

직장암에 대한 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학요법: 초기 치료결과 보고

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 치료방사선과*, 일반외과[†], 내과[‡], 병리과[§]

신성수* · 안용찬* · 전호경[†] · 이우용[‡] · 강원기[‡] · 박영석[‡] · 박준오[‡] · 송상용[§]
임도훈* · 박 원* · 이정은* · 강민규* · 박영제* · 남희림* · 김경주* · 허승재*

목적: 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법의 초기 치료성과 급성 부작용에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1999년 6월부터 2002년 4월까지 T3 또는 T4 병기의 직장암으로 진단 받고 완전절제가 어렵거나, 종양이 하부직장에 위치하여 수술 시 항문 괄약근의 보존이 불가능하리라고 예견된 40명의 환자에게 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학요법을 적용하여 37명의 환자가 수술 전 치료방침을 완료하였다. 방사선치료는 전 골반부에 일일 1.8 Gy씩 5주간에 45 Gy를 얹드린 자세로 조사하였다. 항암 화학요법은 경구 UFT와 Leucovorin (LV)(12명), 정주 5-fluorouracil (FU)와 LV (10명), 정주 5-FU 단독요법(일시 정주 10명, 지속 정주 5명)을 각각 시행하였다. 수술은 수술 전 치료 종료 후 4~6주경에 예정하였으며 35명에 대해서 수술을 시도하였다.

결과: 본 연구의 수술 전 방사선-항암 화학요법에 대한 순응도는 매우 높았다(92.5%, 37/40). 수술 전에 간과 폐에 새로운 원격전이 확인된 2명을 제외한 35명의 환자에서 절제수술을 시도하였고, 22명(62.9%)에서 항문 괄약근의 보존이 가능하였으나, 2명(5.7%)은 개복 후 절제수술을 포기하였다. 절제수술을 시행한 33명 중 30명은 육안적 완전절제를, 1명은 육안적 불완전절제를 시행하였으며 2명은 병리소견에 관한 정보를 얻을 수 없었다. 수술 및 병리소견에 근거한 병기하강률은 45.5% (15/33), 절제연 음성 완전절제율은 78.8% (26/33)였다. 수술 전 방사선치료 도중 급성 부작용으로 Grade 3~4 호중구 감소가 4명(10.8%)에서 발생하였다. 절제수술 후 국소 재발이 12.1% (4/33), 수술 전 치료방침 완료 후 원격 전이는 21.6% (8/37)에서 각각 나타났으며, 3년 생존율은 87%였다.

결론: 직장암에 대한 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학요법은 낮은 부작용으로 높은 수술절제율, 병기하강률, 완전절제율, 항문 괄약근 보존율 등을 얻을 수 있는 효과적인 방법으로 판단되며 앞으로 장기간에 걸친 추적관찰을 요한다.

핵심용어: 직장암, 수술 전 치료, 동시병용 방사선-항암 화학요법

서 론

직장암은 우리나라에서 가장 급격하게 증가하는 암으로 그 발생 빈도가 10년 전에 비해 2배 정도 늘어나 2000년 한 해 동안 4,500여명의 신환이 등록되었고 이 중의 약 2/3

에서 외과적 수술을 시행 받았다.¹⁾ 외과적 수술은 직장암에서 가장 중요한 치료 방법으로 알려져 있지만 전통적인 근치적 절제술만 시행한 경우의 5년 생존율은 대부분 50%를 넘지 못한다.^{2~6)} 수술 후 치료실패의 가장 중요한 원인은 국소 재발로, 국소 재발률은 I기에서 5~15%, II기에서 20~30%, 그리고 III기에서 20~50%로 전체 환자에서는 약 30% 정도이다.^{7~11)} 국소 재발한 경우에는 성공적인 치료가 대부분 불가능하며, 재발 병변에 의한 심각한 증상들로 인하여 환자 생활의 질적 저하를 초래하게 된다. 따라서 근치적 절제술 후 국소 재발의 억제는 매우 중요한 문제로서 이를 해결하기 위한 보조치료법의 개발이 과거 수십 년간 이루어져 왔다. 이러한 보조치료법 중 골반 내 재발의 억

*신성수의 현 근무처: 아산서울병원 방사선종양학과
이 논문은 2003년 3월 5일 접수하여 2003년 5월 28일 채택되었음.

책임저자: 안용찬, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 치료방사선과학교실
Tel: 02)3410-2602, Fax: 02)3410-2619
E-mail: ycahn@smc.samsung.co.kr

제에 있어 가장 중요한 역할을 하는 보조적 방사선치료의 방법은 1950년대부터 유럽에서 시작된 수술 전 방사선치료법, 미국을 중심으로 보편화된 치료법인 수술 후 방사선치료법, 그리고 수술 전과 수술 후에 각각 방사선치료를 시행하는 소위 Sandwich 치료법 등이 있다. 최근에는 방사선 효과의 증대 및 원격전이의 감소를 위해 동시병용 방사선-항암 화학 요법이 수술 전이나 수술 후에 보편적으로 시행되고 있으나, 어느 것이 더 효과적인지는 아직 논란의 여지가 있다.

