

대장 및 직장암 환자의 진단 및 치료법의 새로운 시기적 전환점

경희대학교 의과대학 외과학교실

이 기 형

=Abstract=

A New Considerable Impact of Diagnosis and Treatment on the Patient with Colorectal Carcinoma

Kee Hyung Lee, M.D.

Department of Surgery, Kyung Hee University Hospital

In the past five years, there has been outstanding development in the field of diagnosis and treatment of the colorectal diseases. These include some of the newer operative techniques for inflammatory bowel disease as well as the use of adjunctive preoperative radiotherapy for rectal carcinoma.

Some new immunologic concepts in basic research that can be expected to have considerable impact on patient management. Especially, monoclonal antibodies against tumor-associated or tumor-specific markers provide the clinician with new diagnostic and therapeutic modalities, which can have major applications in this field of colorectal carcinoma.

서 론

대장 및 직장외과분야는 근세기 의학의 발전과 더불어 구미지역국가에서는 최근 급진적인 발전을 보이고 있으나 한국을 비롯한 동양지역국가에서는 타분야에 비해 다소 미진한 느낌이 없지 않았다. 이는 동양인에 있어서 서양인보다 대장 및 직장질환의 발생빈도가 월등히 저조한 점에 기인할 것이다.

그러나 최근 일본을 비롯한 한국인에서 대장 및 직장질환의 발생빈도가 점차적으로 증가하고 있으며²⁰⁾, 향후 이러한 추세가 지속될 것이라는 예견하에 국내에서도 대장 및 직장외과 분야에 관한 새로운 인식이 요구되고 있는 시기에 와 있다.

1980년대에 접어들어 대장 및 직장외과 분야중 특히 악성종양의 진단 및 치료법의 그간의 발전과정과 향후 이러한 분야가 어떻게 발전 전개되어 갈 것인가에 관해 저자는 국외에서 보고된 문헌고찰과 함께 최근 Cle-

veland Clinic Foundation, 대장 및 직장외과에서 연수기간동안 동양지역국가를 포함할 구미지역국가의 대장 및 직장외과의사들과의 학문적 교류를 통해서 느낀 소견을 종합하여 고찰하고자 하며 참고로 이러한 고찰에서 저자의 주관적 관점이 부분적이거나 개입되었다면 양해를 구하는 바이다.

본 론

최근 대장 및 직장세성종양의 진단 및 치료법에 있어서 가장 현저하게 변화된 점은 크게 두가지로 요약될 수 있으며 첫째로는 근치적 절제술이 가능한 직장암 환자에서 술전 보조방사선 요법(preoperative radiation therapy)의 효과가 새롭게 인식되고 있으며 이러한 보조치료법의 필요성이 점차적으로 강조되고 있다는 점과, 둘째로는 악성종양의 조기진단 및 술후 국소적 재발의 진단, 또한 치료법으로 단세포 항체군(monoclonal antibodies)을 이용한 면역진단 및 치료

법에 관한 연구가 상당한 수준에 와 있으며 향후 이러한 번역학적 연구가 더욱 활발해질 것이라는 점이다.

암성종양의 진단 및 치료에 관련된 최근의 변화된 사항을 세부적으로 살펴보면 다음과 같다.

1) 장내봉합기(Intraluminal Stapling Device): 1980년대에 들어서 장내봉합기(intraluminal stapling device)가 점차적으로 보편화되어 감에 따라 mid rectum에 위치한 악성종양의 경우 봉합기를 이용한 하부전방절제술의 시행건수는 급증함에 반해 종래의 복회음병합절제술의 시행건수는 상대적으로 감소되고 있는 실정이다¹⁰⁾. 이러한 봉합기의 등장으로 mid rectum의 악성종양 수술시 종전의 수봉합(hand-sewn)보다 수술시간의 단축은 물론 장봉합의 수월함을 가져왔으나, Left¹¹⁾ 및 Rosen¹²⁾에 의하면 mid rectum의 악성종양의 경우 봉합기의 사용시 수봉합보다 높은 국소재발율의 보고에 유의할 점이나 그러나 하부전방절제술에 있어서 장내봉합기는 이제는 없어서는 안될 필수 수술기구로 정착되어가고 있다.

