

항문관의 표피양암종: 치료결과 및 예후인자

¹서울대학교 의과대학 외과학교실, ²국립암센터 대장암센터

강성범¹ · 육의곤¹ · 허승철¹ · 정승용² · 최효성² · 박규주¹ · 최국진¹ · 박재갑^{1,2}

Epidermoid Carcinoma of the Anal Canal: Treatment Outcome and Prognostic Factor

Sung-Bum Kang, M.D.¹, Oui-Gon Youk, M.D.¹, Seung Chul Heo, M.D.¹, Seung-Yong Jung, M.D.², Hyo-Sung Choi, M.D.², Kyu Joo Park, M.D.¹, Kuk Jin Choe, M.D.¹, Jae-Gahb Park, M.D.^{1,2}

¹Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, ²Center for Colorectal Cancer, National Cancer Center

Purpose: During recent two decades, therapeutic strategy for epidermoid carcinoma of anal canal has been changed on basis of the knowledge of the natural course and biologic features. The current study evaluated the treatment outcome and prognostic factors in epidermoid carcinoma of the anal canal.

Methods: Fifty-seven cases with epidermoid carcinoma of anal canal were treated curatively in Seoul National University College of Medicine from 1976 to 1997. The sex ratio was 1.5 to 1 with male predominance, with a median age of 57.0 years. The histology consisted of 59.6% (34 cases) in squamous cell carcinoma and 40.4% (23 cases) in cloacogenic carcinoma. According to UICC/AJCC staging system, there were: 24.6% in stage I, 28.1% in stage II, 31.6% in stage IIIa and 15.8% in stage IIIb. Operation-based treatment was performed in 96.6% of 29 cases during period I (1976~1988) and in 60.7% of 28 cases during period II (1989~1997). Forty-five cases were treated on the basis of operation: 13 cases, operation only; 20, operation plus radiation; 12, operation plus chemoradiotherapy. And 12 cases were managed by combined radiation and chemotherapy.

Results: On median follow-up of 52.0 months (range, 1~160 months), there were 19.3% in local recurrence and 8.8% in systemic recurrence. Recurrence rates were not significantly related to therapeutic strategy (P=0.37). The overall 5-year survival rate was 74.9%. The 5-year survival rates according to therapeutic strategy were 73.3% in the operation-based treatment and 80.0% in the combined radiation and chemotherapy. Survival rates were not significantly

cantly related to therapeutic strategy (P=0.48). Three cases, whose sizes were 1 cm, 2 cm and 2.5 cm without lymph node metastasis, were excised locally and are still alive without recurrence. In the multivariate analysis, the metastatic status of lymph nodes had the only independent significant influence on survival.

Conclusions: Combined radiation and chemotherapy in epidermoid carcinoma of anal canal is the preferred treatment for sphincter-preservation, and local excision in early lesion have good outcome without morbidity associated with chemotherapy or radiation therapy. In this study, lymph node status was the only prognostic variable.]
Korean Soc Coloproctol 2002;18:42-52

Key Words: Epidermoid carcinoma, Anal canal, Treatment outcome, Prognostic factor
표피양암종, 항문관, 치료결과, 예후인자

서 론

항문암은 대장암의 1~2%, 직장항문암의 1~6%를 차지하는 드문 종양이며, 최근 20여년 동안 항문암의 자연경과와 생물학적 특성이 알려지면서 치료방법에 변화가 있어 왔다.^{1,4} 항문은 조직학적으로 여러 유형의 세포들로 구성되기 때문에 표피양암종(epidermoid carcinoma)이나 흑색종, 선암, 육종 등을 비롯한 다양한 유형의 종양이 발생할 수 있으며, 치료방법 및 예후는 조직학적 유형이나 발생위치에 따라서 다르다.^{3,5}

항문암의 치료방법은 1970년대말까지 직장암의 치료방법과 비슷해서 항문암은 복회음절제술을 통해서만 완치를 기대할 수 있고, 근치적 절제를 위해서 항문은 상실할 수밖에 없는 것으로 인정되었다.⁵ 그러나, 항문관의 표피양암종이 방사선요법에 민감하고, 화학요법이 방사선요법의 효과를 상승시킬 수 있다는 사실이 알려지면서, 1974년 Nigro 등은 항문관암에서 화학방사선병용요법을 시도하여 종양을 치료하였다고 보고하였다.^{5,6} Nigro 등의 보고 이후 항문을 보존하면서 복회음절제술과 비슷한 치료효과를 기대할 수 있는 화학방사선병용요법의 효과에 대해 많은 보고가

책임저자: 박재갑, 서울특별시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 외과학교실(우편번호: 110-744)
Tel: 02-760-3380, Fax: 02-742-4727
E-mail: jgpark@plaza.snu.ac.kr

본 연구는 1997년 서울대학교병원 지정진료연구비의 지원으로 이루어졌음.

있어왔고, 항문관의 표피양암종의 치료는 화학방사선 병용요법이 표준치료로 정립되어 왔다.⁷⁻¹¹

항문관암에서 복회음절제술은 적합하지 않지만 국소절제술은 조기병변에서 좋은 결과를 얻을 수 있다고 제안되었다.^{3,4} Mayo Clinic¹²은 항문관에서 발생한 2 cm 미만의 표재성암 19예에서 국소절제술을 시행하여 5년 생존율이 100%였다고 보고하였으나, 일부 저자들은 국소절제술이 국소재발이 많고 생존율이 낮다고 보고하여,^{13,14} 항문관암에서 국소절제술의 역할은 많은 논란이 있다.

