大韓大腸肛門病學會誌:第12卷 第4號
K.C.P.S. Vol. 12, No. 4, December, 1996

항문관암에 대한 항암화학방사선 병용요법

전남대학교 의과대학 외과학교실 소화기외과

주재환 · 김동의 · 김영진 · 김신곤

=**Abstract**=

Combined Chemoradiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal

Jae Hwan Joo, M.D., **Dong Yi Kim**, M.D., **Young Jin Kim**, M.D.
and **Shin Kon Kim**, M.D.

Division of Gastroenterologic Surgery, Department of Surgery,
Chonnam University Medical School

For a long time radical surgery was the primary treatment of anal canal carcinoma. However, recurrence rate of 20-40% have been observed after this procedure. Presently, combined chemoradiotherapy is widely used to treat epidermoid carcinomas of the anal canal. The drugs most frequently combined with radiotherapy are 5-fluorouracil and mitomycin, but other schedules include 5-flourouracil and cisplatin, or 5-fluorouracil alone. Complete response is obtained in 60~80% of the patients and there is evidence that chemoradiotherapy can improve disease free survival. Radical surgery that sacrifices anorectal function is now reserved for the management of residual carcinoma after combined chemoradiotherapy and who develop toxic side effects that interfere with anal continence.

This study includes 10 patients treated from June, 1992 to March, 1996 at Department of Surgery, Chonnam University Hospital. Of 10 patients, eight patients were treated primarily with combined chemoradiotherapy and two patients were received postoperative chemoradiotherapy.

The treatment protocol consisted of 5-FU(1,000 mg/m²/day continuous infusion, day 1-4, 28-31) and mitomycin(15 mg/m² intravenous bolus on day 1). Radiotherapy was started simulataneously: 30Gy was given in 3 weeks to the primary tumor and pelvis, including inguinal and external iliac nodes. After 4 to 6 weeks completion of radiotherapy, biopsy was obtained from the primary tumor site. A complete response was observed 6 of 8 patients who received combined chemoradiotherapy as a initial therapy. The authors conclude that chemoradiotherapy is a highly effective treatment of anal carcinoma, which should be employed as primary approach.

Key Words: Chemoradiotherapy, Anal canal carcinoma

서 론

항문관암은 비교적 드문 질환으로 항문직장암의 2~4%를 차지하고 있으며 과거에는 직장암에 준하여 복회음절제술을 일차적인 치료방법으로 많이 시행하였다. 그러나 1974년 Nigro등[12]이 3명의 환자를 대상으로 항암화학방사선 병용요법을 시행하여 3명의 환자

에서 완전 관해를 보였다고 보고한 이후 여러 문헌에서 좋은 성적을 보고하고 있으며 항문기능을 보존할 수 있기 때문에 현재는 항문관암 환자의 대부분에서 복회음절제술 대신에 일차 치료법으로 사용되고 있다.

최근 사용되고 있는 치료방법은 Nigro등이 처음 사용했던 방법을 기초로 하고 있으며 완전 관해율은 67%에서 97%까지 보고되고 있고 5년 생존율은 약 80%로 정도로 보고되고 있다[3,5,8,9,10,13].

이에 저자들은 1992년 6월부터 1996년 3월까지 전남대학교병원 외과에서 Nigro등의 항암화학 방사선요법을 기초로 하여 10명의 항문관 유표피암 환자를 대상으로 치료한 결과를 분석 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1992년 6월부터 1996년 3월까지 전남대학교 병원 외과학 교실에서 항문관 유표피암으로 치료를 받았던 10예를 대상으로 하였다.

항문관의 해부학적 구분은 AJCC의 규정에 따라 항문직장륜(Aanorectal ring) 으로부터 항문연(Anal verge)까지로 하였으며 임상적 병기분류는 AJCC (1992)의 TNM staging system에 의해 분류하였다[2].

병리조직학적 분류는 WHO분류법[7]에 따라 Squamous, Basaloid(Cloacogenic, Transitional), Mucoepidermoid로 구분하였으며 악성 흑색종은 조사대상에서 제외하였다.

항문관암에 대한 치료계획은 Nigro등[12,13]의 방법을 기초로 하여 5-FU와 mitomycin을 방사선 치료와 동시에 시행하였고 방사선 치료는 6MV의 선형가속기를 이용하여 골반강과 회음부에 하루에 200cGy씩 15회에 걸쳐 3000cGy를 조사하였다. AJCC 1기병변을 제외하고는 먼저 항암화학방사선 병용요법을 시행하였으며 방사선 치료가 끝나고 4~6주후 병변에 대한 조직검사를 시행하고 조직학적으로 잔유종양이 확인되면 복회음절제술을 시행하는 것을 원칙으로 하였다 (Table 1).

