



대장직장암의 방사선치료

Radiation Therapy for Colorectal Cancer

박 희 철 · 최 두 호* | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학과 | Hee Chul Park, MD · Doo Ho Choi, MD
Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Doo Ho Choi

E-mail: dohochoi@skku.edu

Received May 27, 2010 Accepted June 10, 2010

Abstract

Treatment for high-risk colorectal cancer has evolved from surgical resection alone to the selective use of multimodalities such as chemotherapy and radiation therapy (RT). Postoperative RT can eradicate microscopic disease after surgical resection and preoperative RT leads to decreased tumor burden before the commencement of operation. The role of RT in the management of colon cancer is not confirmatory as of now. While there is some suspicion, no critical evidence can be found. However, some retrospective data support the role of RT to improve the prognosis in patients with colon cancer. Postoperative RT combined with chemotherapy can reduce the locoregional recurrences and exert a critical influence on patients' quality of life. Preoperative RT alone or the combination with chemotherapy down-stages the tumor to decrease the operative morbidity, and promotes the sphincter preservation. Preoperative RT improves local control. In addition, down-staging after neoadjuvant treatment merits attention as prognosticator. Patients who have had better tumor response also had superior survival profile. Treatment approach to locally advanced rectal cancer is changing from postoperative adjuvant one to aggressive application of preoperative modality. Future research efforts will focus the optimal treatment strategies to fortify the complete or near complete response rates. The recent advances in RT technology are also being examined to see whether the tumor response can be enhanced while decreasing toxicity so that more intensive chemotherapy regimens can be combined with RT. This review will trace the evolution of multimodality approach to locally advanced colorectal cancer.

Keywords: Colon cancer; Rectal cancer; Radiation therapy

핵심용어: 대장암; 직장암; 방사선치료

서론

대장직장암의 치료는 수술적 절제만 하는 것에서부터 고위험군 환자에게 항암화학요법과 방사선치료를 포

함하는 다방면 요법을 선택적으로 활용하는 방향으로 변화되어 왔다. 기본적으로 방사선치료는 수술 후에 적용하여 국소재발을 줄일 수 있고 수술 전에 적용하여 종양을 감소시켜 수술적 절제에 도움이 되고 국소제어를 향상시킬 수

있다. 항암화학요법을 방사선치료와 동시 병용하는 경우 방사선치료의 효과를 증진시킨다. 현재까지의 연구 결과를 종합할 때 대장암 수술 후 방사선치료의 역할은 확정적이지 않다. 방사선치료의 역할에 대한 심증은 있으나 확증은 아직 없는 상태라고 생각된다. 그러나 일부 고위험군 환자에서 예후를 개선하는데 방사선치료의 역할을 기대해 볼 수 있다.

직장암의 경우 대장암에 비하여 방사선치료의 역할에 대한 많은 연구가 이루어져 있다. 국소 진행된 직장암의 수술 후 방사선치료는 항암화학요법과 병용하여 환자의 삶의 질에 큰 영향을 미칠 수 있는 국소 재발을 감소시킨다. 국소 진행된 직장암의 수술 전 방사선치료는 단독 혹은 항암화학요법과 병용하여 병기를 감소시키고 항문 기능의 보존과 국소 제어를 향상시킨다. 이에 덧붙여 수술 전 방사선치료 후 병기 감소의 정도는 환자의 예후를 예측할 수 있는 예후 인자로서의 중요성 측면에서도 주목을 받고 있다. 수술 전 치료에 종양의 반응이 좋았던 환자는 좀 더 나은 생존율을 나타낸다.

직장암의 다방면 요법은 수술 후 보조요법으로부터 수술 전 항암화학방사선치료를 적극적으로 활용하는 방향으로 변화하고 있다. 향후 수술 전 치료의 효과를 극대화하여 완전 관해 혹은 완전 관해에 가까운 좋은 치료 반응의 확률을 높이는 항암화학방사선치료의 최적 치료 방법에 관한 연구가 적극적으로 이루어지리라 판단된다. 최근 눈부신 발전을 보이고 있는 최신 방사선치료 기법들을 직장암의 치료에 적용하여 더 나은 국소적 치료 효과를 보이는지, 방사선치료의 독성 감소로 좀 더 강력한 항암화학요법을 병용할 여지가 있는지 연구될 필요가 있다.

본 특집에서는 대장직장암의 치료에서 방사선치료가 차지하는 역할, 방사선치료의 적용 방법의 변화 및 발전을 고찰하고 향후 영상유도방사선치료, 고정밀 특수 방사선치료의 적용 등 방사선치료의 발전방향과 이러한 발전이 항암화학요법 병용 등 다방면 요법에 있어 미치는 영향과 의미에 대하여 논하고자 한다.

대장암의 방사선치료

대장과 직장은 연속적인 위치의 장기임에도 치료가 매우

상이하다. 두 장기의 암이 모두 수술적 절제를 필요로 하지만 직장암의 경우 항암화학방사선치료의 병용이 표준치료로 여겨지는데 반해 대장암의 경우 방사선치료를 시행하는 경우는 거의 없다[1]. 대장암의 경우 해부학적으로 골반 내 종양인 직장암보다 완전 절제될 가능성이 높아 잔류 암세포의 가능성이 낮으므로 수술 후 국소 보조 치료인 방사선치료의 역할이 크지 않고 임상 연구 결과들에서도 방사선치료에 의한 국소 재발의 억제와 생존율의 향상이 뚜렷하게 나타나지 않았기 때문이다.

