

Comparison of Long-term Outcome after Palliative Treatment for Unresectable Stage IV Colorectal Cancer Patients with Obstructive Symptoms: Self Expandable Metal Stents versus Surgery

장폐쇄 증상 있는 절제 불가능한 4기 대장암 환자에서 완화 치료 이후의 장기 성적 비교 : 자가팽창금속스텐트 대 수술

¹Department of Colon and Rectal Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Center for Colorectal Cancer, Research Institute & Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea

Hong Yeol Yoo, M.D.¹, Ji Won Park, M.D.², Byung Chang Kim, M.D.², Dae Kyung Sohn, M.D.²,

Chang Won Hong, M.D.², Sung Chan Park, M.D.², Hyo Seong Choi, M.D.², and Jae Hwan Oh, M.D.²

서울대학교병원 유홍열, 국립암센터 박지원, 김병창, 손대경, 홍창원, 박성찬, 최효성, 오재환

초 록

목적(Purpose) : 본 연구의 목적은 장폐쇄 증상이 있는 완전 절제가 불가능한 4기 대장암 환자에서 완화 목적의 자가팽창금속스텐트를 시술한 경우와 완화 목적으로 수술을 시행한 경우의 장기 임상 성적을 분석하는 것이다.

대상 및 방법(Methods) : 2002년 1월부터 2010년 5월까지, 완화 스텐트 삽입(n = 88)과 완화 수술을 시행한(n = 96)환자들을 대상으로 스텐트 삽입 및 수술의 성공률, 합병증, 재원기간, 합병증 발생까지의 기간, 항암치료까지의 기간, 전체 생존률을 분석하고, 생존률과 관련한 예후인자를 평가하였다.

결과(Results) : 스텐트군의 초기 합병증은 수술군보다 낮았으나(26.1% vs 47.9%, P = 0.002), 후기 합병증과 주요 합병증 발생률이 더 많았다(P < 0.05). 또한, 스텐트 시술 후 발생하는 장관련 합병증의 비율은 수술군보다 더 많았다(P = 0.037). 수술군에서의 전체 생존기간 중앙값은 스텐트군보다 더 높았고(15.7개월 vs. 9.1개월), 시술 또는 수술 후 합병증으로 인해 추가로 치료를 받아야 하는 경우도 스텐트군에서 많았다(P < 0.001).

결론 (Conclusions) : 스텐트 삽입은 상대적으로 덜 침습적이며 빠른 증상 호전을 기대할 수 있다. 그러나, 완화 목적의 스텐트 삽입은 완화 수술 보다 후기 합병증 발생 빈도가 높아 환자의 원발 병소, 증상 정도, 등의 환자 상태를 고려하여 적절한 완화 치료를 고려할 필요가 있다.

중심단어 : 수술 불가능한, 대장암, 스텐트, 완화

책임저자 : 김병창

410-769, 경기도 고양시 일산동구 일산로 323 국립암센터 대장암센터

Tel: 031-920-1649 Fax: 031-920-0149 E-mail: mdzara@ncc.re.kr

접수일 : 2011년 9월 23일 ; 게재승인일 : 2011년 10월 20일

INTRODUCTION(서론)

자가팽창금속스텐트 (SEMS ; Self-expanding metal stents, 이하 스텐트로 표기함)를 이용한 대장 장폐쇄(bowel obstruction) 부위의 감압이 1991년 처음 소개된 이래,^[1] 스텐트 품질의 향상과 숙련된 내시경 전문가의 축적된 술기 덕분에 스텐트 삽입 시술은 높은 성공률을 보였다.^[2-5] 최근에는 스텐트 삽입이 대장암으로 인한 장폐쇄에 대해 일차적 치료 선택으로 여겨지고 있으며 지속적으로 사용이 증가하는 추세이다.^[2, 3, 5] 기존의 연구들은 스텐트 시술이 수술에 비해 합병증 발생률이 상대적으로 더 낮고, 입원기간이 더 짧으며, 시술 후 항암치료까지의 기간을 단축시키고, 관련 비용이 적게 드는 등의 장점이 있다.^[2-7] 그리고, 대장암으로 인한 장폐쇄 환자에서 응급으로 스텐트를 삽입한 이후 선택적 수술을 시행함으로써 안전하게 문합(anastomosis)이 이뤄지게 하고, 영구적 장루 조성술도 줄일 수 있다.^[5, 8, 9]

그러나, 최근의 일부 연구들 중에 완화 목적의 치료로서의 스텐트 삽입 시술 후 장기간의 합병증 발생이나 증상 재발이 적지 않다는 것을 보고하였다.^[10-13] 항암화학요법의 발달과 선택적 맞춤형 치료의 발달로 완전 절제가 불가능한 4기 대장암의 생존기간 연장이 기대되는 시대에 완화(palliative) 목적으로 스텐트 삽입술과 수술 환자 사이에 장기적인 치료 성적에 대한 연구가 많지 않다.^[10, 13] 그래서, 본 연구는 장폐쇄 증상이 있는 절제 불가능한 4기 대장암 환자들의 완화 목적의 스텐트 삽입술과 완화 목적의 수술 사이에서 합병증, 증상 재발과 생존률 등 장기적인 치료 결과를 조사하였다.

