

## 위와 대장에서 병발된 다발성 원발성 악성 종양 2예

이화여자대학교 의과대학 외과학교실

양 유 휘 · 박 응 범

= Abstract =

### 2 Cases of Multiple Primary Malignant Neoplasia

Yoo Whooi Yang, M.D. and Eung Bum Park, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University

We report 2 cases of multiple primary cancer developing in stomach and colon. The first case was metachronous and the second case was synchronous multiple cancer. The incidence of multiple primary cancers is now being increased. The colon and stomach are the common site of multiple primary cancers. On evaluation and management of patient of colon and stomach cancer, we must evaluate the patient thoroughly and do exact and regular follow-up. We experienced two cases of multiple primary cancer, so we report our experience and review of literature.

**Key Word:** Multiple primary malignant neoplasia

### 서 론

다발성 원발성 악성 종양(Multiple primary malignant neoplasia)은 한 환자에서 조직학적으로 서로 다른 원발성의 암이 2개 이상 존재하는 것을 말하며, 발생 원인이나 빈도, 예후 등에 대해 아직 정확한 고찰이 이루어지지 않아 여러가지의 학설이 대두되고 있으며, 최근들어 그 발생빈도가 증가하고 있어 관심이 높아지고 있는 질환이다. 1977년까지 약 3만여의 보고가 있으며<sup>49)</sup>, 국내에서도 그 보고가 계속되고 있다<sup>77~92)</sup>. 대개 피부, 구강 및 인후, 대장, 직장, 위, 간, 췌장, 유방, 방광, 전립선, 자궁경부, 난소 등에서 발생되는 암종과 백혈병 등이 다발성암의 호발 암종으로 알려져 있으며<sup>6, 11, 44, 46, 49, 65~67)</sup>, 발생 빈도는 문헌에 따라 차이는 있지만 장기별로는 대개 서구에서는 피부, 위장관, 유방, 비뇨생식기 등의 순이며<sup>28, 44, 65)</sup>, 국내에서는

위, 자궁경부, 대장 및 직장, 유방의 순으로 다발성암이 발생한다<sup>67)</sup>. 대장 및 직장은 원발성암의 호발 부위로 매년 그 발생 빈도가 증가 추세에 있으며, 다발성 대장 직장암의 빈도는 2~10.7%<sup>8, 14~16, 18, 19, 24, 56, 71, 75)</sup>, 대장외의 다른 장기에서 암을 동반하는 경우는 4.5% 정도<sup>28)</sup>로 알려져 있으나, 최근의 보고에 의하면 빈도는 30~40%에 이른다고 한다<sup>17)</sup>.

위암 환자에서 다발성 악성종양의 빈도는 정립된 보고는 없으며, 보고에 따라 대조군에 비해 증가, 감소, 또는 유사한 발생율을 보인다고 하나<sup>32)</sup>, 대략 원발성 위암 환자의 2~3%정도에서 다발성 암의 발생을 볼 수 있으며, 대개 직장 및 대장암, 신장암, 자궁암, 유방암, 전립선암, 식도암 등이 동시에 호발하는 것으로 알려져 있다<sup>32, 76)</sup>. 저자들은 최근 위와 대장에서 발생한 다발성 원발성 악성 종양의 2예를 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

### 증례 1.

50세 여자환자로 약 1년간의 하복부 동통과 빈뇨를 주소로 내원하였다. 과거력상 특이 소견은 없었으며 내원당시 동반된 증상으로는 잔변감, 하복부 불편감, 간헐적인 질출혈 등이 있었으며, 이학적 검사상 특이 소견은 없었으나 직장 수지 검사상 anal verge 7 cm 상방에 2개의 종물이 촉지되어 S-상 결장경을 실시하여 연한 용종 형태의 종물을 확인하고 직장암 의증하에 입원 하였다. 혈액 검사상 Hg: 13.2 g/dl, Hct: 41.6%, WBC: 7,100으로 정상 범위 였으며, CEA: 1.4 ng/ml, AFP: 1.4 ng/ml로 정상범위였다. 흉부 및 복부 방사선 검사는 정상 소견이었다. 복부 초음파 검사를 실시하여 우측 신장 결석이 발견된 이외에 다른 특이 소견은 발견되지 않았다. 전산화 단층촬영상 anal verge 7 cm 상방에 직장내로 돌출된 종물과 우측 신장 결석이 발견 되었다. 대장경 검사를 실시하여 대장경하 용종제거술을 시행 하였다. 병리 조직학 검사상 국소 선암종을 동반한 선종성 용종(adenomatous polyps with focal adenocarcinoma)과 용모상 관상선종(villotubular adenoma)으로 진단 되었다(Fig. 1A). 3개월후 위내시경 검사를 실시 했으며 전정부(antrum)에 미세 점막 결절(fine mucosal nodularity)과 홍반(erythema)을 동반하는 국소 병변이 발견되어 위내시경하 조직 검사를 실시 했으며, 병리 조직학 소견상 중상(moderately-well)의 분화도를 가지며 signet ring cell형을 일부 포함하는 선암종으로 진단되었다(Fig. 1B). 환자는 타병원에서 위아전절제술과 위공장 문합술을 실시 받고 8개월 후 다시 내원하여 대장경 검사를 실시 했으며 정상 소견 보였다. 6개월 후 위내시경 검사를 실시했으며 위암의 재발 소견은 보이지 않았다. 6개월후 추적검사 실시하여 위암의 재발 소견은 보이지 않았으나 직장 수지 검사상 anal verge 5 cm과 10 cm 상방에 종물이 촉지되어 입원 하였다. 입원당시 동반된 증상으로는 항문부 불편감이 있었으며 이학적 검사상 다른 특이 소견은 발견되지 않았으며 혈액 검사상 Hg: 11.6 gm/dl, Hct: 35.1%, WBC: 14,000이였으며 생화학 검사결과도 정상 범위였다. CEA: 4.4 ng/ml, AFP: 0.8 ng/

ml로 정상 범위였으며 흉부 및 복부 방사선 검사 소견도 정상이었다. 복부 및 골반부 전산화 단층 촬영을 실시하여 직장내로 돌출된 용종형의 종물, 지방간, 위아전절제술후 상태의 소견을 보였다. 대장 조영술(Barium enema)을 실시하여 anal verge 4 cm상방 좌후벽에 고착성(sessile)의 종물과 anal verge 8 cm상방 우측벽에 2개의 1×2 cm 크기의 용종형태의 병변이 발견 되었다. 저자들은 악성을 동반한 직장 용종 의증하에 경천추(transsacral)접근 방식으로 광범위 절제술을 실시하였다. 병리 조직학 검사상 국소 선암종을 동반한 선종성 용종으로 진단 되었다(Fig. 1. C). 환자는 수술후 합병증 없이 퇴원 하였다.