대장암도 완전 절제가 어렵거나 잔류 암세포의 가능성이 높은 고위험군의 경우 수술 후 방사선치료로 국소 재발을 억제하고 예후를 개선하는 것이 가능하다는 가정이 가능하다. Massachusetts 종합병원(MGH)에서는 국소 재발의 고위험군으로 MAC (modified Astler-Coller) 병기 B3, C3, 고정된 대장부위에서 발생한 C2, 절제연이 충분하지 못했던 B2 환자들을 대상으로 수술 후 방사선치료를 시행하여 B3, C3 환자의 경우 국소 재발이 감소되었고 국소 제어율이 25% 내외, 무병 생존율이 15% 정도 향상됨을 발표하였다[2].

유일한 3상 임상 연구였던 Intergroup 0130 연구에서는 수술 후 방사선치료의 시행이 예후에 별다른 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다[3]. 이 연구는 후복막에 고정된 부위의 대장암의 수술 후 병기 T3N1, T3N2인 환자 189명을 대상으로 수술 후 5-FU와 levamisole 항암화학요법에 방사선치료 추가 여부의 치료 결과를 비교 분석한 것으로 5년 무병생존률이 두 군에서 모두 51%로 동일하였고 방사선치료를 추가한 군에서 3도 이상의 치료 독성이 더 높았다. 그러나, 이 연구의 결과는 조심스럽게 해석될 필요가 있다. 애초 700명 목표로 진행된 연구가 222명 등록 후 중단되었고 이 중 187명만 분석되었으므로, 연구에 부적합한 환자가 많이 제외되었고 통계적인 차이의 의미 있는 해석이 어렵다는 점이 고려되어야 한다.

이 외에 방사선량을 높이면 방향, 예방적 간 조사, 전복부 방사선치료로 조사영역을 확대하는 연구 등이 제한적인 효과를 보여주었으나 대규모 3상 임상연구에서 확인된 바는 없다[1, 4~6]. 현재까지의 연구 결과를 종합할 때 대장암 수술 후 방사선치료의 역할은 확정적이지 않다. 일부 방사선

치료의 역할에 대한 심증은 있으나 확증은 아직 없는 상태라고 생각된다. 그러나 향후 수술 후 방사선치료 추가의 효과를 보기 위한 대규모 임상연구가 이루어질 전망은 없다고 판단된다.

현재 복미의 진료 관행은 절제연 양성 혹은 잔류 종양, 일부 완전 절제된 T4 병기 환자에서 수술 후 방사선치료가 제한적으로 적용되고 있는데 국내에서도 이런 고위험군 환자를 대상으로 수술 후 국소 방사선치료를 추가할 것인지 여부는 대장암에 대한 경험이 풍부한 팀에서 다방면 요법을 전담하는 의사들의 토의와 합의를 토대로 선택되어야 할 문제로 남아있다.

직장암의 수술 후 방사선치료

직장간막전절제술(total mesorectal excision)이 보편적으로 시행되기 전에는 국소 진행된 직장암의 수술 후 국소 재발이 50% 정도에 이르렀다[7, 8]. 이런 재발 양상은 수술 후 치료 성적을 향상시키기 위한 치료 방법 연구로 이어지는데 최초의 결과는 Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 7175 연구에서 찾아볼 수 있다[9]. 이 연구에서는 수술 후 항암화학방사선치료를 병용한 환자군에서 국소재어율과 생존율이 향상되는 것으로 나타났다. 이후 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 79-47-51 연구에서 수술 후 방사선치료만 시행한 환자와 방사선치료에 5-FU와 semustine을 병용한 환자들을 비교하여 7년 이상 추적 관찰 후 병용군에서 국소재발 34%, 사망률 36%가 감소된 결과를 보여주었다[10].

이 두 연구 결과를 토대로 미국의 National Cancer Institute (NCI)는 국소 진행된 고위험군 직장암의 치료에서 수술 후 항암화학방사선치료를 표준 치료 방법으로 선언한다[11]. NCCTG의 추가 연구에서 방사선치료와 병용하는 경우 semustine은 추가 효과가 없으며 5-FU의 지속정맥주입(continuous infusion) 방법이 정맥내대량주입(intravenous bolus) 방법에 비하여 더 효과적인 것으로 확인되었다[12]. 또한 Intergroup trial 0114에서는 방사선치료와 병용하지 않는 주기의 항암화학요법은 지속정맥주입과 정맥내대량주입

방법이 차이가 없음을 확인하였다[13]. 따라서 표준 치료 방법으로 6주기의 항암화학요법 중 방사선치료를 병용하는 3, 4주기에만 지속정맥주입으로 5-FU를 투여하고 나머지 주기에는 정맥내대량주입으로 5-FU를 투여하는 것을 표준 치료로 선정하였다. 이 때 적정 방사선치료 조사선량은 1.8 Gy의 통상적 분할조사선량으로 45~50.4Gy가 추천된다.

수술 후 추가치료에서 방사선치료를 항암화학요법에 추가하는 적정 시기에 관한 국내 연구가 발표된 바 있다. 이 연구에서는 1주기 또는 3주기부터 동시항암화학방사선치료를 시행한 결과를 비교 분석하였는데 초기에 방사선치료를 추가한 군에서 무병생존율이 높은 결과를 보여 방사선치료가 1주기의 항암화학요법과 함께 초기에 시작되어야 함을 시사하였다[14]. 그러나 이 연구는 중앙추적기간 38개월의 조기 결과 보고로 결과 해석에 제한점이 있고 이 연구에 대한 추가 관찰 후 중앙추적기간 40개월에 발표된 결과는 두 군간에 차이가 없는 것으로 나타났다[15].