2) 대장경검사(Coloscopic Examination): 대장 및 직장암 환자에서 수술전후 검사법으로 대장경의 중요성이 점차적으로 강조되고 있으며 특히 수술적 대장경검사는 필수적인 검사로 시행되어야 한다는 점이다. Bat 및 Thorason¹³⁾의 보고에 의하면 대장 및 직장암 환자의 3.4%에서는 synchronous cancer를 55%에서는 synchronous polyps를 동반하고 있음을 밝혔고 특히 폐쇄성증양인 경우에는 이보다 훨씬 높은 발생빈도를 보고한 바 있다. 이러한 대장경검사는 대장조영술로는 발견할 수 없는 작은 병소까지 정확하게 포착할 수 있다는 이점을 지니고 있기 때문에 술전은 물론 술후에도 주기적인 대장경검사를 시행하여 대장 및 직장점막의 변화를 직접관찰함으로써 국소적재발을 조기에 발견하여 환자의 생존율을 향상시킬수가 있을 것이다.

3) 직장암 환자의 수술전 보조적 방사선요법(Adjuvant Preoperative Radiation Therapy in Patient with Rectal Cancer): 직장암의 수술전 방사선요법의 효과가 여러 임상보고를 통하여 입증됨에 따라^{14,15)} 직장암 환자중 근치절제술이 가능한 Dukes씨 B 및 C군에 있어서는 술전 보조방사선요법의 필요성이 강조되고 있는 시점에 와 있다. 이러한 술전방사선요법은 생존율에는 크게 영향을 미치지 못하나 국소재발의 억제에는 현저한 효과가 증명됨에 따라 현재까지 소개된 보조치료중 항암화학요법에 확실한 기대를 걸수 없는 한 술전방사선요법은 직장암 환자치료에 있어서 상당한 발전으로 평가되고 있다.

4) 대장 및 직장암의 간전이시 간동맥을 통한 항암화학요법(Colorectal Cancer Hepatic Metastases by Hepatic Artery Chemotherapy): 일부에서는 1970년 후반부터 근자까지 대장 및 직장암의 간전이시 infusion pump를 이용하여 간동맥을 통한 항암화학요법이 꾸준히 시도되어 왔다¹⁶⁾. 그러나 그 효율성에 관해서는 아직까지도 많은 의과인들이 이의를 제기하고 있으며^{17,18)}, 특히 Schwartz¹⁹⁾의 조사에 의하면 infusion pump에 의한 intrahepatic arterial infusion을 시행한 환자 77%에서 합병증이 나타남은 물론 생존기간의 연장 역시 확실치 않음을 보고한 바 있다. 따라서 이러한 보존적 치료법이 인정받기에는 많은 문제점을 지니고 있으며 특히 infusion pump가 상당한 고가(\$ 14,898; pump placement에 단 소요되는 환자부담액)라는 점에서는 국내의 실정과는 더욱 적합치 않은 것으로 사료된다. 그러나 다만 이러한 치료법이 단지 학술적인 목적으로는 시행될 수는 있으나 일반적인 시술은 확실한 효과가 입증되기 전까지는 보류되어야 할 처지에 있다.

