

## 직장암의 수술 전 동시적 항암화학방사선치료 결과

전남대학교 의과대학 방사선종양학교실\*, 외과학교실†

윤미선\* · 남택근\* · 김형록† · 나병식\* · 정웅기\* · 김영진† · 안성자\* · 송주영\* · 정재욱\*

**목적:** 직장암에서 수술 전 동시적 항암화학방사선요법을 시행한 환자를 대상으로 항문 괄약근 보존율, 생존율, 예후인자 등을 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 1999년 1월부터 2007년 6월까지 직장암 환자로 진단되어 수술 전 동시적 항암화학방사선요법을 시행한 환자는 모두 150명이었다. 이 중 진단시 원격전이 없고 재발암이 아니며 본원에서 근치적 수술을 받은 환자 중 계획된 방사선치료를 완료한 총 82명의 환자를 대상으로 하였다. 방사선치료는 일일 1.8~2 Gy씩, 주 5회 41.4~46 Gy (중앙값 44 Gy)를 전 골반에 조사한 후 원발부위 및 고위험 부위에 총 방사선량이 43.2 Gy~54 Gy (중앙값 50.4 Gy)까지 추가 조사하였다. 항암화학요법은 66명(80.5%)에서 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, cisplatin을 정주하였고, 16명(19.5%)에서는 5-FU와 leucovorin만을 정주하여 방사선치료 기간 동안 4주 간격으로 2회 시행되었다. 수술은 동시적 항암화학방사선치료 종료 후 3~45주(중앙값 7주)가 경과되어 시행되었다. 수술 후 유지 항암화학요법은 총 38명(47.6%)에서 시행되었다.

**결과:** 전체 환자의 항문 괄약근 보존율은 73.2%(60명)이었다. 이 중 중앙의 최하 위치가 항문연으로부터 5 cm 미만인 환자 48명중 31명(64.6%)에서, 5 cm 이상인 환자 34명 중 29명(85.3%)에서 항문 괄약근을 보존할 수 있었다. 수술 후 병리적 완전관해율은 14.6% (12/82)였다. 전체 환자의 T병기 하강률은 42.7% (35/82)였고, N 병기 하강률은 75.5% (37/49)였으며, 전체 병기 감소율은 67.1% (55/82)였다. 전체 환자의 추적 관찰 기간은 11~107개월로 중앙값은 38개월이었다. 전체 환자의 5년 생존율, 무병생존율 및 국소종양제어율은 각각 67.4%, 58.9%, 84.4%였다. 수술 후 병기별 5년 생존율은 0 (n=12), I (n=16), II (n=30), III (n=23)기에서 각각 100%, 59.1%, 78.6%, 36.9%이었고 IV 병기 1에는 43개월 현재 생존 중이다(p=0.02). 병기별 5년 무병생존율은 0, I, II, III, IV 기에서 각각 77.8%, 63.6%, 58.9%, 51.1%, 0%였다(p<0.001). 병기별 5년 국소종양제어율은 0, I, II, III기에서 각각 88.9%, 93.8%, 91.1%, 68.2%였고 IV 병기 1에는 43개월 현재 국소재발 없이 생존 중이다(p=0.01). 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 분석하기 위하여 연령(≤55세 vs. >55세), 임상적 병기(I+II vs. III), 방사선치료 종료 후 수술까지의 경과기간(≤6주 vs. >6주), 수술방법 (항문괄약근보존술 vs. 비보존술), 병리학적 T병기, 병리학적 N병기, 병리학적 전체병기(0 vs. I+II vs. III+IV), 병리학적 완전관해여부 등 총 8개의 다변량 분석상, 연령과 병리학적 N병기는 전체 생존율에, 병리학적 전체 병기는 무병생존율에, 병리학적 N병기는 국소종양제어율에 각각 유의하였다. 전체 환자 중 재발한 환자는 모두 25명으로 국소재발 10명, 원격전이 13명, 국소 및 원격전이가 동시에 있던 환자 2명이었다. 항암화학 방사선치료 중 등급 3 이상의 혈액학적 독성은 백혈구 감소가 2명이었고, 등급 3의 피부반응이 1명이었다. 수술 후 60일 이내의 입원을 요할 정도의 합병증으로는 총 11명으로 문합부 누출 5명, 골반부 농양이 2명, 그외 4명 등이었다.

**결론:** 직장암에서 수술 전 동시적 항암화학방사선요법으로 병기 하강 및 항문 괄약근 보존에 유용한 결과를 얻었고, 수술 전 항암화학방사선요법으로 인한 독성은 미미하였다. 병리학적 N병기가 생존율과 국소종양제어율에 유의한 예후 인자로 나타나 이들에 대한 수술 후 보조적 요법이 더욱 강화될 필요가 있다고 생각된다.

**핵심용어:** 직장암, 수술 전 항암화학방사선요법

### 서론

이 논문은 2008년 10월 31일 접수하여 2008년 11월 28일 채택되었음.

책임저자: 남택근, 전남대학교 의과대학 방사선종양학교실

Tel: 061)379-7200, Fax: 061)379-7249

E-mail: meesunyoan@hanmail.net

직장암의 치료시 근치적 수술이 근간이며, 진행된 병기에서 보조적으로 수술 후 항암화학방사선요법을 시행시

국소 재발율을 감소시키며 일부 보고에서는 생존율을 향상시키는 것으로 알려져 있다.<sup>1~4)</sup>

임상적으로 종양이 항문과 가까워 항문 괄약근 보존이 어렵거나 국소 진행된 병변으로서 근치적 절제가 어려운 경우 수술 전 방사선요법 단독 또는 동시적 항암화학방사선요법을 시행하여 종양의 크기를 줄이고 괄약근 보존율을 증가시켜 근치적 절제를 시행하고자 노력하였다. 초기의 수술 전 보조요법은 방사선 단독요법이 주로 사용되었으며 상대적으로 낮은 선량을 단기간에 시행하였으나, 수술 단독군의 국소 재발률 25~30%에 비해 10~15%로 통계적으로 유의하게 감소하였고 생존율의 향상 또한 보고되었다.<sup>5~8)</sup> 그러나 이러한 소분할조사방법의 일회선량이 큼으로 인해 항문 괄약근 및 장관계의 만기 합병증 발생률이 높고<sup>9,10)</sup> 방사선치료후 수술까지의 경과기간이 짧아 방사선치료의 효과를 충분히 기대할 수 없는 단점이 있었다.