항문관암의 예후인자로는 성별,¹⁵ 증상의 지속기간 및 치료기간,¹⁶ 조직학적 유형,¹⁷ 종양의 크기^{9,17,18} 또는 림프절 전이여부¹⁵ 등이 보고되어 왔는데, 악성흑색종과 육종을 제외하면 원발종양의 진행정도 및 림프절 전이여부 등에 의해 예후가 결정되는 것으로 알려져 왔다.^{15,18-21}

항문암에 대한 연구에서 항문관에 대한 정의는 연구자마다 차이가 있어서 발생위치와 생물학적 특성이 다른 이질적인 종양을 같이 분석하는 경우 치료결과를 일반화하기 어려운 경우가 많았다.³⁻⁵ 항문암은 발생위치에 따라서 자연경과가 다르기 때문에 항문관(anal canal)과 항문연(anal margin)의 구분이 중요한데,¹³ 항문관을 항문직장륜(anorectal ring)으로부터 항문변(anal verge)까지로 정의했던 보고도 있고 해부학적 정의에 근거하여 치상선(dentate line)까지로 하는 보고도 있다.^{14,22,23} 저자들은 UICC²⁴에서 추천하는 정의에 근거해서 항문직장륜으로부터 항문변 사이를 항문관으로 정의하고, 항문관암의 대부분을 차지하는 표피양암종을 대상으로,^{3,4} 이들의 치료결과 및 예후인자에 대하여 분석하고자 하였다.

방 법

본 연구는 1976년 1월부터 1997년 12월까지 22년 동안 병리조직검사에서 항문암으로 진단된 83예 중 항문관에 발생한 57예의 표피양암종을 대상으로 후향적으로 분석하였다.

1) 대상 환자

본 연구는 항문관암을 대상으로 하였고 항문연에서 발생한 4예는 제외하였다. 또한 항문관암 중에서 원격전이기가 있었던 6예는 제외하여 근치적인 목적으로 치료가 시행된 환자만을 대상으로 하였고, 이 중 조직학적으로 선암 8예 그리고 악성흑색종 7예 및 악성육종

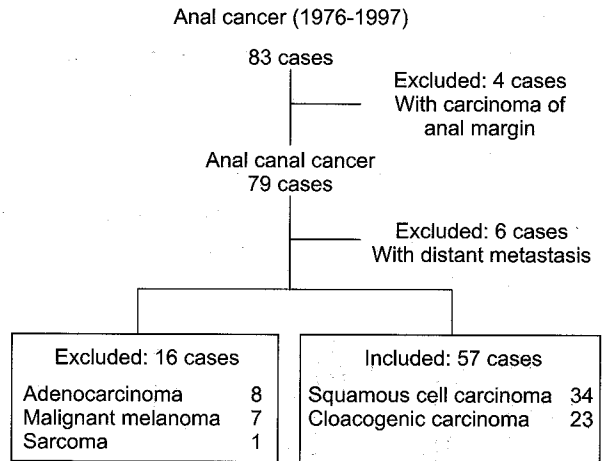


Fig. 1. Flow diagram of patients population studied

1예는 제외하여 항문관에서 발생한 표피양암종 57예만을 대상으로 하였다(Fig. 1).

성별로 보면 남자가 34예(59.6%), 여자가 23예(40.4%)였고, 성비는 1.5 : 1로서 남자가 많았다. 진단 시 연령의 중앙값은 57세였고, 23세부터 84세까지 분포하였다. 진단 시 증상은 항문출혈이 22예(38.6%), 항문종괴가 13예(22.8%), 항문동통이 10예(17.5%)로 전체증상의 78.9%를 차지하였다. 또한 서혜부 종괴가 4예(7.0%), 변비가 3예(5.3%), 항문주위분비물이 2예(3.5%), 변후증기가 2예(3.5%), 변주협소가 1예(1.8%)였다. 증상지속기간의 중앙값은 4개월이었고, 1주일부터 48개월까지 분포하였다. 이들은 15예(26.3%)가 치핵, 2예(3.5%)가 치루, 그리고 1예(1.8%)는 직장탈출증 등으로 모두 18예(31.6%)에서 양성항문질환으로 치료받은 과거력이 있었다.

표피양암종은 편평상피세포암(squamous cell carcinoma)이 34예(59.6%)였고, 총배설강암(cloacogenic carcinoma)이 23예(40.4%)였다. 편평상피세포암은 표피양암종으로 명명하기도 하고 총배설강암은 편평상피세포암의 변이형태로 보는데,¹ 본 연구는 총배설강암과 편평상피세포암을 구분하였고 두 가지 조직학적 유형을 합쳐서 표피양암종으로 하였다.

2) 병기 분류

병기 분류는 1997년에 제정된 UICC와 AJCC의 합동분류법²⁵을 사용하였다. 이 분류법은 원발종양의 크기와 림프절 전이여부에 의해 결정하는 임상적인 병기로서 치료방법을 고려하여 제정되었다. T병기는 5 cm를 기준으로 하였고, 서혜부의 림프절 전이는 원격전

이로 취급하기보다는 국소전이로 취급하여 근치적 치료의 대상으로 간주하였다.

본 연구에서 종양크기의 중앙값은 4.0 cm이었고 1 cm 부터 8 cm까지 분포하였다. T1은 17예(29.8%), T2은 22 예(38.6%), T3은 15예(26.3%) 그리고 T4는 3예(5.3%)로 서, 31.6%에서 종양의 최대직경이 5 cm을 초과하였다. N0는 31예(54.4%), N1는 18예(31.6%), N2는 7예(12.3%) 그리고 N3는 1예(1.8%)로서, 45.6%에서 림프절에 전 이되어 있었다. 서혜부 림프절에 전이되었던 예는 8예 (14.1%)였다. 병기 I는 14예(24.6%)였고, 병기 II는 16예 (28.1%), 병기 IIIa는 18예(31.6%) 그리고 병기 IIIb가 9 예(15.8%)로 병기 IIIa와 IIIb는 모두 27예로서 47.4%를 차지하였다.

3) 시기에 따른 치료 방법의 변화

화학요법의 방법에 따라 1976년부터 1988년까지의

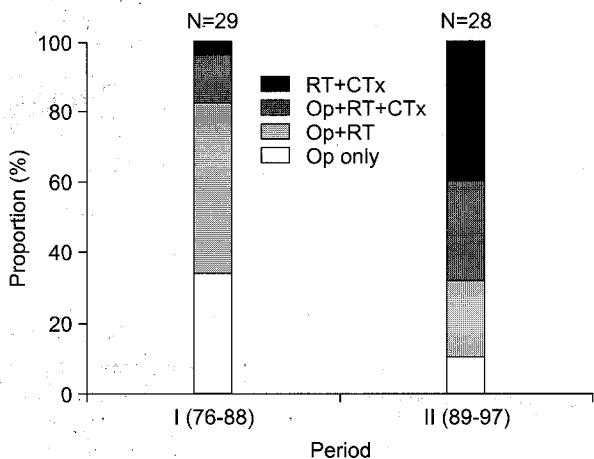


Fig. 2. Chronological change of the treatment modality (P < 0.01). Op = operation; RT = radiation therapy; CTx = chemotherapy.