직장암에 대한 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법은 수술 후 치료법에 비해 몇 가지 이점이 있다. 첫째, 수술로 인한 혈관 손상이 생기기 이전에 종양에 산소 공급이 충분한 상태, 즉 방사선 생물학적으로 종양세포의 방사선 감수성이 높은 상태에서 방사선-항암 화학 요법을 시행하게 되므로 보다 효율적으로 종양세포를 죽일 수 있다. 둘째, 수술 중 발생할 수 있는 종양세포의 유출 시 유출된 종양세포의 생존 가능성을 낮춘다. 셋째, 수술 후 생길 수 있는 장유착과 소장의 골반강 내로의 전위가 없는 상태이므로 방사선치료로 인한 부작용을 줄일 수 있으며, 고용량의 항암제 투여가 가능하다. 넷째, 근치적 절제가 어려울 것으로 예측되는 국소 진행성 병변에 대해서 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법을 적용함으로써 종양 크기 감소와 병기하강을 얻어 근치적 절제 가능성을 높일 수 있다. 다섯째, 원발 병변의 위치가 하부 직장인 경우 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법의 적용으로 종양의 크기가 현저히 감소한다면 경우에 따라서는 항문 괄약근을 보존하는 수술을 가능케 하여 환자의 삶의 질적 저하를 피할 수 있다. 이와 같은 여러 가지 이유들로 직장암에 대한 수술 전 치료법은 수술 후 치료법에 비해 국소 재발을 감소시키고, 궁극적으로는 환자들의 생존율을 향상시키리라 기대되며, 최근 들어서는 직장암에 대한 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법의 적용이 점점 늘어나고 있다.

본 연구는 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법을 시행 받은 직장암 환자들을 대상으로 치료에 대한 순응도, 종양의 근치적 절제율, 병기하강률, 항문 괄약근 보존율, 급성 합병증, 초기 실패양상 등을 분석하여 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법의 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1999년 6월부터 2002년 4월까지 성균관대 삼성서울병

원에서 직장암으로 진단 받은 후 종양의 근치적 절제가 어렵다고 판단되었거나, 종양이 하부직장에 위치하여 수술 시 항문 괄약근의 보존이 불가능하리라고 예견된 40명의 환자에게 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학요법을 적용하였다. 모든 환자에서 치료 전 임상병기 결정을 위해 직장수지검사, 직장 내시경, 복부 및 골반부 CT를 시행하였으며, 경직장 초음파 검사는 5명에서만 시행하였다. 40명의 환자들 중 3명(7.5%)에서 예정된 수술 전 치료방침을 완료하지 못하였는데, 1명은 방사선치료 도중에 환자 희망에 따라 수술을 먼저 시행하였고, 1명은 수술 전 방사선치료 도중 증상을 수반하는 간 전이가 확인되어 예정된 치료를 중단하고 고식적 치료방침으로 전환하였으며, 나머지 1명은 수술 전 방사선치료 도중 환자 자의로 치료를 거부하였다.

방사선치료는 하루 1.8 Gy씩 주 5회, 25회에 걸쳐 전골반부에 45 Gy를 조사하였으며 방사선치료의 기간은 32일에서 38일로 중앙값은 35일이었다. 방사선 조사영역은 35명(94.6%)에서는 후전-좌우 3문 치료법을, 종양의 특성상 측방 조사영역 사용의 이득이 없으리라 판단된 2명(5.4%)은 전후-후전 2문 치료법을 적용하였다. 방사선치료로 인한 소장의 부작용을 줄이기 위해서 모든 환자를 엎드린 자세에서 방사선치료를 시행하였고, 환자에게 방사선치료 3시간 전부터 물을 평소보다 많이 마신 후 소변을 참아 방광을 가득 채우도록 교육하였다. 또한 방사선 조사영역의 부피를 줄이기 위해 조영제를 직장에 주입한 상태에서 확인된 종양의 최말단 부위로부터 2 cm 내지 3 cm 하방을 방사선 조사영역의 하연으로 환자 개별적으로 결정하였다.¹³⁾

항암 화학요법의 방법은 대상 환자들의 치료 개시 시기에 따라서 수차례의 변동이 있었는데 최초 치료 방침의 시작부터 초기의 12명(32.4%)은 UFT (Uracil+Tegafur)와 LV (Leucovorin)를 경구 투여하였고, 다음 10명(27.0%)은 5-FU (5-fluorouracil)와 LV를 일시 정맥 주사(bolus infusion)하였으며, 가장 최근의 15명(40.5%)은 5-FU 정맥 주사 단독요법을 시행하였는데, 이 중 10명은 방사선치료 기간 1주와 5주에 각각 첫 3일 동안에 일시 정맥 주사(500 mg/m²)를, 5명은 방사선치료의 전 기간 동안 지속 정맥 주사(continuous infusion)를 하였다.

치료와 연관된 급성 부작용은 RTOG/EORTC 기준¹⁴⁾을 이용하여 조사하였고, 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학요법에 의한 종양의 반응을 확인하기 위하여 방사선치료 종료 4주경에 복부 및 골반부 CT 촬영과 혈액검사 등을 시행하였으며, 수술은 방사선치료 종료 4주에서 6주 후에

시행하였다. 수술 후 추가적인 치료로서 골반부 방사선치료는 시행치 않았고 항암 화학요법을 4개월간 시행하도록 권유하였다. 수술 후 재발 유무 판정을 위해 주기적으로 이학적 검사, 간 기능 검사, 복부 및 골반부 CT 및 혈중 CEA 수치검사를 하였고, 필요에 따라 흉부 X-선 검사나 초음파검사도 시행하였다.

본 연구에서는 본 치료방침에 대한 순응도와 치료경과에 대한 분석과 생존율 분석을 시행하였다.

결 과

대상 환자들의 특성은 Table 1에 요약 설명하였는데, 성별분포 상 남자가 27명, 여자가 10명이었고, 연령분포는 30세에서 70세로 중앙값은 53세였으며, 운동수행능력은 ECOG 1이 36명으로 대부분 양호하였다. 임상 진찰과 검사 소견을 종합하여 종양 말단부로부터 항문환까지의 거리는 2 cm에서 15 cm로 중앙값은 4 cm였고, 대부분이 항문환으로부터 5 cm 이내였다(89.2%, 33/37). 조직학적 진단은 모든 환자에서 선암이었으며, 조직학적 분화도는 2/3 정도의 환자에서 중등도의 분화도를 보였다(64.9%, 24/37). 혈중 CEA 수치를 검사한 환자들의 1/3에서 CEA 수치가 정상범위보다 높았다(33.3%, 11/33). 직장수지검사서 종양이 전벽의 25% 이하까지 침범한 경우가 10명, 25~50% 침범이 15명, 그리고 나머지 12명은 50% 이상 침범하였다. Thomas Jefferson 임상병기는 III이 9명(24.3%), IV가 8명(21.6%)이었고, 2002 AJCC 체계¹²⁾에 따른 T 병기는 T3가 25명(67.6%), T4가 12명(32.4%)이었고, 림프절 전이가 의심된 경우는 23명(62.2%)이었다.

