

병기 2기와 3기 직장암 환자에서 수술 후 항암화학요법과 동시방사선화학요법

이호섭, 김양수

고신대학교 의과대학 내과학 교실

Postoperative Adjuvant Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer of Stage II and III

Ho-Sup Lee, Yang-Soo Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : Postoperative adjuvant therapy has been required in patients with operable rectal cancer because of risk of recurrence after surgery. Adjuvant therapies are known to chemotherapy (CTx), radiotherapy, and concurrent chemoradiotherapy (CCRT). Purpose of our study to compare the survival rate, recurrence rate and toxicities between postoperative adjuvant CTx and CCRT in patients with rectal cancer after surgical treatment.

Materials and Methods : This study involved 45 patients (CCRT; 15, median age; 58 years, range; 39-73) and CTx; 30, median age; 55 years, range; 36-67) with rectal cancer of stage II and III between April 2002 and May 2008. Treatment included six cycles of chemotherapy at 4-week intervals with fluorouracil 425mg/m² and leucovorin 20mg/m² administering continuous infusion for 24 hours during 5 days in CCRT group. Radiotherapy started on day 1 of the third chemotherapy cycle in CCRT. In CTx group, treatment included the same cycles of chemotherapy, and drug doses as in CCRT group.

Results : Disease free survival (DFS) and Overall survival (OS) for 3 years were 68.4% and 70.8% in CCRT group and 82.5% and 80.5% in CTx group, respectively (DFS; P-value 0.997, OS; P-value 0.880). Recurrence rate including local recurrence and distant metastasis were 26.7% in CCRT group and 23.3% in CTx group (p-value 0.806). Local recurrence rates were 0% in CCRT group and 16.7% in CTx group (p-value 0.094). We investigated hematologic and non-hematologic toxicities. The incidence of radiation related proctitis was 26.7% in CCRT group and 0% in CTx group. But other toxicities were not significantly different between CCRT group and CTx group.

Conclusion : DFS and OS were not different between CCRT group and CTx group in patients with rectal cancer of stage II and III. But local recurrence rate was lower in CCRT group than in CTx group. Toxicities were not different between CCRT group and CTx group, except the higher frequency of radiation related proctitis in CCRT group.

Key words : rectal cancer, chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy, survival, local recurrence

서 론

직장암은 전체 암 발생율의 10% 이상을 차지하는 유병율이 높은 악성 질환으로 알려져 있다.¹⁾ 절제 가능한 직장암의 주된 치료법은 수술로 알려져 있으나, 수술 이후 국소재발 뿐만 아니라 원격전이의 위험 때문에 수술 방

법에 대한 연구가 많이 있어왔다.²⁾ 그러나, 수술방법의 발달만으로는 재발의 위험을 완전히 극복할 수 없었고, 수술 후 보조요법의 필요성이 요구되어졌다.³⁾ 수술 후 보조요법으로는 방사선요법(radiation therapy), 항암화학요법(chemotherapy ; CTx) 그리고, 동시방사선화학요법(concurrent chemoradiation therapy ; CCRT) 이 있으며, 여러 연구기관들의 임상시험을 통해 수술 후 보조요법들의 비교연구가 있었다. 수술 이후 보조요법을 시행하지 않은 경우와 수술 후 항암화학요법을 시행한 경우의 비교 연구를 통해 수술 후 항암화학요법이 재발을 줄이고,

교신저자 : 김 양 수
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과학 교실
TEL : 051-990-6289

생존율의 향상을 보인다는 결과를 확인하였고,^{4),5)} 이후 또 다른 연구에서 수술 후 보조요법으로 방사선 요법을 시행한 경우와 수술만 시행한 경우의 비교에서 방사선 요법을 시행한 경우에서 국소재발을 줄일 수 있으나, 생존율의 향상에는 영향이 없었다는 결과가 있었다.⁹⁾ 수술 후 보조요법으로 항암화학요법과 동시방사선화학요법을 비교해 본 결과 무병생존율 및 전체생존율에는 유의한 차이가 없었으나, 동시방사선화학요법을 이용한 치료의 경우에서 국소재발을 줄였다는 보고가 있었다.⁴⁾

이와 같이 수술 가능한 직장암에서 수술 후 보조요법의 필요성은 논란의 여지가 없으나, 수술 후 보조요법으로 항암화학요법과 방사선 요법 그리고, 동시방사선화학요법 중 어떤 치료가 최선의 치료법인지에 대해서는 현재까지 논란이 되고 있다.