시기 I과 1989년부터 1997년까지의 시기 II로 구분하 면, 시기에 따른 치료방법은 통계학적으로 유의한 차 이가 있었다(p < 0.01)(Fig. 2). 시기 I에는 전체 29예 중 에서 수술적 절제를 일차적으로 시행했던 경우가 28 예(96.6%)로, 복회음절제술은 27예, 국소절제술은 1예 에서 시행되었다. 화학방사선병용요법은 1예(3.4%)에 서 시행되었다. 방사선요법은 19예(65.5%)에서, 화학 요법은 5예(17.2%)에서 실시되어 시기 I에는 복회음절 제술 또는 방사선요법이 주요한 치료방법이었다.

반면, 시기 II (1989~1997년)에는 수술적 절제를 일 차적으로 시행했던 경우가 17예(60.7%)로, 5예(17.9%)에 서 복회음절제술이 시행되었다. 화학방사선병용요법 은 11예(39.2%)에서 시행되었다. 수술적 절제만 시행 한 경우는 3예로 모두 국소절제술이 시행하였다. 20예 (71.4%)에서 화학요법, 24예(85.7%)에서 방사선요법이 시행되어 이 시기에는 5-FU와 cisplatin을 이용한 화학 요법 또는 방사선요법이 주요한 치료방법이었다.

4) 치료 방법

수술적 절제를 일차적으로 시행했던 환자는 45예로, 복회음절제술을 32예에서 시행하였고, 폴스루수술 1 예, 국소절제술이 12예에서 시행되었다. 45예 중에서 수술만 시행한 예가 13예(22.8%), 수술과 방사선요법 을 병행한 예가 20예(35.1%), 수술과 화학방사선요법을 병행한 예가 12예(21.1%)였다. 화학방사선병용요법을 일차적으로 시행했던 예는 12예(21.1%)였다(Table 1).

수술만 시행한 13예 중에서 복회음절제술은 10예에 서 시행되었고 모두 시기 I에 시행되었다. 병기는 I기 가 2예(20%), II기가 4예(40%), IIIa기가 3예(30%), IIIb 기가 1예(10%)였다. 국소절제술 3예는 모두 시기 II에 시행되었고, 림프절 전이는 없었고 종양의 크기는 각 각 1 cm, 2 cm, 2.5 cm였다.

Table 1. Treatment modality and stage (n=57)

Treatment modality	Stage				Total
	I	II	IIIa	IIIb	
Op only	4	5	3	1	13 (22.8%)
Op+RT	2	4	8	6	20 (35.1%)
Op+RT+CTx	6	3	3	0	12 (21.1%)
RT+CTx	2	3+1*	4	1+1*	12 (21.1%)
Total	14 (24.6%)	16 (28.1%)	18 (31.6%)	9 (15.8%)	57 (100%)

Op = operation; RT = radiation therapy; CTx = chemotherapy; *Operation due to remnant tumor.

수술과 방사선요법을 병행한 20예의 병기는 I기는 2예(10%), II기는 4예(20%), IIIa기는 8예(40%), IIIb기는 6예(30%)였다. 복회음절제술은 병기 I기였던 2예를 제외한 환자에서 시행되었다. 방사선요법은 4~5주간에 걸쳐서 모두 5,040 cGy를 항문과 서혜부를 포함하여 조사하였다.

수술과 화학방사선요법을 병행한 예는 12예로서, 병기는 I기가 6예(50%), II기가 3예(25%), IIIa기가 3예(25%)였다. 화학요법의 약물은 시기에 따라 차이가 있었는데, 시기 I에는 5-FU와 mitomycin을 사용하였고 시기 II에는 5-FU와 cisplatin을 사용하였다. 방사선요법은 4~5주간에 걸쳐서 모두 5,040 cGy를 항문과 서혜부를 포함하여 조사하였다.

화학방사선병용요법은 12예에서 시행되었는데, 시기 I에 1예가 시행되었고 시기 II에 11예가 시행되었다. 병기는 I기가 2예(16.7%), II기는 4예(33.3%), IIIa기는 4예(33.3%), IIIb기는 2예(16.7%)였다. 5-FU와 cisplatin 등의 화학요법 3회에 이어서 방사선요법 5040 cGy가 시행되었고, 화학요법을 3회 추가시행함을 원칙으로 하였다. 5-FU는 5일 동안 1000 mg/m²을 지속적으로 정맥주입하였고, cisplatin (60 mg/m²)은 첫째날만 정맥을 통하여 한번에 투여하였다.

화학요법 또는 방사선요법과 관련된 부작용은 4예에서 백혈구감소 등의 혈액학적 부작용, 9예에서 탈모증 또는 피부염, 7예가 설사나 구내염 등의 위장관 부작용, 그리고 2예에서 비뇨기계 부작용이 발생하여 지지적인 내과적 치료가 시행되었으나, 심각한 부작용으로 입원치료가 필요한 경우는 없었다.

추적검사는 이학적 검사와 항문경 검사를 완전관해가 될 때까지 3개월마다 시행하였고, 이후에는 6개월마다 시행하였다. 화학방사선병용요법 후에 지속되는

잔류병변은 근치적인 목적으로 절제술이 시행되었다.