환자들에 대한 추적관찰기간은 3개월에서 37개월로 중앙값은 12개월이었다. 최초 본 연구의 치료 방침에 동의한 40명의 환자 중 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법을 마치지 못한 경우는 치료방침 변경 2명과 환자의 치료 거부 1명이었으며, 전반적으로 본 치료 방침에 대한 순응도는 매우 좋은 편이라 하겠다(92.5%, 37/40).

방사선치료 종료 4주정에 시행한 복부 및 골반부 CT와 직장수지검사 결과 약 3/4의 환자에서 종양크기가 감소한 것을 확인하였다(73.0%, 27/37). 24명에서 방사선치료의 시작 전과 방사선치료 종료 후에 각각 혈중 CEA 수치검사를 시행하여 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법에 의한 CEA 수치의 변화를 비교할 수 있었는데, 방사선치료 시작 전 CEA 수치가 정상보다 높았던 7명 모두 방사선치료 후 CEA 수치가 감소하였고, 이 중 5명은 CEA 수치가 정상범

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

Characteristics	No. of pts
Age	
Range (median)	30~70 (53) years
Gender	
Male	27
Female	10
ECOG performance status	
1	36
2	1
Tumor distance from anal verge	
Range (median)	2~15 (4) cm
≤3 cm	9
3~4 cm	10
4~5 cm	14
>5 cm	4
Circumference of tumor by digital rectal examination	
≤25%	10
25~50%	15
>50%	12
Histologic type	
Adenocarcinoma	33
Well differentiated	4
Moderately differentiated	24
Poorly differentiated	3
Unknown	2
Mucinous ca.	4
Serum CEA level	
Normal (0~7 ng/ml)	22
High	11
Not checked	4
Thomas Jefferson Clinical Stage	
I (mobile, movement in all direction)	14
II (partially fixed: tethered, movable in one direction)	6
III (fixed, deep ulceration, obstructed, circumferential)	9
IV (advanced fixation, unresectable, invasion of pelvic side wall and/or sacrum)	8
Clinical T stage	
T3	25
T4	12
Clinical N stage	
N+	23
N-	14
Clinical AJCC stage (6th Edition)	
II	14
III	23

위 이내로 감소하였다. 최초 방사선치료 시작 전 CEA 수치가 정상이었던 17명 중 13명은 방사선치료 후에 CEA 수치가 처음보다 더 감소하였으며, 나머지 4명은 방사선치료 후 CEA 수치가 방사선치료 시작 전보다 오히려 증가하였는데, 이들 중 3명은 정상범위 이내의 경미한 증가였고, 1명은 정상범위 이상으로 증가하였다. 방사선치료 후에 시행한 CEA 수치가 정상범위 이상으로 증가한 환자는 함께

시행한 복부 및 골반부 CT 검사 결과 이전에 없던 새로운 간 전이가 생긴 것으로 확인되었다. 37명의 환자들 중 2명(5.4%)에서 방사선치료 종료 후에 새로운 간 전이와 폐 전이가 각각 확인되어 수술을 시행하지 않았는데, 이들 2명 모두 직장수지검사와 복부 및 골반부 CT에서도 종양의 크기가 줄어들지 않았다.

수술을 시도한 35명의 환자들에게 적용된 수술 방법은 하전방 절제술이 12명(34.3%)으로 가장 많았고, 복부-회음 절제술이 11명(31.4%), Hartmann씨 절제술이 9명(25.7%), 내시경적 국소절제술이 1명(2.9%)이었고, 나머지 2명(5.7%)은 개복상태에서 주위조직으로의 종양침윤이 심하여 절제가 불가능하여 절제수술을 포기하였다. 절제수술이 시행된 33명 중 수술조건 결과 육안적 완전절제가 시행된 경우는 30명(90.9%), 육안적으로 잔존 종양을 남겨 불완전절제가 시행된 경우는 1명(3.0%)이었고, 나머지 2명(6.1%)은 외부병원에서 수술을 시행 받은 환자들로서 수술명 이외의 수술소견과 병리학적 소견에 대한 구체적인 정보를 얻지 못하여 완전절제 여부를 판단하지 못하였다. 육안적 완전절제가 시행된 것으로 여겨지는 30명 중 4명(13.3%)에서는 병리소견에서 절제연에 종양의 침범이 있었으며, 모두 T4 병기였다. 따라서 절제연 음성의 완전절제율은 78.8%(26/33)였다(Table 2).

방사선치료 전 임상적 병기와 수술 후 병리학적 병기의 변화를 살펴보면 cT3 21명 중 3명이 pT2로, cT4 12명 중 6명이 pT3로 하강되었으며, 방사선치료 전과 후의 T 병기의 분포는 T4가 36.3%에서 18.2%로 감소한 반면, T3는 63.7%에서 72.7%로 증가하였다. 수술 전 임상검사서 림프절 전이가 의심되었던 19명 중에서 11명이 수술 후 병리조직 검사로는 림프절 전이가 없는 것으로 확인되어 방사선치료 전에 63.3%였던 림프절 양성 환자의 비율은 방사선치료 이후에 33.3%로 감소하였고, 2002 AJCC 병기의 하강률

Table 2. Resectability after Preoperative Concurrent Radio-chemotherapy for Rectal Cancer (n=33)

Resection	No. of pts
Complete resection	26 (78.8%)
Incomplete resection	7 (21.2%)
+ Resection margin	4
Distal	1
Radial	3
Gross residual	1
Open & Closure	2

은 45.5% (15/33)였다(Table 3).