본 연구에서는 고신대학교 복음병원이라는 단일 병원에서 병기 2기와 3기 직장암 환자를 대상으로 수술 후 보조 요법으로 동시방사선화학요법을 시행한 환자들과 항암화학요법만을 시행한 환자들의 무병생존율(disease free survival ; DFS)과 전체생존율(overall survival ; OS), 국소 재발을 포함한 재발율의 차이를 비교해 보고, 수술 후 보조요법에 따른 독성의 차이도 비교해 봄으로써 직장암 환자에서 수술 후 보조요법으로 가장 최선의 치료가 무엇인지를 알아보고자 후향적 연구를 시행하게 되었다.

대상 및 방법

대상

본 연구에서 모든 대상 환자들은 직장 조직검사 상 선암으로 확진되었고, 전직장간막절제술이나, 저위전방절제술을 통해 완전절제 수술을 시행 받았다. 수술 후 수술 경계에서 육안 및 현미경적 소견 상 잔여 종양은 없는 것으로 확인되었다. 대상 환자들은 종양이 직장 벽과 직장 주변 지방 또는 주변 장기에 직접 침범한 경우이거나(병기 2기), 주변 국소 임파선들에 전이된 경우만(병기 3기) 포함시켰다. 한편, 과거력 상 5년 이내에 악성종양의 병력이 있는 경우의 환자들은 제외시켰고, 과거에 항암치료나, 골반부위에 방사선 치료를 받은 병력이 있는 경우도 제외시켰다.

치료

항암치료에 대한 전체일정을 Fig.1에 요약하였다(Fig. 1).

Cycle 1 and 2: Q 4 weeks

	1	2	3	4	5
5-FU 425 mg/m ²	*	*	*	*	*
LV 20 mg/m ²	*	*	*	*	*

Cycle 3 and 4: Q 4 weeks

	1	2	3	4
5-FU 400 mg/m ²	*	*	*	*
LV 20 mg/m ²	*	*	*	*

* With concurrent RT of 5040 rad

Cycle 5 and 6: Q 4 weeks

	1	2	3	4	5
5-FU 380 mg/m ²	*	*	*	*	*
LV 20 mg/m ²	*	*	*	*	*

* Begin 28 days after the end of RT

5-FU ; 5-fluorouracil, LV ; leucovorin, RT ; radiotherapy,

Fig. 1. schedule of chemotherapy and radiotherapy for rectal cancer.

치료는 동시방사선화학요법 군에서는 총 6주기의 항암화학요법과 방사선요법으로 이루어졌으며, 항암화학요법 군에서는 총 6 주기의 항암화학요법 단독으로 이루어졌다. 동시방사선화학요법 군에서는 첫 1주기와 2주기에서는 4주 간격으로 fluorouracil 425mg/m² 과 leucovorin 20mg/m²으로 항암화학요법을 시행하였으며, fluorouracil 은 5% 포도당 용액 1000ml 에 혼합하여 5일간 매일 24시간 동안 연속해서 주입하였고, leucovorin 은 5% 포도당 200ml 혼합하여 5일간 2시간 동안 주입하였다. 3주기와 4주기에는 항암화학요법과 방사선요법을 동시에 시행하였는데, fluorouracil 400mg/m² 과 leucovorin 20mg/m² 은 4주마다 4일간 같은 용법으로 주입하였으며, 방사선요법은 3주기 첫 항암화학요법 시행일에 동시에 시작하였다. 총 방사선량 5040 cGy 를 28회로 나누어 시행하였으며, 매주 5회씩 5.5주 동안 시행하였다. 방사선요법은 회음부를 포함하여 전 골반에 주사하였으며, 상부 경계는 요추 천추 접합부, 측면 경계와 전후면 경계는 골반의 최장측면 및 최장 전후면의 적어도 1cm 바깥, 하부 경계는 회음부를 포함하였다. 5주기와 6주기에서는 fluorouracil 380mg/m² 과 leucovorin 20mg/m² 을 4주마다 5일간 같은 용법으로 주입하였다.

한편, 항암화학요법 군에서는 총 6주기 동안 fluorouracil 425mg/m²과 leucovorin 20mg/m²으로 항암화학요법을 시행하였으며, 4주마다 5일간 매일 24시간 동안 연속해서 주입하였다.

