

직장암의 수술 전 항암화학방사선치료 후 병리학 및 임상적 효과 분석

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 방사선종양학교실*, 종양내과학교실†, 대항병원 외과‡, 병리과§

송진호* · 장홍석* · 김연실* · 정수미* · 손석현* · 강진형† · 육의곤‡ · 이두석‡ · 이숙희§ · 윤세철*

목적: 수술 전 항암화학방사선치료는 국소 진행된 직장암에서 표준치료로 알려져 있다. 이 연구는 동시 항암화학 방사선치료를 받은 국소 진행된 직장암 환자의 생존율 및 병기하향률에 영향을 미치는 인자들을 분석하였다.

대상 및 방법: 2004년 3월부터 2008년 8월까지 수술 전 항암화학방사선치료를 받은 국소 진행된 직장암 환자 33명을 대상으로 하였다. 모든 환자는 전 골반 방사선조사를 시행하였으며, 28명(84.8%)은 동시적 소조사야 추가 방사선치료, 5명(15.2%)은 조사영역 축소 방사선치료를 실시하였다. 총 방사선량은 50.4 Gy이었으며, 5-fluorouracil를 동시 투여하였다. 추적관찰 기간은 중앙값 24.2개월(9.8~64.7개월)이었다.

결과: 33명 중 31명(93.9%)에서 수술이 시행되었으며, 24명(72.7%)은 항문괄약근보존술, 7명(21.2%)은 복회음부 절제술이 시행되었다. 3년 생존율과 무병생존율은 각각 78.8%, 63.4% 이었다. 무병생존율에 영향을 미치는 인자로 수술 후 병리학적 소견이 중요하였다. 병리학적 N 병기(p=0.001), 절제면 침윤 여부(p=0.029) 및 분화도(p=0.030)가 통계학적으로 의미 있게 영향을 미치는 인자였다. 중앙 크기(p=0.081), 림프혈관과 신경주위 침윤여부(p=0.073) 모두 영향을 미치는 인자로서의 경향성을 보였다. 한편, 수술 전 임상 소견으로는 임상적 T 병기만이 유의한 결과를 보였다(p=0.018). 병리학적 완전관해율은 9.1%였으며, T병기하향률은 30.3%, N 병기하향률은 72.7%로 나타났다. 단변량 분석에서 항암화학방사선치료 후 수술까지의 기간 및 임상적 T 병기가 의미 있는 병기하향의 예측인자로 분석되었다(p=0.029, 0.027). 치료 전 carcinoembryonic antigen 수치는 예측인자의 경향성을 보였다(p=0.068).

결론: 국소 진행된 직장암 환자의 생존율은 임상적 병기보다 수술 후 병리학적 소견에 더 의존되었다. 그러므로 수술 전 항암화학방사선치료로 병기하향을 얻는 것이 의미가 있으며, 수술까지의 기간, 임상적 T 병기가 이러한 병기하향을 예측하는 인자였음을 알 수 있었다.

핵심용어: 직장암, 수술 전 항암화학방사선치료, 동시적 소조사야추가 방사선치료

서 론

대장 직장암은 국내에서 남녀 전체 암 발생 중 위암에 이어 2위를 차지하고 있으며, 세계적으로도 4번째로 흔한 종양으로 매년 80만 명의 새로운 환자들이 전세계에서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 그 중 직장암은 전체 대장 직장암의 1/3을 차지한다.¹⁾ 국소진행된 직장암의 치료에서 Sauer 등³⁾은 수술 전과 수술 후 항암화학방사선치료를 비

교한 대규모 무작위 전향적 연구를 시행하여 수술 전 항암 화학방사선치료가 수술 후 치료에 비해 국소종양제어율 및 항문 괄약근 보존율을 높이고 생존율에는 차이가 없었음을 보고하였다. 그 이후로 국소진행된 직장암에서 수술 전 항암화학방사선치료는 한 표준치료로 인정되고 있다.^{4~6)} 이러한 치료의 성적을 결정하는 인자로 항암화학방사선치료 후의 병기하향률과 병리학적 관해정도 등 종양의 반응이 중요한 것으로 알려져 있으며,^{7~9)} 새로운 방사선치료 및 항암제의 도입으로 이러한 성적을 개선시키고자 하는 수많은 노력들이 진행되고 있다.^{10~13)} 또한, 이러한 항암화학 방사선치료 후 종양의 반응을 예측할 수 있는 임상적 인자들을 찾으려는 연구들도 진행되고 있다.^{14~16)}

이 연구는 본 과에서 직장암으로 진단되어 치료받은 환자 중 수술 전 항암화학방사선치료를 시행한 환자를 대상으로 생존율 및 병기하향률을 분석하고 치료결과에 영향

이 논문은 2010년 12월 7일 접수하여 2011년 1월 13일 채택되었음.
책임저자: 윤세철, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 방사선종양학교실
Tel: 02)2258-1501, Fax: 02)2258-1532
E-mail: scyoon@catholic.ac.kr

이 논문의 일부는 2009년 대한방사선종양학회 추계학술대회에서 발표하였음.