절제수술을 시도한 35명 중 종양말단이 항문환으로부터 5 cm 이내에 위치하였던 경우가 32명이었으며, 이들 32명 중 방사선치료 후 항문 괄약근 보존이 가능하였던 경우는 20명으로 항문 괄약근 보존율은 62.5% (20/32)였다. 항문 괄약근 보존수술이 시행된 20명 중 절제연 음성의 완전 근치절제가 된 경우는 16명이었고, 나머지 4명은 병리소견에서 절제연에 종양이 존재하여 불완전절제수술이 시행되었다. 완전절제가 시행된 환자들에게 적용된 수술 방법은 하전방 절제술이 11명, Hartmann씨 절제술이 4명이었으며, 수술 전 임상검사 결과 잔존 종양의 크기가 매우 작고 환자가 항문 괄약근의 보존을 강력히 희망한 1명에 대해서는 내시경적 미세수술을 시행하였다. 병리소견 결과 절제연 양성이었던 4명의 환자들 중 3명은 방사(radial) 절제연에, 1명은 하부(distal) 절제연에 각각 현미경적으로 종양이 남

Table 3. Impact of Preoperative Concurrent Radio-chemotherapy on Down-staging by Comparisons of Initial and Postsurgical AJCC Stages (6th Edition)

A) T stage				
Initial Stage	Post-surgical stage			Total
	pT2	pT3	pT4	
cT3	3	18	-	21 (64%)
cT4	-	6	6	12 (36%)
Total	3 (9%)	24 (73%)	6 (18%)	33 (100%)

B) N stage			
Initial stage	Post-surgical stage		Total
	pN (+)	pN (-)	
cN (+)	8	11	19 (63%)
cN (-)	2	9	11 (37%)
Total	10 (33%)	20 (67%)	30 (100%)

C) AJCC stage						
Initial stage	Post-surgical stage					Total
	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
IIA	1	5	-	-	1	7
IIB	-	2	1	-	1	4
IIIB	1	9	1	1	7	19
Total	2	16	2	1	9	30

Table 4. Acute Toxicities during Preoperative Concurrent Radio-chemotherapy

Organ/Tissue	RTOG/EORTC grade				
	0	1	2	3	4
Upper gastrointestinal	27	5	5	—	—
Lower gastrointestinal	12	20	5	—	—
Genitourinary	33	4	—	—	—
Body weight	26	11	—	—	—
Skin	0	34	3	—	—
Hematologic					
White blood cell	22	12	2	1	—
Absolute neutrophil count	26	6	1	2	2
Platelet	37	—	—	—	—
Hemoglobin	31	5	1	—	—

아 있었다.

방사선치료 기간 중 급성 부작용으로 인한 방사선치료의 지연은 없었고, 본 치료방침과 관련된 사망이나 수술 후 4주 이내의 초기합병증도 없었다. RTOG/EORTC 기준에 의한 Grade 3 이상의 급성 부작용은 모두 4명(10.8%)에서 나타났다(Table 4). Grade 3의 부작용을 나타낸 2명은 모두 5-FU와 LV를 사용한 경우였고, Grade 4의 부작용을 나타낸 2명 중 1명은 5-FU와 LV를, 다른 1명은 5-FU를 일시정맥주사를 적용한 경우였다. 따라서 5-FU와 LV를 사용한 10명 중 3명에서 Grade 3 이상의 급성 부작용이 나타난 셈이다.

절제수술을 시행한 33명 중 국소 재발은 4명(12.1%)에서 나타났으며, 재발 부위는 천골 전부(pre-sacral)가 3명, 문합 부위가 1명이었다. 수술 전 치료방침을 완료한 37명 중 원격 전이는 8명(21.6%)에서 발생하였으며, 원격전이의 장기는 간이 4명으로 제일 많았고 폐, 뼈, 복막, 뇌가 각각 1명씩이었으며, 3년 생존율은 87%이었다.

고안 및 결론

초창기의 수술 전 방사선치료는 저선량의 방사선치료나 수술 전과 후에 걸친 sandwich 방법이 사용되었고, 이후에는 고선량의 방사선치료가 시도되었다. 이러한 수술 전 방사선치료는 수술만 시행한 경우에 비해서 국소재발을 줄이고 생존율을 향상시킨다고 알려져 있는데, Camma 등¹⁵⁾에 의한 Meta-analysis에 따르면 절제 가능한 직장암에 대한 수술 전 방사선치료는 수술단독에 비해 통계적으로 유의한 국소재발률 감소와 생존율 향상을 보였으나 원격 전

이율에 있어서는 큰 차이를 보이지 않았다. Pahlman 등¹⁶⁾은 수술 전과 수술 후 방사선치료에 대한 전향적 무작위 임상연구를 시행하였다. 이 연구에 따르면 수술 전 치료가 국소재발률은 통계적으로 유의하게 감소시켰으나(12% vs. 21%; $p=0.02$), 장기 생존율에는 아무런 영향이 없었다. 또한 수술 전 방사선치료는 근치적 절제 가능성이 낮은 경우에 절제연 음성의 근치적 절제율을 향상시키고,¹⁷⁻¹⁹⁾ 종양이 직장 하부에 위치한 경우에는 항문 괄약근 보존의 가능성을 높인다.²⁰⁻²²⁾ 하지만, 방사선치료만 시행한 경우에 절제연 음성의 완전 근치적 절제는 50% 정도에서 가능하였고, 병리학적 완전 관해는 5%를 넘지 못하였다. 림프절 양성률도 40~86% 정도였고 전체 환자 들 중 1/4~1/2의 환자에서 국소 재발이 발생하였다. 최근에는 방사선 효과를 증대시키기 위해 항암제를 병용하는 시도가 이루어지고 있고, 이러한 치료가 방사선 단독치료보다 더 낫다고 보고하고 있다.²³⁻²⁷⁾