### 증례 2.

59세 남자 환자로 약 1년간의 간헐적인 하복부 동통과 혈변(melena)을 주소로 내원하였다. 과거력상 30년 전에 폐결핵을 앓았으며 내원 당시 동반된 특별한 증상은 없었다. 이학적 검사상 특이 소견은 없었으며 혈액 검사상 Hgb: 14.6 gm/dl, Hct: 42.9%, WBC: 6,400으로 정상 소견으로 보였고 생화학 검사도 정상 범위의 소견 보였다. CEA: 5.7 ng/ml로 약간 증가되었으며 AFP: 3.4 ng/ml로 정상 범위의 소견 보였다. 흉부 방사선 검사상 정상 소견 보였으며 상부위장관 촬영상 위 소만곡부위(lesser curvature)에 중심성 궤양을 동반하는 충만 결손이 보여 Borrmann 형(type) II의 위암의 소견을 보였다. 위내시경을 실시하여 궤양형(ulcerating type)의 위암이 후벽에서 발견 되어 조직검사를 실시하였으며 signet ring cell형의 선암종으로 진단 되었다(Fig. 2. A). 또한 대장경하 조직 검사를 실시하여 중상분화도(moderately well differentiated)의 선암종으로 진단되어(Fig. 2.B) 저자들은 위와 대장에서 병발된 동시성의 다발성 원발성 악성 종양으로 확진하고 위아전절제술과 위공장 문합술, 좌측 대장 절제술을 실시 하였다. 수술 소견상 위암은 위장막(serosa)까지 침범 하였으며 좌측 대장암은 대장 주위 연조직 까지 침범한 소견 보였다. 대망(greater omentum)에도 암의 전이가 육안적으로 확인 되었다. 병리 조직학 검사 소견상 위암은 T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>R<sub>0</sub>로 병기(stage) II였으며 signet ring cell과 small cell형의 선암종이였으며 좌측 대장암은 대망으로 전이되어 병기 D였으며 고분화



Fig. 1A. Benign polyp of the colon. Proliferation of glands with mild cellular atypia among abundant stroma( $\times 100$ ).

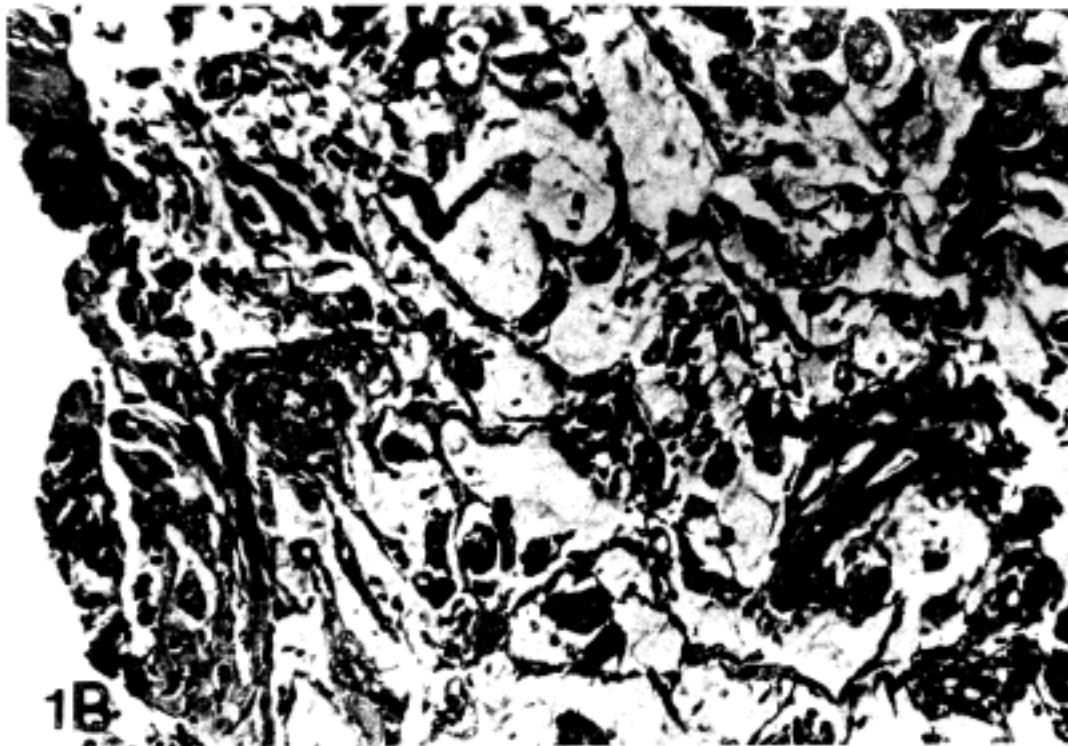


Fig. 1B. Adenocarcinoma of the stomach, poorly differentiated type. There are marked extracellular mucin formation and some atypical cells( $\times 200$ ).



Fig. 1C. Adenocarcinoma of the colon. Irregular glands with marked pseudostratification of nuclei among scant stromal tissues( $\times 200$ ).



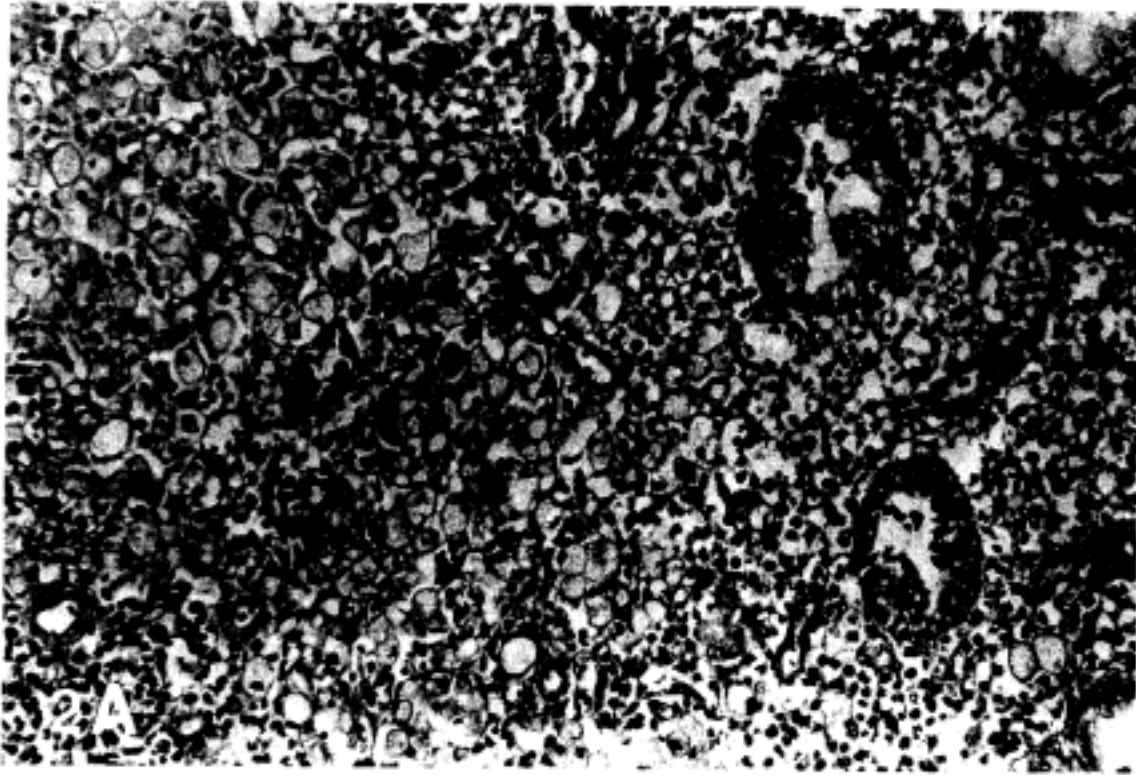


Fig. 2A. Adenocarcinoma of the stomach, signet-ring cell type. There is diffuse infiltration of signet-ring-like tumor cells( $\times 200$ ).

