

국소재발 직장암의 방사선 치료

연세대학교 의과대학 치료 방사선과, 연세 암센터

조관호 · 성진실 · 서창옥 · 김귀언

= Abstract =

Radiation Therapy for Loco-regional Recurrence of Adenocarcinoma of The Rectum

K.H. Cho, M.D., J.S. Seong, M.D., C.O. Suh, M.D., G.E. Kim, M.D.

Department of Radiation oncology, College of Medicine, Yonsei University,
Yonsei Cancer Center

Thirty patients with loco-regional recurrence following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum were retrospectively evaluated to determine factors influencing survival and the efficacy of radiation therapy.

In this review of 30 patients undergoing radiation therapy, more than 50 percent(17/30) had definite symptomatic and objective response. Ninety percent of patients(27/30) received significant palliation.

Over all 2 year survival rate was 7.4% and their median survival was 13.0 months.

Grade of response and Sex were statistically related to survival.

서 론

대장 및 직장암의 근치적 수술후 재발된 경우, 보고자마다 다소의 차이는 있지만, 원격 전이없이 국소재발양상만을 보이는 경우가 약 50%를 차지하고 또 그 사인을 분석한 보고에 따르면 국소재발 병소가 그 원인이 되는 경우는 전체 사망율의 70%를 점유하고 있다^{1~6)}.

생존율에 대한 보고에서, Mayo Clinic의 Pestana 등은 수술이 불가능했던 진행된 암 환자의 평균 생존기간이 9.8개월, Moertel 과 Reitemeier 등은 9.5개월 (median survival; 7개월)등의 극히 불량한 생존율 보고하고 있으며, 근치적 암 절제술후 국소적으로 재발된 직장암의 생존율에 대한 정확한 보고는 없으나 이보다 양호 하리라고는 기대하지 못하고 있는 실정이다^{7~8)}.

그러나 직장암의 근치적 암 절제술이라 할 수 있는 복회음부절제술(abdominoperineal resection) 혹은 복부전방절제술(anterior resection)후 국소적으로 재발

된 암의 치료에는 임상적으로 상당한 어려움이 따른다. 현재까지 전신적 약물요법이 이같은 재발암의 생존율 향상에 기여하지 못하고 있고, 2차수술(secend look operation)로 재발 대장암의 10%(8/83), 직장암의 5%(2/44)를 완치시켰다는 보고도 있지만, 이 역시 수술에 의한 수술 사망율 및 수술후 이환율이 10% 정도로 보고되고 있다^{9~12)}.

이와같은 경우 방사선 치료로, 약 80%의 양호한 증상완화를 보였으며, 드문 예에서 완치도 기대할 수 있는 것으로 되어 있다^{13~15)}.

이에 저자들은 연세대학교 의과대학 암센터 치료방사선과에서 과거 10년간 국소재발 직장암으로 방사선 치료를 받은 30예를 대상으로 방사선 치료효과와 예후에 영향을 미칠 수 있는 인자를 후향적으로 추적 조사 분석하였다.

관찰대상 및 특성

직장선암(adenocarcinoma)으로 진단되어 근치적 암 절제수술후 재발되어, 1974년 1월부터 1983년 12월까지

* 본논문은 연세암센터의 보조에 의해 이루어 졌음

Table 1. Procedures Discovering Recurrent Cancer

Symptom & Sign	
Physical examination	
Perineal exam.	
Rectal exam.	
Pelvic exam.	
Palpation of superficial lymph nodes	
Palpation of liver	
Roentgenogram	
Chest X-ray	
IVP	
Liver scan	
W.B.B.S	
C-T scan	
Cystoscopy	
Procto-sigmoidoscopy	
Biopsy	
Confirmed by biopsy	21/30(70%)
Clinically compatible	9/30(30%)

지 만 10년간 본 병원 치료방사선과에서 치료받은 44
 例중 원격전이 없이 국소재발 양상을 보인 33例를 대
 상으로 하였다. 이중 재발후 외과적 절제수술(salvage
 operation)을 받고 내원한 2예, 진단당시 암 절제술후
 보조적 방사선치료(postoperative adjuvant radiother-
 apy)를 받았다가 다시 재발된 1例를 제외하여 총 30
 例를 대상으로 하였다.