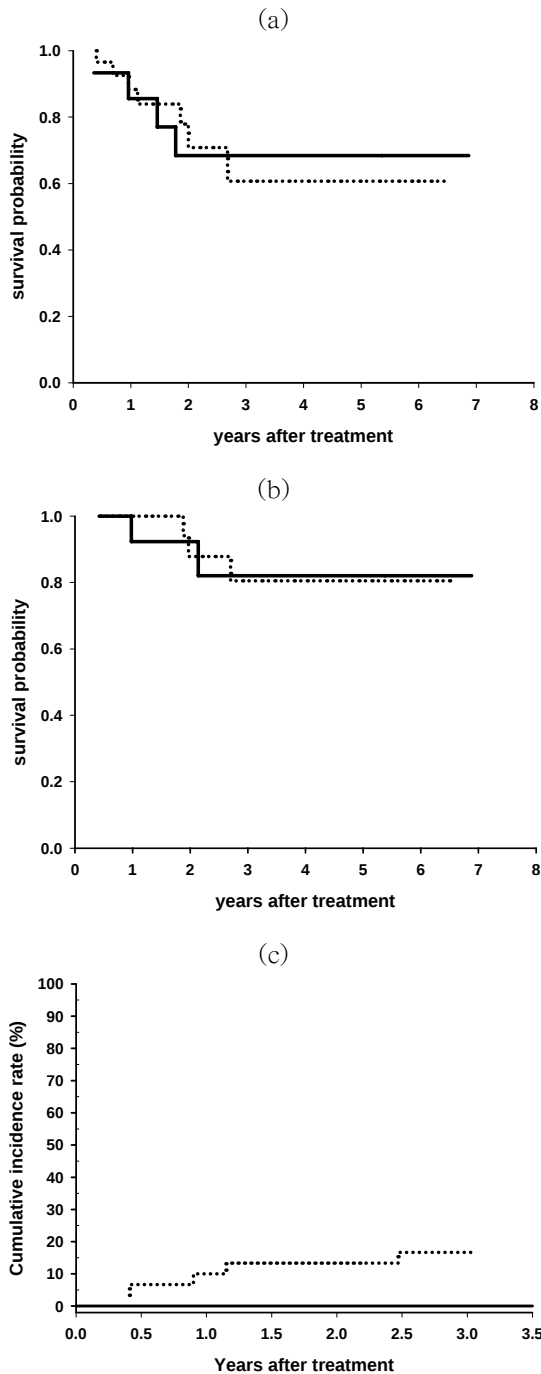


Fig.2. Curves for (a) disease free survival, (b) overall survival and (c) cumulative incidence of local recurrence, according to adjuvant therapy in patients with rectal cancer. Solid lines represent the concurrent chemoradiation therapy group and broken lines signify the chemotherapy group.

반응평가

수술 이후 보조요법을 시행하는 동안, 환자들의 혈액학적 독성과 위장관계 독성을 관찰하기 위해 매 주기마다 병력 청취, 신체검사, 전혈구수(CBC ; complete blood

count), 혈액화학검사(blood chemistry test) 를 시행하였다. 병의 재발을 조사하기 위해 병력청취, 신체검사, 전혈구수, 혈액화학검사, 암태아항원(carcinoembryonic antigen ; CEA), 그리고, 단순 흉부 방사선 촬영을 수술 후 첫 2년간은 적어도 매 3개월마다 그 이후에는 적어도 매 6개월마다 정기적으로 평가하며 병의 재발을 조사하였다. 복부 컴퓨터 단층 촬영은 수술 후 첫 2년간은 적어도 매 6개월마다 그리고, 그 이후에는 적어도 12개월마다 조사하였으며, 양전자 단층 촬영은 수술 후 첫 2년간은 적어도 매 12개월마다 조사하였고, 이후 적어도 매 24개월마다 조사하였다. 대장내시경은 매 12 개월마다 조사하였다.

재발이나 전이를 확진하기 위해 의심되는 부위에 조직검사를 시행하였으며, 조직검사가 용이하지 않은 경우에는 컴퓨터 단층 촬영이나 양전자 단층 촬영으로 원격전이나 국소재발을 확인하였다. 한편, CEA 상승은 전이의 증거로 인정하지 않았다. 재발은 치료 후 첫 재발이 일어난 위치만을 기록하였으며, 국소 재발과 원격 전이로 분류하였다.