한편 복회음절제술 대신 항문괄약근을 보존하고자 상기의 단기간 방사선요법이 아닌 장기분할조사방법으로 수술 전 항암화학방사선요법을 시행한 연구들은 병리학적 완전 관해율이 10~20%로, 항문괄약근 보존율은 54~77%로 보고함으로써 최근에는 고선량의 장기분할조사 방법이 표준화된 치료방법으로써 활발히 시행되고 있다.<sup>11~13)</sup> Sauer 등은 수술 전과 수술 후 항암화학방사선요법을 비교한 무작위 전향적 연구에서 수술 전 항암화학방사선요법이 수술 후에 비해 국소종양제어율, 항문 괄약근 보존율을 높이고 합병증을 감소시키는 효과가 있으며 생존율은 차이가 없음을 보고하였다.<sup>14)</sup>

수술 전 항암화학방사선요법 후 생존율과 국소종양제어율에 영향을 미치는 예후인자로서 진단시 종양의 크기, 방사선치료에 대한 종양의 관해정도, 방사선치료와 수술까지의 경과기간, 수술 후 병기학적 N병기, 수술 후 병리학적 전체병기 등이 알려져 있다.<sup>15~19)</sup>

이에 저자들은 본원에서 직장암으로 진단되어 치료받은 환자 중 수술 전 동시적 항암화학방사선요법을 시행한 환자를 대상으로 병기 하강률, 항문 괄약근 보존율 및 생존율을 분석하고 치료결과에 영향을 미치는 예후인자를 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자 및 치료전 평가

1999년 1월부터 2007년 6월까지 직장암 환자로 진단되어 수술 전 동시적 항암화학방사선요법을 시행한 환자는 모두 150명이었고, 이 중 계획된 방사선치료를 완료한 82명의 환자를 대상으로 하였다. 나머지 제외된 증례로서 방

사선치료 후 수술을 거부하거나 추적이 중단된 예, 또는 타병원으로 전원된 예가 23예, 진단시 원격전이가 있었던 10예, 다른 부위의 원발암을 진단 받은 11예, 계획된 방사선치료를 완료하지 못한 11예, 재발암에 대한 수술 전 방사선치료로 10예, 고식적 수술을 시행한 2예, 방사선치료 단독만 시행한 경우 1예 등 모두 68예이었다.

진단시 모든 환자에서 이학적 검사, CEA (carcinoembryonic antigen)등을 포함한 혈액검사, 직장 수지검사, 직장 내시경 및 골반 전산화 단층촬영을 시행하였고, 병리 조직학적 진단을 위해 직장내시경하 생검을 실시하였으며, 필요시 경직장 초음파 검사, 골반 자기공명영상, 양전자단층촬영 등을 시행하였다. 병기 결정은 2002년도 미국암합동위원회(American Joint Committee on Cancer, AJCC)<sup>20)</sup>의 병기 분류에 따랐다.

### 2. 방사선치료

방사선치료는 고 에너지 X-선(6 MV 또는 10 MV)을 이용하여 2차원 또는 3차원 입체조형치료로 3분 또는 4분 조사로 시행하였다. 일일 방사선량으로 1.8~2 Gy씩, 주 5회 조사하였으며, 41.4~46 Gy (중앙값 44 Gy)를 전 골반에 조사 후, 조사면을 축소시켜 원발부위 및 고위험 부위에 추가선량을 조사하여 총 방사선량은 43.2 Gy~54 Gy (중앙값 50.4 Gy)였다. 전체환자 중 19명(23.2%)에서 대한방사선종양학 임상연구회 프로토콜 04-01 (Korean Radiation Oncology Group, KROG 04-01)<sup>21)</sup>에 의한 동시적 소조사야 추가 방사선요법이 시행되었는데, 전골반강에 일일 분할선량 1.8 Gy씩 24회, 총 43.2 Gy를 조사하고, 이의 후반부 12회에 걸쳐 육안적 종양체적에만 분할선량 0.6 Gy씩 총 7.2 Gy를 동시적으로 추가 조사하였다. 전체환자의 방사선치료 기간은 31일부터 52일(중앙값 37일)이었다.

### 3. 항암화학요법 및 수술

항암화학요법은 66명에서 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>/day)와 leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup>)을 제 1~5일에, cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>/day)을 제 6일에 정주하였고, 9명(11.0%)에서는 KROG 04~01에 의하여 5-FU (400~425 mg/m<sup>2</sup>)와 leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup>)을 제 1~3일에 병용 투여하였으며, 나머지 7명(8.5%)은 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>)와 leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup>)을 제 1~5일에 병용 투여하였고 모두 4주간격으로 시행하였다. 수술은 항암화학방사선요법 치료종료 후 6~8주 이내에 계획된 수술을 시행하도록 하였다. 수술 후 유지 항암화학요법은 병리학 적 T, N병기가 T3 이상이거나 N(+인 경우로서 총 38명(47.6%)에서 시행되었는데, 25명에서 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>/day,

5 days)와 leucovorin (30 mg/m<sup>2</sup>/day, 5days)을 추가로 4~6회 (중앙값 6회)시행하였고, 2명은 5-FU 전구물의 경구용 항암제도 함께 복용하였다. 나머지 11명은 수술 후 유지 항암화학요법으로 경구용 항암제만 복용하였다.