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

Characteristics	No. (%)
Gender	
Male	27 (81.8)
Female	6 (18.2)
Age (yr)	
Range (median)	36~72 (54)
Clinical T stage	
T2	1 (3.0)
T3	29 (87.9)
T4	3 (9.1)
Clinical N stage	
N0	2 (6.1)
N1	16 (48.5)
N2	15 (45.5)
Histology	
Adenocarcinoma	30 (90.9)
Mucinous adenocarcinoma	3 (9.1)
Differentiation	
Well differentiated	10 (30.3)
Moderate to poorly differentiated	11 (33.3)
Unknown	12 (36.4)
Distance from anal verge (cm)	
≥3	24 (72.7)
<3	9 (27.3)
Tumor size (cm)	
≥5	13 (39.5)
<5	20 (60.6)
Pre-treatment CEA* (ng/mL)	
≥3.0	16 (48.5)
<3.0	17 (51.5)

*carcinoembryogenic antigen.

을 미치는 예후인자를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 치료 전 평가

2004년 3월부터 2008년 8월까지, 가톨릭대학교 서울성모병원 방사선종양학과에서 직장암으로 수술 전 항암화학방사선치료를 시행하였던 총 33명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 모든 환자는 원격전이가 없는 조직학적으로 확진된 국소 진행된 직장암 환자였으며, 종양의 위치는 항문피부선(anal verge)에서 12 cm 이내의 환자만을 대상으로 하였다. 모든 환자는 수술 전 동시항암화학방사선치료를 시행 받았다(Table 1).

또한, 모든 환자에서 진단 시 직장수지검사를 포함한 이학적 검사, carcinoembryogenic antigen (CEA)를 포함한 혈액검사, 직장 내시경, 골반 자기공명영상 시행하였고, 필요시 골반 전산화단층촬영 및 경직장 초음파 검사, 양전자단층촬영 등을 시행하였다. 병기는 American Joint Commi-

ssion on Cancer (AJCC) 2002년의 병기를 이용하여 정하였다.

2. 방사선치료

방사선치료는 골반 고정장치를 사용하여 엷드린 자세로 3차원 입체조형치료를 위해 전산화단층모의치료(CT simulation)를 시행하였다. 육안적종양체적(GTV)은 직장의 원발종양과 임상적으로 전이가 의심되는 CT 혹은 MRI에서 1 cm 크기 이상의 림프절을 포함하였고, 임상표적체적(CTV)은 GTV와 직장주위 림프절, 천골전방 및 내장골 림프절을 포함하여 정의하였다. 계획용표적체적(PTV)은 임상표적체적에서 1.5 cm 여유를 포함하여 정의하였다. 대부분의 환자에서 전 골반 방사선 조사영역은 위쪽으로는 5번 요추체 하연, 아래쪽으로는 육안적종양체적에서 3 cm 여유를 두었고, 4문 조사(box technique) 방법을 사용하였다. 종양부위의 추가조사 영역은 육안적종양체적을 포함하여 모든 방향으로 2 cm 여유를 두어, 역시 4문 조사 방법을 사용하였고, 두 가지 방사선요법을 사용하였다.

대한방사선종양학 임상연구회 프로토콜 04-01 (Korean Radiation Oncology Group, KROG 04-01)에 의한 동시적 조사야 추가 요법(small field concomitant boost technique)으로¹⁰⁾ 치료를 시행한 환자는 전체환자 중 28명(84.8%)이었다. 전골반강에 일일 분할선량 1.8 Gy씩 24회, 총 43.2 Gy를 조사하고, 이의 후반부 12회는 육안적종양체적에만 분할선량 0.6 Gy씩 총 7.2 Gy를 동시적으로 추가 조사하여 결국 육안적종양체적에는 50.4 Gy/24회, 임상표적체적에는 43.2 Gy/24회를 조사하였다.

나머지 5명(15.2%)은 전골반강에 역시 일일 분할선량 1.8 Gy씩 25회, 총 45 Gy를 조사하고, 조사영역 축소요법(cone down technique)으로 연 이어서 3회에 걸쳐 육안적종양체적에만 일일 1.8 Gy씩 총 5.4 Gy를 추가 조사하여, 육안적종양체적에는 50.4 Gy/28회, 임상표적체적에는 45.0 Gy/25회를 조사하였다.

3. 항암화학요법 및 수술치료

항암화학요법은 5-fluorouracil (5-FU; 400~500 mg/m²/day)와 leucovorin (20 mg/m²/day)을 사용하였으며, 24명(72.7%)은 방사선치료 제1주 및 5주째에 5일 동안 일시(bolus)에 투여하는 방법을, 9명(27.3%)은 방사선치료 전 기간 동안에 지속적으로 투여하는 방법을 이용하였다.

