

항문암의 일차적 치료방식에 따른 결과분석

울산대학교 의과대학 및 아산재단 서울중앙병원 외과학교실
방사선종양학교실*

최동락 · 유창식 · 김종훈* · 최은경* · 김진천

= Abstract =

Analysis of Result of Primary Treatment of Anal Cancer

Dong Lak Choi, M.D., Chang Sik Yu, M.D., Jong Hoon Kim, M.D.*
Eun Kyung Choi, M.D.* and Jin Cheon Kim, M.D.

*Department of Surgery, *Radiation Oncology, University of Ulsan
College of Medicine, Asan Medical Center*

Anal cancer is a relatively rare disease to supply consistent therapeutic modality. We analysed 18 anal cancer patients treated from 1989 to 1996 at the Department of Surgery, Asan Medical Center, to evaluate two categories of the treatment e.g. initial surgery followed by radiochemotherapy and radiochemotherapy preceding surgery. The aim of this study is to evaluate the advantage and pitfall of both therapeutic options. Among 18 patients presenting with carcinoma of the anus, the dominant histologic type was squamous followed by cloacogenic and verrucous carcinoma, 72%, 17%, 11% respectively. According to the staging system of AJCC/UICC, T1 and T2 were 12 patients, N0 were 7 patients. According to the treatment options, abdominoperineal resection preceding radiochemotherapy were performed in 8 patients, Whereas surgery after radiochemotherapy were in 10 patients. Among the 8 patient with prior surgery, two patients developed recurrent disease and one patient was dead. Among the 10 patient with prior radiochemotherapy, two patients developed recurrent disease and two patients were dead. Histological differentiation of squamous cell carcinoma was significantly related with survival. The metachronous lymph nodes metastasis showed poorer prognosis than the synchronous metastasis. Radiochemotherapy should be considered as primary therapy of anal cancer that obviated wide excision sacrificing anorectal function.

Key Word: Anal cancer, Abdominoperineal resection, Radiochemotherapy

서 론

항문암은 전체 대장직장암의 1%~5%^{2,3,5,11)}를 차지하는 비교적 드문 질환이다. 치료방법으로는 1908년부터 근치적 복회음절제술을 주로 시행하였으며, 1920년 이후 항문의 림프계를 이해하면서 서혜부림프절과 직장주변림프절로 전이가 된다는 것이 확인되어 예방적 서혜부림프절절제술이 병행되기도 하였다. 그러나 1950년 이후 예방적 서혜부림프절절제술이 환자의 생존에 도움이 되지 않는다는 것이 확인되어 근래 예방적으로는 시행하지 않는다. 근치적 복회음절제술의 치료효과에 대한 여러 연구에 의하면 절제 가능한 항문암중 약 70%의 치료효과와 40%에서 재발이 보고되며 항문상실에 따른 기능적, 심리적 부담이 문제시 되고있다^{5,11)}.

1974년 Nigro 등에 의해 종전 시행된 방사선치료에 방사선의 감응성을 향상시키는 5-FU와 mitomycin을 병용치료하는 새로운 치료법이 도입된 후 절제범위를 축소시키고 항문기능을 보존할 수 있는 좋은 결과를 보여 현재 항문암의 기본적 치료방법이 되었다. 최근 대장암에 대한 치료방법 및 성적에 관해서는 비교적 정립된 결론이 보고되고 있으나 항문암은 발생이 적고 누적된 증례가 부족하여 국내에서는 이에 대한 보고가 부족한 실정이다.

본 연구는 최근 7년간 아산재단 서울중앙병원에서 치험한 18예의 항문암에서 근치적 복회음절제술을 우선적으로 시행한 군과 방사선치료와 화학요법을 우선적으로 시행한 군으로 나누어 치료방식에 따른 양 군간 결과를 비교 분석하여, 그 장단점과 항문암의 예후인자에 대해서 연구하였다.