5) 통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS version 10.0을 이용하였다. 연령이나 종양의 크기 등의 연속변수는 결과의 해석을 명확하게 하기 위해서 비연속적인 범주형 변수로 변환하였다. 연령은 중앙값 57.0세를 고려하여 60세 미만 군과 60세 이상 군으로 분류하였고, 종양의 크기는 중앙값 4.0 cm를 기준으로 하여 4 cm 이하 군과 4 cm 초과 군으로 분류하였다. 비연속변수의 통계학적 분석은 χ^2 -테스트를 이용하였고, 2×2교차분석에서 기대값이 5 미만인 경우가 있으면 Fisher's exact test를 이용하여 정확한 검정을 시도하였다. 재발과 관련된 다변량분석은 logistic regression analysis를 통하여 시행하였다. 각 변수에 따른 생존율은 Kaplan-Meier method에 의해서, 그 비교는 log-rank test를 이용하였다. 생존율과 관련된 독립된 예후인자를 찾기 위해서 Cox's proportional hazards model을 통해 다변량분석을 시행하였다. 통계학적인 유의성은 P-값이 0.05보다 작은 경우나 95% 유의수준을 이용하여 검정하였고, 본 연구의 대상집단이 적은 관계로 0.10의 P-값을 기준으로 하여 경계역의 유의한 검정결과도 고려하였다.

결 과

1) 재발 분석

추적기간은 중앙값이 52.0개월(범위, 1~160개월)이었고, 16예(28.1%)에서 재발이 발견되었다(Table 2). 국소재발과 원격재발이 동시에 발견되었던 3예를 포함하여 11예(19.3%)는 국소재발하였고, 5예(8.8%)는 간, 폐, 쇄골하 림프절 그리고 골수 등에 원격재발되었다.

Table 2. Initial sites of recurrence according to treatment modality (n=57)

Treatment modality	No.	Local recurrence		Systemic recurrence
		Local only	Concomitant local and systemic	
Op only	13	3 (23.1%)		
Op+RT	20	4 (20.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)
Op+RT+CTx	12		2 (16.7%)	1 (8.3%)
RT+CTx	12	1 (8.3%)		2 (16.7%)
Total	57	8 (14.0%)	3 (5.3%)	5 (8.8%)

Op = operation; RT = radiation therapy; CTx = chemotherapy.

재발되기까지의 기간은 중앙값이 14.0개월이었고 5개월부터 135개월까지 분포하였다. 10예(62.5%)는 24개월 이전에 재발되었다.

치료시기에 따른 재발률을 분석하면, 시기 I에는 29예 중에서 11예(37.9%)가 재발하였고, 시기 II에는 28예 중에서 5예(17.9%)가 재발하여 경계역의 유의한 차이($P < 0.1$)는 인정되었다.

수술을 일차적으로 시행했던 45예 중에서 국소재발이 10예, 원격재발이 3예로 모두 13예(28.9%)에서 재발되었다. 수술만 시행하였던 13예에서 복회음절제술을 시행하였던 10예 중에서 3예에서 국소재발되었는데, 국소절제술만 시행되었던 3예는 108개월, 77개월, 38개월의 추적기간에 재발의 증거 없이 생존해 있다. 수술과 방사선요법이 시행된 20예에서 국소재발은 5예(25.0%)였고 원격재발은 2예(10.0%)였다. 수술과 화학방사선요법이 시행된 12예에서 2예(16.7%)는 국소재발되었고, 1예(8.3%)는 원격재발되었다.

화학방사선요법을 시행한 12예에서 1예(8.3%)가 서혜부 림프절에 국소재발하였고, 2예(16.7%)가 간

과 골수에 원격재발되었다. 서혜부 림프절에 재발된 1예는 림프절확청술이 시행되었다. 2예는 치료 후 지속적으로 잔류암이 있어서 복회음절제술을 시행하였고, 서혜부 림프절에 지속적으로 잔류한 2예에서 림프절확청술이 시행되었다. 재발암 또는 잔류암으로 치료가 시행된 5예는 34개월 동안의 중앙추적기간에 사망 1예를 제외하고 재발 없이 생존해 있다.

네 가지 수술방법에 따라서 재발률은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.37$). 또한 수술을 일차적으로 시행한 경우와 화학방사선요법요법을 시행한 경우의 재발률을 비교하면 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.79$)(Table 3).

재발과 관련하여 연령과 성별, 림프절 전이여부, 종양의 크기, 그리고 조직학적 유형 등도 단변량분석에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 편평상피세포암이 34예 중에서 13예(38.2%)에서, 총배설강암은 23예 중 3예(13.0%)에서 재발하여 조직학적 유형은 통계학적으로 유의한 차이는 없었지만 경계역의 유의한 차이($P < 0.1$)는 인정되었다.

Table 3. Analysis of factors associated with recurrence (n=57)

	No.	Univariate analysis		Multivariate analysis		
		Recurrence rates (%)	p-value	Odds ratio	95% CI	P-value
Treatment period			0.09			
1976 ~ 1988	29	37.9				
1989 ~ 1997	28	17.9				
Age			NS			NS
< 60	32	21.9		1		
≥ 60	25	36.0		2.91	0.60 ~ 14.12	
Sex			NS			NS
Male	34	23.5		1		
Female	23	34.8		3.57	0.83 ~ 15.33	
Treatment modality			NS			NS
Operation-based	45	28.9		1		
Chemoradiation	12	25.0		0.48	0.08 ~ 2.95	
Histopathology			0.07			0.03
Squamous	34	38.2		6.16	1.21 ~ 31.38	
Clóacogenic	23	13.0		1		
Size of tumor			NS			NS
≤ 4 cm	31	22.6		1		
> 4 cm	26	34.6		1.01	0.24 ~ 4.41	
LN metastasis			NS			NS
Negative	31	25.8		1		
Positive	26	30.8		1.36	0.31 ~ 6.07	

LN = lymph node; NS = not significant; CI = confidence interval.

재발과 관련된 다변량분석에서 조직학적 유형만이 독립적인 관련인자였고, 편평상피세포암이 총배설강암보다 재발위험도가 6.16배 높았다(95% 유의수준, 1.21~31.4; P=0.03)(Table 3).

2) 예후인자 분석

전체 환자의 5년 생존율은 74.9%였다. 시기에 따른 5년 생존율은 1976~1988년의 시기 I에 57.2%, 1989~1997년의 시기 II에 92%로 1989년 이후가 좋았다(P<0.01)(Table 4).