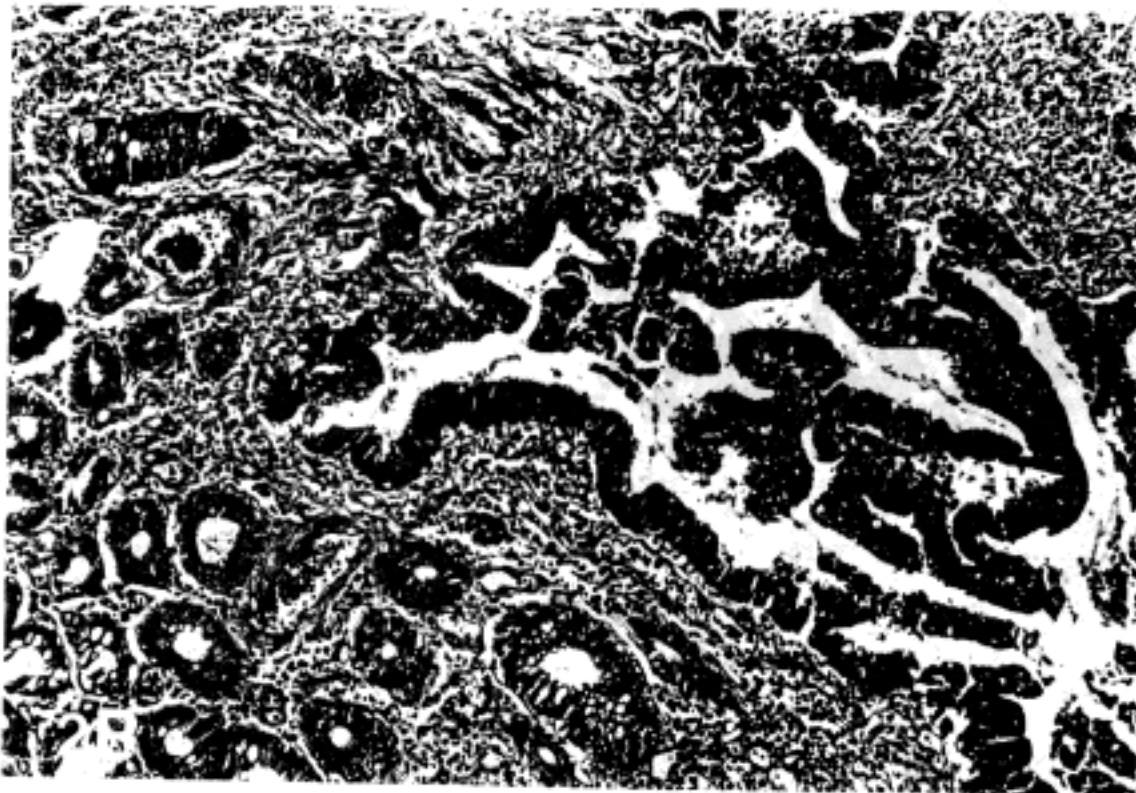


Fig. 2B. Adenocarcinoma of the colon, moderately well differentiated type. The glands are irregular and tortuous(right) compared with normal gland(left)( $\times 100$ ).

도의 선암종이었다. 환자는 수술후 합병증 없이 회복 되었으며 수술 후 CEA: 3.7 ng/ml, AFP: 0.6 ng/ml로 정상범위의 소견 보였다. 방사선 치료는 실시하지 않았으며, 항암화학 요법을 실시하기위해 내과로 전과 되었다.

### 고 찰

다발성 원발성 악성 종양이란 한 개체내에 2개 이상의 서로 다른 원발성 종양이 존재하는 것을 말하며, 1889년 Billroth<sup>51)</sup>가 처음으로 증례를 보고한 이래 그

증례보고가 계속되고 있다. 발생 원인, 치료 방법, 예 후 등에 대해서는 아직 체계가 정립되지 않은 단계이며 대개 2개의 암이 발생하는 경우가 가장 많으며 9개의 암이 발생 했다는 보고<sup>20)</sup>도 있다. 다발성 원발성 악성종양의 정의는 1889년 Billroth<sup>51)</sup>가 3예의 보고를 하면서 그 정의를 정했고 그 후 1932년 Warren과 Gates<sup>49,72)</sup>에 의해 정의가 재정립 되었다. 그 기준으로는, ① 임상적 및 조직학적으로 명백히 악성 종양이어야 하고, ② 각각의 악성 종양은 조직학적으로 서로 달라야 하며, ③ 다른 암에서의 전이의 증거가 명백히 없어야 한다는 것으로 현재 가장 보편적으로 사

용 되고 있다. 다발성 원발성 악성 종양의 분류는 1962년 Kapsinow<sup>13)</sup>가 ① multicentric형(같은 장기 내에 2개 이상의 암이 존재하는 경우), ② systemic형(해부학적, 기능적으로 유사한 장기에 각각의 암이 존재하는 경우), ③ paired organ형(쌍을 이루는 장기에 각각 암이 존재 하는 경우), ④ random형(해부학적, 기능적으로 전혀 다른 장기에 각각 암이 존재하는 경우)으로 주로 구조적인 측면에서 분류 하였 고, 1977년 Moertel<sup>46,49)</sup>이

I. Multiple primary malignant neoplasms of multicentric origin

- A. The same tissue and organ
- B. A common contiguous tissue shared by different organs
- C. The same tissue in bilaterally paired organs

II. Multiple primary malignant neoplasms of different tissues or organs

III. Multiple primary malignant neoplasms of multicentric origin plus a lesion(s) of a different tissue or organ

으로 기능적인 면에서 분류를 하였다. Park등<sup>77)</sup>은 ① Common etiologic factors, ② Treatment, ③ Immune defects, ④ Miscellaneous로 발생 원인에 따른 분류를 하였다. 다발성 암은 발생 시기에 따라 진단 당시 같이 있거나 첫번째 암의 진단 6개월 이내에 두번째 암이 진단된 경우 동시성암(synchronous cancer)이라 하며 첫번째 암 진단 6개월 경과 후 두번째 암이 진단된 경우 속발성 또는 계시성암(metachronous cancer)이라 하며<sup>13,45,77)</sup>, Finan등<sup>19)</sup>은 두번째 암이 첫번째 암의 진단 3년 이내에 발견시 조기 속발성암이라고 명명하였다.

대개 피부, 구강 및 인후, 대장, 직장, 위, 간, 췌장, 유방, 방광, 전립선, 자궁경부, 난소 등에서 호발하며<sup>6,11,44,46,49,65-67)</sup>, 발생 빈도는 문헌에 따른 차이는 있지만 대개 서구에서는 피부, 위장관, 유방, 비뇨생식기의 순이며<sup>28,44,65)</sup>, Campbell과 Watne<sup>11)</sup>는 multicentric형은 피부와 입술, multiple tissue origin은 피부, 소화관, 호흡기계이며, 장기별로는 피부, 구강, 비뇨생식기, 유방, 소화기계의 순으로 발생한다고 했으며, Watanabe등<sup>74)</sup>은 남자에서는 구강암, 인두

암, 식도암, 직장암의 순이며, 여자에서는 대장암에서 다발성 암의 발생 빈도가 높은 것으로 보고 하였으며, Cleary등<sup>13)</sup>은 제 1암의 호발 부위는 남자에서는 대장과 직장, 여성에서는 유방과 생식기이며 대개 대장, 직장, 유방, 구강, 인후, 비뇨생식기 등에 암이 발생한 경우 속발성암의 발생가능성이 높다고 하였으며, 특히 여성에서 50세 이하에서 유방암이 발생한 경우 반대측 유방에 암이 발생할 가능성은 급증한다고 보고 했다<sup>13)</sup>. 국내에서 다발성암의 발생 빈도는 위 28.3%, 자궁경부 13.0%, 대장 9.8%, 직장 8.7%, 유방 7.6%의 순이었다<sup>67)</sup>. Kapsinow 분류<sup>13)</sup>에 의한 대장 및 직장에서 흔히 발생하는 multicentric형에 대한 보고와, 해부학적, 기능적으로 전혀 다른 장기에서 발생하는 random형의 다발성 종양에 대한 보고가 주종을 이룬다. 저자들의 예도 Kapsinow의 분류에 의한 random형의 1예와 random형과 multicentric형이 복합된 3 중복암이다.