수술 후 추가 치료가 수술 단독 치료에 비하여 치료 성적의 향상을 보이면서 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)는 방사선치료 추가가 실질적인 이득이 있는지 보고자 하였다. NSABP R-01과 NSABP R-02 연구를 통하여 방사선치료는 무병생존율이나 생존율의 향상이 없이 국소재발만을 감소시킨다고 확인하였다[16, 17]. 두 연구 결과의 강조할 점은 비록 방사선치료를 항암화학요법에 추가하는 것이 생존율을 향상시키지는 못하지만 골반 내 재발의 심각성과 환자의 삶의 질 저하를 일으킬 수 있는 국소재발을 감소시킬 수 있다는 점이다.

수술 후 방사선치료는 수술 전 병기 결정의 최근 발전에도 불구하고 특히 복미 지역을 중심으로 보편적인 치료 방법으로 남아 있다. 수술 후 보조 치료의 주된 장점은 수술 후 병리 결과에 따라 보조 치료를 필요로 하는 대상 환자를 선정할 수 있다는 점이다. 일부 연구에서 T3N0, T1-2N1 병기의 환자의 경우 수술 후 보조요법의 추가 이득이 없고 비교적 좋은 예후를 보이므로 수술 후 방사선치료를 생략하는 것에 대한 조심스러운 제안을 하고 있다[18, 19]. 좋은 예후 인자를 가진 이들 환자에서 만족할만한 수준의 국소 재여가 가능하다면 수술 후 방사선치료를 추가하여 얻을 수 있는

4~5% 수준의 국소 제어 향상은 특히 가입 연령의 여성 등에 있어서는 수술 후 방사선치료에 따르는 치료 독성에 비하여 중요하지 않을 수도 있겠다.

수술 후 방사선치료는 방사선 조사영역에 소장 등 정상조직이 많이 포함되어 비교적 치료 독성이 높은 수준으로 나타난다. GITSG와 NCCTG의 연구에 따르면 3도 이상의 치료연관 독성이 25~50%에서 나타났다^{9, 10}. 더욱이 이들 연구에서 6주기의 항암화학요법을 모두 마치는 비율은 50~65%에 불과했다. 또한 수술 부위에 남아 있는 잔류 암세포가 치료에 저항성이 더 높은 저산소 환경에 있으며 복막염을 받은 환자의 경우 조사영역에 회음부 전체가 포함되는 점 등의 단점이 있다. 이런 단점들에 비하여 상대적으로 수술 전 방사선치료의 장점이 주목을 받고 있다.

직장암의 수술 전 방사선치료

수술 전 방사선치료는 수술 후 추가 치료 접근에 비하여 많은 장점을 가진다. 수술 후 저산소 환경에 비하여 좀 더 혈관 분포가 좋은 상태에서 치료를 할 수 있으므로 좀 더 좋은 방사선생물학적 환경에서 치료가 이루어질 수 있다. 종양이 있는 상태에서 치료하므로 방사선치료 조사 영역을 좀 더 명확하게 결정할 수 있다. 소장의 운동이 좀 더 정상적이고 방광을 채운 상태에서 치료하거나 소장전위장치(small bowel displacement device) 등 적절한 보조기구를 사용하면 소장 부위에 조사되는 방사선량을 감소시킬 수 있어 치료로 인한 부작용을 줄일 수 있다. 방사선을 받은 부위의 직장이 수술로 제거되고 방사선을 받지 않은 정상적인 부분의 대장 조직으로 대체되므로 수술 후 기능적인 측면에서 장점이 있을 수 있다. 또한 수술 전 치료로 병기 감소가 되는 경우 수술적 절제의 정도 및 범위가 줄어들 수 있고 항문 기능을 보존할 수 있는 확률이 높아질 수 있다. 이 외에도 수술 후 추가치료에 비하여 수술 전 방사선치료 시 새로운 치료제를 병용하는데 치료 독성 측면에서 장점이 있다.

수술 전 방사선치료의 단점은 수술 후 수술 전 병기에 비하여 낮은 병기로 확인될 가능성이 있는 모든 환자를 대상으로 치료가 이루어지므로 일부 환자에게 과도한 치료가 이

루어질 가능성이 있다는 점이다. 또한 수술 전 병기 결정 시 확인되지 않은 원격 전이에 대하여 치료가 미루어질 가능성이 있다는 점 또한 지적된다. 수술 전 방사선치료 접근에 적절한 환자를 선택하기 위하여 수술 전 병기 결정을 위한 여러 검사가 최대한 정확하게 이루어질 필요성이 대두된다.

수술 전 방사선치료에는 크게 두 가지의 접근방식이 소개되고 있다²⁰. 주로 유럽을 중심으로 널리 적용되고 있는 방법은 단기간 저분할 방사선치료(short course hypofractionated radiotherapy) 방법이다^{21, 22}. 일주일간 25 Gy를 5회에 나누어 방사선치료 단독으로 치료한 후 1주 이내에 즉시 수술을 시행한다. 치료에 대한 순응도가 높고 통상적인 분할조사선량으로 1개월 이상 치료하는 방법에 비하여 치료 비용이 감소되는 장점이 있다. 수술 후 평가하면 수술 전 병기에 비하여 병기 감소가 되는 경우는 매우 드물지만 대략 66% 정도 국소 재발이 감소되는 결과가 기대된다. 복미를 중심으로 표준 치료로 자리잡고 있는 방법은 50.4 Gy를 28회에 나누어 동시항암화학요법과 함께 치료한 후 6~8주 후에 수술을 시행하는 방법이다. 수술 시기를 지연시켜 환자의 전신상태가 회복된 후 수술을 하므로 수술에 대한 순응도가 적절하게 유지되고 종양의 반응으로 병기 감소 및 수술 정도를 최적화할 수 있는 장점이 있다. 80% 이상의 국소 재발 감소가 기대되며 일부 연구자는 단기간 저분할 방사선치료에 비하여 항문 기능의 유지 측면에도 장점이 있다고 보고한 바 있다²³.