대상 및 방법

1990년 1월부터 1996년 12월까지 아산재단 서울중앙병원에서 치료받은 항문암 환자중 직장과 동시에 발생한 직장항문선암, 직장항문흑색종을

제외한 18예를 대상으로 하여 의무기록, 전화 및 서신문의, 조직검사 결과를 검토하고 임상적 특징과 수술결과를 후향적으로 분석 및 추적조사하였다. 추적조사기간의 중앙값은 45개월(3개월~69개월)이었다. 동 기간 대장 및 직장암에 대한 항문암의 발생은 1.3%(18/1379)였고 남,여 구성은 각각 12예, 6예 이었으며, 평균연령은 60세(30~71세)이었다.

항문의 해부학적 정의는 WHO분류에 따라 항문거근 하방에서 항문연까지의 항문관과 항문외부에서 반경 5 cm내의 피부연을 항문연으로 분류하였는데 항문관암 15예, 항문연암 3예이었다(Table 1). 조직학적으로는 해부학적 특성, 치료 및 예후와 관련해서 논란이 많으나 보편적으로 통용되는 편평상피암, 총배설강암, 기저세포암, 희귀암으로 분류하였다. 병기분류는 AJCC/UICC의 TNM 체계에 따라 분류하였다. 항문암의 크기는 평균 3.9 cm(2~10 cm)이었다. T2가 12예(67%)로 가장 많았으며 진단시 타장기전이가 있는 예는 없었다(Table 2). 조직학적 소견과 원발암의 크기는 특이

Table 1. Clinico-pathological findings

Case	Sex/Age	Histologic Type	Location*
1	M/62	Squamous cell	C
2	M/63	Squamous cell	M
3	F/66	Squamous cell	C
4	M/30	Cloacogenic cell	C
5	F/60	Squamous cell	C
6	M/52	Squamous cell	C
7	F/60	Cloacogenic cell	C
8	M/60	Squamous cell	C
9	F/68	Squamous cell	C
10	M/62	Cloacogenic cell	C
11	M/59	Squamous cell	C
12	M/71	Squamous cell	C
13	M/68	Squamous cell	C
14	M/66	Verrucous squamous	M
15	M/54	Squamous cell	C
16	M/69	Squamous cell	C
17	M/61	Verrucous squamous	M
18	F/54	Squamous cell	C

*C: anal canal, M: anal margin

한 소견이 없었으며(Table 3), 림프절전이중 서혜부전이는 16예중 9예(56%), 직장주위전이는 13예중 7예(54%)였고 동시성전이는 9예 이시성전이는 3예이었다.

치료방식은 근치적 복회음절제술을 시행후 방사선조사요법와 화학요법을 시행한 전통적 치료방식의 8예와 방사선요법와 화학요법을 시행후 조직검사결과에 따라 복회음절제술, 서혜부림프절 절제 및 관찰을 시행한 10예로 분류하였다(Table 4). 치료방법중 방사선치료는 45Gy를 하루에 180rad를 주 5일간, 5주간 25회 분할 조사하였다. 화학요법은 방사선치료와 동시에 시작하였는데 5-FU(1000 mg/m²/24hr)를 5일간 투여하고 mitomy-

cin-C(10 mg/m²) 혹은 CPPD(70~100 mg/m²/24h) 중 한가지를 선택하여 leucovorin(20 mg/m²/24hr)을 병용투여 하였는데 mitomycin-C는 화학요법 시작 첫날에만 투여하였다. 화학요법은 치료반응에 따라 4회~7회 반복하였다.

통계처리는 생존율은 Kaplan-Meier방법에 의해 누적생존율을 구하였고, 그결과를 log-rank test로 검증하였다.