5) 직장관을 통한 초음파 검사(Transrectal Ultrasonography): 직장을 통한 초음파 검사법은 1967년 Holmes²⁰⁾에 의해 방광의 검사법으로 처음 시도된 후 그간 주로 비뇨기과 영역에서 이용되어 왔으나²¹⁾, 최근 1984년 Hildebrandt²²⁾등이 이를 응용하여 직장암의 장벽의 침윤정도를 판단할 수 있는 검사법으로 이용함으로써, 이에 대한 관심이 점차적으로 높아져가고 있는 실정이다. 이러한 초음파 검사의 이점으로는 전술한 바와 같이 장벽의 침윤정도 뿐만 아니라 주위장관의 침범여부도 판정할 수 있으며, 수지검사로 도달할 수 없는 위치까지도 probe형의 transducer가 도달하여 검사가 가능하다는 점이다. 또한 하부전방절제술후 국소재발 여부를 발견하는데 도움이 되며, 복회음병합절제술을 시행받은 여성에서는 질을 통해서 골반부 재발 여부를 알아낼 수도 있다. 따라서 이러한 초음파 검사는 국소치료술(local treatment) 및 팔약근 보존술인 pull-through술식을 적용할 환자선택에 도움이 될 수 있다²³⁾. 그러나 직장초음파 검사로는 주위 임파절 침범여부를 알 수 없다는 점과 협착으로 직장내경이 2 cm 미만인 경우에는 검사가 불가능한 문제는 있으나 현재까지 장관벽의 침윤정도를 판정하는데는 invasive technique인 생검술이외는 별다른 검사법이 없는 실정이며, CT가 이러한 진단에 도움이 된다고는 하나²⁴⁾, 인정받지 못하고 있으며, 대장조영술, 내시경 및 수지검사 모두 정확한 장벽의 침윤정도를 판단하는데 어려

움이 있고 보면 이러한 초음파 검사법은 상당한 설득력을 지닌 실용가능성이 높은 검사법이라 할 수 있다.

6) 면역진단 및 치료법의 응용(Application of Immunodiagnosis 2nd treatment): 면역학적 기술법에 의하면 정상세포의 표면항원은 종양세포의 표면항원과는 완전히 구분될 수 있으며 특히 일부 종양세포에는 양적인 차이는 있으나 정상세포와는 달리 fetal antigens이 나타나며, 때론 이러한 fetal antigen은 물론 종양세포 특유의 소위 Tumor-associated 또는 Tumorspecific Antigens이 존재함으로, 이러한 항원들은 면역화학적(immunochemical)방법에 의해 측정이 가능하다는 점이다. 특히 단세포 항체군(monoclonal antibodies)이 이러한 항원들과 상호 결합작용하게 됨으로 고도의 숙련된 방사면역측정법(radio immunoassays) 또는 enzyme immunosorbent 측정법으로 체액내 존재하는 항원들의 미세부분일지라도 측정이 가능하게끔 되었다. 또한 단세포 항체군을 이용하여 종양세포의 표면항원들과 상호결합시킴으로 면역형광법(immunofluorescent) 또는 immunoperoxidase 염색법을 이용하여 조직 또는 세포학 진단이 가능하게 되었고 특히 단세포 항체군에 방사선동위원소 들질을 부착시켜 종양세포 표면항원과 작용하게 함으로 Radionuclide immunoscintigraphy를 통한 in viro tumor localization이 부분적으로 성공적인 효과를 보고 있다. 최근 지난 3년동안 단세포항체군을 이용한 면역진단법이 대장 및 직장암에 이용됨으로^{7,17)} 이 분야에 관한 지대한 관심이 집중되고 있으며 향후 이러한 연구의 결과로 대장 및 직장암의 조기진단 및 암수술후 재발의 여부를 조기에 알 수 있음은 물론 치료에까지도 응용될 수 있으리라는 기대감에 부풀어 있다. 그러나 아직까지도 이러한 면역진단법에는 풀어야 할 난제들이 남아 있으며, 특히 종양세포의 표면항원의 density 정도에 따른 소위 Heterogeneity와 종양의 혈관성(vascularity) 및 괴사(necrosis)정도에 따라서 방사선동위원소물질이 부착된 단세포 항체군의 localization이 상당한 영향을 받고 있다는 점이다^{4,17)}. 그러나 앞으로 이러한 기술적인 단점이 해결되고 in vivo tumor이 가능하게 된다면 인체내 잠재하고 있는 종양의 정확한 진단은 물론 치료에까지도 획기적인 신기원을 이룩할 것임에 분명할 것이다.