통계분석

본 연구는 병기 2기와 3기 직장암 환자에서 수술 후 보조요법으로 항암화학요법 단독 시행한 군과 동시방사선 화학요법을 시행한 군을 대상으로 후향적으로 연구한 것으로 연구의 목적은 두 군에서 무병생존율과 전체생존율을 비교하고, 국소재발을 포함한 두 군간의 재발율의 차이를 비교하기 위함이었다. 그리고, 두 군간의 치료 후 독성의 차이도 비교하였다. 무병생존율의 시간적 정의는 수술한 이후부터 첫 번째 재발이 발생한 시점까지의 시간으로 정의하였고, 전체생존율은 병을 진단 받은 이후부터 사망한 시점까지로 정의하였다. 재발율은 국소재발과 원격전이를 모두 포함시켜서 확인하였고, 국소재발은 치료 후 수술 부위와 주변 조직에서 재발한 경우로 정의하였다. 두 군의 대상 환자들의 특성을 분석하기 위해 카이 제곱 분석법을 이용하였고, 생존 곡선은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였으며, 수술 후 동시방사선화학요법 군과 항암화학요법 군에서 재발율과 국소재발의 차이를 비교하기 위해 카이 제곱 분석을 이용하였다. 치료 후 독성은 NCI 독성 등급 기준표를 따랐으며, 2 등급 이상의 독성을 나타난 경우만 포함시켰다.

Table 1. characteristics of rectal cancer patients

characteristics	CCRT (n=15)	Chemotherapy(n=30)	p-value
Sex			
Male	9 (60%)	19 (63.3%)	0.828
Female	6 (40%)	11 (36.7%)	
Age, years			
Median (range)	58 (39-73)	55 (36-67)	
Age (%)			
≤ 55 years	6 (40%)	17 (56.7%)	0.292
> 55 years	9 (60%)	13 (43.3%)	
Performance status			
ECOG 1	6 (40%)	20 (66.7%)	0.088
ECOG 2	9 (60%)	10 (33.3%)	
Surgical resection			
LAR ^a	13 (86.7%)	29 (96.7%)	0.205
TME ^b	2 (13.3%)	1 (3.3%)	
Histologic finding			
Well	2 (13.3%)	4 (13.3%)	1.0
Moderately	13 (86.7%)	26 (86.7%)	
Stage			
II	2 (13.3%)	4 (13.3%)	1.0
III	13 (86.7%)	26 (86.7%)	
N stage			
N0	2 (13.3%)	4 (13.3%)	0.527
N1	8 (53.3%)	11 (36.7%)	
N2	5 (33.3%)	15 (50.0)	
T stage			
T2	5 (33.3%)	3 (10.0%)	0.121
T3	9 (60.0%)	26 (86.7%)	
T4	1 (6.7%)	1 (3.3%)	
CEA^c			
≤ 4 ng/ml	12 (80%)	16 (53.3%)	0.110
> 4 ng/ml	3 (20%)	14 (46.7%)	

^aLAR : low anterior resection.

^bTME : total mesorectal excision.

^cCEA : carcinoembryonic antigen.

결 과

대상 환자들의 임상적 특성

본 연구는 2002년 4월부터 2008년 5월까지 총 45명의 환자를 대상으로 하였다(table 1). 15명의 동시방사선화학요법 군 과 30명의 항암화학요법 군으로 나누어 분석하였고, 환자들의 중간 연령은 동시방사선화학요법 군은 58세(범위 39-73세), 항암화학요법 군은 55세(범위 36-67세) 였다. 성별은 동시방사선화학요법 군에서는 남자가 60%, 항암화학요법 군에서는 63.3% 로 나타났다. 대상 환자들에서 활동 지수는 ECOG 1, 2 인 경우만 존재하였고, 동시방사선화학요법 군에서 ECOG 1 이 40%, 항암화학요법 군에서는 66.7% 로 항암화학요법 군에서 활동지수가 낮은 환자들이 많았던 것으로 확인되었다. 수술적

절제는 전직장간막절제술(total mesorectal excision, 이하 TME) 과 저위전방절제술(Low anterior resection) 두 가지 방법으로 이루어졌는데, 동시방사선화학요법 군에서는 LAR 86.7%, 항암화학요법 군에서는 LAR 96.7% 로 확인되었다. 병기는 2기와 3기로 구성되었고, 동시방사선화학요법 군과 항암화학요법 군에서 동일하게 2기 13.3%, 3기 86.7% 로 확인되었다. 환자들의 특성을 분석한 결과 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

치료 결과

두 군에서 치료 후 첫 재발이 국소재발로 나타난 경우는 동시방사선화학요법 군에서 0 %, 항암화학요법 군에서 16.7 % 로 확인 되었고(p-value 0.094), 치료 후 원격 전이가 나타난 경우는 동시방사선화학요법 군에서 26.7 %, 항암화학요법 군에서 22.2 % 로 확인되었다.(p-value 0.612) 국소재발과 원격전이를 모두 포함한 재발율은 동시방사선화학요법 군과 항암화학요법 군에서 각각 26.7% 와 23.3% 로 나타났다 (p-value 0.806) (Table 2). 3년간 무병생존율은 각각 동시방사선화학요법 군에서는 68.4 %, 항암화학요법 군에서는 70.8 % 로 나타났다.(P-value 0.9974) 3년간 전체생존율은 각각 동시방사선화학요법 군에서 82.5 %, 항암화학요법 군에서 80.5 % 로 나타났다 (P-value 0.8803) (Table 3).