국소재발 암의 정의는, 일차적으로 근치적 암 절제
 술후 골반강내, 회음부, 혹은 주위 임파선 분포부위에
 새로이 발생된 재발병소로 하였으며, 내원당시 임상적
 으로 전신 전이의 증거가 없고, 재발후 다른 치료방법
 이 사용되지 않았던 환자들만을 포함시켰다.

그리하여 전예에서 암 절제술후 보조적 방사선 요법
 을 병행하지 않았었고, 재발후 내원하여 방사선 치료
 만을 받았던 환자를 대상으로 하였다.

재발암의 진단에는 Table 1과 같은 방법들이 이용되
 었으며, 재발병소의 조직생검으로 확진된 경우가 21예,
 임상적으로 의진된 경우가 9예였다.

연령 및 성별분포는 Table 2, 처음 진단당시 수술방
 법 및 병기는 Table 3과 같고, modified Astler &
 Coller의 분류를 사용하여 환자의 임상기록을 점검하
 여 병기를 결정하였다. 이중 병기를 알 수 없었던 경
 우가 8예였고, C1에 속하는 환자는 병기를 알 수 없

Table 2. Age & Sex Distribution

Age	Number of Patients		
	Male	Female	Total(%)
Below 30	0	1	1(3.3)
31~ 40	1	2	3(10.0)
41~ 50	5	8	13(43.3)
51~ 60	6	4	10(33.3)
Above 60	2	1	3(3.3)
Total	14	16	30

Table 3. Initial Stage vs. Surgical Techniques

Initial Stage*	Number of Patients		
	Anterior Resection	Miles'op	Total(%)
B 2	3	6	9(30.0)
C 2	0	10	10(33.3)
C 3	0	3	3(10.0)
Unknown	1	7	8(26.7)
Total	4	26	30

* modified Astler & Coller

Table 4. Initial Stage vs. Area of Failure

Initial Stage	Pelvis	Any Component		
		Perin- eum	Perineum & Inguinal L/N	Ingui- nal L/N
B 2	5	3	1	0
C 2	3	6	1	0
C 3	0	2	1	0
Unknown	3	2	1	2
Total	11 (36.7)	13 (43.3)	4 (13.3)	2 (6.7)

었던 例가 많아서인지 없었다.

Table 4에서 재발 양상을 분석하였는데, 골반강내에
 만 국한된 경우가 11예, 골반강 및 회음부에서 병소가
 발견된 경우가 13예였고, 서혜부 임파절까지 파급된
 경우가 4예였다. 그리고 2예에서 회음부 침윤없이, 골
 반강과 서혜부 임파절에서 병소가 발견되었다.

치 료 방 법

전예에서 Linac LMR-13 선형가속장치에서 발생하

Table 5. Irradiation Technique

External beam; Linear accelerator or Cobalt-60 900~1,000rad/week with usual fraction size (180~200 rad/fr)
Port; anterior-posterior parallel opposing box technique 3 portal combination (posterior & both post- oblique)
RT area; pelvis and/or perineum and/or inguinal L/N
Total dose; most of the patients were irradiated more than 4,000 rads except 1 case. around 5,000 rads; 11/30(36.7%) around 6,000 rads; 13/30(43.3%)
Boost; pelvic and/or perineal boost, if needed (1,000~2,000 rads/1~2 week)

는 고에너지 X선, 전자선(8, 10, 12 MeV), 혹은 Co-60 원격 치료기를 사용하였다.

조사야는 골반강을 포함하는 前後 對向 二門 照射 (anterior posterior parallel opposed port), 혹은 전후 양측의 입방조사(box technique), 경우에 따라서는 후방 및 兩후측방의 3門 병용조사(3 portal combination)를 하기도 하였다. 조사선량은 1일 180~200 rad씩 주 5회 치료하여, 1예를 제외하고 총 중앙선량 4,000 rad 이상 조사하였고, 필요에 따라 추가로 1~2주 동안 1,000~2,000 rad가 조사되었다. 서혜부 입과절은 전방조사야에 포함되었고, 경우에 따라 회음부 및 서혜부 입과절은 전자선이 이용되기도 했다. 상기의 치료로 총 중앙선량 5,000 rad 주위가 11예, 6,000 rad 주위가 13예였다.

