

수술불능 및 재발성 직장암에 대한 중성자선 치료

원자력병원 치료방사선과

류성렬 · 고경환 · 조철구 · 박우윤 · 윤형근 · 심재원

= Abstract =

Neutron Therapy of Unresectable and Recurrent Rectal Cancer

Seong Yul Yoo, M.D., Kyoung Hwan Koh, M.D., Chul Koo Cho, M.D.
Woo Yun Park, M.D., Hyong Geun Yun, M.D. and Jae Won Shim, M.D.

Department of Therapeutic Radiology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Total of 53 patients of unresectable and recurrent rectal cancer treated with neutron beam during the period from Oct. 1987 to Apr. 1992 were analyzed. Dose fractionation for the neutron only group was 1.5 Gy per fraction, 3 fraction per week, 21 Gy/4¹/₂ wks for 42 patients out of 53 (76%). Neutron only but modified fractionation schedule (10% more or less of total dose) was applied for 9 patients, and mixed beam (neutron boost) was for 4 patients.

Complete tumor response was obtained in 40 patients (76% response rate). Local control rate was 28 out of 53 (53%). Statistically significant better prognostic factors for local control were age below 49 years old (15/22, 68%) than above 50 years old (13/31, 42%), male (20/32, 63%) than female (8/21, 38%), tumor size less than 5 cm and non-metastatic (16/24, 67%) than size more than 5 cm or metastatic (12/29, 41%). Major complication had developed in 7 patients (13%). Two year overall survival rate by Kaplan-Meier method was 30%, but it was rised to, 47% when the tumor was less than 5 cm non-metastatic.

Key Words: Rectal cancer, Neutron therapy

서 론

수술불능의 진행성 직장암 또는 과거 수술 후 재발된 경우, X-ray 등에 의한 관습적인 치료는 그 효과가 낮아 국소조절과 생존율에 대한 기대가 없고 거의 고식요법으로 시행되는 경우가 많다. 국내에서는 통계적 뒷받침이 없지만 초진시 원격전이 없이 국소진행이 심하여 수술 불능으로 진단되는 예가 적지 않아 이에 대한 적극적인 치료방법의 제시가 절실히 요구된다. 이러한 예에서 방사선치료를 제 1 치료로 시도하며 때로는 화학요법을 병행하여 그결과를 분석한 보고가 있고 생존율의 향상을 얻은 경우도 있다. 그러나 일반방사선에 의한 치료성적은 완치율의 잇점이 거의 없다고 인정되

고 있다.

국소진행성 직장암에 대한 중성자선치료는 그 효과에 대한 논란이 없지 않으나 고식요법 또는 국소조절효과를 기대하고 시도한 보고가 있다. 일반 방사선치료에 비해 효과가 기대 될수 있는 이론적 근거는 doubling time이 긴세포 즉 증식이 느린 암에서 RBE가 높다는데 있다. Batterman 등은 폐전이암의 RBE 측정 임상실험에서 doubling time과 RBE가 직선적 상호 관계가 있으며 타액선암, 직장의 선암 등이 같은 이유로 RBE가 높게 측정 되었다^{1,9)}.

이를 근거로 저자들은 통상적으로 중성자선의 효과가 일반방사선에 비해 현저히 높다고 인정되고 있는 타액선암, 전립선암, 골 및 연부육종 외에 육안적 종양이 있는 직장암의 일차 방사선치료로써 중성자선의 효과

Table 1. Patient Entry

Total evaluated: 53	
Total	56
Lost	2
Dead Just after RT	1
Total follow-up	53
Collected 1987. 10.-1992. 4.	
4 year 6 month	
Follow-up period 3~57 months	
median	17 months

Table 2. Patient Eligibility

included	excluded
No previous treatment	Postop-adjuvant
Colostomy	Re-irradiation
Postop. recurrence	Palliation