MATERIALS AND METHODS(대상 및 방법)

2002년 1월부터 2010년 5월까지, 국립 암센터 대장암센터에서 완화 치료를 목적으로 시행한 스텐트 삽입술 또는 완화 목적의

수술을 시행 받은 환자들을 후향적으로 분석했다. 대장암의 범위는 조직학적으로 선암 또는 점액성 선암, 반지 세포암종으로 확진 받은 환자로 한정했다. 대장암의 '4기'를 판단하는 기준은 AJCC 6판 기준으로, TNM 병기 상 M1에 해당하는 경우로 정의했다.^[14] 즉, 원격 장기 전이가 있는 경우로, 컴퓨터단층촬영검사(CT), 자기공명영상(MRI), 양전자단층촬영술(PET)의 결과를 통해, 간, 폐, 뼈, 복강 내 전이, 원격리 림프관 전이, 부신, 전립샘 또는 난소 전이 등의 타 장기 전이 소견을 보이는 경우로 정했다. 특히 '절제불가능'은 원발 종양 뿐만 아니라, 전이된 원격 장기 자체 만으로도 근치적 절제가 불가능한 경우를 의미하며, 이는 간의 경우 양측 엽에 동시에 여러 개의 병변이 있거나, 간문부에 연관되어 있거나, 3개의 주간정맥에 인접한 경우 등이며, 의무기록상 당시 영상의학과 전문의 판독 및 수술을 담당할 외과의의 판단 기록 등을 근거로 판단하였다. 폐의 경우는 둘 이상의 폐 전이 소견이 서로 다른 폐에 있는 경우 등 역시 폐 수술 전문의 또는 판독을 시행한 영상의학과 전문의 기록을 바탕으로 정하였다. 그 이외의 부신, 뼈, 난소, 전립샘으로의 전이가 있는 경우는 대개 기존의 간이나 폐로의 절제 불가능한 병변이 같이 동반된 경우들이었다.

후향적으로 의무기록을 검토하여 절제불가능한 4기 대장암 환자에서, 구토, 구역감, 복부 불편감과 복부팽만, 잦은 설사, 가는 변, 변 못봄, 후중감, 혈변 등의 폐쇄성 증상이 발생하여 개별적 또는 동시적으로 존재하는 경우를 장 폐쇄 증상 있는 환자로 간주했다.^[12] 단일 증상의 기록만이 아니라 경과상 나타났던 증상 기록들을 통합하여, 폐쇄성 증상이 있는지를 판단했다. 임상적으로 의심 가능한 증상을 가진 모든 환자는 대장내시경을 시행받았고, 병변의 크기로 인한 장 내강 감소 또는 완전폐쇄 등을 확인했다. 대장내시경으로 장폐쇄를 확인한 후 응급으로, 또는 이후 선택적으로 스텐트 삽입술 또는 수술을 시행하였다. 장폐쇄 증상이 있는 절제 불가능한 4기 대장암 환자들 중에서 종양의 위치가 항문연에서 4cm 이상에 위치한 경우, 전신 상태가 좋지 않은 경우, 수술을 거부하는 환자, 고령의 환자들은 주로 스텐트 삽입술을 시행하였고, 종양의 위치가 항문연에서 4cm 이내에 위치한 경우, 오른쪽 대장에 위치한 경우, 스텐트 삽입술에 실패한 경우에 주로 증상 완화 목적의 수술적인 치료가 적용되었으며, 이러한 기준을 바탕으로 환자의 전반적인 상태에 맞추어 임상사의 판단에 따라서 완화 치료가 환자에게 적용되었다.

진단 당시 이미 장천공이나 복막염 등 스텐트 시술이 근본적으로 불가능한 환자는 제외시켰다. 이전의 대장암으로 인해 이미 수술

을 시행받은 뒤 재발한 경우 역시 모두 제외시켰다. 또한, 스텐트를 성공적으로 삽입한 후, 1주일 이내로 완화 수술을 시행받은 경우, 즉, 수술에 이르는 가교 목적으로(Bridge to surgery)로서의 스텐트 시술을 시행한 경우도 포함되지 않았다. 완화 스텐트 삽입은 모두 내시경을 통해 시행되었으며, 총 6명의 숙련된 내시경 전문 의가 참여했다. 시술 후 복부단층촬영을 시행하여 스텐트의 위치와 감압을 확인했다. 방사선 투시하에서 측정된 폐쇄가 일어난 길이 보다 3-4cm 큰 길이의 스텐트가 사용되었으며, 사용된 자가팽창금속스텐트의 제품 종류로는, 주로 Niti-S uncovered D-type stent (24mm in diameter ; Taewoong Medical Co.) 제품이 사용되었고, 그 외 Niti-S Comvi type, covered stent (20mm ; Taewoong Medical Co.) Wallflex uncovered stent (25mm ; Boston Sci.) 및 Comvi type covered stent (20mm ; Boston Sci.) 등이 사용되었다.

완화 수술은 5명의 대장항문외과 전문의에 의해 시행되었으며, 종양의 위치와 환자의 일반적 조건에 따라 진행되었다. 수술은 완화 치료를 위해 필요한 원발 병소 부위의 절제 및 일차 문합이 시행되거나, 절제 후 문합하지 않는 경우, 또는 원발 병소 절제가 불가능한 경우 우회수술 또는 전환(diversion)수술도 시행되었다.