환자의 의무기록과 병리보고서를 검토하여 연령, 성별, 임상증상, 병기, 병리학적 소견, 치료방법 및 치료결과 등을 분석하였다.

결 과

1) 성별 및 연령

전체 10명중 남자가 8명 여자가 2명이었으며 진단시 연령은 41세부터 76세까지 분포하였으며 평균 연령은 57.9세였고 40대가 2명, 50대가 4명, 60대가 3명 그리고 70대가 1명이었다.

2) 임상증상 및 증후(Table 2)

환자의 임상증상 및 증후는 항문출혈이 10예중 8예로 가장 많았으며 그 다음으로 항문종괴, 항문통증, 배변습관의 변화 등의 순이었다.

3) 병변의 위치 및 병리조직학적 소견

10명의 환자중 편평상피암(Squamous cell ca)이 8예였고 배설강암(Cloacogenic ca)이 2예였다.

이중 편평상피암은 치상선 원위부에서 3예가 발생하였고 2예는 치상선 부위에서, 그리고 1예는 치상선 직

Table 1. Protocol of Chemoradiotherapy

External radiation
3000 cGy to the primary tumor, pelvic and inguinal nodes (100 cGy/day, Day 1-21)
Systemic chemotherapy
5-FU: 1000 mg/m²/day, 24 hours infusion(Day 1-4, 20-32)
Mitomycin: 15 mg/m²/day, bolus IV(Day 1)
Operation
6 weeks after end of radiation therapy (Biopsy, local exicision, or abdominoperineal resection)

Table 2. Clinical symptoms and signs

Symptoms & signs	No. of patients(%)
Anal bleeding	9(80)
Mass	5(50)
Pain	4(40)
Bowel habit change	4(40)
Tenesmus	1(10)

Table 3. Results of combined chemoradiation

Case	Stage*	Pathology	Chemo-therapy**	Radio-therapy (Gy)	Follow-up (month)	C.R #		Recurrence
						clinical	pathologic	
2	T2N1M0 IIIA	Squamous	FM	44	17		+	−
3	T2N1M0 IIIA	Squamous	FM	30	13		+	−
4	T3N1M0 IIIA	Squamous	FM	30	5	−	−	
5	T3N0M0 II	Cloacogenic	FM	30	12		+	−
6	T2N0M0 II	Squamous	FM	30	3		+	−
7	T2N0M0 II	Squamous	FM	30	45		+	−
9	T2N0M0 II	Cloacogenic	FM	30	15		+	−
10	T4nxM1 IV	Squamous	FMC	50	5	−	−	Expired

*According to AJCC classification(1992)
**F: 5-fluorouracil, M: mitomycin, C: cisplatin
Complete response

상부에 위치하고 있었다. 그러나 2예는 항문관 전체를 침범한 상태였다. 배설강암의 경우 1예는 치상선과 항문직장륜(Anorectal ring) 사이에 있었고 1예는 치상선 부위에 위치하고 있었다.

4) 임상적 병기 및 치료방법

AJCC(1992) 규정에 의한 임상적 병기분류는 II기가 5예로 가장 많았고 IIIA가 3예, 그리고 I기와 IV기가 각각 1예였으며 IV기인 1예는 진단 당시 폐전이를 보이고 있었다. 치료방법은 I기인 1예는 종양을 국소절제후 항암화학 방사선 병용요법을 시행중이며 II기인 1예는 심한 항문통증으로 복회음절제술후 항암화학 방사선 병용요법을 시행하였다. 나머지 8예에서는 일차적 치료방법으로 Nigro등의 방법에 의한 항암화학방사선 병용요법을 먼저 시행하였고 이중 IV기인 1예는 5-FU와 cisplatin을 추가로 투여하였다.

5) 치료성적(Table 3)

전체 10예중 8예에서 항암화학방사선 병용요법을 일차적 치료법으로 사용하였으며 이중 6예에서 방사선치료후 4~6주째에 시행한 조직검사상 잔유암이 발견되지 않았다. 고분화 편평상피암이었던 IIIA기 1예와 저분화 편평상피암인 IV기 1예에서는 임상적으로나 조직검사상으로 잔유암이 발견되어 IIIA기 1예에서는 복회음절제술을 할 예정이며 IV기 1예는 다발성 두경부 및 폐전이로 사망하였다.