Table 3. Treatment Method

150 cGy/fr×14 fr --- 2100 cGy for 4.5 wks	
3 fr/wk; Tue, Wed, Thu every week	
Neutron 21 Gy	40/53 (76%)
Neutron 21 Gy more	5
Modified or mixed beam	8

Table 4. Evaluation of Patients

Symptoms-pain, bloody discharge
Physical examination-mass
CT/MRI scan
CEA monitoring

를 임상적으로 분석검토하기 위하여 원자력병원 치료 방사선과에 내원한 총 56명의 환자를 대상으로 중성자 선치료를 한 결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

수술 불능 또는 재발된 직장암으로 1987년 10월부터 1992년 4월까지 4년 6개월 동안 중성자선 치료를 받은 환자는 총 56예였으며 그 중 2예가 추적소실 되었고 1예는 치료완료 직후 사망하여 이를 제외한 총 53명

Table 5. Patient Characteristics

		No. of pts
Age	26-78 yrs old	Mean 52 yrs
	before 49 yr old	22
Sex	above 50 yr old	31
	male	32
Pre-RT treatment	female	21
	none	14
Pathology	colostomy	24
	postop recur	15
Performance	adenocarcinoma	48
	2	15
	3	2
	Method of Radiotherapy	
Tumor size	21 Gy/4 ¹ / ₂ wks or more	45
	modification	8
	less than 5 cm	24
	over 5 cm or metastatic	29

을 대상으로 하였다 (Table 1). 분석을 한 시점인 1992년 8월을 기점으로할 때 총 추적기간은 최하 3개월에서 최고 57개월 (중앙값 17개월)이었다. 환자는 국소 진행성으로 수술불능인 예와 수술예정이었으나 절제불능으로 결장조루술만 시행한 예 및 과거 수술치료 후 재발예를 대상으로 하였다 (Table 2).

초진 및 치료 후의 효과에 대한 비교는 동통의 정도, 출혈성 분비물, 종괴의 수축진 등 임상소견과 전산화단층촬영 및 자기공명영상진단 소견과 CEA 검사 등으로 판정하였다 (Table 4).

결 과

총 53예 환자의 특성은 Table 5와 같다. 연령분포는 26세에서 78세까지였고 (평균 52세), 49세 이하 22예, 50세 이상 31예였다. 남녀별로는 32예와 21예

였다. 방사선치료 전 아무 치료를 받지 않은 예가 14예, 결장조루술 시행이 24예, 슬후재발예가 15예였다. 병리소견은 거의 대부분인 48예가 선암이었고, cloacogenic 및 악성흑색종이 각 1예씩이었고 확인되지 않은 예가 3예였다. 환자 전신상태는 51예가 ECOG 2 이하였다. 치료는 21 Gy를 4주 반 또는 그이상으로 조사를 받은예가 45예, 변형된 방법의 조사를 받은예는 8예였다. 종양크기는 직경 5 cm 이하 한국성인 예가 24예, 5 cm 이상 또는 국소전이성인 예는 29예였다.

중성자선치료는 원자력병원 싸이클로트론 중성자선 치료기로 하였고 50.5 MeV로 가속된 양자를 베릴리움 표적에 충돌시켜 중성자선을 발생시키며 발생하는 중성자선 평균에너지는 24 MeV 이다¹⁴⁾. 이때 마우스 공장소낭선세포 재생의 Co-60에 대한 중성자선 단일조사 RBE는 2.8로 측정 되었다¹⁵⁾. 방사선치료 방법은 150 cGy 씩 14회 분할로 총 21 Gy를 4주 반 동안 매주 화, 수, 목요일 3회로 치료하였다(Table 3). 조사야는

전골반에 총 15 Gy를 10회, 천골전방부 축소야로 6 Gy를 4회 조사하였고 전 치료에서 4분 박스로 하였다. 이렇게 치료한 중성자선 단독치료군이 53예 중 40예(76%)였고, 같은 방법으로 총선량 21 Gy 이상 최고 24 Gy 까지 준 예가 5예, 같은 생물학적 선량을 주되 선량분할 방법이 다르거나 광자선과 혼합치료(mixed beam)를 한 예가 8예였다.