Table 2. survival rate after adjuvant therapy

characteristics	CCRT (%)	Chemotherapy (%)	p-value
DFS^a			
3-year probability	68.4%	70.8%	0.9974
OS^b			
3-year probability	82.5	80.5	0.8803

^aDFS : disease free survival.

^bOS : overall survival.

Table 3. recurrence rate after adjuvant therapy

characteristics	CCRT (%)	Chemotherapy (%)	p-value
Recurrence rate	4/15 (26.7%)	7/30 (23.3%)	0.806
Local recurrence	0/15 (0%)	5/30 (16.7%)	0.094
Distant metastasis	4/15 (26.7%)	6/30 (22.2%)	0.612

독 성

혈액학적 독성으로 빈혈, 호중구 감소, 혈소판 감소를 조사하였으며, 빈혈은 동시방사선화학요법 군과 항암화학요법 군 모두 6.7 % 로 확인되었고, 호중구 감소는 두 군에서 확인되지 않았고, 혈소판 감소는 동시방사선화학요법 군에서는 확인되지 않았고, 항암화학요법 군에서만

3.4% 로 확인되었다. 비 혈액학적 독성으로 오심/구토, 구내염, 설사, 방사선 직장염 그리고, 열을 조사하였으며, 오심/구토는 동시방사선헬학요법 군과 항암화학요법 군에서 각각 2등급과 3등급의 독성을 6.7%와 3.4% 보였다. 구내염은 두 군 모두 확인되지 않았고, 설사는 동시방사선헬학요법 군에서 2등급 이상의 독성이 26.7% 확인되었고, 항암화학요법 군에서도 2 등급 이상이 13.3% 확인되었다. 방사선 직장염은 항암화학요법 군에서는 확인되지 않았고, 동시방사선헬학요법 군에서만 2등급 이상이 26.7% 에서 확인되었다. 발열은 두군에서 모두 6.7% 에서 2등급의 독성을 보였다. 이상의 결과를 볼 때 동시방사선헬학요법 군에서 방사선 직장염이 26.7% 로 나타난 것을 제외하고는 두 군간의 독성의 차이는 유의하지 않았다 (Table 4.).

Table 4. Toxicities

	CCRT(%)	Chemotherapy(%)
Anemia		
Grade 2 (8.0 - 10.0)	1 (6.7%)	2 (6.7%)
Grade 3 (6.5 - 7.9)	0	0
Grade 4 (< 6.5)	0	0
Neutropenia (x 10 ³ cells/mm ³)		
Grade 2 (1.0 - 1.4)	0	0
Grade 3 (0.5 -0.9)	0	0
Grade 4 (< 0.5)	0	0
Thrombocytopenia (x 10 ³ cells/mm ³)		
Grade 2 (50.0 - 74.9)	0	0
Grade 3 (25.0 - 49.9)	0	1 (3.4%)
Grade 4 (< 25.0)	0	0
Nausea/vomiting		
Grade 2 (Intake decrease)	1 (6.7%)	0
Grade 3 (6-10 episodes in 24hrs)	0	1 (3.4%)
Grade 4 (> 10 episodes in 24hrs and TPN)	0	0
Stomatitis		
Grade 2 (painful erythema)	0	0
Grade 3 (painful erythema and cannot eat)	0	0
Grade 4 (requires TPN)	0	0
Diarrhea (stools/day)		
Grade 2 (4-6 stools/days)	3 (20.0%)	4 (13.3%)
Grade 3 (7-9 stools/days)	1 (6.7%)	0
Grade 4 (>10 stools/days and bloody diarrhea)	0	0
Radiation proctitis		
Grade 2 (diarrhea and intermittent bleeding)	3 (20.0%)	0
Grade 3 (bleeding requiring surgery)	1 (6.7%)	0
Grade 4 (necrosis, perforation)	0	0
Fever		
Grade 2 (38.1 - 40.0 °C)	1 (6.7%)	2 (6.7%)
Grade 3 (> 40.0 °C for less than 24hrs)	0	0
Grade 4 (> 40.0 °C for more than 24hrs)	0	0