수술을 먼저 시행한 2예중 I기 1예는 종양을 국소절제후 항암화학 방사선치료 중이며 II기 1예는 복회음절제술후 항암화학 방사선치료를 하였으나 8개월후 우측 서혜부 임파선에 전이를 보여 임파선 절제술을 시행하였다. 완전관해를 보인 6예는 적게는 3개월에서 많게는 45개월까지의 추적조사 중이며 이 기간중 재발의 증후는 보이지 않았다.

고 안

항문관암은 항문직장 종양의 2~4%를 차지하며 남녀 성비는 여자의 비율이 63%에서 88%까지 차지하고 있고 진단시 평균 연령은 보고자에 따라 57세부터 67세까지 보고되고 있다[1,3,5,9,11,16,17,18]. 항문관암은 쉽게 눈에 보이거나 수지검사로 쉽게 촉지할 수 있는 위치에 있기 때문에 진단 및 임상적 병기를 결정하는데 이학적 검사가 매우 중요하며 비록 종양이 아주 크더라도 항암화학방사선 치료후 육안상 사라지는 경우가 많기 때문에 치료를 시작하기 전에 정확한 병변의 위치 및 크기를 기록하는 것이 중요하다[6,14].

항문관암의 치료는 수술요법, 방사선요법, 항암화학요법, 그리고 이들을 병합하여 이용하는 방법등이 있으며 1974년 이전에는 복회음절제술 또는 복회음절제술과 방사선요법의 병합치료가 항문관암의 일차적인

Table 4. Collected series of results of combind chemodiotherapy

Authors	No. of Pts.	Chemo-therapy**	Radio-therapy (Gy)	Complete response(%)		Recurrence (%)		5 YSR
				Clinical	Pathologic	Local	Distant	
Beck et al	35	FM	40(30-60)	97.1		5.7	9	87
Doci et al	56	FM	30-60	87		24	–	81
Knecht et al	14	FM	54.4-54.7		100	14.3	–	–
Lopez et al	33	FM	30-56	88		3.4	–	88
martenson et al	46	FM	50-53		74	–	–	–
Nigro et al	104	FM	30	93.3	89.2	5.2	4.1	93.3

치료법이었다.

수술적 요법에는 복회음절제술, 항문을 통한 국소절제술이 있으며 국소절제술은 접근이 쉬운 원위부 항문관 종양, 2 cm 이하의 작은 종양 및 고분화도의 종양이 그 적응증이 되며 정상 항문기능을 보존할 수 있으나 Beck등이 여러 연구 보고를 종합한 결과 국소 재발율은 28%, 5년 생존율은 71% 정도로 나타나고 있다[3].

Nigro등[12]은 복회음절제술을 시행하기 전에 보조요법으로 항암화학방사선 병용요법을 먼저 시행할것을 제안하였고 1974년 이러한 방법으로 3명의 환자를 치료한 결과를 발표하였다. 이들은 5-FU, mitomycin과 방사선 치료(30 Gy)를 동시에 시행한후 2명에서 복회음절제술을 시행하였는데 조직표본에서 잔유종양을 발견할 수 없었고 수술을 거절하였던 1명은 그후 14개월의 추적조사 결과 임상적으로 암의 재발을 보이지 않았다. 그후 Nigro등[13]은 1987년 104명의 환자를 대상으로 장기간 추적 조사한 결과를 발표하였는데 항암화학방사선 병용치료후 97명에서 육안적으로 종양이 소실되었으며 관례적으로 근치적 절제술을 시행한 24명의 환자중 22명에의 조직표본에서 잔유암을 발견할 수 없었다. 또한 62명에서는 항암화학방사선 병합치료후 항문관의 반흔에서 조직검사를 시행하였으나 61명에서 잔유 암세포를 발견할 수 없었다. 이후 Nigro등의 방법을 기초로 하여 여러 연구기관에서 치료결과를 보고하였고 이들의 결과를 종합해 보면 국소 재발율은 5.7～25% 정도이며 5년 생존율은 81%에서 93%까지로 복회음절제술에 비해 좋은 결과를 보이고 있다(Table 4)[3,5,8,9,10,13].

저자들의 경우도 8예에서 항암화학방사선 병용요법을 시행하여 이중 6예에서 방사선 치료가 끝난후 4~6주에 시행한 조직검사상 잔유 암세포를 발견할 수 없었고 짧게는 3개월에서 길게는 45개월까지의 추적조사 기간중 재발을 보이지 않고 있다.