따라서 향후 대장 및 직장암의 진단 및 치료법으로 단세포 항체군을 이용한 면역학적 분야는 무한한 잠재력을 보유하고 있으며, 이러한 분야에 관한 연구에 보다 관심을 집중시켜야 할 시점에 와 있다.

결 론

최근 수년에 걸쳐 대장 및 직장질환의 진단 및 치료법은 새로운 시기적 전환점에 와 있으며, 이는 염증성장질환의 새로운 수술식의 시도와 함께 악성종양의 보조적 방사선 치료법의 효과에 관한 새로운 인식과 분자생물학적인 기초적 연구법을 이용한 면역진단법의 개발로 인하여 대장 및 직장암 환자에서 이러한 면역진단 및 면역치료법이 향후 이 분야에 있어서 획기적인 변화를 가져올 것이라는 기대감에 부풀어 있는 시기이다.

REFERENCES

- 1) Adoff M, et al: *Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum. Dis Colon Rectum 28:413-415, 1985*
- 2) Bat L, et al: *The association of synchronous neoplasms with occluding colorectal cancer. Dis. Colon Rectum 28:149-151, 1985*
- 3) Cohen AM, et al: *Treatment of colorectal cancer hepatic metastases by hepatic artery chemotherapy. Dis Colon Rectum 28:389-393, 1985*
- 4) Fairweather DS, et al: *Nuclear imaging techniques with radiolabelled antibodies. J Pathol 144:363-378, 1983*
- 5) Fleshman JW, et al: *Adenocarcinoma of rectum. Dis Colon Rectum 28:810-815, 1985*
- 6) Gerard A, et al: *Interim analysis of phase III study on preoperative radiation therapy in resectable rectal carcinoma. Cancer 55:2373-2379, 1985*
- 7) Habib NA, Wood CB: *The clinical application of molecular biology in colorectal cancer. Dis Colon Rectum 29:475-480, 1986*
- 8) Hildebrandt U, Feifel G: *Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. Dis Colon Rectum 28:42-46, 1985*
- 9) Holmes JH: *Ultrasonic studies of the bladder. J Urol 97:654, 1967*
- 10) Kennedy HL, et al: *Recurrence following sta-*

- pled coloproctostomy for carcinomas of the mid portion of the rectum. Surg Gynecol Obstet 160:513-516, 1985*
- 11) Kodner IJ: *What's new in surgery. Am Coll Surg Bulletin 71:1:3-8, 1986*
- 12) Konishi F, et al: *Transrectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 28:889-894, 1985*
- 13) Left EI, et al: *Anastomotic recurrences after low anterior resection; Stapled vs Hand-sewn. Dis Colon Rectum 28:164-167, 1985*
- 14) Mendenhall WM, et al: *Preoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rectum. Ann Surg 202:215-222, 1985*
- 15) Rosen CB, et al: *Local recurrence of rectal carcinoma after hand-sewn and stapled anastomoses. Dis Colon Rectum 28:305-309, 1985*
- 16) Schwartz SI, et al: *Assessment of treatment of intrahepatic malignancies using chemotherapy via implantable pump. Ann Surg 201:415-442, 1985*
- 17) Seigler HF: *Immunodiagnosis of human malignancy. Ann Surg 201:415-442, 1985*
- 18) Thoeni RF, et al: *Detection and staging of primary rectal and sigmoid cancer by CT. Radiology 141:135-138, 1981*
- 19) Watanabe H, et al: *Transrectal ultrasonography of the prostate. J Urol 114:734, 1975*
- 20) Sawada T: *Personal Communication*
-