본 연구 기간에 포함된 환자는 40명이었는데 치료방침이 바뀐 1명과 치료 중 간 전이가 발생한 1명을 제외한 38명중에 1명만이 예정된 치료방침의 완료를 거부하여, 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법에 대한 순응도는 92.5%로 매우 양호하였다. 치료의 급성 합병증은 Grade 3 이상이 11%로 다른 연구결과²⁸⁻³⁰⁾에 비해 높지 않았다. Grade 3 이상의 합병증을 보인 4명 중에 5-FU와 LV를 사용한 경우가 3명이었고, 5-FU와 LV를 사용한 10명 중에 3명(30%)에서 Grade 3 이상의 합병증을 보였는데, 이러한 결과는 같은 항암제를 사용하였던 MSKCC³⁰⁾에서 보고한 28%와 비슷하였다. 수술 후 방사선치료 시에 병용하는 항암제에 대한 intergroup 0114 연구^{31,32)}에서 5-FU에 LV를 추가한 군이 5-FU 단독군보다 더 나은 결과를 나타내지 못하였고 오히려 급성 합병증만 높이라고 밝혀져서 최근에 본 연구자의 소속병원에서는 수술 전 방사선치료에서도 5-FU 단독만을 사용하고 있다. 하지만 LV를 추가하는 국내 다른 연구^{27,33-36)}에서의 Grade 3 이상의 급성 합병증은 0%에서 15% 정도로, 5-FU 단독만 사용한 경우²⁸⁾에 비해 높지 않아, 수술 전 방사선치료에서 LV의 추가에 대한 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

국소 진행성 직장암에서 근치적 절제율은 환자 군의 임상병기 분포와 적용된 수술에 따라 86~100%로 다양하다 (Table 5, 6).^{27-30,33-36)} 하지만, 치료 결과를 비교하기 위해서는 표준화된 수술 전 임상병기의 결정이 필요한데, 여러 임상연구에서 병기결정에 사용된 검사가 너무 다양하고 주관적이므로 직접 비교하는 것은 한계가 있다 하겠다.

Table 5. Comparison of Results after Preoperative Concurrent Radio-chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer

	Grann ('01) ³⁰	Sanfilippo ('01) ²⁸	Janjan ('99) ²⁹	Shin (Current study)
Total no. enrolled	72 (uT3)	45 (cT4)	117 (uT3: 96%)	40 (cT3: 68%, cT4: 34%)
RT dose (Gy)	46.8+3.6	45	45	45
Chemotherapy	IV, 5-FU+LV	PVI, 5-FU	PVI, 5-FU	3 type*
Resectability	68/68 (100%)	32 [†] /32 (100%)	117/117 (100%)	33/37 (89%)
Pathologic CR	13%	6%	27%	0% (near CR 6%)
Down staging	56%	56%	62%	45%
Sph. preservation	31/35 (89%)	11/32 (34%)	29/69 (42%)	20/32 (63%)
Toxicity (≥Gr 3)	28%	9%	NA	11%
Local failure	2% (3 yr)	20% [†] (4 yr)	13% [§] (3 yr)	13%
Distant failure	21% (3 yr)	44% [†] (4 yr)	27% [§] (3 yr)	19%
Overall survival	95% (3 yr)	69% [†] (4 yr)	97% [§] (3 yr)	87% (3 yr)

Grann ('01) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Sanfilippo ('01) and Janjan ('99) at MD Anderson Cancer Center, and Shin at Smaung Medical Center. *: oral UFT+LV (12 pts), IV 5FU+LV (10 pts), IV 5FU (bolus 10, continuous infusion 5 pts), †: multivisceral resection (21), pelvic exenteration (11), ‡: for resected cases, §: for uT3 lesions

Table 6. Comparison of Results after Preoperative Concurrent Radio-chemotherapy for Rectal Cancer in Korea

	Kim ('95) ²⁷	Cho ('00) ³³	Kang ('02) ³⁴	Seong ('01) ³⁵	Kim ('02) ³⁶
Total no. enrolled	27 (≥B2)	37 (cT3-4)	15 (cT2-3)	23 (cT3: 67%)	45 (cT3: 89%)
RT dose (Gy)	45+5.4	45	45+5.4	45	45+5.4
Chemotherapy	5-FU+LV	5-FU+LV	5-FU+LV	oral 5-FU*+LV	Capecitabine+LV
Resectability	NA	29/31 (94%)	15/15 (100%)	18/21 (86%) [†]	38/40 (95%) [†]
Pathologic CR	11%	6%	7%	10%	31%
Down staging	NA	68%	73%	71%	84%
Sph. Preservation	NA	NA	15/15 (100%) [‡]	8/13 (62%)	13/18 (72%)
Toxicity (≥Gr 3)	4%	15%	0%	10%	7%
Local failure	NA	18% (3 yr)	13%	NA	NA
Distant failure	NA	NA	7%	NA	NA
Overall survival	NA	NA	NA	NA	NA

Kim ('95) and Kim ('02) at Chungnam National University Hospital, Cho ('00) and Seong ('02) at Yonsei Medical Center, and Kang ('02) at Catholic Medical Center. *: Doxifluridine, †: Complete resection rate, ‡: Laparoscopic sphincter preserving surgery

Heriot 등³⁷⁾에 따르면 직장수지검사는 주관적이며 시술자의 경험에 따른 차이가 많아 T 병기에 대한 정확도는 44~83%로 다양하게 보고하고 있고, 초음파검사는 그 정확도가 T 병기 67~93%, N 병기 62~88%로 가장 정확한 검사이지만 여러 가지 문제점이 있다. 첫째, T2병기인 종양에서 심한 염증을 동반한 경우에 T3 병기로 오진할 수 있다. 둘째, 초음파 해상도의 한계로 인해 주변조직으로의 미세한 암세포 침윤을 알 수 없다. 셋째, 해상도를 향상시키기 위해 주파수를 올리면 투과력이 감소하여 T4 병변을 확인하기 어렵다. 넷째, 시술자의 경험이 부족한 경우, 병변이 하부에 위치한 경우, 병변이 너무 커서 탐침이 통과하지 못하는 경우, 그리고 수술 전 방사선치료를 시행한 경우