결과분석 방법

치료효과는 방사선 치료 완료후 내개 1내지 3개월이 내에 평가하였으며, 그 기준은 Table 6의 4단계(G1~G4)로 구분하여 판정하였다. 즉 종괴 수축여부, 통증 경감정도 및 일상생활 수행능력등을 관찰하여, G1이란 함은 종괴감소 및 수행능력향상은 물론 통증이 완전히 소실된 경우를 의미하며, G2는 위와 같으나 아직 통증해소를 위해 가끔 진통제 복용을 필요로 하는 경우를 말하고, G3는 종괴의 크기나 수행능력에는 변화가 없으나 다소라도 통증의 호전이 있는 경우, G4는 아무런 치료반응을 보이지 않았던 경우이다.

이같이 하여 종괴의 축소를 보인 G1 및 G2를 반응율(response rate)에, 다소나마 증상의 완화를 보였던

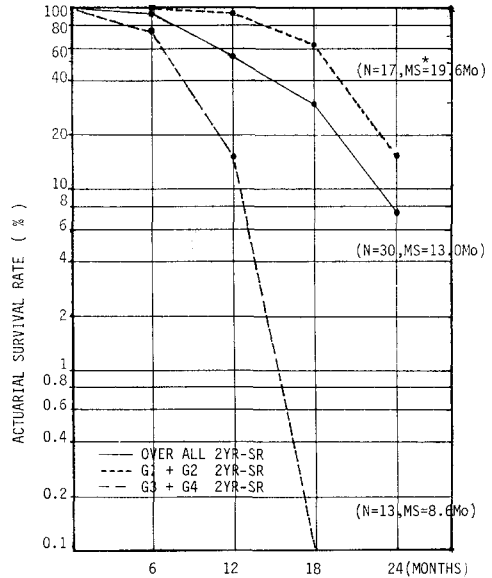


Fig. 1. Actuarial 2 Year Survival Rate
* MS=Median Survival

G3까지를 증상완화율(palliation rate)에 포함시켰다.

예후인자(prognostic factor)의 결정은, 예후에 영향을 미치리라고 생각되는 인자(연령, 성별, 조사선량, 치료반응 정도, 병기, 병소의 파급정도, 암절제술과 재발시까지의 기간)들을 그들의 중앙생존기간(median survival time)을 비교하므로써 평가하였고, 생존율은 Life table method로 actuarial survival을 계산하였다. 추적조사가 가능했던 환자는 25예(83.5%)였고, 최소 추적기간은 18개월이었다.

결 과

중앙선량과 반응정도(grade of response)의 상관관계는 Table 7과 같다. 4,500 rad 이하가 조사되었던 3예중 1예가 G2의 반응을 보여 33.3%의 반응율(response rate)을 나타냈고, 증상완화율(palliation rate)은 2예에서 G3이상의 치료효과를 나타내어 66.7%였다. 4,500~5,500 rad에서는 11예중 6예에서 G2이상의 반응을 보여 반응율 54.5%, 전 예에서 증상의 호전이 있어 100%의 증상완화율을 보였다. 5,500 rad 보다 고선량이 조사되었던 16예에서는 62.5%의 반응율, 87.5%의 증상완화율을 나타냈는데, 이는 선량이 증가됨에 따라 반응율의 향상을 보였으나 통계학적인 유의한 차이는 없었다.