두 군간의 치료 효용성은 기술적 성공(technical success)과 임상적 성공(clinical success), 그리고 후기 성공(late success)으로 평가했다. 스텐트 삽입 시 폐쇄된 병변 부위에 적절히 스텐트가 삽입되어 내강을 넓힌 것이 확인되는 경우와, 수술 시 내강이 좁아져 있는 병변 부위가 완전히 제거되고, 열림(patency)이 유지된 채 완전한 문합이 이뤄진 경우를 기술적 성공으로 간주했다. 임상적 성공은 스텐트 삽입 또는 수술 후 24시간 이내에 어떤 형태로든 장폐쇄가 완화되거나, 장내 감압이 이뤄진 것을 기준으로 했다.^[15,16] 기술적 실패에 해당되는 경우는, 수술군에서 장문합 후 수술중 문합부 유출(intraoperative leakage)이 발생했거나, 스텐트 삽입이 부적절하거나 시술자체에 실패한 경우로 간주했다. 임상적 실패는 24시간 내에 장폐쇄가 완화되지 않거나, 감압이 이뤄지지 않는 경우로 정했다. 두 군 모두에서 후기 성공(late success)은 시술 30일 이내의 기간 동안 장내 감압이 유지되는 상태, 즉 장폐쇄가 재발하지 않는 상태로 유지되는 것으로 정의했다.^[15]

조기 합병증은 완화 수술 또는 완화 스텐트 시술 시행 30일 이내에 발생하는 것으로, 후기 합병증은 30일 이후에 발생하는 것으로 정의했다.^[15] 주요 합병증(major complication)은 해당 합병증으로 인해 수술을 하거나, 중환자실 치료가 필요하거나 직접적

으로 사망에 이른 경우로 분류했고, 경증 합병증 (minor complication)은 그 외의 합병증으로 정했다.^[11]

스텐트 시술 또는 수술 이후, 원래의 병변 부위 또는 치료 후 합병증으로 인한 장 증상의 재발로 인해 추가적 시술 또는 수술까지의 걸린 시간(Time to additional procedure), 전체 생존률(overall survival)을 계산했다.

Statistics(통계)

모든 환자들의 기본적인 특성은 범주형 변수는 카이-제곱 검정 및 Fisher의 정확 검정을 사용하여 분석하였고, 연속형 범주는 t-검정법을 사용하였다. 각 군의 평균 생존과 추가 시술 또는 수술까지의 시간, 전체 생존률과의 관련인자의 단변량 분석은 Kaplan-Meier 생존분석을 사용했고, 생존곡선은 log-rank 방법을 이용해 비교했다. 전체 생존률의 예후인자를 결정하기 위해 생존분석에서 유의한 인자들로 Cox 회귀 모형을 이용하여 다변량분석을 시행하였다. P < 0.05 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주했다. 모든 통계 분석은 SPSS version 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용했다.

RESULTS(결과)

2002년 1월부터 2010년 5월까지 본 병원에서 장폐쇄 증상을 동반한 절제불가능한 4기 결장직장암으로 스텐트 또는 수술을 시행받은 환자는 총 489명이었다. 그 중 스텐트 시술을 시행한 환자는 총 228명이었고, 가교로서의 수술 (Bridge to surgery)를 받은 125명과 추적관찰에서 소실된 3명과 재발로 인한 시술 12명을 제외하고, 88명이 완화 목적의 스텐트 시술을 받았다. 수술을

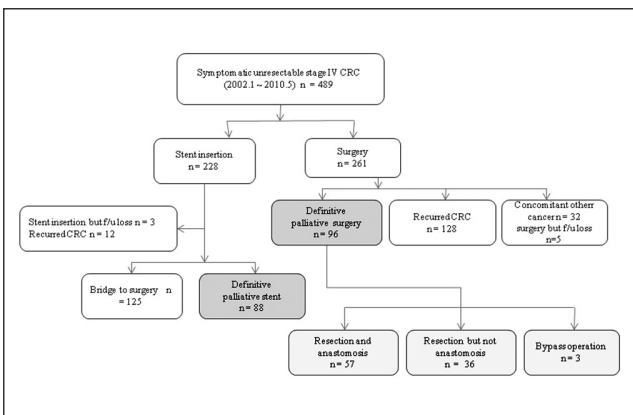


Fig. 1. Flow chart showing treatment of unresectable stage IV colorectal cancer (CRC) patients with obstructive symptoms.

시행받은 환자는 총 261명으로 재발로 인해 수술을 받은 128명과 동반된 다른 종양이 있거나 추적이 불가능하여 제외된 37명을 제외한 96명이 완화 목적의 수술을 시행받았다(Figure 1).

두 군간의 나이와 성별, 종양의 조직학적 분화도, 전이된 장기 부위에는 통계적으로 의미있는 차이가 없었다. 두 군에서 원발 종양의 위치는 대부분이 좌측 결장이었다(Table 1). 스텐트 시술 또는 수술 전 환자 상태는 두 군 모두, 거의 대다수에서 암환자의 전신수행능력 평가지표인 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 활동도는 2단계 이하에 해당하였으나 수술군에서 ECOG 2단계 이하인 환자가 더 많이 있다 (P = 0.001). 그 외에도, 두 군 환자들에서 종양 세포 분화도나 암종배아항원(CEA), 알칼리인산분해효소(ALP), 주요 전이장기 여부, 항암치료 여부나, 특정 항암치료제 치료 여부, 스텐트 시술 또는 수술의 응급 시행여부 등을 비교하였다(Table 1).

수술군에서는 원발 병소 절제 후 일차 문합이 이뤄진 군 57명 (59.3%), 원발 병소 절제 후 문합이 이뤄지지 않은 군 36명 (37.5%), 우회 수술 3명 (3.1%)였다(Table 1).