결 과

대상환자의 내원시 주증상 및 징후는 항문동통, 항문출혈, 배변습관변화, 항문종괴등 이었으며, 환자당 평균 3가지 정도를 나타냈고 증상발현부터 내원시까지 유병기간은 정중치가 6개월(1~72개월)이었다(Fig. 1). 과거력상 항문암환자중 4예의 치핵절제술과 1예의 치루절개술후 조직검사상 항문암으로 진단되었고 2예에서 매독이 동반되었다. 모든 환자들이 기혼 이었으며, 흡연 및

Table 2. TNM classification of primary anal cancers

TNM System	No(%)
Primary Tumor	
T ₁	3(17)
T ₂	12(66)
T ₃	3(17)
T ₄	0
Node Status	
N ₀	7(39)
N ₁	3(17)
N ₂	7(39)
N ₃	1(5)
Metastasis	
M ₀	18
M ₁	0

Table 3. Tumor size vs pathological finding

	Squamous	Coacogenic	Verrucous	Total
T1(≤ 2 cm)	3			3
T2(2~5 cm)	8	2	2	12
T3(>5 cm)	2	1		3
	13	3	2	18

Table 4. Treatment modalities

Initial treatment	No. of patient	Further treatment	No of patient
APR	8	RT	1
		RT+Chemotherapy	5
		Groin dissection	2
RT+Chemotherapy	10	Biopsy	5
		Wide excision + Groin dissection	2
		APR	3

APR: Abdoominoperineal resection

RT: Radiotherapy

음주습관은 정상인구군과 차이를 발견할 수 없었고, 생활수준은 3/4에서 중산층이하 이었다. 가족력상 2예에서 1도가계내 소화기암이 있었다. 술전검사상 혈색소수치가 평균 13.1 g/dl(7.1~19.6 g/dl)로 철결핍성빈혈(혈색소치, 남자; <14 g/dl, 여자; <11.5 g/dl)^{1,30}은 9예이며, 이중 수술이 필요한 중증은 2예였다. 간기능검사는 전 예에서 정상범위였으며, 술전 혈청암성태아성항원치는 3예에서 6 ng/ml 이상이였다.

치료경과상 마지막 추적시점까지 14예가 생존하였고, 4예는 사망하였다. 재발은 4예에서 있었다. 치료방법중 수술 선행후 방사선치료와 화학요법을 시행한 8예중 2예의 서혜부 림프절재발에서 1예의 사망이 있었는데 술후 3개월째 골전이로 사망하였고 5년무병생존율은 87%였다. 한편 방사선치료와 화학요법을 우선적으로 시행한 10

예중 조직검사상 3예에서 잔류암이 있었는데 치료반응이 양호한 2예는 방사선조사요법과 화학요법으로 재치료를 하였고 치료반응이 불량한 1예는 근치적 복회음절제술을 시행하였으며, 재발된 경우 1예의 서혜부 림프절재발과 1예의 회음부재발이 있었다(Table 5). 3예가 사망하였는데 1예는 항문암과 관련이 없는 복부동맥류파열로 사망하였고 2예는 폐전이에 의한 호흡부전으로 사망하여 5년무병생존율은 50%였다(Fig. 2). 편평상피암의 세포분화도에 따라서 고분화암, 중분화암, 저분화암이 각각9예, 2예, 2예이었으며, 저분화암 2예에서만 사망하여 분화도에 따른 생존율의 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 동시성 림프절전이

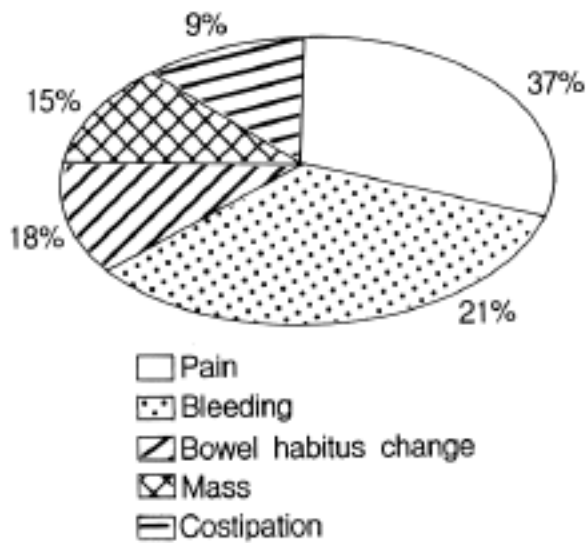


Fig. 1. Chief complaints of anal cancer.