전체환자 30예의 반응율은 56.7%(G1+G2; 17명),

Table 6. Grade of Response

Grade	Objective Regression	Pain Relief	Performance Status
G 1 Excellent	Yes	Complete	Increased
G 2 Good	Yes	Require some tx	Increased
G 3 Fair	No	Require regular tx	No increased
G 4 No response	No	No	No increased

Table 7. Radiation Dose vs. Grade of Response

Radiation dose (rad)	G 1	G 2	G 3	G 4	Response rate(%)	Palliation rate(%)
Less than 4,500	0	1	1	1	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)
4,500~ 5,500	2	4	5	0	6/11(54.5)	11/11(100)
More than 5,500	4	6	4	2	10/16(62.5)	14/16(87.5)
Total	6(20.0%)	11(36.7%)	10(33.3%)	3(10.0%)	17/30(56.7)	27/30(90.0)

Table 8. Several Factors vs. Median Survival

Factor	N	Median Survival(Mo)	X ²	P	
Grade of Response	G 1+G 2	17	19.6	7.11	<0.01
	G 3+G 4	13	8.6		
Sex	Male	14	9.9	5.13	<0.025
	Female	16	16.7		
Radiation Dose	≤5,500	14	12.0	2.33	>0.1
	>5,500	16	15.5		
Stage	B 2	9	18.2	1.35	
	C 2+C 3	13	13.0		
Area of Failure	Pelvis	11	13.8	2.92	<0.1
	+AC	19	11.9		
Age	≤50	17	14.7	1.47	
	>50	13	10.4		
Interval Op-Recur	≤12 Mo	23	14.9	0.19	
	>12 Mo	7	9.9		

증상완화율은 90%(G 1+G 2+G 3; 27명)였다.

예후에 영향을 미치리라 생각되는 여러 인자에 대한 각각의 중앙생존기간(median survival time)을 Table 8에 열거하였다.

종괴의 수축이 있었던 반응群(G 1+G 2; responders)

은 19.6개월, 수축이 없었던 비반응群(G 3+G 4; non-responders)은 8.6개월로 통계학적으로 유의한 차이(p<0.01)가 있었고, 성별에서는 여자환자군 16.7개월, 남자환자군 9.9개월로 이 역시 유의한 차이(p<0.025)를 보였다. 그의 앞에 열거한 각각의 인자들에 대하여

Table 9. Over All 2 Year Survival Rate

Month	Survival Rate(%)
6	93.0
12	54.2
18	29.5
24	7.4
Median Survival	13.0 Mo

생존기간을 분석, 평가하였으나 유의점을 찾지 못하였다.

전예의 중앙생존기간은 13.0개월, 1년 생존율 54.2%, 2년 생존율 7.4%였고, 5,000 rad 가 조사했던 1예의 여자환자가 현재까지 7년이상 생존해있다(Table 9).

Fig. 1에서 반응군과 비반응군 및 전체환자의 2년 생존율을 반대수 눈금도표(semi-log graph)에 도시하였다. 비반응군의 1년 생존율(15.4%)은, 반응군의 2년 생존율(15.5%)과 거의 같았으며, 비반응군은 12~18개월 사이에 급격히 떨어져 전례가 사망하였다.

고 안

대장 및 직장암의 진행된 병소, 즉 절제가 불가능하거나, 수술후 육안적 잔유종괴가 남아있는 경우 및 재발된 경우에는 그 치료에 많은 어려움이 따른다. 앞서서도 언급한 바와같이 생존율은 극히 불량하며, 이를 향상시키기 위해서는 적극적 치료방법으로써, 중앙 발 병소 및 주위 임파절을 어떻게 제어(local-regional control) 하느냐에 달려있다고 해도 과언은 아니다. 이에 대해 수술적 절제가 국소적 병소의 가장 확실하고 근본적인 치료임에는 부인할 여지가 없다. 그러나 이 같이 진행된 병소의 경우에는 절제가 불가능한 경우가 허다하며, 특히 재발 직장암의 경우 진단당시 복부전 방절제술을 했었다면, 재발시 복외음부절제술이 가능할 수도 있었으나, 이미 후자의 수술이 시행되었다면 대개의 재발병소에서는 외과적 치료가 불가능하다. 그리고 전신적 항암요법시, 한가지 약물로 20%, 병용요법으로 40%의 반응율(response rate)을 보고하고는 있지만, 아직 약물요법이 생존율 향상에 뚜렷하게 기여 하였다는 보고는 없다⁹⁾.