임상 경과 및 합병증

초기 성공률과 관련하여, 스텐트군의 기술적 성공률과 임상적 성공률은 각각 89.8% 와 79.5% 로, 수술군 97.9%, 100%보다 각각 낮았다(Table 2). 후기 성공률은 두 군에서 차이가 나지 않았다 (79.2% vs. 77.3%, P = 0.858). 반면에, 초기 합병증은 스텐트군 (26.1%)이 수술군(47.9%)보다 낮았다(P = 0.002, Table 2). 초기 경증 합병증(early minor complication)은 수술군에서 현저히 많았다(40.6% vs. 9.1%, P < 0.001). 스텐트 시술 또는 수술 이후 초기합병증 발생까지의 시간 중앙값은 5일로 같았다.

후기 합병증의 경우 스텐트군이 수술군보다 더 많았으며 (22.9% vs. 40.9%, P = 0.011, Table 2), 후기 경증 합병증도 더 많았다 (15.6% vs. 28.4%, P = 0.048). 스텐트 또는 수술 이후 후기 합병증까지의 발생 시간 중앙값(median)은 스텐트군 보다 수술군이 더 길었다. (252일 vs. 149일). 치료 후 기간을 고려하지 않고, 주요 합병증이 발생한 환자 수를 비교하였을 때, 스텐트군이 수술군보다 주요 합병증 발생이 많았다 (9.4% vs. 27.3%, P = 0.002). 치료 후 장폐쇄 증상 재발 등 장관계 합병증 역시 스텐트군이 더 많았다 (35.4% vs. 51.1%, P = 0.037; Table 2). 치료 후 발생한 합병증으로 인해 2차 수술이나 2차 스텐트 삽입술이 필요한 경우는 스텐트군의 경우가 현저히 더 많았다 (6.2% vs. 31.8%, P < 0.001; Table 2). 치료 후 발생한 합병증으로 인해 2

Table 1. Patients characteristics of unresectable stage IV colorectal cancer with obstructive symptoms

Characteristics		Surgery group (n = 96)	SEMS group (n = 88)	P value
Mean age, years, mean ± SD (range)		57.8±11.42	59.68±11.68	0.274
Age ≥65		32 (36.4%)	33 (34.3%)	0.877
Sex	Male	48 (50.0%)	53 (60.2%)	0.184
ECOG	≤2	95(99.0%)	76(86.4%)	0.001
Site of tumor	Right colon	29 (30.2%)	3 (3.4%)	<0.001
	Left colon	39 (40.6%)	52 (59.1%)	0.018
	Rectum	28 (29.2%)	33 (37.5%)	0.273
Tumor differentiation	low grade*	85 (88.5%)	79 (89.8%)	0.817
	high grade †	11 (11.5%)	9 (10.2%)	
CEA ≥5 ng/mL		93 (96.9%)	81 (93.1%)	0.313
ALP ≥80 IU/L		42 (43.8%)	71 (82.6%)	<0.001
Site of metastasis	Liver	72 (75.0%)	75 (85.2%)	0.099
	Lung	24 (25.0%)	26 (29.5%)	0.511
	peritoneal seeding	29 (30.2%)	37 (42.0%)	0.124
	Distant node	16 (16.7%)	7 (8.0%)	0.080
	Bone	3 (3.1%)	1 (1.1%)	0.622
	Others			
	(Brain/Adrenal gland/ovary/prostate) ≥2 sites	8 (8.3%)	4 (4.5%)	0.377
Post-treatment Chemotherapy ‡ ¶		91 (94.8%)	76 (86.4%)	0.049
	Pyrimidine + leucovorin only	22 (22.9%)	11 (12.5%)	0.083
	Oxaliplatin based	66 (68.8%)	72 (81.8%)	0.043
	Irinotecan based	63 (65.6%)	41 (46.6%)	0.011
	anti-VEGF (Bevacizumab)	10 (10.4%)	15 (17.0%)	0.204
	anti-EGFR (Cetuximab)	16 (16.7%)	9 (10.2%)	0.282
Emergency\		8 (8.3%)	16 (18.4%)	0.051
Operation methods	Resection with anastomosis	57 (59.3%)	-	-
	Resection without anastomosis	36 (37.5%)	-	-
	Bypass	3 (3.1%)	-	-

* Low grade tumor included well differentiated and moderate differentiated adenocarcinoma.
 † High grade tumor included poorly differentiated adenocarcinoma or signet ring cell carcinoma.
 ‡ Post-treatment chemotherapy means that patients were taken the systemic chemotherapy.
 ¶ Each chemotherapeutic regimens were included with all kind of drugs using the 1st line, 2nd line, and 3rd line chemotherapy.

차 수술이나 2차 스텐트 삽입술을 시행한 시점까지의 시간 (Time to additional procedures) 중앙값은 수술군 8.8개월, 스텐트군 4.0개월로 수술군에서 스텐트군 보다 약 5개월정도 더 늦게 합병증이 발생했다. 반면에, 입원기간 중앙값은 스텐트군이 수술군보다 거의 절반정도로 짧았다(15일 vs. 8일). 이에 영향을 받아, 평균 항암치료 시작일까지의 중앙값도 스텐트군이 짧았다 (28일 vs. 5일).

각 군에서, 시기에 따른 합병증의 세부 항목은 Table 3 에 기술하였다. 스텐트군의 초기 합병증 중 시술관 연관된 천공(30.4%)과

스텐트 이동(stent migration, 30.4%), 장마비 등으로 인한 장폐색 (26.1%)이 대부분을 차지했다. 후기 합병증은 종양의 스텐트 내 성장(tumor ingrowth)(47.2%), 스텐트 이동(27.8%)순으로 많았다 (Table 3). 수술 후 발생한 초기 합병증은 수술 후 발생한 장마비(ileus; 43.5%)이 가장 많았고, 일반적인 수술 후 합병증에 해당하는 뇨정체(17.4%), 상처 합병증(17.4%)이 대부분을 차지했다. 수술군 중 한 명의 환자에서 수술 1개월 후 신기능이 악화되어 혈액투석을 시행받았다 (Table 3).