#### 4. 증양반응 및 부작용 평가

항암화학방사선치료를 대한 반응은 방사선치료 종료 후에 신체 검사, 직장 수지검사, 직장 내시경 및 골반 전산화 단층촬영을 시행하여 판정하였고, 일부 환자에서 경직장 초음파 검사, 골반 자기공명영상도 시행하였다. 병기 강하율은 동시적 항암화학방사선치료가 시행되기 전 진단된 임상적 병기와 수술 후 병리학적 병기를 비교하여 산출하였다. 방사선치료와 연관된 급성 독성은 RTOG/EORTC<sup>22)</sup>의 독성 분류에 의하여 시행하였다. 수술 후 초기 합병증은 수술 후 60일 이내에 발생한 부작용 중 입원치료를 요할 정도의 부작용에 대하여 분석하였다. 한 환자에서 두 가지 이상의 부작용이 나타날 경우 각각 하나의 건수로 분석하였다.

#### 5. 추적관찰 및 통계

추적관찰은 수술 후 2년간 매 3개월마다 문진과 이학적 검사, 종양 표지자 검사, 일반 혈액검사, 매 6개월마다 흉

부 X-선 검사, 복부골반 전산화 단층촬영을 시행하였으며, 필요시 양전자단층촬영, 대장내시경 및 조직검사를 시행하였다. 수술 후 국소종양제어의 정의는 원발종양 및 골반림프절의 제어로 규정하였고, 생존율의 산출은 Kaplan-Meier 방법을, 단변량분석은 Log-rank test를 이용하였으며, 다변량분석은 Cox 비례위험모델을, 범주형 변수간 상관관계분석은 chi-square 검사 또는 Fisher's exact 검사로 분석하였고, 이는 모두 SPSS (ver. 14.0) 통계프로그램을 이용하였다.

### 결 과

#### 1. 환자 특성 및 수술방법

대상 환자의 연령은 30~81세(중앙값 54세)였고 남녀비는 63 : 19였다. 전체 환자에서 종양의 원위부위치는 항문연으로부터 2~10 cm(중앙값 5 cm) 이었고 48명(58.5%)에서는 5 cm 미만에 위치하였다. 2002년도 AJCC의 병기분류에 따른 임상적 병기는 I기가 2명(2.4%), II기 31명(37.8%), III기 36명(43.9%), IIIC기 13명(15.9%)이었다. 대상 환자 모두 선암이었으며, 조직학적 분화도는 47명에서 확인하였고 그 중 고분화 선암이 20명, 중등분화 선암이 26명, 저분화 선암이 1명이었다. 수술은 동시적 항암화학방사선치료 종료

Table 1. Patients Characteristics

Characteristic	No. of patients (%)	Characteristic	No. of patients (%)
Age	Median (years) 54	Histologic differentiation	
	Range 30~81	Well	20 (24.4)
Sex	Male 63 (76.8)	Moderately	26 (31.7)
	Female 19 (23.2)	Poorly	1 (1.2)
Distance from anal verge		Unknown	35 (42.7)
<5 cm	48 (58.5)	Preradiotherapy serum CEA	
≥5 cm	34 (41.5)	≤5 ng/ml	40 (48.8)
Clinical T stage		>5 ng/ml	27 (32.9)
T2	2 (2.4)	No information	15 (18.3)
T3	77 (93.9)	Type of surgery	
T4	3 (3.7)	LAR*	35 (42.7)
Clinical N stage		ULAR <sup>†</sup>	16 (19.5)
N0	33 (40.2)	LATA <sup>‡</sup>	7 (8.5)
N1	36 (43.9)	APR <sup>§</sup>	22 (26.8)
N2	13 (15.9)	Excision	2 (2.4)
Clinical AJCC stage		Distal resection margin	
I	2 (2.4)	<1 cm	10 (12.2)
II	31 (37.8)	1~2 cm	31 (37.8)
IIIb	36 (43.9)	≥2 cm	41 (50.0)
IIIc	13 (15.9)		

\*low anterior resection, <sup>†</sup>ultra-low anterior resection, <sup>‡</sup>laparoscopic abdomino-transanal proctosigmoidectomy with coloanal anastomosis, <sup>§</sup>abdominoperineal resection

후 3~45주(중앙값 7주)가 경과되어 시행되었다. 6주 이내에 수술을 시행한 군은 39명, 6~8주에 수술을 시행한 군은 27명, 9주 이후로 시행된 군은 16명이었다. 수술이 9주 이후로 시행된 16명의 경우, 수술 전 평가에서 대개 부분 관해 이상을 보여 증상의 호전을 보임에 따라 환자분이 수술을 얼마간 거절하였던 경우가 대부분이었다. 모든 환자에서 근치적 수술이 시행되었고, 58명에서는 저위전방절제술, 22명은 복회음부절제술, 2명은 국소절제술을 하였으며, 따라서 전체 환자의 항문 괄약근 보존율은 73.2% (60명)이었다. 이 중 중앙의 최하위치가 항문연으로부터 5 cm 미만인 환자 48명중 31명(64.6%)에서, 5 cm 이상인 환자 34명 중 29명(85.3%)에서 항문 괄약근을 보존할 수 있었다. 그 외 환자의 특성은 Table 1과 같다.

Table 2. Comparison of Clinical and Pathologic Overall Stage

Pre-RT stage	Postoperative pathologic stage							Total
	p0	pI	pII	pIIIA	pIIIB	pIIIC	pIV	
cI	1			1				2
cII	6	9	7	2	6		1	31
cIIIB	3	7	16	2	6	2		36
cIIIC	2		7	1	1	2		13
Total	12	16	30	6	13	4	1	82

2. 병기하강과 증양반응

수술 후 병리적 완전관해율은 14.6% (12/82)이었다. 진단 당시 임상적 T병기로 T2 (cT2)병기였던 2명의 환자 중 1명이 수술 후 병리학적 T병기로 T1 (pT1)으로 하강하였고, cT3병기였던 77명중 33명이 하강하였으며, cT4였던 3명중 1명이 pT2로 하강하여 전체 환자의 T 병기 하강률은 42.7% (35/82)이었다. 진단 당시 cN1 병기였던 36명 중 26명에서, cN2 병기13명 중 11명이 하강하여 전체 환자의 N 병기 하강률은 75.5% (37/49)이었다. 진단 당시 전체 병기가 cI 병기이었던 2명 중 1명이 p0병기로 하강하였고, cII 병기 31명 중 15명이 하위 병기로 하강하였으며, cIIIB 병기 36명 중 28명이 하위 병기로, cIIIC 13명 중 11명이 하위병기로 하강하여, 전체 병기 감소율은 67.1% (55/82)였다. 진단 당시 cT3N0M0 병기의 환자 1명은 수술 직전 폐전이까 의심되어 동시적 폐엽절제술 시행 후 병리조직검사상 전이성 선암으로 진단되었다(Table 2).