고 찰

수술 가능한 직장암에서 병기 2기와 3기인 경우 재발의 위험이 있기 때문에 수술 방법에 대한 연구와 함께 수술 후 보조요법의 필요성에 대한 연구가 많이 있었다. 그러나, 현재까지 많은 연구를 통해 확인된 결론은 수술 후 보조요법을 시행하는 것이 수술만 시행한 것보다 생존율의 향상이 있었다는 것과 수술 후 보조요법으로 항암화학요법, 방사선요법, 그리고, 동시방사선헬학요법 중 최선의 치료법으로 인정되고 있는 것이 아직까지는 없다는 것이다. 하지만, 동시방사선헬학요법이 항암화학요법보다 생존율의 향상에는 이득이 없는 것으로 확인되었으나, 국소재발을 줄이는 것으로 확인되어 현재까지는 수술 후 보조요법으로 동시방사선헬학요법이 권장되고 있다.⁴⁾

직장암에서 수술적 방법의 발달은 수술 후 재발의 위험을 감소시키기 위한 노력으로 시도되었고, 수술 방법으로는 저위전방절제술, 복회음절제술 등이 있으나, 현재 가장 표준적 수술 방법으로 받아들여지고 있는 것이 전직장간막절제술이며, 이런 수술적 방법으로 국소재발율의 감소와 생존율의 향상을 확인하였다.^{2),3)}

한편, 대장직장암에서 가장 효과적인 항암제로 알려진 Fluorouracil 은 대장직장암에서 생존율의 향상이 확인되어 널리 사용되었으며, 이후 Fluorouracil 과 Leucovorin 의 병합요법이 Fluorouracil 단독 요법보다 치료 반응을 더욱 향상시킨다는 것이 확인되어 Fluorouracil 과 Leucovorin 의 병합요법이 대장직장암에서 효과적인 치료로 인정되었다.^{5),6)}

이후 대장직장암에서 수술 후 보조요법으로 항암화학요법에 대한 연구가 이루어졌는데, O'Connell 등⁷⁾의 보고에서 병기 2기와 3기 대장암을 가진 환자들을 대상으로 수술 후 보조요법으로 Fluorouracil 과 Leucovorin 을 이용한 항암화학요법을 시행한 군과 수술만 시행한 군을 비교한 연구에서 항암화학요법을 시행한 군에서 재발을 지연시켰고, 생존율의 향상도 보였다.

이로써, 여러 연구기관에서 수술 가능한 대장직장암에서 수술 후 보조요법으로 항암화학요법을 시행하게 되었다. 이후 항암제 fluorouracil 제제의 주입방법에 따라 종양 반응률과 생존율의 차이를 여러 기관에서 비교연구하였는데, 일시 주사(bolus injection)로 주입한 경우보다 24시간 연속해서 주입(continuous infusion) 한 경우에서 반응률과 생존율이 향상되었다고 보고하였다.⁸⁻¹⁰⁾

한편, 수술 가능한 직장암에서 수술 후 보조요법으로

방사선 치료에 대한 연구들이 있었는데, Colorectal Cancer Collaborative Group에서는 직장암에서 수술만 시행한 군과 수술 후 보조요법으로 방사선 치료를 시행한 군을 비교하였는데, 생존율의 향상은 통계적으로 유의한 결과를 보여주지 못하였으나, 국소 재발에서 방사선 치료한 군에서 유의한 재발의 감소를 보여 주었다.¹¹⁾

이후 수술 후 보조요법의 발달과 함께 Wolmark 등은 직장암 환자에서 병기 2기, 3기 환자들 694명을 대상으로 1987년부터 1992년까지 수술 후 보조요법으로 항암화학요법 단독만 사용한 군과 항암화학요법과 방사선요법을 동시에 사용한 군을 비교하는 연구에서 항암화학요법과 방사선요법의 병합요법이 항암화학요법 단독 군보다 무병생존율과 전체생존율에서 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보여주지 못하였으나, 국소부위 재발의 빈도는 유의한 감소를 보여주었다.^{12),13)} 본 연구 결과에서도 이 연구의 결과와 유사한 결과를 보여주었다.