1. 수술 전 방사선치료: 단기간 저분할 방사선치료

Swedish Rectal Cancer Trial은 수술 전에 시행하는 단기간 저분할 방사선치료가 수술 단독 치료에 비하여 생존율을 향상시킨다고 보고하였다²¹. 이 연구는 1,168명의 환자를 등록하여 수술 단독 혹은 일주일간 25 Gy를 5회에 나누어 저분할 방사선치료를 시행한 후 즉시 수술하는 양군으로 무작위 배정하여 비교 분석하였다. 방사선치료는 요추 4/5 경계 부위에서 항문까지 포함하는 범위로 치료하였다. 치료 결과, 5년 국소 재발이 현저히 감소되었고(11% vs 27%, $p < 0.001$), 5년 생존율도 현저히 높아진 결과를 보였다(58% vs 48%, $p = 0.004$). 그러나 이 연구는 직장간막전

절제술이 보편화되기 이전에 연구가 이루어져 수술 단독으로 치료한 환자의 치료 성적이 일부 Dukes A 병기 환자가 포함되어 있음에도 불구하고 매우 불량한 결과를 보이고 있다.

직장간막전절제술을 시행하는 경우에도 수술 전에 시행하는 단기간 저분할 방사선치료가 치료 결과를 향상시키는 지 알아보기 위하여 Dutch TME trial이 시행되고 2001년 결과가 발표되었다[22]. 총 1,861명의 환자가 수술 단독과 수술 전 단기간 저분할 방사선치료를 시행한 군에 무작위 배정되었고 연구 결과 직장간막전절제술을 시행한 경우에도 수술 단독으로 치료한 경우 더 높은 국소 재발을 나타냈다(2.4% vs 8.2%). 병기별로 TNM병기 2기에서 국소 재발이 5.7%에서 1%로 낮아졌고($p=0.01$), 3기에서는 15%에서 4.3%로 낮아졌다($p<0.001$). 2007년 발표된 갱신되어 발표된 결과에선 2기의 경우 국소 재발의 차이가 없어졌고 3기의 경우 21%에서 11%로 국소 재발률이 낮아지는 결과를 보였다[24].

위의 두 연구에서 수술은 방사선치료 종료 후 1주 후에 이루어졌다. Lyon R90-01 연구에서는 수술 전 단기 저분할 방사선치료와 수술 시기의 간격이 어떤 영향을 미치는지 알아보려고 하였다. 이 연구에서 210명의 환자가 방사선치료 종료 후 2주 이내에 수술을 시행하는 군과 6~8주에 수술을 시행하는 군으로 무작위 배정되었다. 이 때 방사선치료는 위의 두 연구와는 달리 39 Gy를 13회에 나누어 치료하였다. 연구 결과 수술까지의 간격이 길었던 경우 병기 감소(26% vs 10.3%, $p=0.005$)와 종양이 부분 관해 이상의 반응을 보이는 확률(71.7% vs 53.1%, $p=0.007$)이 높았다. 치료의 독성, 국소 재발, 항문 조임근의 기능 보존 등은 양군 사이에 차이가 없었다.

단기간 저분할 방사선치료를 통상적인 분할조사 방법에 비하여 방사선생물학적으로 부작용의 확률이 높다[23]. 그러나 동일한 치료 목적을 달성함에 있어 의료 자원의 활용을 최적화하고자 이와 같은 시도가 특히 유럽을 중심으로 많이 이용되고 있다. 또한 단기간에 근본적인 치료가 모두 진행되므로 환자의 편의성 측면에서도 장점이 있다. 우리나라의 경우 복미의 치료 관행과 같이 통상적인 분할조사선량으로 동시항암화학방사선치료를 시행하는 경우가 대부분이다.

2. 수술 전 방사선치료: 통상적 항암화학방사선치료

유럽의 연구자들이 수술 전에 단기간 저분할 방사선치료 방식을 추구한 것과 달리 복미의 연구자들은 통상적 분할 조사를 이용한 항암화학방사선치료를 수술 전에 시도하고자 하였다. 1990년대부터 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)와 MD Anderson Cancer Center (MD-ACC)에서는 50.4 Gy의 방사선을 28회에 나누어 치료하고 동시에 항암화학요법을 병행하는 방법을 수술 전 치료로 시행하였다[25, 26]. 이러한 소규모 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 항문 조임근의 기능을 보존하는 측면에서 치료 성적의 향상을 주장하였다. 복회음절제술을 필요로 하는 T2 병기의 환자들에서도 이런 치료 접근으로 항문 기능 보존의 확률이 높아짐을 보여주었다[27].