연령과 성별, 그리고 조직학적 유형에 따른 5년 생존율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

치료방법에 따른 5년 생존율은 수술만 시행한 예가 83.3%로, 국소절제술을 시행했던 3예는 모두 생존해

있고, 복회음절제술을 시행한 10예의 5년 생존율은 77.8%였다. 수술과 방사선요법을 시행한 예가 61.7%, 수술과 화학방사선요법을 시행한 예가 81.8%로서 수술을 일차적으로 시행했던 45예의 5년 생존율은 73.3%였다. 화학방사선병용요법을 시행한 12예는 80.0%로, 치료방법에 따른 생존율의 차이는 없었다. 또한 수술을 일차적으로 시행한 경우와 화학방사선병용요법을 시행한 경우의 5년 생존율을 비교하여도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

일차종양의 크기에 따라 분류되는 T병기에서 T1의 5년 생존율은 88.2%, T2는 76.1%, T3는 54.7%, T4는 66.7%로서 T병기에 따라서 통계학적인 차이가 없었다(P=0.33). 반면 T1과 T2, 그리고 T3와 T4의 두 집단을 비교하였을 때, 5년 생존율은 81.5%와 55.4%로서 경계

Table 4. Analysis of factors associated with prognosis (n=57)

	No.	Univariate analysis		Multivariate analysis		
		5YSR	P-value	Odds ratio	95% CI	P-value
Period			0.004			
1976~1988	29	57.2				
1989~1997	28	92.0				
Age			NS			NS
<60	32	76.1		1		
≥60	25	73.4		3.28	0.99~10.86	
Sex			NS			NS
Male	34	74.3		1		
Female	23	76.7		0.68	0.22~2.13	
Treatment modality			NS			NS
Operation-based	45	73.3		1		
Chemoradiation	12	80.0		0.28	0.05~1.48	
Histopathology			NS			NS
Squamous	34	70.0		1		
Cloacogenic	23	82.2		1.22	0.36~4.10	
Size of tumor			0.012			NS
≤4 cm	31	86.6		1		
>4 cm	26	58.5		2.18	0.69~6.85	
LN metastasis			0.026			0.032
Negative	31	90.0		1		
Positive	26	54.2		4.25	1.13~16.01	
Stage			0.002			
I	14	100				
II	16	80				
IIIa	18	73.5				
IIIb	9	25.9				

YSR = year survival rate; LN = lymph node; NS = not significant; CI = confidence interval.

역의 유의한 차이($P < 0.10$)는 인정되었다($P = 0.08$). 종양 크기의 중앙값(4 cm)을 기준으로 한 비교에서, 4 cm 미만 군의 5년 생존율은 86.6%였고, 4 cm 이상 군은 58.6%로서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P = 0.012$).

림프절 전이여부는 통계학적으로 예후에 있어서 유의한 차이가 있었으며, 서혜부 림프절에 전이된 8예의 5년 생존율은 25%로 매우 불량하였다. 또한 병기도 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 4).

치료시기 및 병기 등의 강력한 예후관련인자를 제외한 후 연령, 성별, 치료방법, 조직학적 유형, 종양의 크기, 림프절 전이여부 등의 변수를 포함하여 다변량 분석하였을 때, 림프절 전이여부(대응위험도, 4.25; 95% 유의수준, 1.13~16.01; $P = 0.032$)만이 항문관암의 치료 후 생존과 관련된 독립적인 예후인자였다.

고 찰

항문암은 드문 종양이고 항문암과 관련된 해부학적 정의가 각 연구자마다 차이가 있어서 관련연구들을 해석하는 데 어려움이 있다. 본 연구는 다음과 같이 대상을 정의하고 시행된 후향적인 분석이다. 첫째, UICC 정의에 따라 항문직장문에서 항문변까지를 항문관으로 하였고,^{1,24} 자료분석이 가능했던 83예의 항문암 중에서 항문연에서 발생한 암 4예(4.8%)는 제외하고 항문관암만을 대상으로 하였다. 둘째, 항문암의 조직학적 유형 중에서 선암이나 악성흑색종은 화학요법이나 방사선요법에 반응도가 떨어지기 때문에 수술적 절제가 일차적인 치료방법이고 예후도 비교적 나쁜 것으로 되어 있는데,¹⁴ 본 연구는 표피양암종만을 대상으로 하였다.

항문관암의 남녀비는 1:5 정도로 여자에서 많이 발생하는 것으로 되어 있는데,^{1,3,4} 본 연구는 남녀비가 1.5:1로서 남자에서 많이 발생하였고, 진단연령은 57세로 다른 연구와 유사하였다.³ 항문암은 항문출혈이나 항문동통 등의 비특이적인 증상을 보이는 경우가 많았고, 양성항문질환을 동반하는 경우가 많기 때문에 조직학적 검사를 통해 진단이 될 때까지 3분의 1 정도의 환자에서는 초기진단에서 양성항문질환이나 염증성 질환으로 오진된다고 하며, 이로 인해 치료시기가 지연되는 경우가 많다.²⁶ 본 연구에서 항문관암의 진단 시에 항문출혈, 항문종괴 그리고 항문동통 등의 비특이적인 증상이 전체증상의 78.9%를 차지하였고, 항문관암으로 진단받기 전에 치핵이나 치루 등의 양성항

문질환으로 치료받은 과거력이 있었던 경우가 31.6%로 다른 연구에서와 같이 항문관암이 양성항문질환으로 오진될 가능성이 많음을 알 수 있었다.