치료성적의 분석에 있어서 종양의 완전소실은 방사선 치료 직후 얻을 수는 없으나 치료결과와 판정은 종양크기의 감소 외에 동통의 소실, 출혈성 항문분비물의 소실 또는 미량의 백색 점액분비로 변환 등을 포함한 증상의 완화가 3개월 이상 지속되면 국소반응으로 판단하였고 6개월 이상 지속되면 국소조절로 판정하였다. 이러한 예에서 장기추적관찰로 종양의 완전소실을 확인하기도 하였다. 완전판해는 총 53예 중 40예에서 관찰되어 76%의 반응율을 얻었다(Table 6). 완전판해 40예 중 20예가 국소소멸을 나타내었으며, 그 중 11예가 국소, 1예가 국소 및 원격전이, 8예가 원격전이에 의한 실패였다. 따라서 4¹/₂년간의 국소조절률은 53예 중 28예로 53%였다. Kaplan-Meier에 의한 생존율은(Fig. 1) 1, 2, 3년 각각 51%, 30%, 22%였다.

치료와 관계된 중증 합병증은 누공 3예, 출혈 2예, 연부조직 괴사 1예 및 봉와직염 1예 총 7예(13%)였고, 본 합병증이 사망원인으로 된 예가 누공, 연부조직괴사 및 봉와직염 각각 1예씩 총 3예(6%)였다(Table 7).

예후인자를 파악하기위하여 대상 환자의 특성에 따른, 통계적으로 의의있는 국소조절율을 분석해본 결과 연령 49세 이하에서 50세 이상보다 국소조절 확율이 높고, 남자에서 여자보다 높으며, 종양 크기가 5 cm 이하에서 5 cm 이상 또는 전이성일때 보다 높았다(Table 8). 방사선치료 전 치료방법 및 방사선 치료 방법에 따른 차이는 없었다. Kaplan-Meier에 의한 생존

Table 6. Results

Results	No. of pts	(%)
Response rate	40/53	76%
Late failure	20/40	
Pattern of failure		
Local	11	
L+DM	1	
DM	8	
Local control rate	28/53	53%

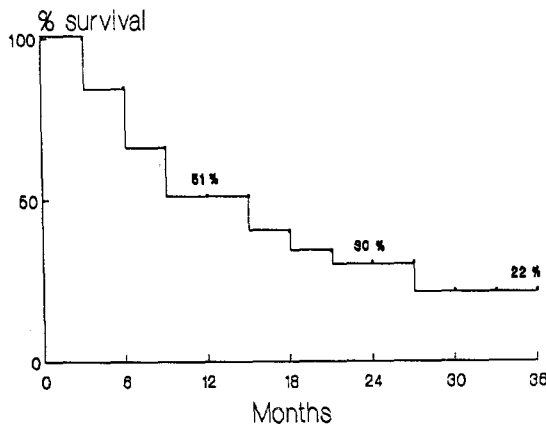


Fig. 1. Actuarial survival curve by Kaplan-Meier method.

Table 7. Complication

	No. pts	died
Enterocutaneous fistula	3	1
Bleeding	2	
Soft tissue necrosis	1	1
Cellulitis	1	1
	7 (13%)	3 (6%)

Table 8. Probability of Local Control

		No. pts	%	P
Age	below 49 y.o.	15/22	68%	p<0.05
	above 50 y.o.	13/31	42%	
Sex	male	20/32	63%	p<0.01
	female	8/21	38%	
Pre-RT T	none	8/14	57%	p>0.05
	colostomy	13/24	54%	
	postop recur	7/15	47%	
RT method	2100/ 4 1/2 wks ↑	24/45	53%	p>0.05
	modified	4/8	50%	
Tumor size	less than 5 cm	16/24	67%	p<0.05
	over 5 cm or mets	12/29	41%	