Table 2. Clinical outcomes of unresectable stage IV colorectal cancer with obstructive symptoms based on treatment options

Factors		Surgery group (n = 96)	SEMS group (n = 88)	P value
A. Efficacy category, no. (%)				
Early success	Technical	94 (97.9%)	79 (89.8%)	0.027
	Clinical	96 (100%)	70 (79.5%)	< 0.001
Late success	Maintenance of colonic decompression (< 30 days)	76 (79.2%)	68 (77.3%)	0.858
B. Complication category, no. (%)				
Overall complications		56 (58.3%)	55 (62.5%)	0.651
Early	Major*	7 (7.3%)	15 (17.0%)	0.067
	Minor	39 (40.6%)	8 (9.1%)	< 0.001
	Time from treatment to early complication date, median (days)	5	5	
	Late	22 (22.9%)	36 (40.9%)	0.011
Late	Major*	7 (7.3%)	11 (12.5%)	0.321
	Minor	15 (15.6%)	25 (28.4%)	0.048
	Time from treatment to late complication date, median (days)	252	149	
Overall major complication*		9 (9.4%)	24 (27.3%)	0.002
Bowel complication related with main lesion after procedure		34 (35.4%)	45 (51.1%)	0.037
D. Additional procedure after complication (Secondary surgery or stent)				
		6 (6.2%)	28 (31.8%)	< 0.001
Time from palliative treatment to additional procedure	median (months)	8.8	4.0	
E. Hospital stay,	median (days)	15	8	
F. Time from treatment to initiation of chemotherapy, median (days)		28	5	

* Major complications were considered as events to be caused to death, to be required admission to the intensive care unit for 48 hours and to be led to surgery.

Table 3. Post-procedure complications according to the treatments options in unresectable stage IV colorectal cancer with obstructive symptoms

Surgery group	Early (n=46)	Late (n=22)	SEMS group	Early (n=23)	Late (n=36)
Intestinal obstruction			Intestinal obstruction		
Ileus	20 (43.5%)	14 (63.6%)	Ileus	6 (26.1%)	2 (5.6%)
Perforation	2 (4.3%)	3 (13.6%)	Perforation	7 (30.4%)	2 (5.6%)
Bleeding	3 (6.5%)	3 (13.6%)	Bleeding	2 (8.7%)	1 (2.8%)
Urologic complications	8 (17.4%)	1 (4.5%)	Urologic complications	0 (0.0%)	2 (5.6%)
Fistula	0 (0.0%)	0 (0.0%)	Fistula*	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Surgery-related			Stent-related		
Wound complication	8 (17.4%)	0 (0.0%)	Stent migration	7 (30.4%)	10 (27.8%)
Lung complication	3 (6.5%)	0 (0.0%)	Tumor outgrowth	0 (0.0%)	2 (5.6%)
Cardiac complication	2 (4.3%)	0 (0.0%)	Tumor ingrowth	0 (0.0%)	17 (47.2%)
Stoma complication	0 (0.0%)	1 (4.5%)	Stool impaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)

* Fistula case of SEMS group was an entero-vaginal fistula in early complication.

생존률과 예후 인자

전체 생존률의 중앙값(median)은 수술군에서 15.7개월 (95% CI

13.301–18.166), 스텐트군에서 9.1개월 (95% CI 7.038–11.095)이었다 (P < 0.001; Table 4). ECOG 수행상태가 2 이하의 환자

Table 4. Univariate analysis for predictors of overall survival in unresectable stage IV colorectal cancer with obstructive symptoms

Factors		Median survival (months)	95% CI	P value
Stent vs. Surgery	Surgery	15.7	13.301-18.166	< 0.001
	SEMS	9.1	7.038-11.095	
Age	< 65	12.8	9.587-15.946	0.568
	≥ 65	10.5	6.519-14.415	
ECOG	≤ 2	12.9	10.047-15.819	0.006
	> 2	8.6	1.612-15.640	
Sex	Male	9.5	6.829-12.171	0.250
	Female	14.5	11.607-17.393	
Tumor site	Right	14.5	10.387-18.613	0.160
	Left	10.4	7.710-13.157	
Colon vs. Rectum	Colon	12.4	9.034-15.833	0.589
	Rectum	12.6	7.793-17.341	
CEA	< 5	10.4	4.200-16.666	0.177
	≥ 5	12.6	9.797-15.403	
ALP	< 80	14.7	9.989-19.478	0.003
	≥ 80	10.5	7.782-13.285	
Liver metastasis	No	9.4	4.997-13.737	0.592
	Yes	12.8	9.783-15.751	
Lung metastasis	No	10.7	8.137-13.330	0.350
	Yes	14.7	9.123-20.344	
Peritoneal seeding	No	13.8	10.344-17.190	0.119
	Yes	10.5	7.415-13.519	
Distant node metastasis	No	13.1	10.233-15.967	0.713
	Yes	8.3	7.394-9.272	
Metastasis site ≥ 2	No	10.6	7.198-14.069	0.690
	Yes	14.0	10.073-17.860	
Post-treatment chemotherapy	No	2.5	0.949-3.984	< 0.001
	Yes	14.0	11.926-16.007	
AntiVEGF (Bevacizumab)	No	10.7	8.180-13.153	0.050
	Yes	17.2	10.322-24.011	
AntiEGFR (Cetuximab)	No	10.5	8.055-12.878	0.006
	Yes	25.1	15.080-35.054	
Emergency	No	12.9	9.803-16.063	0.364
	Yes	9.3	6.259-12.341	
Major complication*	No	10.7	7.209-14.258	0.664
	Yes	13.1	10.286-15.914	
Late complication	No	11.9	7.807-15.993	0.907
	Yes	12.4	9.282-15.585	
Additional procedure after complication	No	11.9	9.141-14.724	0.477
	Yes	13.1	8.671-17.529	

* Major complications were considered as events to be caused to death, to be required admission to the intensive care unit for 48 hours and to be led to surgery.