German Rectal Cancer Study Group은 전통적인 수술 후 추가 치료에 비하여 수술 전에 시행하는 통상적 항암화학방사선치료의 효과가 우월함을 확인하는 연구를 시행하였다[28]. 이 CAO/ARO/AIO-94 연구는 823명의 환자를 무작위 배정한 연구로 수술 전에 50.4 Gy의 방사선치료를 28회에 나누어 치료하는 동안 2회의 지속정맥주입 5-FU 항암화학요법을 동시 병행한 군과 수술 후 동일한 동시항암화학요법에 5.4 Gy의 추가 방사선치료를 시행한 군을 비교 분석하였다. 5년 생존율(수술 전 치료군 76% vs 수술 후 치료군 74%, $p=0.80$)은 차이가 없었으나 5년 국소 재발률(수술 전 치료군 6% vs 수술 후 치료군 13%, $p=0.006$)은 현저한 차이가 있었다. 또한 수술 전 치료군은 치료와 연관된 급성 부작용(27% vs 40%, $p=0.001$)과 만성 부작용(14% vs 24%, $p=0.01$) 역시 의미 있게 감소된 결과를 나타냈다. 수술 전 치료군에서 완전 관해된 비율은 8%였다. 두 치료군 사이에 항문 보존 수술이 이루어진 비율은 차이가 없었으나 최초 외과 의사에 의하여 복회음 절제술이 필요할 것으로 판단된 환자만을 대상으로 평가하면 수술 전 치료군에서 39%의 환자가 항문 보존 수술을 할 수 있었고 수술 후 치료군에서는 19%의 환자만이 항문 보존 수술이 가능하여 p -value 0.004로 의미 있는 차이를 보였다. 다만 수술 후 치료군에서 항암화학요법과 방사선치료를 예정대로 종료한 환자 비율이 각각 50%와 54%로 수술 전 치료군의 89%,

92%와 비교해 볼 때 수술 후 치료군의 경우 상대적으로 수술에 추가되는 다방면 요법이 병용되기 어려웠던 측면이 치료 결과에 작용했을 가능성이 있다.

German trial은 고위험군 직장암 환자의 치료로써 다방면 요법이 수술 후 보조요법으로부터 수술 전 항암화학방사선치료를 적극적으로 활용하는 방향으로 변화하는데 결정적인 계기로 작용하고 있다. 국내의 경우에도 수술 후 보조요법보다 수술 전 동시항암화학방사선치료를 시행하는 경향이 점차 확대되고 있는 현실이다. 그러나 German trial에서 수술 후 치료군에서 18% 가량의 환자가 수술 후 병기 pT1-2로 밝혀져 수술 전 치료군에서 상당 비율의 환자가 과도한 치료를 받았을 가능성을 시사하고 있다. 이런 관점에서 보면 일부 T1-2N1 및 T3N0 병기의 모든 환자에서 과도한 치료를 받을 가능성이 있는 수술 전 항암화학방사선치료를 받아야 하는가에 대한 의문이 있을 수 있으나 MSKCC의 한 연구에 의하면 수술 전 T3N0 병기의 환자의 경우 수술 전 치료를 받은 경우에도 수술 후 약 22%환자에서 수술 전 발견되지 않은 직장간막내 림프절 전이가 발견되는 등 수술 전 병기 결정을 위한 검사의 부정확성 등을 고려할 때 잠재적인 과도한 치료의 가능성은 현 시점에서는 받아들이 수 밖에 없다고 판단된다[29].

3. 수술 전 치료로써 단기간 저분할 방사선치료와 통상적 동시항암화학방사선치료의 비교

수술 전 치료로써 단기간 저분할 방사선치료와 통상적 동시항암화학방사선치료를 적용한 치료 성적을 정확하게 비교하는 것은 불가능하다. 통상적 분할 방사선치료를 적용한 연구에서는 대개 병기 cT3-4 혹은 N+ 환자를 대상으로 연구가 진행된 반면 단기간 저분할 방사선치료를 적용한 연구는 병기 cT1-3의 보다 예후가 좋은 환자를 대상으로 한 경우가 대부분이기 때문이다. 이렇게 단기간 저분할 방사선치료를 적용한 연구에서 보다 좋은 예후의 환자가 대상으로 포함된 가장 큰 이유는 수술 전 방사선치료 접근에 적절한 환자를 선택하기 위하여 수술 전 병기 결정을 위하여 시행하는 여러 검사가 통상적으로 널리 이루어지기 전에 진행된 연구가 많기 때문으로 생각된다.

Polish trial은 312명의 환자를 대상으로 수술 전 병기 cT3-4환자를 대상으로 5 Gy를 5회 조사하는 단기간 저분할 방사선치료 후 수술을 시행한 환자군과 정맥내대량주입 5-FU를 통상적 분할방사선치료와 병용한 치료 후 수술을 시행한 환자군으로 무작위 배정 임상연구를 시행하였다[30]. 통상적 동시항암화학방사선치료를 시행한 환자에서 3도 이상의 급성 부작용이 더 많았다(18.2% vs 3.2%, $p(0.001)$). 항문 보존 수술의 비율, 무병 생존율, 국소 재발률 및 만성 부작용은 차이가 없었다. Berlin Cancer Society의 연구로 또 하나의 무작위 배정 임상 연구가 나올 예정이다[31]. 이 연구는 수술 전에 25 Gy를 5회에 나누어 조사하는 단기간 저분할 방사선치료와 지소정맥주입 5-FU를 통상적 분할 방사선치료와 동시 병용하는 치료를 비교할 예정인데 양 군 모두 수술 방법은 직장간막전절제술을 적용할 예정이다. 향후 이 연구의 결과가 나오면 어느 치료 접근이 더 나은 방법인지를 판단하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

현재까지는 통상적 분할 방사선치료 방법을 적용한 동시항암화학방사선치료가 수술 전 치료 방법의 표준 치료법으로 여겨지고 있다. 적어도 수술 후 보조 항암화학방사선치료와 동일한 생존율 수준을 보이는 것으로 판단되며 병기 감소를 통한 수술 범위의 감소, 국소 제어의 향상, 치료 순응도의 향상, 항문 조임근 기능의 보존 및 급만성 부작용의 상대적인 감소 등의 장점이 있다. 또한 수술 후 완전 관해의 확률을 높이기 위한 새로운 약제의 병용 측면에서도 치료의 순응도가 높으므로 유리한 위치에 있다고 판단된다.