수술은 환자의 거부로 시행하지 못한 2명을 제외하고 모든 환자에서 근치적 목적으로 시행되었으며, 항암화학방사선치료 종료 후 4~8주 사이에 시행하려 하였으나, 실제로

Table 2. Treatment Characteristics

Characteristics	No. (%)
RT* method	
Concomitant boost	28 (84.8)
Cone down	5 (15.2)
RT duration (day)	
≥35	13 (39.4)
<35	20 (60.6)
Interval between CCRT [†] and surgery (wk)	
≥8	18 (54.5)
<8	13 (39.4)
Chemotherapy method	
Bolus LF [‡]	24 (72.7)
Protracted 5-FU [§] Infusion	9 (27.3)
Adjuvant chemotherapy	
LF	21 (63.6)
FOLFOX	2 (6.1)
Oral 5-FU only	5 (15.2)
No adjuvant chemotherapy	1 (3.0)
Unknown	4 (12.1)
Surgery	
Refuse	2 (6.1)
LAR [¶]	21 (63.7)
LATA ^{**}	3 (9.1)
APR ^{††}	7 (21.2)

*radiotherapy, [†] concurrent chemoradiotherapy, [‡] leucovorin fluorouracil, [§] fluorouracil, ^{||} oxaliplatin fluorouracil leucovorin, [¶] low anterior resection, ^{**} laparoscopic abdominal transanal procto-sigmodectomy and coloanal anastomosis, ^{††} abdominoperineal resection.

8주 이내에 수술이 시행된 경우는 16명(48.5%)에 불과하였으며, 수술까지 기간의 중앙값은 8.3주(범위, 4.1~44.0주)이었다. 21명(63.7%)은 저위전방절제술, 3명(9.1%)은 복강경을 이용한 항문괄약근 보존술 중 하나인 복강경 경복 경항문 직장에스결장절제술 및 결장항문문합술(laparoscopic abdominal transanal procto-sigmodectomy and coloanal anastomosis, LATA), 7명은 복회음부절제술을 시행하였다.

수술 후 항암화학요법은 수술 3~6주 경과 후에 병리학 적 소견 및 환자 상태에 따라 투여여부를 달리하였으며, 투여된 항암제 종류와 용량이 다양하였다. 28명(84.8%)이 수술 후 항암화학요법을 시행 받았다(Table 2).

4. 추적관찰 및 통계학적 분석

추적관찰은 수술 후 2년간 적어도 매 6개월마다 문진과 이학적 검사, 종양 표지자 검사, 혈액검사, 흉부 X-선 검사, 복부골반 전산화 단층촬영을 시행하였으며 필요시 양전자 단층촬영, 대장내시경 등을 시행하였다. 종양의 크기는 수술 전 자기공명영상을 사용하여 종양의 길이를 측정하였으며, T 및 N 병기 하향률은 수술 전 자기공명영상과 수술

후 조직학적 소견을 비교하여 산출하였다. 생존율과 무병 생존율은 조직학적으로 진단된 일로부터 산출하였으며, Kaplan-Meier 방법을 사용하였다. 단변량분석은 log-rank test, 다변량분석은 Cox 비례위험모델을 사용하였다. 범주형 변수간 상관관계 분석은 chi-square 검사 또는 Fisher's exact 검사로 분석하였다. 이러한 통계학적 분석에는 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 환자의 특성

대상 환자의 연령은 36~72세(중앙값, 54세)였고, 남자 환자들이 대다수였다(남:여=27:6). 원발종양의 위치는 24명(72.7%)에서 항문피부선에서 3 cm 상부에 있었으며, 수술 전 종양의 크기는 13명(39.4%)에서 5 cm 이상이였다. 임상적 병기 cT3는 29명(87.9%)이었으며, cT4는 3명(9.1%)이었다. 임상적 병기 cT2환자 1명도 포함되었는데, CT와 MRI 모두에서 cN1 소견을 보였다. N 병기는 각각 cN0 2명(6.1%), cN1 16명(48.5%), cN2 15명(45.5%)이었다.

대상 환자 모두 선암이었으며, 이 중 3명(9.1%)은 점액성 선암이었다. 조직학적 분화도는 21명(63.6%)에서 확인되었고 그 중 고분화 선암이 10명(30.3%) 이었다. 치료 시작 전 CEA수치는 평균 10.5 ng/mL (범위, 0.5~15.4 ng/mL) 이었으며, 16명(48.5%)은 3 ng/mL 이상이였다(Table 1).