3. 생존율과 재발률

전체 환자의 추적 관찰 기간은 11~107개월로 중앙값은 38개월이었다. 전체 환자의 5년 생존율, 무병생존율 및 국소종양제어율은 각각 67.4%, 58.9%, 84.4%였다. 수술 후 병리학적 병기에 따른 5년 생존율은 0 (n=12), I (n=16), II

Table 3. Prognostic Factors Affecting 5-year Survivals on Univariate and Multivariate Analysis

Prognostic factors		OS*	p-value	DFS †	p-value	LFS ‡	p-value	
Age (years)	≤55	85.2	0.06	81.1	0.04	91.2	0.28	
	>55	59.7		(0.016) †		48.6		79.7
Clinical stage	I+II	68.7	0.84	57.4	0.55	84.5	0.76	
	III	65.8		56.6		82.7		
RT § to surgery intervals	≤6 weeks	78.4	0.02	73.0	0.009	91.8	0.09	
	>6 weeks	32.1		26.3		76.8		
Sphincter saving surgery	Yes	73.1	0.04	61.6	0.14	87.7	0.04	
	No	53.0		50.3		75.3		
Pathologic T-stage	0	100	0.10	80.8	0.09	90.0	0.52	
	T1+2	52.2		60.1		85.7		
	T3+4	63.1		49.6		82.5		
Pathologic N-stage	0	77.2	0.002	63.9	0.005	90.9	0.000	
	N1+2	36.9		(0.001) †		51.1		68.2
Pathologic stage	0	100	0.004	77.8	0.004	88.9	0.003	
	I+II	70.6		61.2		(0.002) †		91.9
	III+IV	38.1		49.0		69.6		
Radiotherapy response	CR ‖	100	0.07	77.8	0.14	88.9	0.42	
	Non-CR ‖	61.1		55.2		84.2		

\*overall survival, †disease-free survival, ‡locoregional free survival, §radiotherapy, ‖complete remission, †( ) statistically significant factor on multivariate analysis

Table 4. Patterns of Failure according to Pathologic Stage

Pathologic stage (No. of patients)	No. of patients (%)		
	LF*	DM <sup>†</sup>	LF+DM
0 (12)	1	1	
I (16)	1	2	
II (30)	2	6	
III (23)	6	3	2
IV (1)		1	
Total (82)	10	13	2

\*locoregional failure, <sup>†</sup> distant metastasis

(n=30), III (n=23)기에서 각각 100%, 59.1%, 78.6%, 36.9%이었고 IV 병기 1예는 43개월 현재 생존 중이다(p=0.02). 병리학적 병기에 따른 5년 무병생존율은 0, I, II, III, IV 기에서 각각 77.8%, 63.6%, 58.9%, 51.1%, 0%이었다(p<0.001). 병리학적 병기에 따른 5년 국소종양제어율은 0, I, II, III기에서 각각 88.9%, 93.8%, 91.1%, 68.2%이었고 IV 병기 1예는 43개월 현재 국소재발 없이 생존 중이다(p=0.01). 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 분석하기 위하여 연령(≤ 55세 vs. >55세), 임상적 병기(I+II vs. III), 방사선치료종료 후 수술까지의 경과기간(≤6주 vs. >6주), 수술방법(항문괄약근보존술 vs. 비보존술), 병리학적 T병기, 병리학적 N병기, 병리학적 전체 병기(0 vs. I+II vs. III+IV), 병리학적 완전관해여부 등 총 8개의 다변량 분석상, 연령과 병리학적 N병기는 전체 생존율에, 병리학적 전체 병기는 무병 생존율에, 병리학적 N병기는 국소종양제어율에 각각 유의하였다(Table 3). 전체 환자 중 재발한 환자는 모두 25명으로 국소재발 10명, 원격전이 13명, 국소 및 원격전이가 동시에 있던 환자 2명이었다(Table 4). 원위부 절제연의 길이에 따른 5년 국소제어율은 <1 cm, 1~2 cm, ≥2 cm 군에서 각각 70.0%, 86.5%, 86.7%이었으나 유의한 차이는 아니었다(p=0.22). 전체 환자에서 원격전이는 폐 전이 7명, 간 전이 5명, 뇌 전이 3명, 대동맥주위림프절 3명, 쇄골상부림프절 전이 1명, 심막 전이 1명이었다.

4. 합병증

항암화학 방사선치료 중 등급 3 이상의 혈액학적 독성은 백혈구 감소가 2명이었고, 등급 3의 피부반응이 1명이었다. 수술 후 60일 이내에 발생한 합병증으로서 입원율 요할 정도의 합병증으로는 문합부 누출 5명, 골반부 농양이 2명, 기계적 장폐색 1명 등이었다(Table 5). 수술 후 60일 이후에 발생한 만성부작용은 5명으로 이중 항문 실금이 3명, 기계적 장폐색 1명, 골반부 농양1명이었다.