들을 대상으로 중앙 생존값을 비교하여도 수술군 16.1개월, 스텐트 군 9.3개월로 두 군 사이에 생존률 차이가 있었다(P=0.002, Figure 2).

Table 5. Multivariate analysis for predictors of overall survival in unresectable stage IV colorectal cancer with obstructive symptoms

Factors	HR	95% CI	P value
Surgery vs. Stent	1.670	1.172-2.377	0.004
ECOG >2	1.135	0.614-2.099	0.687
ALP ≥80	1.292	0.902-1.851	0.162
Post-treatment chemotherapy	0.117	0.061-0.221	0.000
AntiVEGF (Bevacizumab)	0.630	0.399-0.993	0.047
AntiEGFR (Cetuximab)	0.570	0.364-0.900	0.016

Cox regression analysis was used in multivariate analysis.

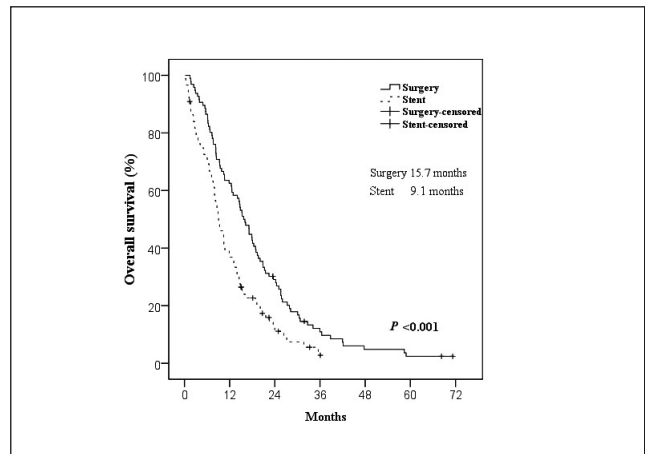


Fig. 2. Kaplan-Meier curves of patients overall survival after palliative surgery or palliative SEMs. The median survival of surgery group was 9.1 months and 15.7 months in the SEMs group.(p < 0.001)

Kaplan-Meier 분석을 통해, 전체 생존률에 영향을 미칠 것으로 예상되는 모든 개별 인자들에 따른 생존 중앙값(median survival)과 유의확률(P-value)을 Table 4 에 나타냈다. 수술 또는 스텐트 시행여부(P < 0.001), ALP ≥ 80 여부(P = 0.003), ECOG ≤ 2 여부(P = 0.006), 수술 후 항암치료 여부(P < 0.001), Cetuximab (anti-EGFR antibody; P = 0.006) 등이 전체 생존률에 대한 유의한 관계를 보였다 (Table 4). Anti-VEGF antibody 인 Bevacizumab(P = 0.05)도 다변량 분석에 포함시켰다. 이에 따라 전체 생존률에 유의한 관계를 보이는 인자들을 중심으로 Cox 회귀 모형으로 다변량 분석을 시행했으며 완하 치료로서의 수술 또는 스텐트 시술 시행여부 (HR=1.670, 95% CI 1.172 - 2.377, P = 0.004), 수술 또는 시술 후 항암치료 시행여부(HR=0.117, 95% CI, 0.061-0.221, P < 0.001), Anti-VEGF antibody (P = 0.047), Anti-EGFR antibody (P = 0.016)등이 전체 생존률과 유의한 관계가 있었다(Table 5).

CONCLUSION(고찰)

절제 불가능한 4기 대장암에서 완화 치료로서의 스텐트 시술은 잔여 수명에 명백한 한계가 있는 환자들에게 입원기간을 줄여주고, 항암치료를 수술군보다 더 일찍 시작할 수 있게 하고, 수술을 선택할 때 환자가 느끼는 두려움이나, 수술 후 통증을 피할 수 있고, 장루 조성술 시행 빈도를 줄이는 등의 다양한 이점이 있어, 삶의 질적인 측면에서도 이득이 있다.^[7, 8] 장폐쇄가 발생한 대장암에서 스텐트 시술을 시행한 이래, 기존의 여러 연구들이 이러한 스텐트 시술의 장점을 확인해왔으며, 이에 따라 최근에는 장폐색이 발생한 4기 대장직장암에서 완화 치료를 목적으로 한 일차적 치료 선택으로서 널리 사용되고 있다.^[4, 13] 본 연구에서도 기존의 다른 연구들과 유사하게 초기 합병증은 스텐트군에서 수술군보다 더 적었고 입원기간이 수술군에 비해 더 짧았으며, 수술군보다 더 일찍 항암치료를 시작할 수 있었다. 반면에, 기술적 성공이나 임상적 성공은 수술군에 비해서는 낮았으나, 스텐트군과 수술군이 근본적으로 장폐쇄를 치료하는 방법이 다르기 때문에, 수술군의 기술적, 임상적 성공을 스텐트군의 기술적, 임상적 성공과 절대적으로 비교할 수는 없었다.