다발성 원발성암의 발생빈도는 장기에 관계없이 0.5~10.7%까지의 다양한 보고<sup>2,4,11,13,21,46,67,86,87,90)</sup>가 있는데 대개 임상적으로 3~5%정도의 보고가 가장 많으며<sup>2,42,70,85)</sup>, 연도별 발생율을 보면 부검예에서 1932년 Warrwn과 Gates는 3.7%<sup>72)</sup>, 1935년 Burke<sup>9)</sup>는 7.8%, 1944년 Warren과 Ehrenreich는 6.8%<sup>73)</sup>, 1958년 Rae<sup>21)</sup>는 8.4%, 1963년 Pickren<sup>54)</sup>은 11%로 부검예를 보고 하였으며, 수술예의 보고는 Mayo clinic의 보고에서 1929년 Hurt와 Broders<sup>22)</sup>는 3.3%, 1938년 Stalker등<sup>67)</sup>은 4.5%로 보고하였으며, 1961년 Moertel등<sup>46)</sup>은 부검예를 포함하여 동일한 장기에서 발생한 다발성 원발성암을 포함해서 5.1%, 타 장기에서 발생한 다발성 원발성암의 빈도를 2.8%로 보고 했다. 1964년 Mersheimer등<sup>42)</sup>은 3.2%, 1969년 Campbell과 Watne<sup>11)</sup>는 6.4%, 1977년 Berg와 Schottenfeld<sup>4)</sup>는 3.97%, 1984년 Cunliffe등<sup>14)</sup>은 10.7%로 보고 하여 그 빈도가 계속 증가 추세에 있다. 국내에서는 김등<sup>90)</sup>이 0.35%, 김등<sup>79)</sup>이 0.23%, 양등<sup>81)</sup>이 0.007% 윤등<sup>85)</sup>이 0.74%로 보고 했으며, 특히 윤등<sup>85)</sup>은 매년 발생율이 증가 추세에 있으며 1982년에는 1.39%의 연간 발생빈도를 보였다고 보고 했다.

연령분포는 평균 연령이 Stalker등<sup>67)</sup>은 59.7세, Cook<sup>12)</sup>은 64.9세, Warren과 Gates<sup>72)</sup>는 55.5세, Warren과 Ehrenreich<sup>73)</sup>는 62.5세, Barrett등<sup>2)</sup>은

52세, Liskow등<sup>31)</sup>은 69세, Campbell등<sup>11)</sup>은 60.9세, Spratt<sup>66)</sup>는 남자 62세, 여자 54세 등으로 보고 하였으며, Robinson등<sup>37)</sup>은 속발성암을 분류하여 제 1암과 제 2암이 모두 대장에 있는 경우 61세, 제 1암만 대장에 있는 경우 64세, 제 2암만 대장에 있는 경우 57세로 보고 하였다. 다발성 대장-직장암에서는 동시성인 경우 66세~68세<sup>18,26,71)</sup>, 속발성인 경우 53세~70세<sup>18,71)</sup>, 국내에서는 심등<sup>82)</sup>이 54세, 윤과 김<sup>85)</sup>이 51세~70세에서 85.7%의 빈도를 보인다고 했으며, 김등<sup>87)</sup>은 남자에서 52.8세, 여자에서 44.9세, 평균 50.2세라고 보고 하였다. 성별 빈도는 여자가 높다는 보고<sup>67,85)</sup>도 있으나 대부분의 보고에서 남자에서 약 5~20%정도 여자에서 보다 높은 빈도를 보인다<sup>11,12,18,26,28,57,71,82,87)</sup>. Robinson등<sup>37)</sup>은 제 1암이 대장외의 장기에 있고 제 2암이 대장에 있는 경우만 여자가 65%로 높은 빈도를 보인다고 보고 했다. Watanabe등<sup>74)</sup>은 소화관내 원발성 악성 종양이 있는 경우 다발성 암의 발생 빈도를 2.01%로 보고 했으며, 대장 및 직장에 원발성 암이 있는 경우 대장외의 장기에 제 2암이 발생한 다발성 원발성 악성 종양의 발생 빈도를 Lee등<sup>28)</sup>은 4.15%, Polk등<sup>55)</sup>은 동시성인 경우 2.3%, 속발성인 경우 3%로 보고 하였으며, 최근의 보고<sup>17)</sup>에 의하면 30~40%에 까지 이른다.

다발성 대장-직장암의 발생빈도는 2.05~12%의 보고<sup>8)</sup>가 있는데, 대개 2~9%<sup>8,14)</sup>로 알려져 있다. Lee등<sup>28)</sup>은 3.9%, Ekelund와 Pihl<sup>18)</sup>이 6.5%, Kaibara등<sup>24)</sup>이 4.5%, Enker와 Dragacevic<sup>16)</sup>이 3.14%, Burns<sup>9)</sup>이 4.2%, Travieso등<sup>71)</sup>이 2.1%, Cunliffe등<sup>14)</sup>이 10.7%, Moertel등<sup>45)</sup>은 남자에서 4.2%, 여자에서 4.5%로 보고 했으며, 동시성인 경우 1.7~12%<sup>18,19,24,26,27,45,60,75)</sup> 속발성인 경우 1.3~4%<sup>18,24,45,60,75)</sup> 정도로 동시성인 경우가 속발성 보다 약 2배 정도 높다<sup>18,24)</sup>.

대장암을 동반한 다발성암에서 대장외 암이 발생하는 부위는 Lee등<sup>28)</sup>에 의하면 방광, 전립선, 유방, 자궁 경부, 폐, 피부, 비인후, 신장, 자궁 내막 등의 순서이며, Moertel등<sup>45)</sup>에 의하면 피부, 유방, 방광, 전립선, 난소, 위 등의 순서이고, Robinson등<sup>37)</sup>에 의하면 속발성인 경우 제 1암이 대장암인 경우 방광, 유방, 위, 폐, 전립선, 자궁내막 등에서 제 2암이 호발하며, 제 2암이 대장암인 경우 제 1암의 호발부위는 유방,

자궁내막, 위, 림프종양 등이다. 대장-직장의 단일암의 발생 부위는 직장 및 S상 결장, 상행결장, 횡행결장 및 하행결장의 순이며<sup>14,15,27,60,75)</sup>, 다발성암의 대장-직장내의 발생 빈도는 동시성과 속발성을 모두 포함해서 Lee등<sup>28)</sup>은 S상결장 및 횡행결장, 맹장, 직장, 상행결장 및 하행결장의 순이며, Cunliffe등<sup>14)</sup>은 직장, S상 결장, 상행결장 및 맹장, 하행결장, 횡행결장의 순이라고 발표 했다. 다발성 대장 직장암의 발생부위는 문헌에 따라 차이는 있지만 대개 동시성인 경우 S-상 결장, 직장, 맹장 및 상행결장, 하행결장, 횡행결장, 충수돌기의 순<sup>15,18,19,27,45,71,75)</sup>이며, 속발성인 경우 제 1암이 직장과 S-결장에 호발하고 제 2암은 맹장 및 상행결장, 횡행결장, 직장 및 S-상결장 등에 발생한다<sup>18,19,71,75)</sup>. 모든 종류의 대장-직장암에서 약 60~70%가 직장 및 S상결장에서 발생한다<sup>14,24,27,45,60)</sup>.