2. 치료 방법의 특성

방사선 치료의 총 기간은 중앙값 33일(범위, 31~58일)이었다. 전 골반 방사선 조사와 동시적 소조사야 추가 방사선치료(KROG04-01)를 시행한 28명의 치료 기간은 32일로 전 골반 방사선 조사와 조사영역 축소 방사선치료를 시행한 5명의 41일보다 의미있게 짧았다(p=0.005).

수술적 치료는 총 23명(69.7%)의 환자에서 항문괄약근 보존술을 시행할 수 있었다. 복회음부 절제술을 시행 받은 7명(21.2%)의 원발 종양위치는 항문피부선에서 평균 3 cm였으며, 항문괄약근보존술을 시행할 수 있었던 환자의 평균 4.5 cm에 비해 더 낮았으나, 원발 종양의 크기는 항문보존 수술에 통계학적으로 의미 있는 영향을 주지는 않았다(Table 1, 2).

3. 생존율과 재발률

추적관찰기간(범위, 9.8~64.7개월; 중앙값, 24.2개월) 동안에 재발은 총 9명(27.3%)에서 발생하였다. 7명은 골반 내 국소림프절(Icogoregional)에 재발하였고, 그 중 한 명은 간

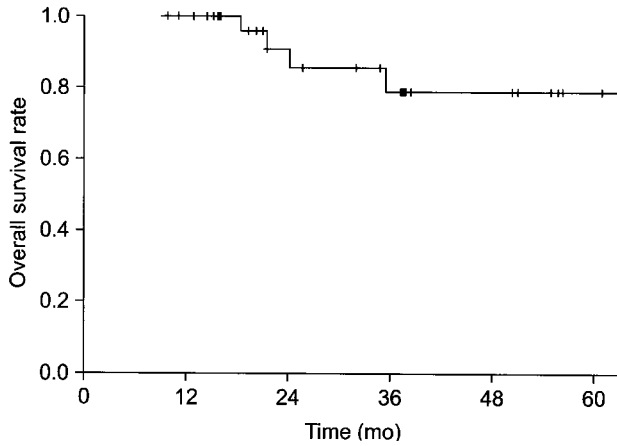


Fig. 1. The overall survival curve of all patients. The 3 years overall survival rate was 78.8%.

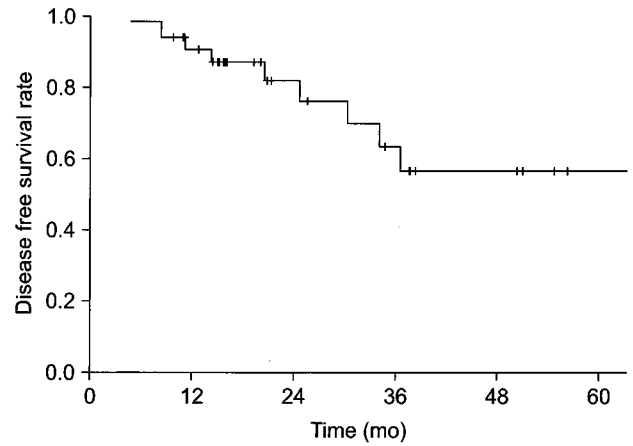


Fig. 2. The disease free survival curve of all patients. The 3 years disease free survival rate was 63.4%.

의 원격전이를 동반하였다. 두 명은 국소림프절 전이 없이 원격전이로만 재발하였는데, 한 명은 폐에 다른 한 명은 대동맥주위 림프절에 재발하였다.

전체 환자의 3년 생존율 및 무병생존율은 각각 78.8%, 63.4% 이었다(Fig. 1, 2). 무병생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 수술 전과 수술 후 인자로 나누어서 분석할 때, 수술 전 인자로는 임상적 T 병기만이 무병생존율에 영향을 미쳤으나($p=0.018$) 수술 후 인자는 병리학적 N 병기($p=0.001$), 절제면 침윤 여부($p=0.029$), 종양 분화도($p=0.030$)가 의미 있는 인자였다. 또한, 종양 크기($p=0.081$) 및 혈관과 신경주위 침윤여부($p=0.073$)는 영향을 미치는 인자로서의 경향(marginal significance)을 보였다. 그러나 방사선치료 방법에 따른 차이는 없었다($p=0.343$) (Table 3).

4. 병기하향률과 종양반응

수술 후 병리학적 완전관해율은 9.1% (3/33)이었다. T 병기하향률과 N 병기하향률은 각각 30.3% (10/33), 72.7% (24/33)이었다. 이러한 병기하향률에 영향을 미치는 인자를 각각 분석한 결과, 완전관해율에 영향을 미치는 의미 있는 인자는 없었다. 치료 전 CEA 수치만이 3.0 ng/mL를 기준으로 완전관해율에 영향을 미치는 경향을 보여주었다($p=0.068$). T 병기하향에는 임상적 T 병기($p=0.027$)와 항암화학방사선치료 종료 후 수술까지의 기간($p=0.029$)이 의미 있는 영향을 보였는데, 그 기간이 8주 이상인 경우 T병기하향률이 하락하였다. N 병기하향률을 예측할 수 있는 인자는 찾지 못하였다. 이러한 모든 종양의 반응에 방사선치료 혹은 항암치료의 방법은 영향을 주지 못하였다(Table 4).