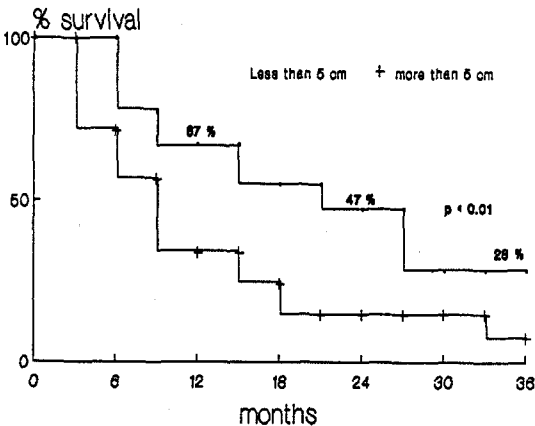


Fig. 2. Comparison of actuarial survival curves when the tumor size was less than 5 cm and more than 5 cm or metastatic.

율은(Fig. 2) 종양의 크기가 5cm 이하이고 비전이성일 때 1, 2, 3년 각각 67%, 47%, 28%로 상승되었다.

고 찰

절제불능의 직장암의 치료는 방사선치료 후 수술이 적절한 치료로 알려져 있고 이때 5-FU등 화학요법을 병용하여 좋은 결과를 얻었다는 보고도 있다. 그러나 절제불능으로 판단한 직장암이 방사선치료 후 절제가능으로 변환되는 예는 일반적으로 50~60%로 보고되고 있으며, 그중 40~50%는 국소 실패가 되고, 절제가 되지 못한 예는 3년 이내에 거의 사망한다^{6,10}. 국내

의 실정은 초진 시 이미 상당히 진행되어 수술불능인 상태로 발견되는 예가 많아 절제 가능 변환율이 이에 못미치고 있고 결장조루술 등에 대한 환자의 비협조로 수술 거부 등 국소 진행성 암의 상태로 치료방사선과에 의존되는 경우가 흔하다.

국소재발성 또는 수술불능의 직장암에 대한 고식요법으로서의 방사선치료의 가치는 많이 발표된 바, 임상증상의 완전소실율은 직장출혈 75~95%, 동통 50~83%, 점액분비물 40~85%로 보고하였다^{10,12}. 이러한 목적의 치료에는 대부분 2000~3000 cGy로 효과를 볼 수 있다 하였다. 그러나 실제 종양 크기의 감소는 3000~5000 cGy 이상 주어야 하며¹² 종양 크기의 감소가 되더라도 생존율을 향상 시키지는 않는다. 보고자에 따라 방사선과 화학요법을 병행하여 진행성 직장암의 생존율을 향상시켰다는 보고도 있으나 일반적으로 의의있는 생존을 향상시킬 기대하기 어렵다⁹.

치료효과 판단에 있어서 CT등 영상을 이용하여 종양 크기의 감소를 관찰할 때 직장암의 경우 증식속도가 느리므로 수개월의 관찰에도 종양축소가 나타나지 않은 경우가 많다. 때로는 장기간의 추적관찰에 의해 1년 뒤에 종양소실이 관찰되는 경우도 있다. 따라서 육안적 종양을 가진 직장암의 치료 결과 분석에서 종양의 축소 또는 소실만을 최종 결과로 보는 옳지 않다. 본 연구에서도 1년이상 추적에서 종양소실을 나타낸 예들이 있었고 이러한 예에서 2~3년 이상 무병생존을 얻었다. 이러한 점을 감안하여 본 연구에서 치료효과의 판정은 종양크기의 감소 외에 동통의 소실, 혈액성 점액분비물의 소실등을 포함한 증상의 완화가 3개월 이상 지속되면 국소반응으로 판단하였고 6개월 이상 지속되면 국소조절로 판정하였다.