그 외에도 직장암에서 수술 이후에 보조요법으로 방사선요법과 동시방사선화학요법을 사용한 경우에서 치료 후 결과에 대한 비교연구들이 많이 있었으며, 그 결과들에서도 전체생존율과 무병생존율 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 못했고, 국소전이와 원격전이의 빈도에서도 두 군간의 차이를 보여주지 못했다. 한편, 동시방사선화학요법을 사용한 군에서 독성의 빈도는 더 많이 나타났다.¹⁴⁻¹⁶⁾

또한, Tepper 등¹⁷⁾은 직장암 환자에서 수술후 보조요법으로 동시방사선화학요법을 사용한 환자들에서 병기에 따라 치료 후 전체생존율과 무병생존율을 비교해 보았는데, 저위험 군은 T 병기 1, 2이면서 N 병기 양성인 경우와 T 병기 3이면서 N 병기 0인 경우로 하였고, 고위험 군은 T 병기 3, 4이면서 N 병기 양성인 경우로 정의하였다. 연구결과에서 고위험 군의 경우에서 국소재발과 원격전이 모두 발생 빈도가 높게 나타났고, 전체생존율도 고위험 군에서 낮게 나타났다. 그리고, 여성보다 남성의 전체생존율이 낮은 것으로 확인되었다.

Gunderson 등도 환자들의 병기에 따라 치료 후 생존율의 차이를 비교하였는데, 이들은 T, N 병기에 따라 저위험 군, 중간위험 군, 중등도 고위험 군, 그리고, 고위험 군으로 분류하였다. 각각의 수술 후 보조요법의 방법에 따라 무병생존율과 전체생존율을 비교하였는데, 고위험 군일수록 생존율이 낮은 경향을 보였다.¹⁸⁾

우리나라에서도 병기 2기와 3기 직장암에서 수술 후 보조요법으로 동시방사선화학요법을 사용한 경우에서

Lee 등은 총 8주기의 항암화학요법을 시행하는 중 방사선요법을 초기에 시행하는 군과 항암화학요법 시행 후 3, 4 주기 항암화학요법시 방사선 요법을 시행하는 군을 비교하였는데, 초기에 방사선 요법을 시행하는 것이 무병생존율의 향상이 있음을 보고하였다.¹⁹⁾

저자들은 단위 병원에서 수술 가능한 직장암 환자들을 대상으로 수술 후 보조요법으로 항암화학요법과 동시방사선화학요법의 비교연구에서 두 군간의 무병생존율과 전체생존율의 차이는 없었으나, (각각 p-value 0.997, p-value 0.880) 국소재발율의 비교에서 통계적으로 유의하지는 않았지만, 동시방사선화학요법 군에서 항암화학요법 군보다 낮은 국소재발을 보여주었다. (0% vs 16.7%, p-value 0.094) 그리고, 독성의 비교에서는 동시방사선화학요법 군에서 항암화학요법 군보다 방사선 직장암의 빈도가 높은 것 외에는 두 군간의 차이는 없었다.

그러나, 본 연구의 결과에서 대상 환자수가 적었다는 것과 후향적 연구였다는 점에서 두 군간의 비교에 있어 제한점이 있었고, 독성에 대한 보고도 후향적 연구인 한계 때문에 정확한 기록이 부족한 상태였으며, 두 군간의 독성 비교에 한계가 있었다.

결론적으로, 현재까지 많은 연구기관에서 수술 가능한 병기 2기와 3기 직장암에서 수술 후 보조요법으로 항암화학요법, 방사선 요법, 그리고, 동시방사선화학요법 등을 사용하여 치료 후 생존율과 국소재발을 포함한 재발율에 대해서 연구하였지만, 연구결과와 생존율에 차이가 없음을 확인하였고, 방사선 치료는 생존율의 향상은 없지만, 국소재발을 감소시키는 데 효과가 있는 것으로 확인되었다. 고신대학교 복음병원이라는 단위기관에서의 수술 가능한 직장암 환자에서 수술 후 보조요법으로 항암화학요법 단독만 시행한 경우와 동시방사선화학요법을 시행한 경우의 비교에서도 동일한 결과를 확인할 수 있었고, 특히 국소재발에 있어 통계적 유의성은 없었지만, 재발의 빈도가 낮은 경향을 보임을 확인할 수 있었다. 이상의 결과로 병기 2기와 3기 환자에서 수술 후 최선의 보조요법을 결정하기는 어려우며, 추후 좀 더 통계적으로 의미 있고, 정확한 결론을 확인하기 위해서는 더 많은 대상 환자들을 대상으로 전향적 연구가 필요하리라 생각되고, 대상 환자들의 임상적 위험인자를 고려한 치료 방법의 선택을 위해서 T, N 병기, 수술 방법, 조직학적 결과 그리고, 환자의 활동 지수등을 고려한 재발 및 생존율의 비교연구 및 분석이 필요하리라 생각된다.