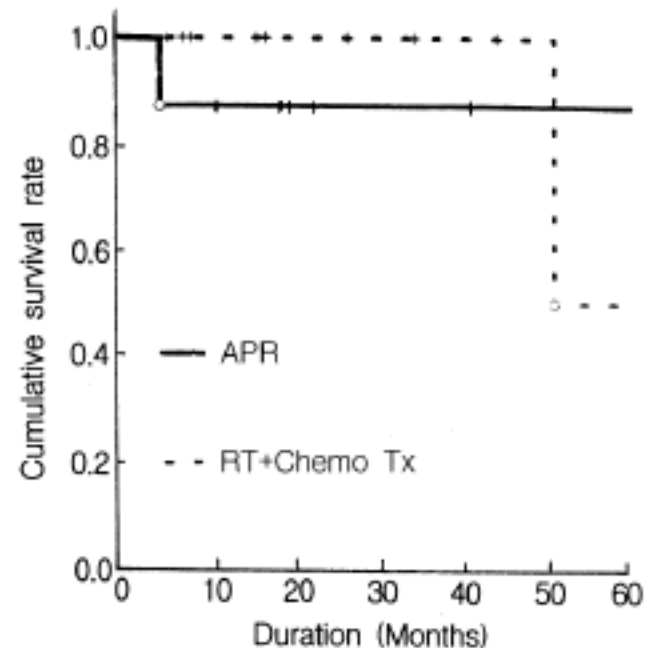


Fig. 2. Cumulative survival rate of anal cancer ($p > 0.05$).

APR: Abdominoperineal resection
RT: Radiation therapy

Table 5. Recurrent disease following treatment

Case	Sex/Age	Recurred site	Cell type	Initial Tx	TNM	Tx of rucur	Result
1	M/69	Groin	Squamous	APR*	T ₃ N ₂ N ₀	RT	Dead
2	M/54	Groin	Squamous	APR*	T ₂ N ₁ M ₀	Excision	Cure
3	M/62	Perineum	Cloacogenic	RT ⁺ +Chemo Tx	T ₃ N ₁ M ₀	Excision	Cure
4	M/60	Groin	Cloacogenic	RT+Chemo Tx	T ₂ N ₂ M ₀	RT	Cure

*APR: Abdominoperineal resection

+RT: Radiotherapy

있었던 9예중 1예에서 사망하였고, 이시성 림프절전이가 있었던 3예중 2예가 사망하였는데 2예 모두 항문연암이었으며 이시성 림프절전이가 있는 경우에서 생존율이 낮은 것으로 나타났다($p < 0.05$). 조직학적 분류, 림프절전이 정도, 종양의 크기에 따른 생존율의 유의한 차이는 없었다. 그리고 남자와 여자, 흡연자와 비흡연자, 항문출혈 및 항문동통에 따른 생존율의 유의한 차이는 없었고, 림프절전이에서 서혜부전이와 장간막전이군의 5년무병생존율은 66%, 69%로 유의한 차이는 없었다.