방사선 조사량이나 항암제의 종류 및 용량에 대해서는 보고자에 따라 아직도 논란이 많으며 그 기전은 확실히 밝혀지지 않았으나 항암제의 방사선 감수성 효과 때문에 방사선만을 단독으로 사용했을 때보다 더 적은 조사량으로도 치료효과가 큰 것으로 알려져 있다[7,15]. Nigro등이 처음으로 항암화학 병합요법을 시도하였을 때는 3주에 걸쳐 30Gy의 방사선을 조사하여 89%의 완전반응율을 보였으나 Cummings[4]에 따르면 종양의 크기가 3 cm 미만인 경우 30～40.8Gy의 방사선 조사로 85%에서 종양이 사라졌으나 4～5 cm 이상인 경우 80% 이상의 완전관해를 얻기 위해서는 45Gy 또는 그 이상의 조사량이 필요하다고 하였다. 방사선 치료시기는 최근의 대부분의 보고들이 항암제 치료와 동시에 시행하고 있으며 항암제의 방사선 감수성 효과는 약제별로 방사선치료 시점을 기준으로 투여시간 및 방법에 따라 차이가 있으나 일반적으로 순차적 치료보다는 동시 치료가 더 높은 반응율을 나타내고 있는 것으로 알려져 있다.

항암제의 경우, Rich등[15]과 Cummings[4]는 5-FU 단독 사용시보다 5-FU와 mitomycin을 함께 사용했을때 국소 재발율이 낮은 것으로 보고하였고 5-FU와 cisplatin의 병합요법의 효과가 5-FU와 mitomycin의 병합요법과 비슷한 효과를 보이는 것으로 보고하였다.

결 론

항문관 유표피암에 대한 항암화학 방사선 병용요법은 항문의 기능을 최대한 보존 할 수 있으며 수술적 요법이나 수술 및 방사선의 병용치료보다 국소 치료율 및 생존율이 높은 것으로 알려져 있다.

저자들은 10명의 비교적 적은수의 항문관 유표피암 환자를 대상으로 하였고 추적기간도 짧았지만 항암화학방사선 병용요법을 시행한 8예중 6예에서 완전관해를 보여 항암화학방사선 병용요법이 일차적 치료요법으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 이 질환이 비교적 드물기 때문에 여러 의료기관이 함께 연구와 분석을 시행하면 보다 더 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) 이대직, 김창수, 정을삼: 악성 항문종양의 병용요법의 최근경향. 외과학회지 *42: 839, 1992*

2) American Joint Committe on Cancer: *Manual for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1992, pp83-85*

3) Beck DE, Karulf RE: *Combination therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. Dis Colon Rectum 37: 1118, 1994*

4) Cummings BJ: *Concomittent radiotherapy and chemotherapy for anal cancer. Seminars in oncology 19: s102, 1992*

5) Doci R, Zucali R, Bombelli L, et al: *Combined chemoradiation therapy for anal cancer. A report of 56 cases. Ann Surg 215: 150, 1992*

6) Gordon PH: *Squamous cell carcinoma of the anal canal. Surg Clin North Am 68: 1391, 1988*

7) Keighley MRB, Williams NS: *Surgery of the anus, rectum and colon. 1st ed. WB saunders, 1993, pp1092-1111*

8) Knecht BH: *Combined chemotherapy and radiotherapy for carcinomas of the anus. Am J Surg 159: 518, 1990*

9) Lopez MJ, Myerson RJ, Shapiro SJ, et al: *Squamous cell carcinoma of the anal cancer. 162: 580, 1991*

10) Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, et al: *Result of combined modality therapy for patients with anal cancer(E7283). An eastern cooperative oncology group study. Cancer 1995: 1731, 1995*

11) Miller EJ, Quan SHQ, Thaler HT: *Treatment of squamous cell carcinoma of the anal cancer. Cancer 67: 2038, 1991*

12) Nigro ND, Vaitkevicius K, Considine B Jr: *Combined therapy for cancer of the anal canal. Dis Colon Rectum 17: 354, 1974*

13) Nigro ND: *Multidisciplinary management of cancer of the anus. World J Surg 11: 446, 1987*

14) Oliver GC, Labow SB: *Neoplasms of the anus. Surg Clin North Am 74: 1475, 1994*

15) Rich TA, Ajani JA, Morrison WH et al: *Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluoruracil with or without cisplatin. Radiotherapy Oncol 27: 209, 1993*

16) Salmon RJ, Felton J, Asselain B, et al: *Treatment of epidermoid anal canal cancer. Am J Surg 147: 43, 1984*

17) Singh R, Nime F, Mittelman A: *Malignant epithelial tumors of the anal canal. Cancer 48: 411, 1981*

18) Touboul E, Schlienger M, Buffat L, et al: *Epidermoid carcinoma of the anal canal. Cancer 73: 1569, 1994*