항문관의 표피양암종은 진단 시에 원격전이는 비교적 적은 것으로 알려져 왔는데, 본 연구에서도 진단 시에 원격전이된 비율은 7.6%로 서울대학교병원에서 1974년부터 1993년까지 대장암으로 치료받은 환자 중에서 원격전이된 10%의 비율과 비교하여 적은 비율로서 항문관암이 국소적으로 치료가능성이 많은 악성종양임을 알 수 있었다.²⁷

항문관의 표피양암종의 치료방법은 시기에 따라서 많은 변화가 있어왔다. 항문관의 표피양암종은 수술적 절제가 필요한 것으로 오랫동안 인정되어 왔으나, 근치적 절제나 국소절제를 시행하여도 5년 생존율은 23%에서 71% 정도인 것으로 보고되었다.^{2,28} 그러나, 화학방사선병용요법을 통하여 항문을 보존한 Nigro의 시도 이후, 이 치료방법은 림프절 전이가 있는 환자에서도 성공적인 결과를 얻어서,^{7,9,29} 항문관의 표피양암종의 표준치료로 정립되었다. 본 연구에서도 항문관의 표피양암종의 치료는 많은 변화가 있어서 1976년부터 1988년까지의 시기 I에 전체 29예 중 복회음절제술이 27예(93.1%)에서 시행되었고, 수술적 절제만으로 치료를 시행하였던 13예 중에서 10예에서 복회음절제술을 시행하였는데 이들은 모두 시기 I에 시행되었다. 반면 1989년부터 1997년 사이의 시기 II에는 수술적 절제만 시행한 경우는 3예였고, 71.4%에서 화학요법, 85.7%에서 방사선요법이 시행되어 최근들어 항문관의 표피양암종은 화학요법 또는 방사선요법이 주요한 치료방법이 되었음을 확인할 수 있었다.

방사선요법에 화학요법을 병행하면, 방사선단독요법과 비교하여 얼마나 효과적인가에 대해서는 오랫동안 논란이 있어 왔다. Allal 등³⁰은 방사선단독요법 군과 화학방사선병용요법 군의 5년 생존율은 각각 66%와 65%로 차이가 없었고, 국소치유율도 각각 74%와 66%로 차이가 없었다고 보고하였다. 그러나 많은 저자들이 방사선단독요법에 비해서 화학방사선병용요법의 우월한 결과를 보고하였고,¹⁰ 1996년 UKCCCR (United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research) trial은 화학방사선병용요법이 조기합병증을 높이긴 하지만 국소재발률과 항문암관련 사망률을 줄일 수 있어서, 병용요법은 항문관암의 표준치료라고 결론지었다.¹¹ 한편, Touboul 등¹⁸은 종양의 크기가 예후와 관련된 유일한 인자이기 때문에 4 cm가 넘거나 림프절 전이가 있는 경우에는 화학요법과 병용치료를

해야 한다고 하였다. 본 연구에서 방사선단독요법군은 없었으나 수술 후 보조적인 방사선요법을 시행한 군과 방사선화학요법을 병용한 군의 국소재발률은 각각 25.0%와 16.7%였고, 화학방사선병용요법의 국소재발은 8.3%여서 화학요법을 병용하는 경우 국소재발이 적다고 추정할 수 있었다.

화학요법에서 사용되는 mitomycin C의 대체약물로서 cisplatin이나 그 유사체를 이용한 연구들이 진행 중에 있는데, Gerard 등²⁰은 5-FU에 cisplatin을 결합하고 방사선요법을 병용하여 5년 생존율을 84%까지 개선하였고 항문기능은 92%의 환자에서 잘 유지되었다고 하였다. 또한, Doci 등은 5-FU와 cisplatin으로 치료하여 94%에서 완전관해를 보였고, 5년 생존율이 81%였다고 하였다.³¹ 본 연구에서 화학방사선병용요법이 시행된 12예 중에서 5-FU와 mitomycin을 병용했던 1예를 제외한 모든 환자는 cisplatin을 사용하였다. 본원에서 cisplatin을 위주로 한 화학방사선병용요법은 47개월의 추적기간에 2예에서 골수와 간에 원격재발하였고, 1예는 서혜부 림프절에 재발되어 림프절광청술이 시행되었다. 이 치료방법은 국소재발률이 8.3%로서 다른 치료방법에 비해 높지 않았고, 5년 생존율에 있어서도 80.0%를 보여서 수술을 일차적으로 시행했던 군과 비교할 때 통계학적으로 차이가 없었다. 그러므로 항문관암에서 화학방사선병용요법은 생존율과 재발률 등의 종양학적 결과에 있어서 다른 치료방법에 비해 뒤지지 않으면서 항문기능을 보존할 수 있는 적절한 치료방법임을 알 수 있었다.

화학방사선병용요법 후에 재발의 주요한 위치는 항문부위와 국소림프절인 것으로 알려지고 있는데, Cummings 등³²은 재발의 62%는 일차종양이 있었던 골반 내에서, 14%는 골반 외에서, 나머지 24%는 골반 내와 골반 외에서 동시에 진단되었다고 하였다. 본 연구에서 간과 골수에 원격재발된 예가 2예였고 국소재발은 1예였다.

화학방사선병용요법을 종료한 후 4~6주 후에 지속되는 잔류암에 대해서는 수술적 절제와 이차적인 화학방사선병용요법 중 어느 방법이 더 효과적인가에 대해서는 아직 논란이 있다.^{11,21,33} Zelnick 등³⁴은 잔류암 30예에서 복회음절제술을 시행하였으나 3년 내 71%가 사망하였다고 하였으나, Longo 등²¹은 잔류암에 대한 복회음절제술을 시행한 후 53%가 생존해 있어서 복회음절제술은 잔류암에서 근치적인 역할을 할 수 있다고 보고하였다. Flam 등³⁵은 화학방사선병용요법 후 4예의 잔류암에서 화학방사선병용요법을 다시 시

행한 후 완전관해를 관찰하였고, 이후 재발이 없어서 잔류암에 대해서는 수술적 절제를 시행하기 전에 화학방사선병용요법을 먼저 고려할 것을 제안하였다. 본 연구에서 화학방사선병용요법을 시행한 12예에서 2예는 항문부위의 잔류암으로 인해서 복회음절제술을 시행하였는데 9개월과 34개월의 추적관찰기간에 재발의 증거없이 생존해 있고, 서혜부 림프절이 지속적으로 잔류한 2예에서 림프절광청술이 시행되어 1예는 16개월만에 사망하였고 1예는 86개월 동안 생존해 있다. 그러므로 화학방사선병용요법 후에 잔류암이나 재발암도 근치적인 목적으로 치료될 수 있음을 알 수 있었다.