4. 병기 감소가 예후에 미치는 영향

EORTC 22921 연구는 수술 전 항암화학방사선치료 후 수술한 환자에서 추가 항암화학요법으로 치료 성적이 더 좋아질 수 있는지 여부를 연구하였다[32]. 연구 결과 전체 환자를 대상으로는 추가 항암화학요법으로 치료 성적이 더 향상되지 않는 것으로 나타났으나 수술 후 병기 ypT0-2에 해당하는 수술 전 치료에 반응이 좋았던 환자들은 수술 후 추가 항암화학요법에도 좋은 반응을 보여 더 나은 치료 효과 및 무병 생존율과 생존율 수준을 보여주었다. 이처럼 병기 T3-4 혹은 N+ 환자 대상의 표준 치료방법으로 자리잡고 있

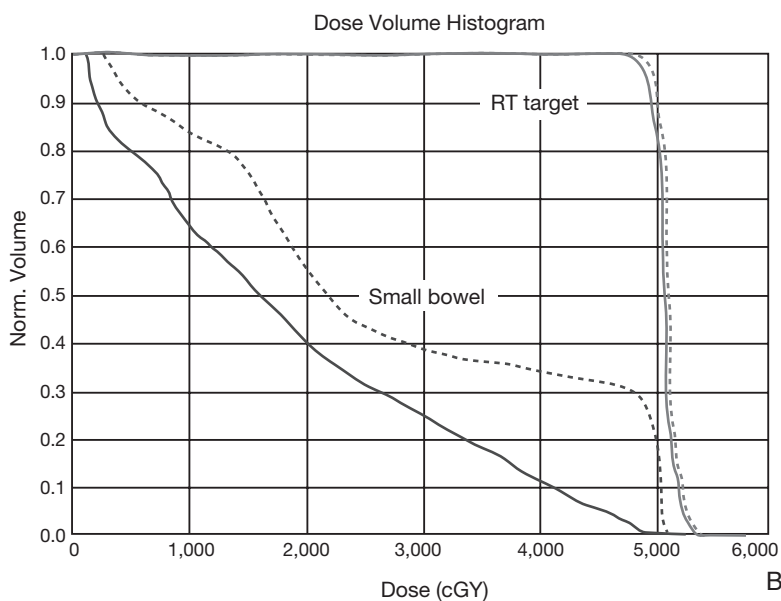
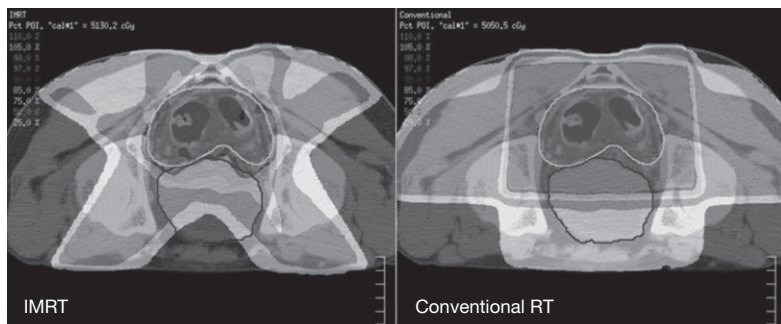


Figure 1. Radiotherapy (RT) planning comparison between intensity modulated radiation therapy (IMRT) and conventional RT. (A) Isodose distribution. IMRT covers the target more conformal than conventional RT. (B) Dose volume histogram. With the same coverage of RT target, small bowel is less irradiated with IMRT.

는 수술전 동시 항암화학방사선치료 후 병기 감소 여부는 점점 더 환자의 예후 측면에서 중요성을 더해가고 있다.

German Rectal Cancer Study Group은 CAO/ARO/AIO-94 연구의 추가 분석을 통해 무병 생존율에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량 분석을 시행하고 수술 후 T병기와 N병기가 유의하게 영향을 미치는 인자임을 보여주었다 [33]. 이 연구에서는 수술 후 종양에서 암세포가 살아있는 부위와 섬유화된 부위의 비율로 5단계의 종양감소비를

(tumor regression grading, TRG)을 매긴 후 예후에 미치는 영향을 단변량 분석을 통해 추가 확인하였고 5년 무병 생존율에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 또한 TRG는 수술 전 후 병기 및 완전 절제(R0 resection) 여부와 강하게 연관되어 있는 것으로 나타났다.

이 외에도 수술 전 치료 후 병리학적인 치료 반응의 중요성을 나타내는 임상 데이터는 많다. MSKCC에서 보고된 한 연구에 의하면 수술 후 완전 관해를 얻은 환자와 병기 감소가 없었던 환자를 비교할 때 5년 무재발 생존율이 각각 96%와 54%로 현저한 차이가 있었다 [34]. 국내의 연구에서도 국립암센터의 Kim 등이 수술 후 림프절 병기가 무병 생존율에 가장 강력한 예후인자임을 밝힌 연구 결과를 발표하였다[35, 36].