고 안

항문암은 전체 대장암에 대해 1~5%의 빈도로 발생하고, 대체로 여자에서 빈발하지만 항문연암은 남자에서 많은 것으로 알려져 있다^{2~5,7,17}. 항문암의 병인상 유전적으로는 염색체11(11q22) 혹은 3(3p22)의 변이, 소양증에 대한 방사선치료, 치핵, 치루, 흡연, 전염성 매체, 그리고 면역결핍증이 거론되고 있다^{3,8~11,24}. 치핵, 치루에서는 절제술후 조직표본의 1.1~6.3%가 항문암으로 판명되고, 이중 치루에서는 만성치루가 항문선암의 원인이므로 조기치료가 중요하다^{3,8,19}. 치루에서는 특히 크론병을 가진 환자에서 항문암의 발생률이 10배 높다고 보고되고 있다²⁶. 전염성 매체로는 비정상적인 성행위에 의한 HPV의 전염이 있는데 HPV16은 편평상피암과 총배설강암의 50~60%, 면역결핍증환자의 50%에서 발견된다^{6,9,10,12,18}. 여자에서 자궁경부암을 가진 환자가 항문암에 이환될 가능성이 높으며, HPV관련성이 제기되고 있다¹⁵. 흡연도 유발인자로 보고되고 있다¹¹. 본 연구에서는 비흡연군과 차이가 없었고, 4예에서 치핵수술후 항문암이 발견되었으며 병인의 관련을 확실히 규명할 수 없지만, 항문병변의 조기 치료 및 조직학적 확인이 중요하다. 항문암의 증상은 항문출혈, 항문동통 및 변비가 중요하며 특히 항문출혈, 항문동통이 있는 경우 간단한 수지검사로 조기발견이 중요하며 세심한 관찰이 필요하겠

다^{3,8}. 증상발현에서 진단까지 기간은 매우 다양하며 예후와는 상관관계가 없는 것으로 알려져 있지만^{2,18} 지속되는 증상에서 정확한 진단이 중요하다.

항문암의 종류는 편평상피암, 총배설강암, 기저세포암, 회귀암이 있으며 이중 편평상피암이 70% 이상 차지하고 진단시 평균크기는 3~4 cm이라고 보고되고 있으며^{7,16}, 본 연구결과와 동일하였다. 예후인자로 국소침윤도, 종양의 위치 및 크기, 림프절전이, 조직분화도, 치료방법등이 있다^{3,12}. Nigro 등에 의하면 T1,T2병변은 다병용요법으로 약 80%의 5년생존율을 보였고 T3,T4병변은 60~70%의 5년생존율을 보고하였다²⁰. Papillon등도 방사선요법으로 치료한 환자중 T1,T2병변은 75~80%, T3,T4병변은 60%의 5년생존율을 보였다고 보고하고 있다²³. 본 연구에서도 T1,T2병변이면서 림프절전이가 없는 경우 7예 모두 무병생존중이다. 상피세포암의 편평상피암과 총배설강암의 조직형은 치료결과와 예후에 영향을 주지 않는다고 보고되고 있다²¹. 본 연구에서도 조직형에 따른 생존율의 유의한 차이는 없었다. 항문암은 국소 및 영역병변으로 전신성 전이는 10%이하로 드물고 전이가 있는 경우는 간, 피하, 골격, 폐 순으로 전이되며, 항문암중 총배설강암은 뇌전이가 많다¹³. 본 연구상 1예의 골전이와 2예의 폐전이로 사망한 예가 있다. 림프절전이는 서혜부전이 여부가 예후에 중요하며 항문관에서는 직장주위전이가 많고 항문연암에서는 서혜부전이가 많다. 항문연암은 항문관암에 비해 종양의 크기는 크지만, 성장속도가 느리고 조직분화도가 높아 예후가 양호하다고 보고되고 있으며^{2,21}, 서혜부전이의 경우 항문관암의 이시성전이가 동시성전이보다 예후가 양호한 것으로 보고되고, 항문연암의 이시성전이가 있는 경우 항문관암의 경우보다 예후가 불량한 것으로 보고되고 있다¹¹. 본 연구에서도 이시성전이가 있는 3예중 2예가 항문연암으로 2예 모두 사망하여 유의한 차이가 있었으나 항문관암의 경우 동시성전이와 이시성전이에서 유의한 차이는 없었다.