고안 및 결론

국소 진행된 직장암은 수십 년 동안 많은 치료방법의 발전이 있었다. 근치적 절제술을 시행하더라도 5년 생존율이 50% 이하였으며, 국소재발률도 높은 편이었다. 따라서 수술 전, 후에 다양한 보조요법을 추가하는 연구들이 진행되었다.^{17,18} 수술 전 방사선치료는 수술 후 요법에 비해 산소공급이 좋은 상태에서 방사선조사가 되므로 방사선 생물학적으로 효율성이 높고, 병기를 하향시켜 절제율을 높이며, 수술 후 골반 내에 소장이 고정되는 경우가 적어 소장 에 대한 부작용이 적은 장점이 있어 유럽에서 많이 이용되어왔다.^{19~22} 수술 전 총 25 Gy의 소분할 조사 방사선치료를 시행한 군과 수술 단독 군을 비교한 Swedish study에서 국소재발률은 27%에서 11%로 감소되고, 5년 생존율은 48%에서 58%로 증가하였다.¹⁹ Stockholm II trial에서도 수술 전 소분할 방사선치료를 시행한 군에서 국소재발률이 절반 이상 감소하였고, 수술 전 방사선치료와 함께 근치적 절제술을 받은 환자군은 생존율도 함께 증가하였다.²⁰ Camma 등²¹이 시행한 메타분석에서도 수술 전 방사선치료가 수술 단독에 비해 국소재발과 생존율에서 의미 있게 좋은 결과를 보여주었다.

이후에는 수술 전 보조요법으로 방사선치료 단독이 아닌 동시적 항암화학방사선치료를 시행하여 더 높은 국소제어율과 생존율을 얻고자 하는 연구들이 진행되었다.^{3,4,22,23} EORTC 22921 연구에서는 국소재발률은 9%와 17%, 완전 관해율은 14%와 5%로 항암병용군이 더 좋은 결과를 보고하였다.^{4,23} FFCO 9203 연구에서도 수술 전 방사선요법에 항암화학요법을 더하는 것이 급성독성은 증가하였지만, 국

Table 3. Prognostic Factors Affecting 3-yr Disease Free Survival (DFS)

Variables	DFS (%)	p-value	Variables	DFS (%)	p-value
Age (yr)			Post T stage		
≥60	68.6	0.407	T2	100.0	0.105
<60	61.8		T3 or T4	60.7	
Pre T stage			Post N stage		
T3	67.8	0.018	N0	85.7	0.001
T4	33.3		N1 or N2	28.1	
Pre N stage			Histologic grade (post-operative)		
N0 or N1	83.3	0.073	Well	85.7	0.030
N2	40.2		Moderate to	62.7	
Distance from anal verge (cm)			Margin involvement		
≥3	73.3	0.251	Yes	27.8	0.029
<3	44.4		No	73.9	
Tumor size (preoperative, cm)			Tumor size (post-operative, cm)		
≥5	33.0	0.279	≥5	0.0	0.081
<5	73.6		<5	77.4	
Pre-treatment CEA* level (ng/mL)			Lymphovascular or perineural invasion		
≥3.0	62.9	0.545	Yes	31.1	0.073
<3.0	63.4		No	82.0	
RT [†] method			Adjuvant chemotherapy		
Concomitant boost	61.1	0.343	LF [‡] or FOLFOX [§]	66.1	0.506
Cone down	100.0		Oral 5-FU	66.7	
RT duration (day)			Interval between CCRT [‡] and surgery (wk)		
≥35	69.2	0.618	≥8	64.6	0.376
<35	61.9		<8	90.9	

*carcinoembryogenic antigen, [†]radiotherapy, [‡]leucovorin fluorouracil, [§]oxaliplatin fluorouracil leucovorin, ^{||}fluorouracil, [¶]concurrent chemoradiotherapy.

Table 4. Predictors of Tumor Response (Represented in p-value)

Variables	Pathologic complete response	T down staging	N down staging
Age <60 yr	1.000	0.717	0.173
Sex, male	0.488	1.000	0.483
Differentiation, well	0.881	0.591	0.822
Location ≥3 cm, anal verge	0.156	0.713	0.241
Length ≥5 cm	0.121	0.880	0.415
Pretreatment CEA* ≥3.0 ng/mL	0.068	0.439	0.666
Post CCRT [†] CEA ≥3.0 ng/mL	0.259	0.278	0.635
Pre T stage	0.551	0.027	0.639
Pre N stage	0.098	0.709	0.889
RT [†] method	0.422	0.296	0.880
RT duration ≥35 days	1.000	0.373	1.000
CCRT to surgery period ≥8 wk	0.558	0.029	1.000

*carcinoembryogenic antigen, [†]concurrent chemoradiotherapy, [‡]radiotherapy.