다발성 속발성암인 경우 제 1암과 제 2암의 진단 사이의 기간은 Moertel등<sup>46)</sup>은 6.9년, Cook등<sup>12)</sup>은 2.7년, Barrett등<sup>2)</sup>은 3.22년 등으로 보고 하였으며, Cleary등<sup>13)</sup>은 2중복암이상의 30예 보고에서 제 1암과 제 2암 사이의 기간이 남자는 6.7년, 여자는 8년이며, 제 2암과 제 3암 사이의 기간은 남자가 2.6년, 여자가 3.6년이라고 보고 했다. Lynch등<sup>37)</sup>은 제 2암이 대장에 발생하는 경우 8.1년, 그외 장기에 발생하는 경우 3.75년 이라고 보고하였다. Robinson등<sup>37)</sup>은 제 1암과 2암이 모두 대장에 있는 경우 44개월, 제 1암이 대장에 있는 경우 57개월, 제 2암이 대장에 있는 경우 63개월이라 보고 하였다. 국내에서는 제 1암과 제 2암 사이의 기간이 심등<sup>82)</sup>이 21개월, 윤등<sup>85)</sup>이 5.7년, 김등<sup>87)</sup>이 남자에서 66.8개월, 여자에서 69.1개월, 평균 67.6개월이라고 보고 하였다.

위암 환자에서 동시성 위암의 발생 빈도는 2.07~8.6% 정도로 알려져 있으며<sup>43,92)</sup> 다발성 악성 종양의 발생 빈도는 Yoshino등<sup>76)</sup>은 2.0%로 보고 했으며 이중 53%가 소화관내 악성 종양이었으며 위암을 가진 환자에서 다른 원발성암이 발생하는 부위는 대장이 26.6%, 자궁이 11.6%, 식도가 10.1%, 유방이 8.6%, 구강이 7.3%, 간장이 6.8%의 순이었다<sup>74,76)</sup>. Lundegardh등<sup>32)</sup>은 2.8%의 발생율을 보고했으며, 소장, 직장, 대장, 신장, 난소, 식도, 유방, 방광 등의 순으로 다른 원발성 암이 발생했다고 보고 하였다. 다발성 원발성 악성 종양의 발생 기전이나 원인에 대해서 정립된 이론



은 없으나 일반적으로 한 종양이 발생한 환자에서 새로운 종양의 발생 빈도는 감소하거나, 증가하게 되는데, 전자는 제 1암이 제 2암에 대하여 방어와 면역성을 가지게 되기 때문이며, 후자는 제 1암과 제 2암 간의 병인에 동일한 발암요인의 존재와 발암요인에 대한 비슷한 감수성에 의한다고 생각할 수 있다<sup>49,50,53,58</sup>. Warren과 Ehrenreich<sup>73</sup>, Moertel등<sup>46</sup>은 다발성 원발성 악성 종양 환자에서 제 2암의 발생 빈도는 단일암의 발생빈도 보다 더욱 높으며 이를 암에 대한 감수성 또는 소인으로 설명 하였으며, Shoenberg등<sup>58</sup>은 암의 기왕력을 가진 사람에서 상대위험도 1.29의 새로운 암의 발생 가능성을 가진다고 보고 하였다. Campbell<sup>11</sup>은 제 2암의 발생율이 전체 암환자의 3.97%인데 비해, 제 2암을 가진 환자에서 8.7%로 약 2.2배가 증가한다고 보고 하였다. Burg와 Schottenfeld<sup>4</sup>는 대부분의 암 환자들은 제 1암의 병리학적 형태에 따라 특별한 후속암의 발생에 대한 높은 위험도가 있다고 했으며, Spratt등<sup>66</sup>은 제 1암이 일부의 표적기관(target organ)에 대해 제 2암의 발생율을 증가시킨다고 하였으며, Cleary등<sup>13</sup>과 Moertel<sup>49</sup>등은 암이 발생했던 기관이나, 암이 발생했던 기관과 동일한 조직을 가지는 다른기관에서 제 2암의 발생율이 높다고 보고 하였다. Moertel<sup>49</sup>은 암전구 병변(pre-cancerous condition)이 있으면 multicentric형 암의 발생율이 증가한다고 발표했다. 구체적으로 추정하는 발생 원인으로는 가족력과 유전적 요인, 면역학적 결함, 인종간의 차이, 항암 화학 요법 및 방사선 치료를 포함한 의인성(iatrogenic), 발암제, 식이 습성, 호르몬 등을 생각 할 수 있다. Burke<sup>9</sup>는 30.4%, Stalker등<sup>67</sup>은 26.6%, Barrett등<sup>2</sup>은 36예중 8예에서, Moertel<sup>49</sup>은 대장 직장암에서 다발성암이 발생한 예의 24%에서 가족력이 있다고 보고 했으며, Moertel등<sup>46</sup>은 다발성암을 가진 환자의 가족중 암이 발생할 가능성은 대조군에 비해 26% 더 높다고 보고 했다. Lynch등<sup>33</sup>은 암종가족증(Cancer family syndrome)을 가지는 11개 가족 내에 암을 가지고 있는 316명의 환자중에서 68명(21.5%)이 2개 이상의 암을 가지고 있다고 보고했으며, Mecklin과 Jarvinen<sup>40</sup>은 암종가족증 환자의 24%에서 다발성암이 발생 했다고 보고했다. 5개 이상의 다발성 암<sup>3,68,70</sup>은 매우 드물지만 이들을 분석해 보면 공통적으로 대장암을 가지고