방사선치료 기법의 발전과 새로운 항암화학요법의 병용

직장암의 다방면 요법은 수술 후 보조 요법으로부터 수술 전 항암화학방사선 치료를 적극적으로 활용하는 방향으로 변화하고 있다. 수술 전 항암화학방사선치료 후 얻어지는 병기 감소가 예후에 큰 영향을 미치는 점 등을 고려할 때 치

료의 효과를 극대화하여 완전 관해 혹은 완전 관해에 가까운 좋은 치료 반응의 확률을 높이는 좀 더 강력한 수술 전 치료 조합을 찾고자 하는 연구의 중요성이 어느 때보다 중요해지고 있으며 향후 수술 전 항암화학방사선치료의 최적 치료 방법에 관한 연구가 적극적으로 이루어지리라 판단된다. 최근 눈부신 발전을 보이고 있는 최신 방사선치료 기법들을 직장암의 치료에 적용하여 더 나은 국소적 치료 효과를 보이는지, 방사선치료의 독성 감소로 좀 더 강력한 항암화학

요법을 병용할 여지가 있는지 연구될 필요가 있다.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)는 2상 임상 연구인 RTOG 0247 trial을 통하여 수술 전 방사선치료 시 capecitabine에 irinotecan 또는 oxaloplatin을 추가하여 항암화학요법을 강화한 병용 요법을 시도하였다. 이 임상 연구는 연구 진행 과정에서 예상치 못하게 높은 3~4도 수준의 위장관계 부작용이 irinotecan 추가한 경우와 oxaloplatin 추가한 경우 모두에서 발생하여 잠정적으로 환자 등록이 중단되었다. 국내에서는 최근 이와 동일하게 항암화학요법을 강화한 수술 전 동시항암화학방사선치료를 적용한 다기관 임상 연구에 대하여 환자 등록을 마친 바 있다.

방사선종양학 전문의들은 통상적인 방사선치료 방법보다 더 소장을 보호할 수 있는 치료 방법이 적용될 경우에만 RTOG 0247 trial에서와 같은 더 강력한 항암화학요법을 병용할 수 있다고 판단하였다. 통상적으로 방사선이 조사되는 소장의 체적은 방사선치료로 인한 소장 부위의 부작용에 영향을 미치는 예후 인자로 나타난다[37, 38]. Baglan 등은 15 Gy 이상이 조사되는 소장의 체적이 3도 이상의 급성 부작용 발생에 영향을 미치는 예측 인자라고 발표하였다[37]. Gallagher 등은 45 Gy 이상이 조사되는 소장의 체적이 만성 부작용에 영향을 미치는 예측 인자라고 발표하였다[38]. 따라서 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy, IMRT)를 적용하여 소장에 조사되는 방사선을 줄여주거나 소장전위장치의 적극적 활용하는 방안이 하나의 해결책이 될 수 있다(Figure 1). Guerrero Urbano 등은 IMRT를 적용할 경우 통상적인 방사선치료 방법에 비하여 45 Gy 이상이 조사되는 소장의 체적을 64% 줄일 수 있다고 발표하였다[39]. IMRT가 고선량이 조사되는 소장의 체적을 줄일 수 있다는 점에 착안하여 RTOG는 최근 진행되고 있는 RTOG 0822 trial을 구상하여 진행하고 있다. 이 연구는 항암화학요법을 강화하여 capecitabine과 oxaloplatin을 IMRT를 이용한 전골반 방사선치료 45 Gy 및 통상적인 5.4 Gy 추가 방사선치료와 병용하는 임상연구이다. 수술은 수술 전 치료 종료 후 4~8주에 시행된다. 수술 후 보조요법으로 FOLFOX 항암화학요법을 시행한다.

방사선치료 부분을 더 강화하는 방법도 연구가 이루어지

고 있다. 국내에서 이루어진 Korean Radiation Oncology Group (KROG) 04-01 연구는 43.2 Gy를 24회에 나누어 전골반 방사선치료를 시행하는 동안 후반 12회는 동시에 7.2 Gy를 12회에 나누어 동시추가조사(concomitant boost irradiation)를 시행하였다. 이 때 항암화학요법은 정맥내대량주입 방법으로 5-FU와 leucovorin을 1주와 5주차에 병용하였다. 연구 결과 3도 이상의 급성 부작용이 26.3%의 환자에서 발생하였고 특히 직장 하부에 종양이 위치하는 경우 동시추가조사로 항문 조임근의 보존이 어렵게 되는 경우가 발생할 수 있으므로 각별한 주의를 기울일 필요가 있다는 점이 강조되었다. 통상적인 수술 전 항암화학방사선치료에 비하여 더 나은 치료 결과를 보이지 않았다. IMRT 방법을 이용하여 동시추가조사를 시행하여 방사선치료 부분을 강화하고자 했던 Freedmann 등의 연구도 38%의 3도 이상 부작용을 보여 중단되었다[40]. 반면 토모테라피(Tomotherapy) 방법을 이용하여 항암화학요법의 병용 없이 동시추가조사를 시행하였던 De Ridder 등의 연구에서는 과도한 치료 부작용이 나타나지 않았다[41].

한 편 Bevacizumab 등 새로운 약제를 추가로 병용하는 연구가 이루어졌다. Willett 등은 최근 32명의 환자를 대상으로 지속정맥주입 5-FU와 통상적 방사선치료의 병용 요법에 bevacizumab를 추가한 2상 임상 연구의 결과를 발표하였다[42]. 모든 환자에서 수술 후 완전 관해 혹은 거의 완전 관해에 가까운 치료 반응을 나타내었다. 5년 국소 재발율과 생존율은 100%였고 5명의 환자가 원격전이가 되어 75%의 5년 무병 생존율을 보였다.

결론

국소 진행된 고위험군 직장암의 치료에서 수술 전 동시항암화학방사선치료는 국내는 물론 북미 지역에서 표준 치료 방법으로 여겨지고 있다. 수술 후 병기 감소를 보이는 경우 확실히 향상된 치료 성적을 보인다. 향후 치료의 발전은 아직까지 제한적인 성공을 보이고 있는 수술 전 치료 방법의 강화 및 이를 통한 병리학적 치료 반응의 증진을 꾀하는 방향에 놓이게 될 것이다. 여러 가지 항암화학요법 부분의 강

화 이외에도 방사선치료 기법의 발전이 분명한 기여를 하게 되리라 판단된다.