소재발률 8.1%와 16.5%, 완전관해율 14.6%와 2.7%로 각각 우월한 결과를 보여주었다.²²⁾ 이러한 수술 전 동시적 항암 화학방사선요법은 수술 후 동일 요법과 비교했을 때에도 독성은 비교적 적으면서 높은 항문괄약근보존율과 국소재어율을 보인다는 연구들이 발표되면서, 표준치료로 권고되고 있다.^{3~6)}

이러한 치료방법의 발전으로 국소 진행된 직장암에서 수술 전 항암화학방사선치료의 치료성적은 5년 생존율이 대략 65~76%, 5년 무병생존율은 56~74%로 향상되었고,^{3,4,9,16,22~24)} 본원의 연구에서는 추적관찰 기간이 짧아 5년 생존율은 구할 수 없었지만, 3년 생존율과 무병생존율이 각각 78.8%, 63.4%로 향후 추적기간이 길어질 경우 비

슷한 결과가 예상된다.

이러한 치료성적을 좌우하는 중요한 인자들로 치료 후의 병리학적 소견이 중요함은 잘 알려져 있다. Chan 등²⁵⁾은 128명의 동시 항암화학방사선치료 후 수술을 시행한 직장암 환자에서 병리학적 TNM병기, 병리학적 T 병기와 N 병기, 림프혈관 침범 및 신경주위 침윤여부가 생존율에 영향을 미치며, 그 중 병리학적 TNM 병기가 가장 중요한 예후인자라 하였다. Capirci 등²⁶⁾은 566명의 완전관해가 이루어진 환자들을 추적 관찰한 결과, 국소림프절 재발률을 1.6%, 5년 생존율과 무병생존율을 각각 90%, 85%로 보고하였다. 본 연구에서도 재발 및 생존율에 영향을 미치는 인자로 항암화학방사선 치료 전의 임상적 병기보다는 수술 후의 병리학적 소견이 중요함을 알 수 있었다. 특히 수술 후 병리학적 N 병기(p=0.001), 절제면 침윤여부(p=0.029), 종양 분화도(p=0.030)가 의미 있는 인자였으며, 종양 크기(p=0.081), 림프혈관신경 침윤여부(p=0.073) 등도 영향을 미치는 인자로서의 경향성을 보였다. 이들 중 병리학적 N 병기, 절제면 침윤여부, 종양크기, 림프혈관신경 침윤여부 등은 항암화학방사선치료 후 종양의 반응성이 더 좋아진다면 개선할 수 있는 소견들이다. 따라서 종양의 반응을 향상시키기 위한 연구와 종양반응을 예측할 수 있는 인자들을 밝혀려는 시도가 중요하다고 본다.

종양의 반응을 향상시키기 위해 방사선치료나 항암화학요법의 개선을 위한 연구들이 진행되고 있다.^{10,24,27~29)} 방사선치료의 방법에 대한 연구로 Lyon R96-02 trial에서는 항암제를 병용하지는 않았지만, 39 Gy/13회 외부방사선치료만 시행한 군과 39 Gy/13회 외부방사선치료 후 관내 접촉 X-선을 이용한 근접치료를 시행하여 추가방사선치료(85 Gy/3회)를 시행한 군을 비교하여, 향상된 종양반응과 항문보존율을 보고하기도 하였다.²⁴⁾ Berger 등²⁸⁾은 수술 전 방사선선량이 44 Gy 이상인 경우 병기하향률이 높다고 보고하기도 하였다. Mohiuddin 등²⁹⁾은 완전관해율을 높이기 위해서는 55 Gy 이상의 방사선을 조사해야 한다고 보고하였다. 본 연구에서 대다수의 환자가 치료되었던 방법인 동시적 소조사야 추가방사선요법(KROG 04-01)에서는 T 병기하향률은 41.7%, N 병기하향률은 85.2%로 기존 문헌들에 비해 우월한 성적을 보여주지는 못하였다.¹⁰⁾ 본 연구에서도 두 군의 환자수가 불균등하여 한계점은 있지만, 동시적 소조사야 추가방사선치료 총 50.4 Gy를 시행한 환자와 조사영역축소 방사선요법 총 50.4 Gy를 시행한 환자간의 임상적 결과의 차이는 없었다. 이는 소조사야추가 방사선요법이 총 치료기간을 단축시키고, BED는 $\alpha/\beta=10$ 기준으로 2 Gy 가량 증가시키지만, 임상적 결과에 영향을 줄

정도의 차이는 아니었다고 생각된다.