Table 5. Complications

Acute complications*	No. of patients	Postoperative complications <sup>†</sup>	No. of patients
Hematologic		Anastomotic leakage	5
Leukopenia	2	Pelvic abscess	2
Neutropenia		Rectovaginal fistula	1
Anemia		Small intestine perforation	1
Thrombocytopenia		Wound infection	1
Skin	1	Stoma necrosis	1
Lower gastrointestinal			
Upper gastrointestinal			

\*RTOG/EORTC score (≥ Grade3), <sup>†</sup> Complications which developed within 60 days after surgery and required admission or surgical intervention

고안 및 결론

유럽에서는 초기의 수술 전 보조요법으로 주로 방사선 치료 단독을 단기간에 걸쳐 시행하였으며 국소재발율의 감소뿐만 아니라 생존율의 증가를 가져온다고 보고하였다.<sup>5,7,8,23~25</sup> 총 25 Gy의 소분할 조사를 총 5회에 걸쳐 수술 전에 시행한 군과 수술단독군을 비교한 Swedish study에서는 국소재발율이 27%에서 11%로 유의 있게 감소하였으며 5년 생존율과 종양특이생존율은 유의 있게 증가하였고, 최근 13년의 추적 관찰 연구에서 국소재발률은 수술단독군에 비해 9% 대 26%, 생존율은 38% 대 30%, 종양특이 생존율은 72% 대 62%로 좋은 결과를 보임을 보고하였다.<sup>5,25</sup> Colorectal Cancer Collaborative group 은 직장암 환자 8,507명으로 구성된 22개의 무작위 임상연구에 대해 수술 전 방사선치료, 수술 후 방사선치료, 수술단독으로 비교분석을 시행하여 수술 전 방사선치료군이 수술단독군에 비해 국소재발위험률이 46% 더 낮았고, 수술 후 방사선치료군의 경우는 37% 낮음을 보고하였다.<sup>26</sup>

최근에는 수술 전 보조요법으로 방사선치료 단독이 아닌 동시적 항암화학방사선요법을 시행하여 국소 제어율과 괄약근 보존율을 높이고자 활발한 연구가 이루어 지고 있다.<sup>14,27~29</sup> 수술 전 동시적 항암화학방사선요법군과 수술 전 방사선치료단독군을 비교한 EORTC 연구에서는 수술 전 동시적 항암화학방사선요법군의 국소재발률은 9%로 방사선단독군의 17%보다 낮았고, 완전관해율은 병용군이 14%로 단독군의 5%보다 높았으며 수술 전 항암화학방사선병용군에서 유의하게 병기강하를 보이고 종양이 점액상의 병리적 변화를 보였다. 그러나 항문 괄약근 보존율 및 생존율에서는 유의한 차이가 없었다.<sup>27,28</sup> German Rectal Cancer Study Group 에서는 823명의 국소 진행된 직장암환

자를 대상으로 동시적 항암화학방사선요법을 수술 전 또는 수술 후 시행한 군에 대한 무작위 비교 임상연구에서 수술 전 항암화학방사선요법군의 국소재발율은 6%로 수술 후 병용군의 13%보다 통계적으로 의의 있게 낮았으며, 애초 복회음절제술이 예상되었던 환자에서의 항문 괄약근 보존율(39% : 19%,  $p=0.004$ )과 완전관해율(8% : 0%,  $p<0.001$ )은 수술 전 항암화학방사선요법군이 의의 있게 높았고, 전체 환자에서의 병리학적 림프절 전이율은 수술 전 치료군에서 25%, 수술 후 치료군은 40%를 보여 유의한 차이를 보였으나 생존율은 차이가 없었다고 보고하였다.<sup>14)</sup> 저자들의 연구에서도 T병기 강하율은 43%, N병기 강하율은 76%, 전체병기 강하율은 67%, 완전관해율은 15%, 항문 괄약근 보존율은 73%로 위의 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 수술 전 동시적항암화학방사선요법 후 수술을 시행한 직장암의 경우 5년 생존율은 65~76%, 5년 무병생존율은 56~74%<sup>14,16,17,28,29)</sup>로 알려져 있으며 저자들의 연구에서는 전체 환자의 5년 생존율, 무병생존율은 각각 67%, 59%로 위의 연구들과 비슷하였으나 중앙 추적관찰기간이 38개월로 향후 추가적인 추적 관찰이 필요할거라 생각된다.

직장암에서 수술 전 동시적항암화학방사선요법에 대한 치료반응을 분석하고 재발의 고위험군을 찾아내기 위해서는 먼저 정확한 병기결정이 이루어져야 하며 이를 위해 경직장 초음파, 자기공명영상등 다양한 진단영상을 적용하고 있다. 저자들의 연구에서는 연구 초기 진단시 병기결정은 대부분 직장수지검사, 직장내시경 및 골반 전산화 단층촬영을 시행하여 판정하였고 비교적 최근 환자에서 경직장 초음파(23명), 자기공명영상(6명), 양전자 단층촬영(4명)이 추가적으로 시행되어 병기 결정에 다양한 진단방법을 사용하였는데 향후 경직장 초음파와 자기공명영상 등을 병용하여 병기결정의 정확도를 높임으로써 치료방향의 결정과 결과분석에 도움이 되리라 생각된다.

수술 전 동시적 항암화학방사선치료 후 수술을 시행한 직장암의 치료결과에 영향을 미치는 예후인자에 대해 치료 전 종양의 크기, 종양의 관해정도, 병기 강하, 수술적 병기 및 병리 소견 등이 국소종양제어율과 생존율에 영향을 준다는 여러 보고들이 있다.<sup>15~19,30)</sup> Rodel 등은 초기 T 병기일수록 완전 관해가 더 잘 이루어지고 종양의 관해 정도가 무병생존율에 영향을 미치는 경향을 보임을 보고하였고 특히 병리학적 N병기는 무병생존율과 국소종양제어율, 원격제어율에 영향을 미치는 가장 강력한 예후인자임을 보고하였다.<sup>17)</sup> Chan 등은 동시적 항암화학방사선치료 후 수술을 시행한 직장암환자 128명에 대한 분석에서 치료 전 종양의 성상(tethered vs. fixed), 병리학적 TNM 병기, T