한편, 최근 몇몇 연구에 따르면 스텐트 시술 후 1개월 이상의 장기간 관찰 결과에서 후기 합병증 발생이 상대적으로 많은 것으로 보고되고 있다.^[10, 12, 13] 스텐트 시술 이후 심각한 합병증에 이르는 경우도 적지 않았으며, 추가적 스텐트 삽입이나 추가적 수술이 필요한 경우도 많았다.^[10, 13] Fernández-Esparrach 등의 연구에 따르면 절반 이상에서 스텐트 시술과 관련한 합병증, 즉 스텐트 이동, 폐색, 천공등이 발생함을 밝혔다.^[10] 본 연구에서도 스텐트 삽입 이후 후기 합병증 발생까지 걸리는 시간이 수술군에서 합병증이 생기는 경우의 시간보다 더 빨랐다. 완치 목적의 수술이 불가능한 타장기 전이를 동반한 경우만을 본 연구의 대상으로 했기 때문에, 후기 합병증의 경우는 스텐트 삽입이나 수술 여부의 차이만이 아니라, 종양 자체의 진행 정도나 타장기 전이의 정도도 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 본 연구의 경우, 전이된 장기의 종류나 전이된 장기의 개수 등은 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 1)

Lee 등의 연구는 스텐트군이 증상 재발까지의 시간이 더 짧지만, 두번째 스텐트를 넣는 것 역시 수술보다는 덜 침습적이므로 환자에게 더 이익이 된다고 주장했다.^[12] 그러나 본 연구에서는 증상 재발로 인한 추가시술까지의 기간은 수술군이 스텐트군보다 두배 이상으로 길면서도 또한 주요합병증 역시 수술군이 스텐트

군의 절반 이하였고, 특히 원발 병소로 인한 시술 후 합병증도 스텐트군이 더 많았다(Table 2). 또한 본 연구에서는 수술군의 전체 생존률이 스텐트군의 전체 생존률보다 더 길었다. 기존의 연구와 다른 이러한 결과들에 대해, 장폐쇄 증상이 있는 4기 대장암에서 완화 목적의 스텐트 삽입이 수술에 비해 좋은 예후를 보이는 것은 아니므로, 치료를 결정할 때 스텐트 삽입은 보다 신중하게 검토해야 할 필요가 있겠다. 본 연구는 예후 인자들 중에서 스텐트 삽입 여부, 기본 건강상태를 반영하는 ECOG 수행 상태 2 이하, 수술 후 항암치료 여부, 일부 항암 치료제 등이 전체 생존률과 관련된 독립적 예측인자로 나타났다. 반면에, 65세 이상의 고령 여부, 추가 스텐트 삽입 또는 추가 수술여부, 시술 또는 수술이 응급으로 이뤄졌는지 여부, 간전이 여부, 기술적, 임상적 성공여부, 주요 합병증 발생 유무 등은 유의성이 없었다. 따라서, 기존의 연구와 마찬가지로 스텐트 삽입 여부가 전체 생존률의 유의한 연관인자임을 확인했다.^[12] 몇몇 특정 항암제 자체가 시술 또는 수술한 환자의 위장관계 합병증을 유의하게 증가시킨다는 보고가 있으나,^[17] 본 연구에서는 위장관계 허혈을 초래하여 천공의 위험을 높이는 것으로 알려진 bevacizumab (anti-VEGF)이나,^[18] 일반적으로 간전이가 있을 경우 치료시 좋은 예후를 보이는 것으로 알려진 cetuximab의 사용은 생존률을 향상 시키는 결과를 확인했다.^[19] 본 연구는 절제 불가능한 4기 대장암에서의 완화 목적 치료에 대한 최근의 연구들 중 비교적 많은 환자수의 스텐트군과 수술군을 대상으로 분석하였고, 평가 가능한 모든 전이 장기의 전이여부를 반영했으며, 발생했던 모든 합병증을 평가했다는 장점이 있다. 그러나, 본 연구는 몇가지 한계를 가지고 있는데, 첫째로, 후향적인 연구이기 때문에 포함된 환자군에 선택 편견(selection bias)이 있어 두 군간에 동일한 조건이 아니라는 단점이 있다. 일례로 두 군간의 ECOG 수행상태 2 이하에 해당하는 환자의 비율이 다르고, 우측 결장에 원발병소가 있는 경우, 스텐트군에서는 3.4%에 해당되지만 수술군에서는 30.2%로 차이가 있었다. 둘째로, 스텐트 삽입을 처음 시작할 때부터의 데이터를 담고 있고, 스텐트 삽입을 시행한 내시경 전문의 시술자가 6명으로, 개별 의사의 학습곡선에 따른 숙련도 차이가 데이터에 반영되었을 가능성이 있다. 셋째로, 다양한 종류의 스텐트가 사용되었는데, 스텐트 종류에 따른 결과의 차이는 반영하지 않았다. 넷째로, 모든 환자에서 동일한 항암 치료가 시행되지 않아서 이것이 전체 생존률에도 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