등에서 진단의 정확도가 떨어진다. 다섯째, N 병기에 대한 정확도가 T 병기에서 보다 낮은데, 특히 이환된 림프절의 크기가 4 mm보다 작은 경우에 진단율은 20% 이하이다. CT나 MRI는 T4 병변에서 가장 유용한 방법이지만 비용이나 방사선 피폭의 문제가 따른다. 본 연구에서의 근치적 절제율이 79%인데 이는 다른 연구에 비해 T4 병기가 많았고 T4 병변만을 대상으로 한 MDACC 연구²⁸⁾에서 적용한 것과 같이 적극적인 광범위 절제술의 시행을 본 연구에서는 적용하지 않았기 때문으로 생각한다. 방사선치료 후 2명에서 간과 폐 전이가 발생하여 수술 대신 항암 화학요법을 시행하였는데, 이렇듯 이미 골반 밖으로 병이 진행하였으나 초기에 진단이 안 된 경우에 환자의 완치에 도움이

되지 않은 근치적 목적의 수술을 피할 수 있다는 점도 수술 전 방사선치료의 부수적인 이점이라 생각된다.

수술 전 병용 방사선-항암 화학 요법 시행 후 병리학적 완전관해율과 병기하강률은 각각 6~31%와 56~84%로 보고하고 있다(Table 5, 6). MDACC²⁹⁾에서 초음파검사에서 T3로 진단 받은 직장암 환자들에게 5-FU를 지속 정주하며 45 Gy 방사선을 조사하였는데 27%의 병리학적 완전관해가 있었고 62%의 병기하강이 있었다. 본 연구에서는 병리학적 완전 관해는 없었고 수 mm의 미세잔존 암세포가 남은 경우가 6% 정도였으며 병기하강은 45%에서 있었다. 본 연구결과가 다른 연구의 성적에 비해 낮은 이유를 살펴보면, 첫째, T4인 환자가 상대적으로 많다는 것인데, T4만을 대상으로 한 MDACC 연구²⁸⁾에서도 병리학적 완전관해율이 6%로 낮게 보고하였다. 둘째, 방사선량이 상대적으로 적었다는 점인데, Mohiuddin 등³⁸⁾에 따르면 55 Gy 이상 방사선을 조사한 경우에 조직학적 완전관해율이 44% (8/18)였는데 비해 50 Gy 이하의 경우에는 13% (2/15)에 불과하였다. 셋째, 주로 항암제 투여 방법에서 비교적 효과가 높다고 알려진 지속 정주 방법을 적용한 환자의 수가 5명에 불과하였다는 점이다. Mayo/NCCTG³⁹⁾에서는 직장암 수술 후 방사선치료 시 5-FU 투여 방법에 따른 재발률과 생존율 차이를 보기 위한 전향적 무작위 3상 연구를 시행하였는데, 5-FU의 지속 정주가 일시 정주보다 재발률을 낮추고 (47% vs. 37%, $p=0.01$), 생존율을 증가시켰다고(60% vs. 70%, $p=0.005$) 보고한 바 있다. Mohiuddin 등³⁸⁾은 고선량(55Gy 이상)의 수술 전 방사선치료 시에 5-FU를 지속 정주한 경우의 병리학적 완전관해율이 67% (8/12)로 일시 정주한 경우의 0% (0/6)보다 통계적으로 유의하게 높았다. 넷째, 종양의 분화도의 차이로 설명할 수 있다. Berger 등⁴⁰⁾은 종양의 분화도에 따른 병기하강률을 살펴보았는데, 분화도가 좋은 경우가 분화도가 중등도인 경우에 비해 더 높은 병기하강을 보인다고 보고하였다($p=0.04$). 하지만, 본 연구에서는 분화도가 좋은 경우가 11% (4/37)에 불과하였고 분화도가 중등도인 경우가 65% (24/37)로 가장 많았다. 다섯째, 방사선치료 종료와 수술간의 기간으로 설명할 수 있다. Berger 등⁴⁰⁾은 수술까지의 기간을 4주를 기준으로 나누어 볼 때 4주 이후에 수술을 시행하였을 때 유의한 병기하강 ($p=0.001$)을 보인다고 보고하였다. 본 연구에서는 수술까지의 기간의 중앙값이 44일로 충분하여 이것만으로 설명하기는 어렵겠다.

Table 5와 6에서 보면 종양이 하부에 위치한 경우의 항문 괄약근 보존율은 34~100%로 연구자에 따라 다양한데,

이는 대상 환자의 기준이 다르고 기준이 같다고 해도 종양의 위치에 대한 객관성이 결여되어 있으며 환자들의 병기 분포도 차이를 보이기 때문이다. MDACC²⁹⁾에서 항문 괄약근 보존에 영향을 미치는 인자를 알아보았는데 병기하강, 나이(>40), 항문환으로부터 종양말단까지의 거리(≥ 3 cm), 종양의 크기(<6 cm), 종양의 운동성, T 병기(<T4), 초음파에서 림프절 음성 등이 통계적으로 의미 있는 인자로 보고하였다. 본 연구에서의 항문 괄약근 보존율은 63%로 다른 연구와 비슷한 결과가 나왔다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 항문 괄약근 보존에 영향을 미치는 인자에 대해 분석을 할 계획이며, 이를 바탕으로 하부 직장암에서 항문 괄약근 보존을 위한 수술 전 동시 병용 방사선-항암화학요법의 적응증에 대한 연구를 시행할 계획이다.