IMRT 방법의 적용을 통한 부작용 감소, 치료 순응도 강화와 항암화학요법의 강화, 부작용 감소 여부 등이 확인될 필요가 있다. 이와 함께 수술 전 T병기, 골반 외측 림프절 및 영역림프절의 상태에 따라 방사선치료 조사영역을 맞추어 설정하는 등 추가 노력도 필요하다.

REFERENCES

- Kim JH. Role of radiotherapy in high-risk colon cancer. *J Korean Med Assoc* 2002; 45: 842-850.
- Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, Efrid J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1112-1117.
- Martenson JA Jr, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, Thomas CR Jr, Fisher B, Benson AB 3rd, Myerson R, Goldberg RM. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3277-3283.
- Amos EH, Mendenhall WM, McCarty PJ, Gage JO, Emlet JL, Lowrey GC, Peterson CA, Amos WR. Postoperative radiotherapy for locally advanced colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 431-436.
- Fabian C, Giri S, Estes N, Tangen CM, Poplin E, Vogel S, Goodwin W, Rivkin S, Fleming TR, Macdonald JS. Adjuvant continuous infusion 5-FU, whole-abdominal radiation, and tumor bed boost in high-risk stage III colon carcinoma: a Southwest Oncology Group Pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 457-464.
- The Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant therapy with hepatic irradiation plus fluorouracil in colon carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1151-1156.
- Mendenhall WM, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 977-985.
- Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52: 1317-1329.
- Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittelman A, Stablein DM, Bruckner HW. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294-1295.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-1450.
- O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA. 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.
- 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* 2002; 20: 1744-1750.
- 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 chemo-therapy and radiotherapy: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1751-1758.
- Kim YS, Kim JH, Choi EK, Ahn SD, Lee S, Kim KJ, Lee JH, Kim JC, You CS, Kim HC. Optimal scheme of postoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: Phase III prospective randomized trial. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2002; 20: 53-61.
- Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner 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.
- 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* 2000; 92: 388-396.
- Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, O'Connell MJ, Allmer C, Smalley SR, Martenson JA, Haller DG, Mayer RJ, Rich TA, Ajani JA, Macdonald JS, Goldberg RM. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 386-396.
- 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* 2004; 22: 1785-1796.
20. Withers HR, Haustermans K. Where next with preoperative radiation therapy for rectal cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 597-602.
 21. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
 22. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.
 23. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen CA. 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.
 24. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246: 693-701.
 25. Crane CH, Skibber JM, Feig BW, Vauthey JN, Thames HD, Curley SA, Rodriguez-Bigas MA, Wolff RA, Ellis LM, Delclos ME, Lin EH, Janjan NA. Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 517-524.
 26. Minsky BD. Sphincter preservation in rectal cancer. Preoperative radiation therapy followed by low anterior resection with coloanal anastomosis. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 30-35.
 27. 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.
 28. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
 29. Guillem JG, Di az-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, Coco C, Leon R, Hernandez-Lizoaín JL, Aristu JJ, Riedel ER, Nitti D, Wong WD, Pucciarelli S. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26: 368-373.
 30. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. 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.
 31. Siegel R, Burock S, Wernecke KD, Kretzschmar A, Dietel M, Loy V, Koswig S, Budach V, Schlag PM. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009; 9: 50.
 32. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Piérart M, Calais G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4379-4386.
 33. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8688-8696.
 34. Stipa F, Chessin DB, Shia J, Paty PB, Weiser M, Temple LK, Minsky BD, Wong WD, Guillem JG. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1047-1053.
 35. Kim TH, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Kim SY, Park JW, Oh JH, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Pathologic Nodal Classification Is the Most Discriminating Prognostic Factor for Disease-Free Survival in Rectal Cancer Patients Treated with Preoperative Chemoradiotherapy and Curative Resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009.
 36. Kim TH, Jeong SY, Choi DH, Kim DY, Jung KH, Moon SH, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Park JG. Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 729-737.
 37. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, Huang RR, Martinez AA, Robertson JM. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 176-183.
 38. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, Zero JM, Zekoski

- DA, Poyss LF, Richter MP, Kligerman MM. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1565-1573.
39. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams EJ, Norman AR, Bedford JL, Harrington KJ, Nutting CM, Dearnaley DP, Tait DM. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 907-916.
40. Freedman GM, Meropol NJ, Sigurdson ER, Hoffman J, Callahan E, Price R, Cheng J, Cohen S, Lewis N, Watkins-Bruner D, Rogatko A, Konski A. Phase I trial of preoperative hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with incorporated boost and oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1389-1393.
41. De Ridder M, Tournel K, Van Nieuwenhove Y, Engels B, Hoorens A, Everaert H, Op de Beeck B, Vinh-Hung V, De Grève J, Delvaux G, Verellen D, Storme GA. Phase II study of preoperative helical tomotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 728-734.
42. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, Boucher Y, Ancukiewicz M, Sahani DV, Lahdenranta J, Chung DC, Fischman AJ, Lauwers GY, Shellito P, Czito BG, Wong TZ, Paulson E, Poleski M, Vujaskovic Z, Bentley R, Chen HX, Clark JW, Jain RK. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3020-3026.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 대장직장암의 치료에 있어서 방사선치료의 역할을 체계적으로 잘 기술하였다. 특히 표준 치료로서 수술 전 방사선치료의 현 위치와 향후 진행될 연구 방향을 제시한 점 등은 향후 이 분야 연구에 중요한 지향점을 제시한 것으로 판단된다. 다만, 최신 방사선치료 기법의 필요성과 조사 선량 증가에 따른 치료 효과의 향상에 대해서는 아직 충분한 근거가 마련되어 있지 않은 상황이므로 이를 밝히기 위한 노력도 필요할 것으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]