병기 강하, 병리학적 T병기, 병리학적 N병기, 림프혈관침범 및 신경주위침윤여부가 무병생존율과 국소종양제어율에 영향을 미치는 예후인자이며, 이러한 인자를 이용한 다변량 분석에서 무병생존율과 국소종양제어율에 영향을 미치는 가장 강력한 예후인자는 병리학적 TNM병기임을 보고하였다.<sup>16)</sup> Lindeberg 등은 수술 후 N(-)의 경우 5년 중앙특이생존율이 89%로 N(+)인 경우 63%에 비해 통계적으로 유의하게 높음을 보여 병리학적 N병기가 중앙특이생존율에 영향을 미치는 유일한 예후인자로 언급하였으며, 종양의 관해율이 높은 군에서도 병리학적 N병기에 따라 중앙특이생존율이 현저한 차이를 보였다고 하였다.<sup>19)</sup> 저자들의 연구에서는 병리학적 N병기가 다변량 분석에서 생존율과 국소종양제어율에 영향을 미치는 유일한 예후인자로 나타났다. 이외에 본 연구의 다변량 분석에서 통계적으로 의의를 보인 요인들로 연령과 병리학적 전체병기가 있었으며 연령은 전체 생존율에, 병리학적 전체병기는 무병생존율에 영향을 미치는 예후인자로 분석되었다.

동시적 항암화학방사선치료 후 최적의 수술시기에 대한 연구들은 제한적이며 아직까지 명확한 결론을 내리기가 어렵다.<sup>18,31~34)</sup> 프랑스에서 시행된 단기간 방사선치료(39 Gy in 13 fractions) 후 2주 이내 수술을 시행한 군과 6~8주에 수술을 시행한 군의 무작위 임상연구에서 6~8주 후에 수술한 군에서 중앙 관해율과 병기 강하율이 의의 있게 높았으며 생존율과 항문 괄약근 보존율은 통계적으로 차이가 없었다.<sup>31)</sup> 이 연구에 대한 최근의 13년의 장기간 추적관찰결과 두 군간의 국소종양제어율 및 생존율의 차이는 없다고 보고하여 적절한 수술의 지연이 생존율의 감소 없이 종양의 관해율을 높여 항문 괄약근 보존 가능성을 올릴 수 있음을 시사하였다.<sup>32)</sup> Moore 등도 수술 전 항암화학방사선요법을 시행한 연구에서 수술 전까지의 기간이 44일 이상 일 경우 44일 이전의 경우에 비해 완전관해율은 19% (vs. 12%), T병기 강하율은 21% (vs. 13%), N병기 강하율은 74% (vs. 68%), 항문 괄약근 보존율은 84% (vs. 79%)로 통계적으로 의의는 없지만 증가하는 경향을 보인다고 보고하였다.<sup>33)</sup> 이와는 반대로 Lim 등은 국소진행된 직장암환자 397명을 대상으로 수술전 동시적 항암화학방사선요법 시행 후 4~6주 이내에 수술이 시행된 군과 6~8주에 수술이 시행된 군을 비교한 연구에서 T병기강하율, 완전관해율, 항문 괄약근 보존율에서 유사한 결과를 보였으며, 두 군간의 수술로 인한 봉합부위관련 합병증의 차이는 없음을 보고하였고 추적관찰기간이 충분하지는 않지만 국소재발율에서도 차이를 보이지 않음을 보고하였다.<sup>34)</sup> 저자들의 연구에서 항암화학방사선요법 시행 후 6주 이내 수술이 시행된

군의 완전관해를, T병기 강하율, N병기 강하율, 항문 괄약근 보존율은 6주 이후에 시행된 군과 비교시 유의 있는 차이는 없었으며 국소종양제어율에서도 통계적으로 유의 있는 차이는 보이지 않았다. 6주 이내에 수술을 시행한 군과 6~8주에 시행한 군, 9주 이후로 시행된 군의 생존율을 비교시 생존율이 감소하는 경향을 보이지만 통계적으로 유의 있는 차이는 보이지 않았다( $p=0.069$ ).

직장암에서 수술 전 5-FU를 추가한 동시적 항암화학방사선요법이 수술 전 방사선단독에 비해 병기강하율 및 완전관해율을 유의하게 증가시키고 국소종양제어율이 향상됨이 무작위 3상 임상연구에서 입증되어 표준치료로 자리 잡고 있다.<sup>28,29,35</sup> 또한 5-FU 단독이 아닌 cisplatin을 5-FU와 병용하여 치료결과를 향상시키고자 하는 노력이 있었다. Chari 등은 43명의 T2-3 직장암 환자를 대상으로 수술 전 동시적 항암화학방사선요법을 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>, bolus infusion on D1-5)와 cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup> on D6)을 이용하여 방사선 치료(45 Gy) 기간 동안 2회 시행한 연구에서 완전관해율이 27%였으나 등급 3이상의 혈액학적 독성은 14%, 설사는 19%, 수술로 인한 부작용으로 문합부 누출이 10%, 장폐색 5%, 골반 농양 5%, 상처감염 15% 였다고 보고하였다.<sup>36</sup> Valentini 등은 국소 진행된 직장암 환자를 대상으로 시행된 다기관 연구에서는 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>, CI on D1-4)와 cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> on D1)을 방사선치료(50.4 Gy) 기간 동안 2회 시행 후 6~8주 후에 수술을 시행시 완전관해율은 24%, 항문 괄약근 보존율은 88%, 등급 3이상의 급성 독성은 7%로 보고하였다.<sup>37</sup> 저자들의 연구에서는 모든 환자에서 5-FU 근간의 항암화학요법을 시행하였으며 이중 81% (66/82)에서는 5-FU, cisplatin, leucovorin 을 이용하였고 나머지는 5-FU와 leucovorin 을 사용하여 치료하였다. 저자들의 결과에서 언급하지 않았지만 5-FU, cisplatin, leucovorin 을 이용한 66명의 환자의 완전관해율은 14%, 수술 후 합병증은 12%, 항문괄약근 보존율은 74%로 위의 연구들과 비슷하였으며, cisplatin을 사용하지 않은 환자군과의 차이는 없었다. 그러나 동시적 항암화학방사선치료 중 발생한 등급3이상의 급성독성은 총 3명으로 모두 cisplatin을 사용한 군에서 발생하였으며 이중 2명은 혈액학적 독성이고 나머지 1명은 피부독성이었다. 본 연구에서는 비록 증례가 작고 후향적인 연구이기는 하나 주로 연구 초기에 시행한 cisplatin의 추가로 더 양호한 결과를 얻을 수 없었으며, 현재는 5-FU와 leucovorin 만을 이용한 항암화학요법을 시행하고 있다.