치료로는 국소절제술, 복회음절제술, 방사선조사요법, 방사선조사와 화학요법을 병행하는 다병용요법이 있다^{2,23}. 국소절제술은 광역절제술과 서혜부림프절 절제술을 포함하는데 항문기능보존의 장점이 있으나 국소재발의 위험성이 높아 암 크기가 2 cm 이하의 미세침습 혹은 비침습형병변에 적용되며, 술후 방사선치료로 재발율을 감소시킬 수 있다. 그리고 서혜부림프절의 예방적 절제는 의미가 낮으므로 육안적으로 전이가 의심되는 경우에 시행하게 된다. 복회음절제술은 초기 방사선조사와 화학요법이 시작되기 전에 주로 사용되어 온 치료방법으로 항문상실에 따른 환자의 심리적 거부감과 높은 술후 합병증의 단점이 있으며 치료효과는 평균 60%(23~71%)의 5년생존율과 25~45%의 국소재발율을 보였고 술후 방사선조사요법으로 국소재발율을 17%까지 줄일 수 있었고 보고되고 있다. 본 연구에서는 5년생존율이 87%인데 이는 술후 방사선조사와 화학요법을 병행하였기 때문으로 생각되고, 회음부농양, 창상감염등의 합병증은 25%에서 발생하였다. 방사선조사요법은 1920년대부터 항문암에 적용되었으나 치유율이 낮고 국소조직 괴사의 합병증이 유발되어 수술이 불가능한 경우 구제적 방법으로 시행되었다²³. 1960년대 Megavoltage equipment와 Interstitial radiation의 개발로 항문주변부괴사와 궤양, 림프절부종 등의 주요합병증이 감소하고 치유율이 향상되어 크기가 작은 4 cm 이하의 종양은 단독요법, 크기가 4 cm보다 큰 종양은 병용요법이 주로 시행되고 있다²⁷⁻²⁹. 1974년 Nigro등에 의해 방사선조사요법과 화학요법이 제안된 후 많은 진료기관에서 시행되어 다양한 치료방식으로 치료하였으며 치료성적은 동일하였다고 보고되었다²⁰. 5년생존율은 방사선조사요법과 동일하였으나 일차적 조절율은 높았다고 보고되고 있다 (93% vs 60%)²³. 합병증은 피부염, 점막염, 탈모가 약 20% 정도 있으나 심각한 합병증은 드물고 80%에서 괄약근 보존이 가능하였다. 5년생존율은 60~80%이고 15%에서 국소재발이 있었다고 보고되고 있다^{13,17,25}. 본 연구에서는 50%의 5년생존

율과 13%의 재발율을 보였는데 이는 대상 환자의 제한된 증례, 짧은 추적기간 그리고 상대적으로 진행된 병기에 의한 것으로 생각된다.