방사선치료 외에 근원적인 치료가 없을 때 생존 기간 동안의 증상의 완화에 그치지 않고 적극적인 치료에 의해 생존기간의 연장을 기대하는 여러가지 시도가 있고 화학요법과의 병용³, 수술 중 방사선치료⁶, 고 LET 방사선치료^{4,5}, 근점방사선치료, 양자선치료¹¹, 온열요법과의 병용 등이 여기에 속한다. Papillon technique⁸은 초기 소결절성 암에서 주로 시도하는 것이지만 진행성인 경우에도 강내로 폴립형으로 자라고 비교적 한국성일 때 시도할 수 있다. 일반적으로 진행성직장암의 방사선 단독치료의 효과에 대한 보고를 보면 국소조절율이 30~50% 정도이며 이 경우도 국소

또는 원격부위 실패율이 높지만 적극적으로 치료 했을 때 20%정도 장기간 생존하므로 적극적인 치료가 필요 하다^{7,10,12}. 본 연구에서 중성자선 치료 후 반응율이 76%였으나 그중 반 수는 재발하였고(Table 6) 3년 보 험생존율이 22%(Fig. 1)였으나 종양이 5 cm 이하 한 국성일 때 보험생존율이 더 높았다(Fig. 2).

중성자선 치료의 임상적 적용 근거는 진행성이기 때 문에 또는 골반강에 수술 후 재발에 의한 주위조직 섬 유화에 의해 저산소세포가 많으며 중성자선이 산소중 강율이 낮아 저산소세포에 대한 효과가 높을 것이라는 점과 SLD 및 PLD로 부터의 회복이 적고 세포분열주기 에 따른 차이가 적어 증식속도가 느린 세포에 대한 상대 적 치사효과가 높다는데 있다^{2,13,25}. Batterman 등 의 실험에서 직장의 선암의 RBE는 5.0 이상으로 측정 되었다¹⁹. 해부학적으로도 천골전방 병소는 주위에 방 사선에 민감한 장기가 없어 적극적인 치료가 가능한 부 위이다. 본 연구에서 중성자선치료에 의한 효과는 치료 후의 반응율이 76%인 것은 중성자선치료가 국소치료 의 효과가 있음을 의미하며 그중 1/2이 재발을 하였다 하더라도 이는 최소한 고식목적의 효과라도 본 것이다. 특히 종양의 크기가 5 cm 이하로 작고 주위 임파선 전 이가 없는 경우 국소조절율이 증가되었다. 생존율에 있 어서는 5 cm 이상 또는 전이성 암의 경우보다 단기 생 존율은 현저히 높았으나 3년 생존율은 약간만 높았다. 이 결과는 중성자선 치료가 국소조절효과가 높으나 생 존율 향상에는 현격한 잇점이 있지는 않는것으로 추정 된다. Eising 등은 중성자선치료의 잇점으로 높은 동통 소멸율, 동통의 조기 소멸, 무통기간의 지속, 재발시 기의 지연 등이라 하였다⁵.

중성자선치료 임상적용에 대한 근거는 정상조직에 서도 적용 되어 늦게반응하는 조직(slowly respond ing tissue)인 경우에도 증식 속도가 느린 암세포와 같 이 RBE가 높으므로 만성효과(late effect), 즉 만성부 작용의 빈도가 높은 원인이 된다. 광자선의 경우 늦게 반응하는 조직은 급성반응조직에 비해 분할크기에 따 라 훨씬 급격한 변화를 보이지만 중성자선의 경우 이러 한 차이가 없으므로 분할크기가 광자선의 1일 치료선량 수준에서는 만성반응조직의 RBE가 높아 만성부작용의 가능성이 높다¹³. Duncan은 직장암치료에 있어서 중 성자선이 생존율은 낮고 만성부작용은 높다고 하였으 나 그 원인 중에 중요한 것은 dT generator를 사용함

으로써 14 MeV의 낮은 에너지에 neutron source target이 커서 조사체적 내에 hot spot이 생기는 점이 라 하였다⁴.

그러나 고에너지 사이클로트론을 사용할 경우 조사 체적 내의 균등한 선량분포를 광자선과 동일하게 얻을 수 있다¹⁴. 본 연구에서의 중중합병증 발생율은 13% 로 일반방사선 보다 현저히 높으며 합병증으로 인한 사 망이 6%에서 나타났다(Table 7).