있었으며 대개 50~60대 였다. 또한 대부분 가족력을 가지고 있어 암종가족증의 일환으로 생각되어 지고 있다. 암종가족증(Cancer family syndrome)은 대장-직장암 환자의 0.5~5%정도를 차지하며, 우성 유전의 특징을 가진다<sup>40,41,69</sup>. Lynch등<sup>36</sup>에 의하여 정립 되었으며 이들의 특징은 ① Early onset of age, ② Predominance of colonic tumors usually proximally located, ③ Multiple primary tumors, ④ Vertical genetic transmission, ⑤ Common occurrence of endometrial or other adenocarcinoma등이며 이에 대한 연구 조사 보고가 계속되어 있다<sup>34,35,41,93</sup>. 또한 특이한 점은 대개 국소적으로는 진행이 되어 있으나 원격 전이는 매우 드물어 이들은 각 병기에서 예측하는 생존률 보다 훨씬 더 오래 생존 하였으며<sup>40</sup> 이의 이유로는 아직 정립 되지는 않았지만 최근에 인식되고 있는 종양 억제 유전인자(tumor-suppressing genes) 또는 항발암 유전자(anti-oncogene)의 역할에 그 이유를 두고 있다. 즉 발암유전자(oncogene)의 표출화(expression)에 의한 악성 종양발생(tumorigenicity)이 이들에 의해 억제 당하기 때문이라고 생각 하고 있다<sup>3</sup>. 최근 들어 가족성 대장 용종증(familial polyposis coli)의 유전인자(gene)가 염색체(chromosome) 5에 위치 한다고 발표<sup>64</sup> 되었으며 산발성 대장-직장암(sporadic colorectal cancer) 환자의 40%에서 이 위치에서 돌연변이(mutation)가 발생하며, 이 유전인자는 항발암유전자로 생각되며 이들의 돌연변이에 의하여 악성 종양이 발생 된다고 한다. Knudsen<sup>25</sup>은 우성유전(dominant inheritance)되나 열성(recessive)의 종양발생(oncogenesis)을 보이는 유전성 종양(hereditary cancer)에서 항발암 유전자의 집단(group)이 존재함을 발표 하였다. Cleary등<sup>13</sup>은 제 1암에서 생성하는 성장 억제 인자(growth suppressive factor)가 수술등의 어떤 원인에 의해 제거되면 제 2암의 발생 가능성이 높아진다고 발표 했으며, Jacobs<sup>23</sup>는 염색체 이상과 Fanconi's anemia의 발암과 밀접한 관계가 있다고 발표하였다. Mahboubi<sup>37</sup>는 지리적 다양성이 구강암, 인후암, 식도암등에 영향을 줄 것이라고 발표 했으며, Bordin<sup>6</sup>은 인종간의 차이가 다발성 원발성 악성종양의 발생 부위와 연관이 있다고 하였으나, Liskow<sup>31</sup>와 Cook<sup>12</sup>은 인종간의 차이가 없다고 발표

하였다. Lemon<sup>29)</sup>은 성호르몬이 다발성 원발성 악성 종양과 관계가 있다고 발표 하였다.

최근에는 제 1암의 수술후 사용하는 항암제와 방사선 요법 등이 특정한 암의 발생과 관련이 있다는 의인성(iatrogenic)에 의한 제 2암의 발생에 대한 보고가 있다<sup>1,7,38,61,63)</sup>, Li<sup>30)</sup>, Arseneau<sup>1)</sup>, Brody<sup>7)</sup>, Sieber<sup>63)</sup>, Caldwell<sup>10)</sup>, Takeichi<sup>69)</sup> 등에 의하면 제 1암의 치료 방법이 제 2암의 발병을 초래할 수 있다고 했다. Modan<sup>47)</sup>은 식이 습성과 다발성 암의 관련을 발표하였고, Schatzkin 등<sup>62)</sup>은 장기 특이 관계에 관련된 공통적인 원인으로서는 식이 습성과 다발성암과의 관계를 발표하였으며, Schofield 등<sup>60)</sup>은 식이 습성과 관련 특히 음식내의 지방과 단백질의 대사과정에서의 부산물이 발암제로 작용한다고 하였다. Enker<sup>16)</sup>는 대장에 발생하는 다발성 원발성 악성 종양이 담즙의 과도한 대장내 유입과 관련이 있다고 발표 하였으며, 장내 세균군이 담즙(bile salt)에 의해 변화되어 발암제로 작용하기도한다<sup>60)</sup>. 상부 소화관과 하부 소화관에 다발성 원발성 악성 종양이 유발되는 원인에 대해서는 위액분비의 감소에 의한 장내 세균군(bacterial flora)의 변화, 위 절제에 의한 하부 소화관의 지나친 과부하(overloading), 소화관 전체에 영향을 미치는 같은 암 유발인자에 의한 영향 등으로 생각하며<sup>76)</sup>, Watanabe 등<sup>74)</sup>은 상하부 소화관의 다발성 원발성 악성 종양에서는 장기 특이 관계(organ specific relationship)가 있다고 하였다.

대장은 단일암 및 다발성 악성 종양의 호발 부위로 대개 선종(adenoma)에서 부터 다른 복합적인 원인들이 함께 작용하여 대장암이 발생하며<sup>60)</sup>, 특히 선종에서 선암종으로의 변화는 제 2암의 발생율을 증가시킨다고 한다<sup>18,39)</sup>. Ekelund<sup>18)</sup>에 의하면 다발성 대장 직장암에서 선종의 동반율이 63.6%라고 보고 하였다. 또한 어떤 발암 요인에 의하여 다른 부위에 있는 상피조직이 점차적으로 신생물로 전이되거나 처음 병소부위를 절단한 주위의 인접 상피 세포가 암으로 변화되는 경우 등으로 생각하는 견해<sup>73)</sup>도 있으며, Schwartz 등<sup>39)</sup>에 의하면 다발성 원발성 대장암의 경우 대장내 최초의 병소에서 관강을 통한 전이에 의하여 대장내의 다른 곳에 제 2암의 병소가 발생된다고 하였다. Magnusson 등<sup>39)</sup>에 의하면 대장에서 발생한 다발성암은 cytometric DNA ploidy pattern이 단일암

과 같은 양상을 보인다고 하였다.

다발성 원발성 악성 종양의 진단은 내원당시 다발성 암의 호발 부위에 암이 확진된 경우 증상의 유무에 상관없이 반드시 호발되는 다른 장기를 확인해야 하며, 단일암인 경우 추적 관찰시 속발성 암의 발생을 염두에 두고 철저히 정기적인 검사를 실시해야 한다. 50세 이상에서 소화기계, 비뇨기계, 자궁 등에서 암이 발생한 경우는 다른 장기의 수술전 검사가 필수적이며, 특히 대장-직장암이 발생한 경우나 대장-직장암이 속발성으로 나타날 수 있는 부위에 암이 발생한 경우 대장내시경 검사는 수술 전후에 필수적으로 검사 항목에 포함시켜야 한다<sup>19,36)</sup>. Cleary 등<sup>13)</sup>에 의하면 제 1암이 대장 직장에 발생한 경우 제 2암의 발생 가능성은 62.5%이고 제 2암이 발생하기까지의 기간은 약 7년 정도였다고 보고 하였다. 40대 이하에서 대장-직장암이 발생한 경우는 암종가족증을 염두에 두고 다발성암의 발생을 확인해야하며, 환자의 가족들을 반드시 검사받도록 권유해야 한다. 또한 제 2암이 확인된 경우 전이성암과 반드시 감별해야 한다. 다발성 원발성 악성 종양의 치료는 정립된 것은 없지만 제거가 가능한 경우 모두 제거해야 하며, 수술후의 보존적인 치료는 암의 종류, 진행정도, 치료 우선 순위, 치료제에 대한 반응의 정도와, 치료제가 미치는 영향, 환자의 상태 등을 고려해야 한다. 다발성 원발성 악성 종양의 예후는 다발성 대장-직장암의 경우 단일암의 예후와 비슷하거나 조금 나쁜 것으로 알려져 있으며<sup>6,9,24,71)</sup>, Cleary 등<sup>13)</sup>은 3중복암이상의 예의 보고에서 제 1암의 발생후 남자는 평균 11년, 여자는 13.4년간 생존했으며, 마지막 암의 발생후의 생존 기간은 20개월이라고 보고 했다. Yoshino 등<sup>76)</sup>에 의하면 제 1암의 예후는 제 2암이 발견 되는 시기와 관계가 깊으며, 사망 원인은 제 2암에 의하여 결정되고 속발성보다 동시성의 다발성 원발성 악성 종양이 낮은 생존율을 보인다고 한다.