수술 전 동시적 항암화학방사선요법시 종양반응을 향상시키기 위하여 항암화학요법을 강화하는 연구들은 더욱 다양하게 진행되고 있다. NCCTG 86-47-51연구에서는 5-FU 투여는 일시(bolus)에 투여하는 방법보다는 지속적(protracted)으로 투여하는 방법이 더 좋은 결과를 얻을 수 있다고 보고하였다.²⁷⁾ 반면, Intergroup 0144 연구에서는 두 방법간에 재발기간과 생존율에서 차이가 없다고 하였다.³⁰⁾ 본 연구에서도 일시투여와 지속적투여 두 그룹간의 의미 있는 차이는 발견하지 못하였다. Lee 등¹³⁾은 5-FU를 방사선치료 첫 주 3일에만 급속 정주하는 경우(비적정군), 방사선치료 제 1주 및 5주 제 3일 동안 급속 정주하는 경우(적정군) 보다 수술 시 항문보존률이 더 낮은 경향성이 있음을 보고하였다. 5-FU와 경구용 항암제인 capecitabine을 비교한 무작위배정 3상 임상연구는 아직 없으나, 대부분 대등한 혹은 capecitabine 군에서 좀 더 높은 완전관해율을 보고하고있다.^{31,32)} 반면, 5-FU혹은 capecitabine에 cisplatin 혹은 oxaliplatin을 더하여 항암효과를 강화시키는 연구들은 대부분 약간의 향상된 종양반응률을 보여주시는 했지만 독성이 증가하여 아직은 그 사용에 있어 주의가 필요하다.^{33~35)}

종양반응률을 향상시키기 위한 연구와 더불어 반응률을 미리 예측할 수 있는 임상적 인자들을 찾으려는 노력들도 활발하다. Das 등¹⁴⁾은 수술 전 병용요법을 시행한 결과 완전관해율은 19%로, 종양의 둘레범위가 60% 이상인 경우 완전관해율이 낮으며, 종양 위치가 항문피부선으로부터 5 cm 이상인 경우 병기하향률이 낮다고 보고하였다. Lee와 Lee¹⁵⁾는 종양의 둘레범위와 종양의 길이, 방사선량, 방사선치료 기간을 종양반응의 예측인자로 보고하였고, Yoon 등³⁶⁾은 치료 전 헤모글로빈 수치, 임상적 림프절 전이와 CEA 수치를 예측인자로 보았다. 본 연구에서는 치료전 CEA 수치가 3.0 ng/mL를 기준으로 완전관해율을 예측해볼 수 있는 경향성을 보여주었다(p=0.068). 반면, T 병기 하향에는 8주를 기준으로 항암화학방사선치료 종료 후 수술까지의 기간이 의미있는 예측인자였다(p=0.029). 이러한 임상적 인자들 외에도 생물학적 표지자(biologic marker)를 예측인자로 보고하기도 한다. Epidermal growth factor receptor³⁷⁾와 Cyclooxygenase-2³⁸⁾의 발현은 종양반응을 떨어뜨린다고 하였다. 본 연구에서는 매우 적은 일부의 환자에서만 생물학적 표지자 검사가 시행되어 있어 이에 대한 연구는 시행하지 못하였다.

결론적으로 이번 연구를 통하여 국소 진행된 직장암에서 수술 전 항암화학방사선치료 및 수술의 성적은 주로 수술 후 병리학적 결과에 의해 결정되며, 따라서 종양의 반

응을 극대화하여 최대한 병기하향을 높이는 것이 중요함을 알 수 있었다. 치료 전 임상 T 병기, 항암화학방사선치료 종료 후 수술까지의 기간이 중앙반응을 예측해볼 수 있는 인자였으며, 치료 전 CEA 수치도 예측 인자로서의 경향성을 보여주었다. 소조사야추가 방사선요법은 통상 사용되는 조사영역 축소 방사선요법과 대등한 임상적 결과를 보여줌을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. **Jemal A, Siegel R, Ward E, et al.** Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96
2. **National Cancer Information Center.** Cancer statistics, 2007. Goyang: National Cancer Information Center; [cited 2011 Jan 30]. Available from: <http://www.cancer.go.kr/cms/statics/incidence>
3. **Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740
4. **Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al.** Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-5627
5. **National Comprehensive Cancer Network.** Clinical practice guidelines in oncology V. 2. 2009: Rectal cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; c2011 [cited 2011 Jan 30]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDC/rectal.pdf
6. **Yoon MS, Nam TK, Kim HR, et al.** Results of preoperative concurrent chemoradiotherapy for the treatment of rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2008;26:247-256
7. **Rosenberg R, Nekarda H, Zimmermann F, et al.** Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival. *J Surg Oncol* 2008;97:8-13
8. **Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al.** Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:99-107
9. **Rullier A, Laurent C, Capdepon M, et al.** Impact of tumor response on survival after radiochemotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:562-568
10. **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
11. **Saif MW, Hashmi S, Zelterman D, Almanna K, Kim R.** Capecitabine vs continuous infusion 5-FU in neoadjuvant treatment of rectal cancer: a retrospective review. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:139-145
12. **De Paoli A, Chiara S, Luppi G, et al.** Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006;17:246-251
13. **Lee J, Kang HC, Chie EK, et al.** Effect of suboptimal chemotherapy on preoperative chemoradiation in rectal Cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2009;27:78-83
14. **Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al.** Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-1755
15. **Lee J, Lee KJ.** Clinical factors predicting the pathologic tumor response after preoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2008;26:213-221
16. **Choi SG, Kim SS, Bae HS.** Results of preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2007;25:34-42
17. **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
18. **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
19. **Swedish Rectal Cancer Trial.** Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987
20. **Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B: Stockholm Colorectal Cancer Study Group.** The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92:896-902
21. **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
22. **Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al.** Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625
23. **Bosset JF, Collette L, Calais G, et al.** Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123
24. **Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al.** Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2404-2409
25. **Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D.** 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
26. **Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al.** Prognostic value