수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법 후 수술을 시행한 경우에 국소 재발은 2~20% 정도에서 원격 전이는 7~44%에서 발생하며 임상 병기가 진행함에 따라 실패율이 높은 경향을 보였다.^{28~30,33)} 본 연구에서는 국소재발률과 원격전이율이 각각 13%와 19%이었는데, 중앙 추적관찰 기간이 12개월에 불과하기 때문에 실패 양상에 대한 분석을 위해서는 더 오랜 기간의 추적관찰이 필요하다고 생각한다.

지금까지도 가장 유용한 직장암의 보조요법이 무엇인지에 대해서는 논란의 여지가 많다. 수술 후에는 동시병용 방사선-항암 화학 요법이 표준 치료로 알려져 있지만, 수술 전 치료로 동시병용 방사선-항암 화학 요법이 가장 유용한 치료법인지에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다.^{25,26)} 또한, 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법과 수술 후 동시병용 방사선-항암 화학 요법 중에 어느 것이 더 유리한지에 대한 해답은 아직까지 없으며, 현재 독일에서 진행 중인 다기관 연구의 결과를 기다려 봐야 할 것 같다.

치료의 독성을 줄이면서 치료효과를 증대시키는 항암제를 찾기 위한 많은 노력이 이루어지고 있지만 아직까지 만족할 결과를 얻지 못하였고, 투여방법의 편리성 때문에 경구 복용이 가능한 항암제에 대한 2상 연구^{35,36)}가 시행되고 있다. 충남대병원³⁾에서는 45명의 국소 진행성 직장암(T3: 89%) 환자들에게 45 Gy를 전골반조사한 후 5.4 Gy를 병변 부위에 추가 조사하였는데, 이 기간 동안 경구용 항암제인 capecitabine (1,650 mg/m²/day)과 LV을 2주간 투여하고 7일을 쉬 후에 다시 한 번 같은 항암제의 투여를 2주간 반복하였다. 치료 결과를 살펴보면 병리적 완전관해율이 31%, 병기하강률이 84%로 다른 보고에 비해 좋았고 치료의 급성 합병증은 7% 정도로 양호하였다. 따라서 가장 유용한

항암약과 투여 방법에 관한 대규모의 3상 연구가 필요하리라 생각한다.

수술 전 치료로 얻은 병기하강의 결과 병리학적 완전판해가 나타난 경우에 수술 후에 항암 화학 요법을 추가해야 하는 것이 적절한지에 대해서는 아직까지 알 수 없다. 아울러, 이러한 병기하강이 환자의 예후에 중요한 역할을 하는지의 여부도 확실하지 않아서, 환자의 예후와 연관된 새로운 병기체계를 만들려 시도하고 있다.⁴¹⁾ Berger 등⁴⁰⁾은 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법을 시행한 경우에 있어 수술 후의 병기가 환자의 생존에 관련된 통계적으로 유의한 인자라고 보고하였는데, 수술 후 병기에 따른 환자의 5년 생존율은 0-A 92%, B 67%, C 26%이었다. 이에 반해 Wheeler 등⁴¹⁾은 Rectal Cancer Regression Grade (RCRG)에 따른 새로운 병기체계를 제안하였다. 그는 단순한 병리학적 병기보다 종양의 퇴행(regression)이 중요하다고 주장하였다. 즉 종양크기의 유의한 감소 없이 병기가 하강한 경우보다는 미세 암세포가 남아있어 병기하강은 일어나지 않았더라도 종양의 유의한 감소가 있는 경우가 방사선에 대한 반응성이 높다고 말할 수 있으므로, 이러한 방사선 반응성에 기초한 병기체계를 만들었으며, 아직은 보다 오랜 추적관찰기간을 거친 후에 이 체계의 유용성이 밝혀질 것이다.

본 연구의 결과들을 요약하면 다음과 같다. 본원에서 시행한 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학 요법에 대한 순응도는 92.5%로 매우 높았으며 수술 전 치료방침으로 인한 Grade 3 이상의 급성 부작용은 11%로 그다지 심각하지 않았다. 91%의 근치적 절제율과 45%의 AJCC 병기하강률을 보였다. 종양의 위치가 항문환으로부터 5 cm 이내였던 환자들 중 63%에서 항문 괄약근 보존이 가능하였으며, 앞으로 항문 괄약근의 보존에 미치는 인자를 분석하여 항문 괄약근 보존이 적절한 대상 환자를 찾아나갈 계획이다. 대상 환자들의 초기 실패양상은 국소재발률 13%, 원격전이율 19%였고 3년 생존율은 87%였으며, 지속적인 추적관찰을 통해 장기 국소제어율, 생존율, 그리고 여기에 영향을 미치는 인자들에 대한 분석을 시행할 계획이다. 더 나아가, 가장 적절한 방사선량과 좀 더 효과적인 항암제에 대한 다기관 3상 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. **Cancer Prevalence Statistics.** 21th Korean Central Cancer Registry Report, National Cancer Center, 2001

2. **Gastrointestinal Tumor Study Group.** Prolongation of disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1464-1472

3. **Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al.** Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-29

4. **Treurniet-Donker AD, van Putten WLJ, Wereldsma JCL, et al.** Postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Cancer* 1991;67:2042-2048

5. **Medical Research Council Rectal Cancer Working Party.** Randomized trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996;348:1610-1614

6. **Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, et al.** Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:352-357

7. **Walz BZ, Green MJ, Lindstrom ER, Butcher HR.** Anatomical prognostic factors after abdominal perineal resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:477-484

8. **Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al.** Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52:1317-1329

9. **Mendenhall WM, Million RR, Pfaff WW.** Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implication in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:977-985

10. **Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, et al.** Patterns of pelvic recurrence following definitive resection of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354-1362

11. **Stockholm Rectal Cancer Study Group.** Preoperative short-term radiotherapy in operable rectal carcinoma: A prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66:49-55

12. **Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al.** AJCC cancer staging manual. Sixth ed. Philadelphia, NW: Lippincott-Raven Co. 2002:113-123