수술전 동시적 항암화학방사선요법시 종양관해를 증가시키기 위하여 항암화학요법을 강화하는 연구는 많은 편

이나 방사선치료의 강화에 대한 연구는 제한적이다. Radiation Therapy Oncology Group 에서 T3/T4 저위 위치 직장암환자를 대상으로 무작위 2상 연구를 시행한 결과 다분할 방사선조사(55.2~60 Gy, 1.2 Gy bid)와 5-FU의 연속정주(225 mg/m<sup>2</sup>/day, 7 days per week)를 시행한 군의 병기강하율이 78%, 완전관해율 28%로 통상분할조사(50.4~54 Gy, 1.8 Gy/day)와 5-FU의 연속정주(225 mg/m<sup>2</sup>/day, 5 days per week)+irinotecan (50 mg/m<sup>2</sup>, once weekly)을 시행한 군과 비교시 치료결과와 치료독성이 비슷한 결과를 보였다.<sup>38</sup> KROG 04-01에서는 동시적 소조사야 추가 방사선요법과 5-FU와 leucovorin을 이용한 다기관 2상 연구가 시행되었는데, T병기 강하율 42%, N병기 강하율 85%, 전체병기 강하율 72%, 완전관해율은 11%로 치료결과가 기존의 통상분할 조사방법과 비슷하지만 등급 3이상의 급성독성은 26%로, 이중 비혈액학적 독성은 16%(설사 4명, 피부독성 1명, 직장염 1명)였으며 등급 3의 직장염의 경우 항문괄약근 보존이 불가능하였다고 보고하였다.<sup>21</sup> 저자들의 연구에서는 19명(23%)에서 KROG 04-01에 의한 동시적 소조사야 추가 방사선요법이 시행되었으며 완전관해율은 통상분할조사군에서 16% (10/63), 소조사야 추가군에서 11% (2/19)로 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 전체 환자 중 등급3이상의 하부 위장관 급성독성은 없었으나 소조사야 추가 방사선요법군에서 등급 2가 35%로 통상분할 조사군의 12%에 비해 통계적으로 유의는 없었으나 다소 높은 경향을 보였다( $p=0.062$ ). 수술 후 초기 부작용으로 60일 이내에 입원을 요할 정도의 합병증은 11명에서 발생하였고 이중 소조사야 추가군에서 11% (2/19)로 통상분할조사군의 14% (9/63)와 비교시 차이는 없었고, 전체 환자의 만성부작용은 5명으로 이중 항문 실금이 3명, 기계적 장폐색 1명, 골반부 농양 1명이었으며 소조사야 추가군에서 11% (2/19)로 통상분할조사군의 5% (3/63)에 비해 다소 높았지만 통계적 유의는 없었다( $p=0.357$ ). 본 연구에서는 비록 증례수는 작았으나 KROG의 연구결과와 같이 소조사야 추가로 인한 잇점을 발견할 수 없었으며 현재는 통상분할방법으로 50.4 Gy 까지 시행하고 있다.

결론적으로 본 연구의 직장암 환자에서 수술전 동시적 항암화학방사선요법을 시행하여 높은 항문 괄약근 보존율과 병기강하율을 얻을 수 있었고 치료에 따른 독성 또한 미미하여 효과적인 치료임을 알 수 있었다. 또한 치료 후 수술적 병기가 국소종양제어율과 생존율에 영향을 미치는 중요한 예후인자임을 알 수 있었고 특히 수술적 N 병기가 양성인 경우 더욱 강화된 보조적 항암화학요법이 필요하리라 생각되며, 이와 관련하여 향후 더 많은 환자를 대상

으로 전향적인 연구가 필요하겠다.

### 참 고 문 헌

1. **Gastrointestinal Tumor Study Group.** Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-1472
2. **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
3. **Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al.** Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-715
4. **Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al.** Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396
5. **Swedish Rectal Cancer Trial.** Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987
6. **Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al.** Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-1015
7. **Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.** Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646
8. **Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B.** The stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92:896-902
9. **Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al.** Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-6206
10. **Pollack J, Holm T, Cedermark B, Holmstrom B, Mellgren A.** Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 2006;49:345-352
11. **Yun HG.** Results of preoperative chemoradiotherapy in low rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2006;24:21-29
12. **Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP.** Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:51-57
13. **Bosset JF, Magnin V, Maingon P, et al.** Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:323-327
14. **Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740
15. **Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, 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;44:1027-1038
16. **Chan AKP, Wong A, Jenken D, et al.** Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 665-677
17. **Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al.** Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688- 8696
18. **Supiot S, Bennouna J, Rio E, et al.** Negative influence of delayed surgery on survival after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8:430-435
19. **Lindebjerg JI, Garm Spindler Kgs KL, Ploen Jp J, Jakobsen Aj A.** The prognostic value of lymph node metastases and tumour regression grade in rectal cancer patients treated with long-course preoperative chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2008 *in press*
20. **American Joint Committee on Cancer.** Manual for Staging of Cancer. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 2002:113-123
21. **Kim DY, Kim TH, Jung KH, et al.** Preoperative chemoradiotherapy with concomitant small field boost irradiation for locally advanced rectal cancer: a multi-institutional phase II study (KROG 04-01). *Dis Colon Rectum* 2006;49:1684-1691
22. **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
23. **Stockholm Rectal Cancer Study Group.** Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66:49-55
24. **Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N.** The stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Stockholm Colorectal Cancer Study Group.* *Cancer* 1995;75: 2269-2275
25. **Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al.** Swedish rectal cancer trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-5650
26. **Colorectal Cancer Collaborative Group.** Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *The Lancet* 2001;358:1291-1304
27. **Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al.** Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620-5627
28. **Bosset JF, Collette L, Calais G, et al.** Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123
29. **Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al.** Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leuco-



- vorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625
30. **Berger C, de 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
  31. **Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al.** Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-2402
  32. **Glehen O, Chapet O, Adham M, Nemoz JC, Gerard JP.** Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90:996-998
  33. **Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al.** Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:279-286
  34. **Lim SB, Choi HS, Jeong SY, et al.** Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg* 2008;248:243-251
  35. **Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al.** Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93:1215-1223
  36. **Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, et al.** Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:778-786; discussion 786-777
  37. **Valentini V, Coco C, Minsky BD, et al.** Randomized, multicenter, phase iib study of preoperative chemoradiotherapy in t3 mid-distal rectal cancer: raltitrexed+oxaliplatin+radiotherapy versus cisplatin+5-fluorouracil+radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:403-412
  38. **Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al.** Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: radiation therapy oncology group trial 0012. *J Clin Oncol* 2006;24:650-655

— Abstract —

## Results of Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy for the Treatment of Rectal Cancer

Mee Sun Yoon, M.D.\*, Taek-Keun Nam, M.D.\*, Hyeong-Rok Kim, M.D.<sup>†</sup>, Byung-Sik Nah, M.D.\*,  
Woong-Ki Chung, M.D.\*, Young-Jin Kim, M.D.<sup>†</sup>, Sung-Ja Ahn, M.D.\*, Ju-Young Song, Ph.D.\*  
and Jae-Uk Jeong, M.D.\*

Departments of Radiation \*Oncology and <sup>†</sup>Surgery, Chonnam National University Medical School,  
Gwangju, Korea

**Purpose:** The purpose of this study is to evaluate anal sphincter preservation rates, survival rates, and prognostic factors in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy.

**Materials and Methods:** One hundred fifty patients with pathologic confirmed rectal cancer and treated by preoperative chemoradiotherapy between January 1999 and June 2007. Of the 150 patients, the 82 who completed the scheduled chemoradiotherapy, received definitive surgery at our hospital, and did not have distant metastasis upon initial diagnosis were enrolled in this study. The radiation dose delivered to the whole pelvis ranged from 41.4 to 46.0 Gy (median 44.0 Gy) using daily fractions of 1.8~2.0 Gy at 5 days per week and a boost dose to the primary tumor and high risk area up to a total of 43.2~54 Gy (median 50.4 Gy). Sixty patients (80.5%) received 5-fluorouracil, leucovorin, and cisplatin, while 16 patients (19.5%) were administered 5-fluorouracil and leucovorin every 4 weeks concurrently during radiotherapy. Surgery was performed for 3 to 45 weeks (median 7 weeks) after completion of chemoradiotherapy.

**Results:** The sphincter preservation rates for all patients were 73.2% (60/82). Of the 48 patients whose tumor was located at less than 5 cm away from the anal verge, 31 (64.6%) underwent sphincter-saving surgery. Moreover, of the 34 patients whose tumor was located at greater than or equal to 5 cm away from the anal verge, 29 (85.3%) were able to preserve their anal sphincter. A pathologic complete response was achieved in 14.6% (12/82) of all patients. The downstaging rates were 42.7% (35/82) for the T stage, 75.5% (37/49) for the N stage, and 67.1% (55/82) for the overall stages. The median follow-up period was 38 months (range 11 ~107 months). The overall 5-year survival, disease-free survival, and locoregional control rates were 67.4%, 58.9% and 84.4%, respectively. The 5-year overall survival rates based on the pathologic stage were 100% for stage 0 (n=12), 59.1 % for stage I (n=16), 78.6% for stage II (n=30), 36.9% for stage III (n=23), and one patient with pathologic stage IV was alive for 43 months (p=0.02). The 5-year disease-free survival rates were 77.8% for stage 0, 63.6 % for stage I, 58.9% for stage II, 51.1% for stage III, and 0% for stage IV (p<0.001). The 5-year locoregional control rates were 88.9% for stage 0, 93.8% for stage I, 91.1% for stage II, 68.2% for stage III, and one patient with pathologic stage IV was alive without local recurrence (p=0.01). The results of a multivariate analysis with age ( $\leq 55$  vs.  $> 55$ ), clinical stage (I+II vs. III), radiotherapy to surgery interval ( $\leq 6$  weeks vs.  $> 6$  weeks), operation type (sphincter preservation vs. no preservation), pathologic T stage, pathologic N stage, pathologic overall stage (0 vs. I+II vs. III+IV), and pathologic response (complete vs. non-CR), only age and pathologic N stage were significant predictors of overall survival, pathologic overall stage for disease-free survival, and pathologic N stage for locoregional control rates, respectively. Recurrence was observed in 25 patients (local recurrence in 10 patients, distant metastasis in 13 patients, and both in 2 patients). Acute hematologic toxicity ( $\geq$  grade 3) during chemoradiotherapy was observed in 2 patients, while skin toxicity was observed in 1 patient. Complications developing within 60 days after surgery and required admission or surgical intervention, were observed in 11 patients: anastomotic leakage in 5 patients, pelvic abscess in 2 patients, and others in 4 patients.

**Conclusion:** Preoperative chemoradiotherapy was an effective modality to achieve downstaging and sphincter preservation in rectal cancer cases with a relatively low toxicity. Pathologic N stage was a statistically significant prognostic factor for survival and locoregional control and so, more intensified postoperative adjuvant chemotherapy should be considered in these patients.

**Key Words:** Rectal cancer, Preoperative chemoradiotherapy