## 결 론

소화기계에 암이 발생한 경우 상부 소화관인 경우 수술전 하부소화관의 검사를 실시하는 것이 바람직하며, 대장 및 직장에서 발생한 암은 다발성 암의 빈도가 높으며 또한 가족력을 가질 수 있어 수술전 다발성 암이 호발하는 타장기에 대한 철저한 검사가 시행되어야 하며 수술후 면밀한 추적 관찰과 가족에 대한 정기



적인 검사 등을 통하여 조기에 다발성 암을 발견하고 적극적인 치료를 시행 함으로서 생존율을 높여야 한다. 이를 위해서는 철저한 기록과 적극적인 추적 조사가 필수적이다. 저자들은 2예의 소화기에 발생한 다발성 암을 치험 하였기에 다발성 암에 대한 인식을 높이고 앞으로 경험하게 될 다발성 암의 치료에 도움을 주고자 한다.

## REFERENCES

- 1) Arseneau JC, Canellos GP, Johnson R, DeVita VT: Risk of new cancers in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 40: 1912, 1977
- 2) Barrett WD, Miller KT, Fessenmeyer CR: Multiple primary cancer. *Surg Gynecol Obstet* 89: 767, 1949
- 3) Baigrie RJ: Seven different primary cancers in a single patient. *Eur J Surg Oncol* 17: 81, 1991
- 4) Berg JW, Schottenfeld D: Multiple primary cancers at Memorial Hospital 1949~1962. *Cancer* 40: 1801, 1977
- 5) Billroth T: *Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie in 51, Volgesusger; ien Handbuch fur studirende und arzte 14 Aufl. Berlin, Germany G Reimer pp908, 1889*
- 6) Bording GM, Key CR, McQuade CE, Kutvirt DM, Hughes WB, Brylinski DA: Multiple primary cancers: Relative risk in New Mexico's triethnic population. *Cancer* 40: 1793, 1977
- 7) Brody RS, Schottenfeld D, Reid A: Multiple primary cancer risk after therapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 50: 1917, 1977
- 8) Burns FJ: Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 23: 578, 1980
- 9) Burke M: Multiple primary cancers. *Am J Cancer* 27: 316, 1936
- 10) Caldwell GG: Discussion: Second primary malignancies as a delayed result of therapy. *Cancer* 40: 1952, 1977
- 11) Campbell Jr LV, Watne AL: Multiple primary malignant neoplasms. *Arch Surg* 99: 401, 1969
- 12) Cook GB: A comparison of single and multiple primary cancers. *Cancer* 19: 959, 1966
- 13) Cleary JB, Kazarian KK, Mersheimer WL: Multiple primary cancer: Thirty patients with three or more primary cancers. *Am J Surg* 129: 686, 1975
- 14) Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DEF, Schofield PF: Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 71: 941, 1984
- 15) Devitt JE, Roth-Moyo LA, Brown FN: The significance of multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg* 169: 364, 1969
- 16) Enker WE, Dragacevic S: Multiple carcinomas of the large bowel; A natural experiment in etiology and pathogenesis. *Ann Surg* 187: 8, 1978
- 17) Enblad P, Adami HO, Glimelius B, Krusemo U, Pahlman L: The risk of subsequent malignant diseases after cancers of the colon and rectum. *Cancer* 65: 2091, 1990
- 18) Ekelund GR, Pihl B: Multiple carcinomas of the colon and rectum. *Cancer* 33: 1630, 1974
- 19) Finan PJ, Ritchie JK, Hawley PR: Synchronous and early metachronous carcinomas of the colon and rectum. *Br J Surg* 74: 945, 1987
- 20) Forrest J, Slaney G, Crocker J, Hallam J, Taylor AMR: Multiple malignancy with a familial tendency. *Clin Oncol* 7: 357, 1981
- 21) Gracey DR, Spiekerman RE, Ralston DE, ReMine WH, Dockerty MB: Multiple primary carcinomas. *Arch Int Med* 115: 217, 1965
- 22) Hurt MM, Broders AC: Multiple primary malignant neoplasms. *J Lab and Clin* 18: 765, 1993
- 23) Jacobs P, Karabus C: Fanconi's anemia. A family study with 20-year follow-up including associated breast pathology. *Cancer* 54: 1850, 1984
- 24) Kaibara N, Koga S, Jinnai D: Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer. *Cancer* 54: 1870, 1984
- 25) Knudson Jr AG: Hereditary cancers disclose a class of cancer genes. *Cancer* 63: 1888, 1989
- 26) Lasser A: Synchronous primary adenocarcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 21: 20, 1978
- 27) Langevin JM, Nivatvongs S: The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. *Am J Surg* 147: 330, 1984
- 28) Lee TK, Barringer M, Myers RT, Sterchi JM: Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors. *Ann Surg* 195: 501, 1982
- 29) Lemon HM: Experimental basis for multiple primary carcinogenesis by sex hormones; a review. *Cancer* 40: 1825, 1977

- 30) Li FP: *Second malignant tumors after cancer in children. Cancer 40: 1899, 1977*
- 31) Liskow AS, Neugut AI, Benson M, Ilsson CA, Birkhoff J, Chang CH: *Multiple primary neoplasms in association with prostate cancer in black and white patients. Cancer 59: 380, 1987*
- 32) Lundegardh G, Hansson LE, Nyren O, Adami HO, Krusemo UB: *The risk of gastrointestinal and other primary malignant disease following gastric cancer. Acta Oncologica 30: 1, 1991*
- 33) Lynch HT, Harris RE, Lynch PM, Guirgis HA, Lynch JF, Bardawil WA: *The role of heredity in multiple primary cancer. Cancer 40: 1849, 1977*
- 34) Lynch HT, Albano WA, Ruma TA, Schmitz GD, Costello KA, Lynch JF: *Surveillance/Management of an obligate gene: carrier: The cancer family syndrome. Gastroenterology 84: 404, 1983*
- 35) Lynch HT, Krush AJ: *Heredity and adenocarcinoma of the colon. Gastroenterology 53: 517, 1967*
- 36) Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ: *Hereditary factors in cancer: study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med 117: 206, 1966*
- 37) Mahboubi E: *The epidemiology of oral cavity, pharyngeal and esophageal cancer outside of North America and Western Europe. Cancer 40: 1879, 1977*
- 38) Marquardt H, Marquardt H: *Induction of malignant transformation and mutagenesis in all cultures by cancer chemotherapeutic agents. Cancer 40: 1912, 1977*
- 39) Magnusson I, Falkmer UG, Nilsson R: *Multiple primary colorectal adenocarcinomas: Cytometric DNA ploidy patterns and histopathologic features. Dis Colon Rectum 34: 810, 1991*
- 40) Mecklin JP, Jarvinen HJ: *Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. Dis Colon Rectum 29: 160, 1986*
- 41) Mecklin JP, Jarvinen HJ, Peltokallio P: *Cancer family syndrome. Gastroenterology 90: 328, 1986*
- 42) Mersheimer WL, Ringer A, Eisenberg H: *Some characteristics of multiple primary cancers. Ann NY Acad Sci 114: 896, 1964*
- 43) Mitsudomi T, Watanabe A, Matsusaka T, Fujinaga Y, Fuchigami T, Iwashita A: *A clinicopathologic study of synchronous multiple gastric cancer. Br J Surg 76: 237, 1989*
- 44) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: *Multiple primary malignant neoplasms III. Tumors of multicentric origin. Cancer 14: 238, 1961*
- 45) Moertel CG, Barga JA, Dockerty MB: *Multiple carcinomas of the large intestine: a review of the literature and a study of 261 cases. Gastroenterology 34: 85, 1958*
- 46) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: *Multiple primary malignant neoplasms I: Introduction and presentation of data. Cancer 14: 221, 1961*
- 47) Modan B: *Role of diet in cancer etiology. Cancer 40: 1887, 1977*
- 48) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: *Multiple primary malignant neoplasms II: Tumors of different tissue or organs. Cancer 14: 231, 1961*
- 49) Moertel CG: *Multiple primary malignant neoplasms. Cancer 40: 1786, 1977*
- 50) Newell GR, Krementz ET, Boberts JD, Kinnear BK: *Multiple primary neoplasms in blacks compared in whites, I. Further cancers in patients with Hodgkin's disease, leukemia, and myeloma. J Nat Cancer Inst 52: 635, 1974*
- 51) Newell GR, Krementz ET, Roberts JD: *Excess occurrence of cancer of the oral cavity, lung and bladder following cancer of the cervix. Cancer 36: 2155, 1975*
- 52) Neugut AI, Murray TI, Lee WC, Robinson E: *The association of breast cancer and colorectal cancer in man. Cancer 68: 2069, 1991*
- 53) Peller S: *Metachronous multiple malignancies in 5876 cancer patients. Am J Hyg 34: 1, 1941*
- 54) Pickren JW: *Cancer often strikes twice. NY State J Med 63: 95, 1963*
- 55) Polk HC, Spratt IS, Butcher HR: *Frequency of multiple primary malignant neoplasms associated with colorectal carcinoma. Am J Surg 109: 71, 1965*
- 56) Reilly JC, Rusin LC, Theuerkauf FJ: *Colonoscopy: Its role in cancer of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 25: 532, 1982*
- 57) Robinson F, Nasrallah S, Adler Z, Rennert G, Neugut AI: *Clinical, demographic, and follow-up characteristics of patients with two primary metachronous tumors, one of them being in the colon. Dis Colon Rectum 35: 4557, 1992*
- 58) Schoenberg BS: *Multiple primary neoplasms. In persons at high risk of cancer: An approach to cancer etiology and control. JF Fraumeni, ed. New York, Academic press 103, 1975*