13. **Park SW, Ahn YC, Huh SJ, et al.** Individualized determination of lower margin in pelvic radiation field after lower anterior resection for rectal cancer resulted in equivalent local control and radiation volume reduction compared with radiation method. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2000; 18(3):194-199

14. **Cox JD, Stetz J, Pajak TF.** Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346

15. **Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M.** Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A Meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-1015

16. **Pahlman L, Glimelius B.** Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 1990;211:187-195

17. **Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, et al.** Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinoma. *Cancer* 1983;52:814-818
18. **Mendenhall WM, Bland KI, Pfaff WW, et al.** Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative radiation therapy and surgery. *Ann Surg* 1986;205:41-44
19. **Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al.** Radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1283-1289
20. **Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P.** Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:553-559
21. **Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, Marks JW.** High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:569-574
22. **Russel Ah, Harris J, Rosenberg PJ, et al.** Anal sphincter conservation for patients with adenocarcinoma of the distal rectum: long-term results of radiation therapy oncology group protocol 89-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:313-322
23. **Luna-Perez P, Rodriguez-Ramirez S, Rodriguez-Coria DF, et al.** Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. *World J Surg* 2001;25:1006-1011
24. **Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J.** Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum. *Ann Surg* 2001;234:633-640
25. **Boulis-Wassif S.** The role of pre-operative adjuvant therapy in the management of borderline operability rectal cancer. *Clin Radiol* 1982;33:353-358
26. **Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, et al.** Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery, EORTC GI Cancer Group Report. *Cancer* 1984;53:1811-1818
27. **Kim JS, Park SH, Cho MJ, et al.** Treatment results of preoperative radiotherapy alone vs. preoperative radiotherapy and chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol* 1995;13:33-39
28. **Sanfilippo N, Crane CH, Skibber J, et al.** T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: Patterns of failure and limitations of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:176-183
29. **Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al.** Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemotherapy in locally advanced rectal cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1027-1038
30. **Grann A, Feng C, Wong D, et al.** Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:987-995
31. **Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al.** Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030-2037
32. **Tepper JE, O'Connell MJ, Noedzwiecki D, et al.** Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex, and local control-Final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750
33. **Cho JH, Seong J, Keum KC, et al.** Efficacy of a preoperative concurrent chemoradiotherapy for the locally advanced unresectable rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2000;18:293-299
34. **Kang KM, Choi BO, Jang HS, Kang YN, Chai GY, Choi IB.** Effect of preoperative radiotherapy for T2, T3 distal rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2002;20:215-220
35. **Seong J, Cho JH, Kim NK, Min JS, Suh CO.** Preoperative chemoradiotherapy with oral doxifluridine plus low-dose oral leucovorin in unresectable primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:435-439
36. **Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Song KS, Yoon WH.** Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:403-408
37. **Heriot AG, Grundy A, Kumar D.** Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:17-28
38. **Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al.** Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: Dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:883-888
39. **O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al.** Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507
40. **Berger C, Muret A, Garaud P, 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;37:619-627
41. **Wheeler JMD, Warren BF, Path MRC, et al.** Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: A proposal for a modified staging system. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1051-1056

Abstract

**Preoperative Concurrent Radio-chemotherapy for Rectal Cancer:
Report of Early Results**

Seong Soo Shin, M.D.*, Yong Chan Ahn, M.D.*, Ho Kyung Chun, M.D.[†], Woo Yong Lee, M.D.[†],
Won Ki Kang, M.D.[†], Young Suk Park[†], Joon Oh Park, M.D.[†], Sang Yong Song[§],
Do Hoon Lim, M.D.*, Won Park, M.D.*, Jung Eun Lee, M.D.*, Min Kyu Kang, M.D.*,
Yung Je Park, M.D.*, Hee Rim Nam, M.D.*, Kyoung Ju Kim, M.D.* and Seung Jae Huh, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology, [†]Surgery, and [†]Internal Medicine, [§]Pathology,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report the early results of preoperative concurrent radio-chemotherapy (CRCT) for treating rectal cancer.

Materials and Methods: From June 1999 to April 2002, 40 rectal cancer patients who either had lesions with a questionable resectability or were candidates for sphincter-sacrificing surgery received preoperative CRCT. Thirty-seven patients completed the planned CRCT course. 45 Gy by 1.8 Gy daily fraction over 5 weeks was delivered to the whole pelvis in the prone position. The chemotherapy regimens were oral UFT plus oral leucovorin (LV) in 12 patients, intravenous bolus 5-FU plus LV in 10 patients, and intravenous 5-FU alone in 15 patients (bolus infusion in 10, continuous infusion in 5). Surgery was planned in 4~6 weeks of the completion of the preoperative CRCT course, and surgery was attempted in 35 patients.

Results: The compliance to the current preoperative CRCT protocol was excellent, where 92.5% (37/40) completed the planned treatment. Among 35 patients, in whom surgery was attempted after excluding two patients with new metastatic lesions in the liver and the lung, sphincter-preservation was achieved in 22 patients (62.9%), while resection was abandoned during laparotomy in two patients (5.7%). Gross complete resection was performed in 30 patients, gross incomplete resection was performed in one patient, and no detailed information on the extent of surgery was available in two patients. Based on the surgical and pathological findings, the down-staging rate was 45.5% (15/33), and the complete resection rate with the negative resection margin 78.8% (26/33). During the CRCT course, grade 3~4 neutropenia developed in four patients (10.8%). Local recurrence after surgical resection developed in 12.1% (4/33), and distant metastases after the preoperative CRCT start developed in 21.6% (8/37). The overall 3-years survival rate was 87%.

Conclusion: Preoperative CRCT in locally advanced rectal cancer is well tolerated and can lead to high resection rate, down-staging rate, sphincter preservation rate, however, longer term follow-up will be necessary to confirm these results.

Key Words: Rectal cancer, Preoperative treatment, Concurrent radio-chemotherapy