결 론

술전방사선치료에 의해 수술가능으로 변화이 불가 능한 수술불능 및 술후 재발성 직장암은 고식목적의 소 극적 치료에 그치는 경우 동통완화가 목표이다. 그러나 수술중전자선치료 등에서의와 같이 적극적인 방법에 의 해 국소증상완화 이상 국소조절 또는 생존율의 향상이 가능하다. 직장의 선암은 증식속도가 느려 중성자선에 대한 RBE가 높아 적절한 중성자선치료 대상이 되므로 총 56예에서 적극적인 목적으로 중성자선치료를 하였 다.

중성자선에 의한 수술불능 및 술후재발성 직장암의 치료는 X선 등에 의한 치료에 비해 국소 임상증상의 조 기완화 및 지속, 국소조절율의 상승에 효과가 있고 생 존율의 상승은 불확실 하였다. 만성 부작용은 발생율이 높았으나 향후 이에 대한 다각적인 검토에 의해 줄일 수 있을 것으로 사료 된다.

REFERENCES

1. Battermann JJ, Breur K, Hart GAM, Peperzeel HA van: Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and Cobalt-60 gamma rays. *Europ J Cancer* 17;539-548, 1981
2. Catterall M, Bewley DK: Fast neutrons in the treatment of cancer. Academic Press London 1979
3. Dobrowsky W: Mitomycin C, 5-fluorouracil and radiation in advanced, locally recurrent rectal cancer. *BJR* 65:143-147, 1992
4. Duncan W, Arnott SJ, Jack WJL, Orr JA, Kerr GR, Williams JR: Results of two randomized clinical trials of neutron therapy in rectal adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 8:191-198, 1987

5. **Eising E, Poetter R, Haverkamp U, Schnepfer E:** Neutron therapy (dT, 14 MeV) for recurrence of rectal cancer: Interim analysis from Muenster. *Strahlenther Onkol* 166:90-94, 1990
6. **Gunderson LL, Cohen AC, Dosoretz DD, Shipley WU, Hedberg SE, Wood WC, Rodkey GV, Suit HD:** Residual, unresectable, or recurrent colorectal cancer: External beam irradiation and intraoperative electron beam boost±resection. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 9:1597-1606, 1983
7. **Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Sigurdson E, Harrison LB:** Radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 21:1283-1289, 1991
8. **Papillon J:** Present status of radiation therapy in the conservative management of rectal cancer. *Radiother Oncol* 17:275-283, 1990
9. **Peperzeel HA van, Breur K, Broerse JJ, Barendsen GW:** RBE values of 15 MeV neutrons for responses of pulmonary metastases in patients. *Europ J Cancer* 10:349-355, 1974
10. **Rao AR, Kagan AR, Chan PYM, Gilbert HA, Nussbaum H:** Effectiveness of local radiotherapy in colorectal carcinoma. *Cancer* 42:1082-1086, 1978
11. **Tatsuzaki H, Urie MM, Willett CG:** 3-D comparative study of proton vs. X-ray radiation therapy for rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 22:369-374, 1992
12. **Wang CC, Schulz MD:** The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum. *Rad* 79:1-5, 1962
13. **Withers HR, Thames JR, HD, Peters LJ:** Biological bases for high RBE values for late effects of neutron irradiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 8: 2071-2076, 1982
14. **Yoo SY, Noh SW, Chung HW, Cho CK, Koh KH, Bak JS, Eenmaa J:** Dosimetric characteristics of the KCCH neutron therapy facility. *대한치료방사선과학회지* 6:85-91, 1988
15. **Yoo SY, Koh KH, Cho CK, Park CI, Kang WS:** The RBE of fractionated fast neutron on Walker 256 carcinosarcoma with KCCH-cyclotron. *대한치료방사선과학회지* 5:75-82, 1987