이러한 상황에서 결국 방사선 치료에 의존할 수밖에 없는데, 여러 문헌에서 4,000~6000 rad의 중앙선량으로 상당히 양호한 증상완화효과(palliative effect) 및 경우에 따라서는 완치를 기대할 수도 있다하였다^{14~15)}.

그러나 치료의 궁극적 목적인 완치는 상당히 드문 예에서 관찰되었으며, 수술 불가능群 12.5%(2/16), 잔유종괴가 있던群 22%(2/9)의 5년 생존율을 보였으나, 재발암의 경우에는 2.3%(2/86)에 불과했다¹⁴⁾. Princes Margaret Hospital의 Rider 등은 수술 불가능群을 방사선 치료 단독으로 4주간 4,500~5,000 rad를 20회에 걸쳐 분할 조사했는데, 이로써 29%(11/38)의 양호한 5년생존율을 보고하였다.¹⁶⁾

그러나 재발 직장암의 치료성적이 가장 불량한데, 이는 중앙이 혈관분포가 불량한 절제後 상처조직에서 다시 자라났기 때문일 것으로 추측된다¹⁷⁾.

일련의 문헌에서 이같은 재발암에 대해 거의 유사한 고식적 효과를 보고하고 있으며, 예를들면 Whiteley 등은 2,000~2,500 rad를 8~12회 분할조사로 80%, Wang과 Schulz 등은 84%의 증상완화를 보였다. 그러나 후자들은 선량을 증가시킴에 따라 증상완화기간이 연장되었음을 지적하였다¹⁴⁾. 그리고 병리학적 유형을 달리하는 다른 중앙들과 마찬가지로, 직장암에서도 6,000~7,000 rad의 선량이 조사되어야 완치의 가능성을 향상시킬 수 있다고 믿고 있다¹⁸⁾.

본연구의 분석결과는 4,500~5,500 rad의 중앙선량에서 증상완화율이 가장 높았고, 선량을 증가시킴에 따라 반응율의 향상을 보였지만 유의한 차이는 없었다. 이같은 소수의 예로써 적정 선량을 결정하기에는 너무 이르다. 앞으로 많은 자료가 축적되어야 하겠지만, 증상완화만을 목적으로 한다면 5,000 rad/5주 이하의 선량으로 충분할 것으로 생각되며, 만약 상기의 치료時 종괴의 축소가 현저하여 완치를 기대할 수 있는 경우에는 1~2주간 1,000~2,000 rad의 추가선량(boost)을 계획함이 바람직하리라 생각된다.

6,000~7,000 rad의 선량을 조사하려면, 정상조직의 손상에 의한 합병증을 예방하기 위하여, 병소의 정확한 위치와 파급정도, 조사야로부터 소장을 격리시키기 위한 수술적 시도 및 효과적 방사선 조사장치와 기술을 도입해야 하겠다. 그외에도 치료전 소장의 위치를 알기위해 바륨소장조영술 및 치료시 방광을 팽대시키는 것도 도움이 될 것이다^{19~21)}.

성별에서 여자의 중앙생존기간이 16.7개월로 남자의 9.9개월보다 유의한 차이를 보였다. 이의 요인을 규명하기 위해 성별에 따른 여러인자를 각기 분석하여 보았으나, 반응율에도 남녀의 유의한 차이는 없었으며, 그외 다른 인자에서도 유의한 차이를 발견하지 못하였다. 문헌에서도 여성에서 생존율이 높았다는 산발적인 보고는 있지만, 명확한 이유는 규명되지 못하고 있는

것 같다. 수술 후 추적검사시 내진(pelvic exam) 등으로 비교적 빨리 용이하게 재발병소를 찾아낼 수 있어, 남자보다 상대적으로 작은병소를 치료하게 되기 때문일 수도 있겠으나, 그보다는 아직 알지 못하는 복합적 요인이 있을 것으로 생각되며, 앞으로도 많은 연구가 있어야 하겠다. 그외에도 재발병소의 파급정도가 예후에 상당한 영향이 있으리라 생각되었지만 소수예를 대상으로 했기 때문인지 유의한 차이는 없었다.

