. 따라서 이런 경우 뜻하지 않은 독성으로 환자를 잃어버릴 수도 있기 때문에 PCRT는 결정에 신중을 기해야한다.

PCRT 후 반응도를 분석해보면 대개 70% 이상에서 종양 체적의 감소가 보고되고 있으며 이 중 30~40% 정도에서, 전체적으로 15% 내외의 경우 절제표본에서 암세포의 완전관해를 관찰할 수 있는 것으로 알려져 있다.² PCRT 후 근치적 절제술을 통해 병리진단상 암세포가 완전 관해되었다는 결과를 얻으면 일부 외과의사들이 불필요한 수술을 한 것이 아닌가 하는 자괴감에 빠지는 경우를 종종 목격한다. 그러나 암 종괴가 대부분 소멸되어 작은 케양정도만 남아 있는 경우라면 암세포가 잔존할지 여부와 영역 림프절 전이정도는 절제표본에서만 진단이 가능하기 때문에 불필요한 수술에 대한 우려는 불식되어야 할 것이다.

그러나 PCRT 종료 후 수술을 기다리는 동안 직장 내 병변이 소멸되어 대장내시경으로 정상 점막의 소견이 보이고, 내시경초음파등의 소견으로도 병변의 징후를 찾을 수 없다면 이는 임상적인 완전관해(clinical complete response, CCR)라고 할 수 있고 이런 경우 조심스럽게 환자를 추적 관찰하는 것이 현재 추천되고 있다. 그러나 이런 경우라도 영역 림프절 전이 유무를 알 수 없고 추후 재발하는 경우 더 나쁜 상태로 발현될 수 있는 가능성을 환자에게

충분히 설명한 상태에서 지켜보아야 할 것이다.

과거에 CCR 상태를 0기암이라고 표현하던 그룹이 있었지만³ 장기 생존율의 비교에서 0기암이 근치적 수술이 시행된 1기암에 비해 성적이 떨어짐을 관찰한 이후로 0기암이란 용어가 등장하지 않게 되었다. 아마도 CCR이라 할지라도 영역림프절 전이가 양성이었거나 원격장기로 미세전이가 동반되어 있었기 때문으로 생각한다.

REFERENCES

1. Gastrointestitnal tumor study group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 1985;312:1456-72.
2. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. Cancer 2007;109:1750-5.
3. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer Following chemoradiation therapy: Long-term results. Ann Surg 2004;240:711-8.

아주의대
서 광 욱