결 론

제한된 증례에서 항문암의 예후가 대장암에 비해 나쁘지 않았다. 치료방식상 방사선조사요법과 화학요법을 우선하는 경우 조직생검시 이미 반수 이상에서 근치 되었으며 수술이 추가된 경우에서도 근치적절제술이 우선된 경우보다 치료결과가 불량하지 않았다. 항문암치료시 절제범위를 축소할 수 있고 항문기능을 보존할 수 있는 치료방식으로 방사선조사요법과 화학요법을 우선적으로 고려해야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) 고운용, 한지숙, 백종열, 등: 한국에서의 결핵성빈혈에 관한 고찰. 대한혈액학잡지 14: 3, 1979
- 2) 이봉화, 신희용, 우제홍, 등: 항문암 26에 보고. 대한대장항문병학회잡지 4: 79, 1988
- 3) 홍성국, 김진천: 항문암-최근 10년간 22례의 임상연구. 대한소화기병학회잡지 20: 580, 1988
- 4) Aj-Jurf AS, Turnbull RB, Fazio VW: Local treatment of squamous cell carcinoma of the anus. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 148: 576, 1979
- 5) Beahrs OH, Wilson SM: Carcinoma of the anus. *Ann. Surg* 184: 422, 1976
- 6) Beckmann AM, Acker R, Christiansen AE, et al: Human papilloma virus infection in women with multicentric squamous cell neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 165: 1431, 1991
- 7) Boman BM, Moetel CG, O'Connell MJ, et al: Carcinoma of the anal canal. *Cancer* 54: 114, 1984
- 8) Cataldo PA, MacKeign JM: The necessity of routine pathologic evaluation of the hemorrhoidectomy specimens. *Surg Gynecol Obstet* 174: 302, 1992
- 9) Chadha M, Rosenblatt EA, Malamud S, et al: Squamous cell carcinoma of the anus in HIV-positive patients. *Dis Colon Rectum* 37: 861, 1994
- 10) Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al: Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 317: 937, 1987

- 11) Deans GT, McAleer JJA, Spence RAJ: *Malignant anal tumors. Br J Surg* 81: 500, 1994
- 12) Frisch M, Olsen JH, Melbye M: *Malignancies that occur before and after anal cancer: clues to their etiology. Am J Epidemiol* 140: 12, 1994
- 13) Greenall MJ, Magill GB, Quan SHQ, et al: *Recurrent epidermoid cancer of the anus. Cancer* 57: 1437, 1986
- 14) Greenall MJ, Quan SHQ, Uramcher C, et al: *Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. Surg Gynecol Obstet* 161: 509, 1985
- 15) Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, et al: *Anal cancer in women. Gastroenterology* 95: 107, 1988
- 16) Leichman L, Nigro N, Considine B, et al: *Cancer of the anal canal: model for preoperative adjuvant combined modality therapy. Am J Med* 78: 211, 1985
- 17) Michaelson RA, Magill GB, Quan SHQ, et al: *Pre-operative chemotherapy and radiation therapy in the management of anal epidermoid carcinoma. Cancer* 51: 390, 1983
- 18) Miller EJ, Quan SHQ, Thaler HT: *Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer* 67: 2038, 1991
- 19) Nelson RL, Prasad RL, Abcarian H: *Anal carcinoma presenting as a perirectal abscess or fistula. Arch Surg* 120: 632, 1985
- 20) Nigro ND, Seydel HG, Considine B, et al: *Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer* 51: 1826, 1983
- 21) O'Brien PH, Jenrette JM, Wallace KM, et al: *Epidermoid carcinoma of the anus. Surg Gynecol Obstet* 155: 745, 1982
- 22) Papillon J, Chassard JL: *Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Dis Colon Rectum* 35: 422, 1992
- 23) Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, et al: *A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. Cancer* 51: 1830, 1983
- 24) Rudinger R, Buchmann P: *HPV 16-positive bowenoid papulosis and squamous cell carcinoma of the anus in an HIV-positive man. Dis Colon Rectum* 32: 1042, 1989
- 25) Schlag PM, Hunerben M: *Anal cancer: multimodal therapy. World J Surg* 19: 282, 1995
- 26) Slater G, Greenstein A, Aufses AH: *Anal carcinoma in patients with crohn's disease. Ann Surg* 199: 348, 1984
- 27) Tanum G: *Diagnosis and treatment of anal carcinoma. Acta Oncol* 31: 513, 1992
- 28) Tanum G, Tveit K, Karlsen KO, et al: *Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma. Cancer* 67: 2462, 1991
- 29) Tanum G, Tveit KM, Karlsen KO: *Chemoradiotherapy of anal carcinoma: tumor response and acute toxicity. Oncology* 50: 14, 1993
- 30) WHO Technical Report Series, No 405: *Nutritional anemias, WHO, Geneva, 1968*