화학방사선병용요법의 부작용은 구내염과 피부염, 탈모증, 설사 및 경미한 혈액학적 부작용으로 알려져 있고 심각한 경우는 드문 것으로 되어 있다. Cummings 등¹⁰은 50%에서 혈액학적 부작용이 있고, 4분의 1에서 지사제에 반응 없는 장염이 발생하였으나, 항문괄약근 기능은 80% 정도에서 유지되었다고 하였다. 본 연구에서 화학요법 또는 방사선요법이 시행된 환자 중 4예에서 백혈구 감소 등의 혈액학적 부작용, 9예에서 탈모증 또는 피부염, 7예가 설사나 구내염 등의 위장관 부작용, 그리고 2예에서 비뇨기계 부작용이 발생하였으나 심각한 부작용은 없었다.

항문관암에서 수술치료의 역할은 1970년대 이전에 비해 축소되었고, 항문기능을 손실하는 복회음절제술은 일차적 치료방법으로는 적합하지 않다. 그렇다면 항문관암에서 수술치료의 역할은 무엇인가. 그 동안 항문관암에서 국소절제술의 대상 및 역할에 대해서 많은 논란이 있어왔다. Mayo Clinic¹²에서 항문관암으로 치료받은 188예 중에서 19예에서 2 cm 미만의 표재성 암에 대해서 국소절제술을 시행하여 100%의 생존율을 보였고, 많은 저자들이 국소절제술의 의미 있는 결과들을 보고하였다.^{3,4,36} 그러나, Memorial Sloan-Kettering Center에서는 2 cm 미만의 종양에 대한 국소절제술을 시행하였을 때 8예 중에서 단지 3예만이 재발 없이 장기생존을 보였고,¹³ 60% 이상의 환자가 재발하였다고 하였다.

Corman 등은 항문관의 상피내암이나 현미경적으로 침윤되어 있는 암에서는 국소절제가 표준치료라고 하였고, 다만 대부분의 항문관암이 진행된 상태에서 진단되기 때문에 국소절제의 적응이 되는 예가 적을 뿐이라고 하였다.³ Nivatvongs⁴은 2 cm 이하이면서 분화도가 좋은 표재성 종양이나 치핵절제술 시에 우연히 발견되는 항문관암은 국소절제술만으로 치유가 가능

하지만, 진행성 병변에서는 높은 재발률과 낮은 생존율로 인해 국소절제는 적당하지 않다고 하였다.²⁸ 본 연구에서 림프절 전이가 없으면서 2 cm 미만인 9예 중에서 2예에서 화학방사선병용요법이 시행되었는데 1예는 14개월만에 골수에 전이되었고, 1예는 잔류암으로 복회음절제술을 시행하였다. 반면, 국소절제술만 시행된 종양 크기가 1 cm, 2 cm, 2.5 cm이었던 3예는 108개월, 77개월, 38개월의 추적기간 중에 아직 재발의 증거 없이 생존하고 있어서 1989년부터 1997년 사이에 병기 I 인 환자에서 수술적 절제 외에 방사선요법 또는 화학방사선요법이 시행된 8예는 과치료되었을 가능성이 있다고 판단한다. 최근 화학방사선병용요법이 항문관암의 표준치료로 정립되었다 하더라도 국소절제술만으로 완치할 수 있는 대상이 있다고 판단되며,¹² 화학방사선병용요법이 필요치 않은 환자에서 화학요법 또는 방사선요법으로 인한 합병증의 발생은 경계해야 할 것으로 생각된다.

항문관암에서 복회음절제술은 과거에는 기본적인 치료방법으로 인식되었으나, 재발률이 27%에서 50%까지 높고, 5년 생존율은 24%에서 62%까지로 낮게 보고되어서 복회음 절제술은 더 이상 일차적인 치료방법으로 사용되고 있지 않다. 다만 화학방사선병용요법 중에 대변실금 등의 항문부 합병증이 발생한 환자나 화학방사선병용요법을 견디지 못하는 환자에서는 시도될 수 있고,⁴ 생존율의 증가를 위해서 화학방사선병용요법과 병행하려는 시도들이 있어왔다. 본 연구에서 일차적으로 수술을 시행한 환자 45예 중에서 32예에서 복회음절제술이 시행되었는데 11예에서 재발하여 34.4%의 재발률을 보였고, 이들의 5년 생존율은 61.5%였다.

항문관암에서 예후 및 재발과 관련된 인자에 대해서는 연구에 따라 많은 차이가 있다. Salmon 등¹⁷은 방사선단독요법군에서 종양의 크기가 예후와 가장 관련되어 있다고 보고하였고, Schlienger 등³⁷도 242명의 다변량분석에서 T병기가 유일한 예후인자라고 하였다. 그러나, Princess Margaret Hospital의 보고는 종양의 크기 4 cm를 기준으로 하였을 때 국소재발률에서 차이가 없었다고 하였다(4 cm 미만군, 95%; 4 cm 이상군, 86%).³⁸ 본 연구는 종양크기의 중앙값인 4 cm를 기준으로 하여 두 군의 예후를 비교하였을 때, 다변량분석에서는 통계학적으로 의미있는 차이를 보였으나($P < 0.05$), 다변량분석에서는 의미 있는 차이가 없었다.

Corman과 Haggitt³⁹는 림프절 전이가 있는 경우 5년 생존율이 29%라고 하였고, Stearns와 Quan 등은 항문

암 진단 시 서혜부 림프절 전이가 있는 14예의 환자에서 단지 2예만이 5년 생존을 보였다고 보고하여 림프절 전이와 예후와의 관련성에 대해서 보고하였으나,²⁶ 일부 저자들은 림프절 전이여부가 다변량분석에서 차이가 없었다고 보고하였다.¹⁶ 본 연구에서 림프절 전이가 있던 군의 5년 생존율이 54.2%였고 림프절 전이가 없는 군은 90.0%로 통계학적으로 의미 있는 차이가 있었고, 진단 시에 서혜부 림프절에 전이되어 있었던 8예의 5년 생존율은 25%로 매우 불량하였다. 또한, 다변량분석에서도 림프절 전이여부만이 예후와 관련된 유일한 예측인자였다.