G1의 반응을 보인 1例의 여자환자가 현재 7년이상 생존하고 있다. 이는 빈도는 낮지만 방사선 치료로 완치를 기대할 수 있다는 것을 시사하는 것으로써, 치료자로서 이같은 재발암을 치료하는데 최선의 노력이 필요하고, 결코 포기해서는 안되겠다는 느낌이 들었다.

결 론

국소재발 직장암 환자의 방사선 치료로 56.4%의 반응율, 90.0%의 증상완화율을 보였다.

전체환자의 1년생존율은 54.2%, 2년생존율은 7.4%, 중앙 생존기간은 13.0개월이었다.

예후에 영향을 주는 인자로서는 반응정도(grade of response)($p < 0.01$)와 성별($p < 0.025$)이었다.

REFERENCES

- Gunderson LL, Sosin H: *Area of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum.* *Cancer* 34:1278-1292, 1974.
- Taylor FW: *Cancer of the colon and rectum: A study of routes of metastasis and death.* *Surgery* 52:305-308, 1962.
- Cass AW, Million RR, et al: *Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum.* *Cancer* 37:2861-2865, 1976.
- Moosa AR, Ree PC, et al: *Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum and rectosigmoid.* *Br J Surg* 62:727-730, 1975.
- Polk HCJ, Spratt JS: *Recurrent colorectal carcinoma: Detection. Treatment and other consideration.* *Surgery* 69:9-23, 1971.
- Floyd CE, Corley RG, et al: *Local recurrence of carcinoma of the colon and rectum.* *Am J Surg* 109:153-159, 1965.
- Pestana C, Reitemeier RJ, Moertel CG: *The natural history of carcinoma of the colon and rectum.* *Am J Surg* 108:826-829, 1964.
- Gunderson LL, Cohen AC, Welch CE: *Residual, inoperable or recurrent colorectal cancer: Interaction of surgery and radiotherapy.* *Am J Surg* 139:518-525, 1980.
- Lokich JJ, Skarin AT, Mayer RJ et al: *Lack of effectiveness of combined 5-FU and methyl-CCNU therapy in advanced colorectal cancer.* *Cancer* 40:2792-2796, 1977.
- Griffin WO, Humphrey L, Sosin H: *The prognosis and management of recurrent abdominal malignancies.* *Current Probl Surg*, 1969.
- Ellis H: *Is a "second look operation" justified in suspected recurrences after abdominal cancer surgery?* *Br J Surg* 62:830-832, 1975.
- Gilbertsen VA, Wangenstein OH: *A summary of thirteen years' experience with the second look program.* *Surg Gynecol Obstet* 114:438-442, 1962.
- Whiteley AW, Steams MW, Leaming RH, et al: *Radiation therapy in the palliative management of patient with recurrent cancer of the colon and rectum.* *Surg Clin North Am* 49:381-387, 1969.
- Wang CC, Schulz MD: *The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the sigmoid and rectum.* *Radiology* 79:1-5, 1962.
- Gunderson LL: *Radiation therapy; results and future possibilities.* *Clin Gastroenterol* 5:743-776, 1976.
- Rider WD: *Is the Miles' operation really necessary for the treatment of rectal cancer?* *J Can Asso Radiol* 26:167-175, 1975.
- Rao AR, Kagan AR, Chan PYM, et al: *Effectiveness of local radiotherapy in colorectal carcinoma.* *Cancer* 42:1082-1086, 1978.
- Fletcher GH: *Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumors.* *Br J Radiol* 46:1-12, 1973.

19. Freund H, Gunderson LL, Krause R, et al: *Prevention of radiation enteritis after abdominoperineal resection and radiotherapy. Surg Gynecol Obstet. 149:206-208, 1979.*
20. Gunderson LL, Doppke KP, et al: *Use of small bowel film in treatment planning for colorectal carcinoma. Int J Rad Oncol 4:115, 1978.*
21. Green N, Ira G, Smith WR: *Measures to minimize small intestine injury in the irradiated pelvis. Cancer 35:1633-1640, 1975.*
-