- 59) Schwartz D, Banner BF, Roseman DL, Coon JS: *Origin of multiple primary colon carcinomas. Cancer* 58: 2082, 1986
- 60) Schofield PF, Jones DJ: *Colorectal neoplasia-II: Large bowel cancer. Br Med J* 304: 13, 1992
- 61) Schmahl D: *Carcinogenic action of anticancer drugs with special reference to immunosuppression. Cancer* 40: 1927, 1977
- 62) Schatzkin A, Baranovsky A, Kessler LG: *Diet and cancer. Cancer* 62: 1451, 1988
- 63) Sieber SM, Adamson RH: *Discussion: Some comments on the potential carcinogenicity of the clinically useful antitumor agent. Cancer* 40: 1950, 1977
- 64) Soloman E, Voss R, Hall V, et al: *Chromosome 5 loss in human colorectal carcinomas. Nature* 328: 616, 1987
- 65) Spratt JS Jr, Hoag MG: *Incidence of multiple primary cancers per manyear of follow-up 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. Ann Surg* 164: 775, 1966
- 66) Spratt Jr JS: *Multiple primary cancers. Review of clinical studies from two Missouri Hospitals. Cancer* 40: 1806, 1977
- 67) Stalker LK, Phillips RB, Pemverton J: *Multiple primary malignant lesions. Surg Gynecol Obstet* 68: 595, 1939
- 68) Swaroop VS, Winawer SJ, Lightdale CJ, Lipkin M: *Six primary cancers in individuals. Report of four cases. Cancer* 61: 1253, 1988
- 69) Takeichi N, Hirose F, Yamamoto H, Ezaki H, Fujikura T: *Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima, Japan. Cancer* 52: 377, 1983
- 70) Taylor TV, Torrance B: *Behaviour of multiple primary neoplasms. Br Med J* 2: 1125, 1977
- 71) Travieso CR, Knoepp LF, Hanley PH: *Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum* 15: 1, 1972
- 72) Warren S, Gates O: *Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and statistical study. Am J Cancer* 16: 1358, 1932
- 73) Warren S, Ehrenreich T: *Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. Cancer Res* 4: 554, 1944
- 74) Watanabe S, Kodama T, Shimosato Y, Arimoto H, Suemasu K: *Second primary cancers in patients with gastrointestinal cancers. Jpn J Clin Oncol* 15: 171, 1985
- 75) Welch JP: *Multiple colorectal tumors. Am J Surg* 142: 274, 1981
- 76) Yoshino K, Asanuma F, Hanatani Y, Otani Y, Kumai K, Ishibiki K: *Multiple primary cancers in the stomach and another organ: Frequency and the effects on prognosis. Jpn J Clin Oncol* 15: 183, 1985
- 77) Park HM, Lee WK, Kim HK, Kim HY, Kim CC, Kim DJ, Min BS: *Two cases of multiple primary neoplasms. KJIM* 26(6): 636, 1983
- 78) Hong SW, Kim SK, Kim JP: *Dual cancer; A case report. JKSS* 17: 35, 1975
- 79) Kim CK: *Multiple primary malignant tumors. JKSS* 17: 333, 1975
- 80) Kim HH, Oh JD: *primary multiple carcinoma. JKSS* 15: 1, 1973
- 81) Yang MS, Lim G, Lee CS, Lee CY, Park HS: *Multiple primary malignant tumors. JKSS* 19: 841, 1977
- 82) Sim W, Lee SD, Seo JK: *Multiple primary malignant tumors. JKSS* 33: 36, 1987
- 83) Song YJ, Koh JH, Moon C, Park YH, Kim ST: *Multiple primary malignant tumors. A case report of triple primary cancers. JKSS* 21: 63, 1979
- 84) Yoon C, Bae IG, Joo HZ, Yang MH, Anh JD: *Multiple primary cancer. JKSS* 16: 495, 1974
- 85) Yoon HK, Kim JP: *Multiple primary malignant neoplasm. JKSS* 26: 1, 1984
- 86) Kim SC, Lee JH, Min HS: *Two cases of multiple primary tumors. JKSS* 36: 404, 1989
- 87) Kim KY, Lee YH, Kim KB: *Multiple primary malignant tumors. JKSS* 35: 514, 1988
- 88) Woo JK, Park JH, Kim SK, Kim IC: *2 Cases of synchronous colon cancer with renal cal cancer. JKSS* 41: 264, 1991
- 89) Park WC, Lee DS, Cho WI, You SJ, Chang SK, Lee JH: *Synchronous gastric cancer and adrenocortical carcinoma. JKSS* 43: 620, 1992
- 90) Kim CK, Chang JW: *Multiple primary malignant tumors. JKSS* 12: 63, 1970
- 91) Yoo YM, Lee HS, Paik NW: *Triple primary cancer-a case report. JKSS* 30: 491, 1986
- 92) Oh ST, Kim KK, Kim KR, Moon YW: *Synchronous multiple gastric cancer: Triple cancer. JKSS* 42: 262, 1992
- 93) Kim HS, Choi DY, Kim SJ, Kim JH, Cho SR, Hur GD: *A case of familial colonic cancer without antecedent polyposis(Lynch syndrome I) combined with ulcerative colitis. KJIM* 35: 282, 1988