조직학적 유형에 따라서 예후에 차이가 있다는 보고도 있었는데, Salmon 등¹⁷은 총배설강암이 편평상피세포암보다 예후가 좋다고 하였다. 본 연구에서도 총배설강암의 5년 생존율이 82.2%였던 반면, 편평상피세포암은 70.0%로 총배설강암의 예후가 좋았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 다만 재발과 관련된 인자의 다변량분석에서 편평상피세포암은 총배설강암보다 6.16배의 재발위험도를 보였고, 재발과 관련된 유일한 독립변수였다.

결 론

항문관의 표피양암종에 대한 치료방법 중에서 화학방사선병용요법은 항문을 보존할 수 있고, 생존율과 재발률에 있어서도 수술을 일차적인 치료방법으로 하는 경우와 비교할 때 차이가 없었다. 그러나, 화학방사선병용요법이 표피양암종의 표준치료방법으로 정립되었다 하더라도 조기병변에서 국소절제술은 화학요법이나 방사선요법에 의한 합병증을 피하면서 좋은 종양학적 결과를 얻을 수 있어서 향후 국소절제술의 대상과 역할에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 연령, 성별, 치료방법과 조직학적 유형, 종양의 크기와 림프절 전이여부 등의 변수를 포함한 다변량분석에서 림프절 전이여부는 생존율과 관련된 유일한 예후인자였다.

REFERENCES

1. Deans GT, McAleer JJ, Spence RA. Malignant anal tumors. *Br J Surg* 1994;81:500-8.
2. Minsky BD, Hoffman JP, Kelson DP. Cancer of the anal region. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

- p. 1319-42.
3. Corman ML. Malignant tumors of the anal canal. In: *Colon and Rectal Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 863-83.
 4. Nivatvongs S. Perianal and anal canal neoplasms. In: Gordon PH, Nivatvongs S, editors. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus*. 2nd ed. St. Louis: Quality medical publishing, Inc; 1999. p. 447-71.
 5. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-56.
 6. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1826-9.
 7. Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984;27:763-6.
 8. Nigro ND. The force of change in the management of squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1991;34:482-6.
 9. Papillon J, Montbarbon J. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 1987;30:324-33.
 10. Cummings B, Keane T, Thomas G, Harwood A, Rider W. Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1984;54:2062-8.
 11. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996;348:1049-54.
 12. Boman BM, Moertel CG, O'Connell JM, Scott M, Weiland LH, Beart RW, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114-25.
 13. Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C, DeCosse JJ. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:509-17.
 14. Greenall MJ, Quan SH, DeCosse JJ. Epidermoid cancer of the anus. *Br J Surg* 1985;72S:97-103.
 15. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez GD, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the european organization for research and treatment of cancer radiology and treatment of cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-9.
 16. Allal AS, Mermillod B, Roth AD, Marti MC, Kurtz JM. The impact of treatment factors on local control in T2-T3 anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer* 1997;79:2329-35.
 17. Salmon RJ, Zafrani B, Labib A, Asselain B, Girodet J. Prognosis of cloacogenic and squamous cancers of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1986;29:336-40.
 18. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pene F, Parc R, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal: results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994;73:1569-79.
 19. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Ozsahin M, Belkacemi Y, Pene F, et al. Conservative versus nonconservative treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal for tumors longer than or equal to 5 centimeters. *Cancer* 1995;75:786-93.
 20. Gerard J-P, Ayzac L, Hun D, Romestaing P, Coquard R, Ardiet J-M, et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinium. Long-term results in 95 patients. *Radiotherapy and Oncology* 1998;46:249-56.
 21. Longo WE, Vernava AM 3rd, Wade TP, Coplin MA, Virgo KS, Johnson FE. Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal. Predictors of initial treatment failure and results of salvage therapy. *Ann Surg* 1994; 220:40-9.
 22. Adam YG, Efron G. Current concepts and controversies concerning the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of malignant tumors of the anus. *Surgery* 1987;101: 253-66.
 23. Beahrs OH, Wilson SM. Carcinoma of the anus. *Ann Surg* 1976;184:422-8.
 24. Hermanek P, Sobin LM. *International Union against Cancer: TNM Classification of malignant tumors*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1987. p. 50-2.
 25. Sobin LH, Fleming ID. *TNM Classification of Malignant Tumors*, fifth edition. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997;80:1803-4.
 26. Stearns MW Jr, Quan SH. Epidermoid carcinoma of the anorectum. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131:953-7.
 27. Park YJ, Park KJ, Park J-G, Lee KU, Choe KJ. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23:721-6.
 28. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, Block GE. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer* 1983;51:1291-6.
 29. Cummings BJ, Thomas GM, Keane TJ, Harwood AR, Rider WD. Primary radiation therapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1982;25:778-82.
 30. Allal A, Kurtz JM, Pipard G, Marti MC, Mirabeil R, Popowski Y, et al. Chemotherapy versus radiation therapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int*

- J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:59-66.
31. Doci R, Zucali R, La Monica G, Meroni E, Kenda R, Eboli M, et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: Results in 35 consecutive patients. J Clin Oncol 1996;14:3121-5.
 32. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:1115-25.
 33. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 14:2527-39.
 34. Zelnick RS, Haas PA, Ajlouni M, Szilagyi E, Fox TA Jr. Results of abdominoperineal resections for failures after combination chemotherapy and radiation therapy for anal canal cancers. Dis Colon Rectum 1992;35:574-7.
 35. Flam MS, John MJ, Mowry PA, Loyalvo LJ, Ramalho LD, Wade J. Definitive combined modality therapy of carcinoma of the anus: a report of 30 cases including results of salvage therapy in patients with residual disease. Dis Colon Rectum 1987;30:495-602.
 36. Pintor MP, Northover JM, Nichollas RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. Br J Surg 1989;76:806-10.
 37. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, Marin J-L, Gindrey-Vie Brigitte, Mauban S, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:1141-51.
 38. Cummings BJ. Anal canal. In: Perez C, Brady L, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott; 1993. p. 1015.
 39. Corman ML, Haggitt RC. Carcinoma of the anal canal. Surg Gynecol Obstet 1977;145:674-6.
-