- of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:99-107
27. **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
 28. **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
 29. **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
 30. **Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al.** Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-3547
 31. **Crane CH, Sargent DJ.** Substitution of oral fluoropyrimidines for infusional fluorouracil with radiotherapy: how much data do we need? *J Clin Oncol* 2004;22:2978-2981
 32. **Saif MW, Hashmi S, Zelterman D, Almhanna K, Kim R.** Capecitabine vs continuous infusion 5-FU in neoadjuvant treatment of rectal cancer: a retrospective review. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:139-145
 33. **Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al.** Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638-1644
 34. **Mehta VK, Cho C, Ford JM, et al.** Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:132-137
 35. **Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Maughan TS, Falk SJ, McDonald AC.** A phase I dose escalation study of continuous oral capecitabine in combination with oxaliplatin and pelvic radiation (XELOX-RT) in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2006;17:50-56
 36. **Yoon SM, Kim DY, Kim TH, et al.** Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1167-1172
 37. **Kim JS, Kim JM, Li S, et al.** Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:195-200
 38. **Smith FM, Reynolds JV, Kay EW, et al.** COX-2 overexpression in pretreatment biopsies predicts response of rectal cancers to neoadjuvant radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:466-472

Abstract

The Pathological and Clinical Effects of Preoperative Chemoradiation in Rectal Cancer

Jin-Ho Song, M.D.*, Hong-Seok Jang, M.D.*, Yeon-Sil Kim, M.D.*, Su-Mi Chung, M.D.*,
Seok-Hyun Son, M.D.*, Jin-Hyeong Kang, M.D.[†], Eui-Gon Youk, M.D.[†],
Doo-Seok Lee, M.D.[†], Suk-Hi Lee, M.D.[§] and Sei-Chul Yoon, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology and [†]Medical Oncology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, Departments of [†]Colorectal Surgery and [§]Clinical Pathology, Daehang Hospital, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the pathological and clinical effects of preoperative chemoradiation (CCRT) in cases of locally advanced rectal cancer and to determine the predictive factors for tumor downstaging.

Materials and Methods: From March 2004 to August 2008, 33 patients with locally advanced rectal cancer were treated with preoperative CCRT. Twenty-eight patients (84.8%) were treated using a concomitant boost technique while five (15.2%) patients were treated using a cone down boost technique. All patients received 50.4 Gy of irradiation and concurrent chemotherapy with 5-fluorouracil. The median follow-up duration was 24.2 months (range, 9.8 to 64.7 months).

Results: Thirty-one (93.9%) patients underwent surgery. Twenty-four patients (72.7%) underwent anal sphincter-preserving surgery. The 3-year disease free survival (DFS) and overall survival rates were 63.4% and 78.8%, respectively. Post-operative factors were more important for DFS. Pathologic N stage, margin status, and pathologic differentiation were significant prognostic factors ($p=0.001$, 0.029 , 0.030). Tumor size and lymphovascular invasion were also associated with marginal significance ($p=0.081$, 0.073). However, only pre-treatment T stage was a significant pre-operative factor ($p=0.018$). The complete pathological response rate was 9.1%. T-downstaging was observed in ten (30.3%) patients, whereas N-downstaging was found in 24 (72.7%) patients. Pre-treatment T stage and the interval between CCRT and operation were the predictive factors for downstaging in a univariate analysis ($p=0.029$, 0.027). Pre-treatment carcinoembryogenic antigen was also associated with marginal significance ($p=0.068$).

Conclusion: The survival of rectal cancer patients can be better determined based on post-operative findings. Therefore, pre-operative CCRT for downstaging of the tumor seems to be important. Pre-treatment T stage and the interval between CCRT and operation can be used to predict downstaging.

Key Words: Rectal cancer, Preoperative concurrent chemoradiation, Concomitant boost technique