결 론

고신대학교 복음병원에서 병기 2기와 3기 직장암으로 진단된 환자들을 대상으로 수술 후 보조요법으로 항암화학요법과 동시방사선화학요법을 시행한 후 두 군간의 생존율과 재발율, 그리고, 독성을 비교하기 위해 후향적 연구를 시행하였다. 무병생존율과 전체생존율에 있어서 두 군간의 차이는 없었고, 국소재발은 항암화학요법만 시행한 경우보다 동시방사선화학요법을 시행한 경우에서 국소재발의 위험이 낮게 나타나는 경향을 보인다는 것을 확인하였다. 치료 후 독성은 동시방사선화학요법을 시행한 경우에서만 방사선 직장염이 발생한 것을 제외하고는 두 군간의 차이는 없었다.

추후 더 정확한 연구결과를 확인하기 위해 좀 더 많은 환자를 대상으로 전향적 연구가 필요하다.

참고문헌

- 1) Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ: Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 55:10-30, 2005
- 2) Arbmman G, Nilsson E, Hallbook O, Sjudahl R: Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Sur* 83: 375-379, 1996
- 3) Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ: Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 57: 168-185, 2007
- 4) Glynne-Jones R, Debus J: Improving chemoradiotherapy in rectal cancer. *Oncologist* 4: 29-34, 2001
- 5) Kemeny N: Role of chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma. *Semin Surg Oncol* 3: 190-214, 1987
- 6) Erlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T: A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 6: 469-75, 1988
- 7) O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15: 246-250, 1997
- 8) Pascal P, Philippe R, Marc B, Jean-Pierre P, Louise R, Richard H, Benny Z, Brian W, Joseph P, Cynthia L, John M, Jacqueline B, Jacob L, John F, George B, Rut I, Agnes L, Eric L: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 16: 301-308, 1998
- 9) Aranda E, Diaz-Rubio E, Cervantes A, Anton-Torres A, Carrato A, Massuti T, Tabernero JM, Sastre J, Tres A, Aparicio J, Lopez-Vega JM, Barneto I, Garcia-Conde J: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48-hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) study. *Ann Oncol* 9: 727-731, 1998
- 10) Hansen RM, Ryan L, Anderson T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A 3rd, Haller DG, Tormey DC: Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 88: 668-674, 1996
- 11) R Gray, R Hills, R Stowe, M Clarke, R Peto, M Buyse, P Piedbois, B Glimelius, D Kerr, S Kodaira, U Metzger, H Nakazato, J Northover, H Rockette, S Wieand, and N Wolmark, Pittsburgh: Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 358: 1291-1304, 2001
- 12) Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, Wexler M, Prager D, Cruz AB Jr, Gordon PH, Petrelli NJ, Deutsch M, Mamounas E, Wickerham DL, Fisher ER, Rockette H, Fisher B: 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* 92: 388-396, 2000
- 13) Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H, Gordon P, Feldman M, Cruz A, Legault-Poisson S, Wexler M, Lawrence W, Robidoux A, Other NSABP Investigators: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 80: 21-29, 1988
- 14) Cafiero F, Gipponi M, Lionetto R: P.A.R Cooperative Study Group. Randomised clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. sequential postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with stage II-III resectable rectal cancer: a final report. *J Surg Oncol* 83: 140-146, 2003
- 15) Fountzilas G, Zisiadis A, Dafni U, Konstantaras C, Hatzitheoharis G, Liaros A, Athanassiou E, Dombros N, Dervenis C, Basdanis G, Gamvros O, Souparis A, Briassoulis E, Samantas E, Kappas A, Kosmidis P, Skarlos D, Pavlidis N: Postoperative radiation and concomitant bolus fluorouracil with or without additional chemotherapy with fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with high-risk rectal cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 10: 671-676, 1999
- 16) Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, Bertoglio S, Lionetto R: Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with TNM stage II-III resectable rectal cancer. *J Surg Oncol* 75: 80-88, 2000
- 17) Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB 3rd, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA, Mayer RJ: Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 20: 1744-1750, 2002

- 18) Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, Allmer C, Colangelo L, Smalley SR, Haller DG, Martenson JA, Mayer RJ, Rich TA, Ajani JA, MacDonald JS, Willett CG, Goldberg RM: Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 22: 1785-1796, 2004
- 19) Lee JH, Lee JH, Ahn JH, Bahng H, Kim TW, Kang YK, Lee KH, Kim JC, Yu CS, Kim JH, Ahn SD, Kim WK, Kim SH, Lee JS: Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. *J Clin Oncol* 20: 1751-1758, 2002