결과적으로, 스텐트 삽입술은 장폐색증상이 있는 4기 대장암의

완화 치료로서 상대적으로 빠른 회복이 가능하고, 영구적 장루조성술을 피하여 삶의 질을 높이며 효과적이고 덜 침습적인 방법으로서, 치료 선택의 한 항목으로 충분히 고려할 만 하지만, 후기 합병증 및 주요 합병증 발생 빈도가 높고, 그로 인해 추가적 치료를 받아야 하는 빈도도 더 높아 장기적인 예후에 있어서도 명백하게 수술보다 이득이 있다고 확신할 수 없다. 그렇기 때문에 증상이 있는 4기 대장암에서 완화 치료를 적용함에 있어 원발 병소와 증상 정도, 환자 상태등을 고려하여 보다 신중하게 치료법을 결정하는 것이 도움이 되겠으며, 추후 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Dohmoto M. New method-endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endoscopia Digestiva*. 1991; 3: 1507-12.
2. Camunez F, Echenagusia A, Simo G, Turegano F, Vazquez J, Barreiro-Meiro I. Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology* 2000;216:492-7.
3. Law WL, Choi HK, Lee YM, Chu KW. Palliation for Advanced Malignant Colorectal Obstruction by Self-Expanding Metallic Stents: Prospective Evaluation of Outcomes. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2004; 47(1): 39-43.
4. Park S, Cheon JH, Park JJ, Moon CM, Hong SP, Lee S-K, et al. Comparison of efficacies between stents for malignant colorectal obstruction: a randomized, prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 72(2): 304-10.
5. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding Metallic Stents for Relieving Malignant Colorectal Obstruction. *Annals of Surgery*. 2007; 246(1): 24-30.
6. Law WL, Choi HK, Chu KW. Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing primary left-sided colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2003; 90(11): 1429-33.
7. Nagula S, Ishill N, Nash C, Markowitz AJ, Schattner MA, Temple L, et al. Quality of Life and Symptom Control after Stent Placement or Surgical Palliation of Malignant Colorectal Obstruction. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010; 210(1): 45-53.
8. Khot UP, Wenk Lang A, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *British Journal of Surgery* 2002, 89, 1096±1102
9. Baron TH, Rey JF, Spinelli P, Expandable metal stent placement for malignant colorectal obstruction, *Endoscopy* 2002; 34 (10): 823-830
10. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Girédez MD, Gin?s A, Pellisé M, Sendino O, et al. Severe Complications Limit Long-Term Clinical Success of Self-Expanding Metal Stents in Patients With Obstructive Colorectal Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009; 105(5): 1087-93.
11. van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, Timmer R, van Berkel AM, Bossuyt PM et al. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy* 2008;40:184-91.
12. Lee HJ, Hong SP, Cheon JH, Kim TI, Min BS, Kim NK, et al. Long-term outcome of palliative therapy for malignant colorectal obstruction in patients with unresectable metastatic colorectal cancers: endoscopic stenting versus surgery. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011; 73(3): 535-42.
13. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 71(3): 560-72.
14. Greene FL. *AJCC cancer staging manual*: Springer Verlag; 2002.
15. Vemulapalli R, Lara LF, Sreenarasimhaiah J, Harford WV, Siddiqui AA. A Comparison of Palliative Stenting or Emergent Surgery for Obstructing Incurable Colon Cancer. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009; 55(6): 1732-7.
16. Olmi S, Scaini A, Cesana G, Dinelli M, Lomazzi A, Croce E. Acute colonic obstruction: endoscopic stenting and laparoscopic resection. *Surgical endoscopy*. 2007; 21(11): 2100-4.
17. Seo GJ, Park JW, Yoo SB, Kim SY, Choi HS, Chang HJ, et al. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2010; 102(1): 94-9.
18. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nature Medicine*. 2004; 10(2): 145-7.
19. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.

Comparison of Long-term Outcome after Palliative Treatment for Unresectable Stage IV Colorectal Cancer Patients with Obstructive Symptoms: Self Expandable Metal Stents versus Surgery

¹Department of Colon and Rectal Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Center for Colorectal Cancer, Research Institute & Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea

Hong Yeol Yoo, M.D.¹, Ji Won Park, M.D.², Byung Chang Kim, M.D.², Dae Kyung Sohn, M.D.²,

Chang Won Hong M.D.², Sung Chan Park, M.D.², Hyo Seong Choi, M.D.², and Jae Hwan Oh, M.D.²

Abstract

Purpose : The aim of this study was to compare the long-term outcomes and the efficacy between palliative self-expanding metal stent (SEMS) and palliative surgery in unresectable stage IV patients with obstructive symptoms.

Methods : Patients with symptomatic unresectable stage IV colorectal cancer who underwent insertion of SEMS (n = 88) or palliative surgery (n = 96) from January 2002 to May 2010 was included in the analysis. The success rates, complications, hospital day, time from treatment procedure to chemotherapy, and the overall survival were compared between the two groups. The independent factors related with overall survival were assessed.

Results : Early complication rate in the SEMS group was lower than in the surgery group (26.1% vs 47.9%, P = 0.002). However, the SEMS group had a higher late complication rate and major complication rate than the surgery group. (P < 0.05). The percentage of bowel complications after procedure and additional procedures after complications in the SEMS group were higher than in the surgery group (P = 0.037). The overall survival in the surgery group was higher than in the SEMS group (median 15.7 months vs. 9.1 months), and more patients had to receive additional treatment due to complications in the SEMS group (P < 0.001).

Conclusion : SEMS therapy has been considered as relatively simple and less invasive treatment. However, it has more late complications and lower overall survival rates. Therefore, palliative treatment should be applied more carefully considering the site of tumor, symptoms and the status of the patient.

Key Words : unresectable, colorectal neoplasm, stents, palliative care

Correspondence : Byung Chang Kim, M.D.

Center for Colorectal Cancer, Research Institute & Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea

Tel: 82-31-920-1649 Fax: 82-31-920-0149 E-mail: mdzara@ncc.re.kr

Received : September 23, 2011 ; Accepted : October 20, 2011