

다발성 원발성 대장직장암

고려병원 외과

강 성 수 · 김 흥 대 · 김 광 연

= Abstract =

Multiple Primary Colorectal Cancers

Sung Soo Kang, M.D., Heung Dae Kim, M.D. and Kwang Yun Kim, M.D.

Department of Surgery, Koryo General Hospital

Although Cancer of the colon and rectum has been reported as a frequent disease in the West, the incidence of this malignant tumor tends to be increased in Korea.

The incidences of multiple primary cancers of the colon and rectum in various large series range from 2.0 to 8.0 percent depending on the criteria for inclusion.

629 patients with colorectal cancer operated at the Department of Surgery, Koryo General Hospital, from May 1983 to May 1993 was investigated. The incidence of multiple primary colorectal cancers was 2.38 percent. The incidence of synchronous cancers was 1.11 percent(seven cases) and metachronous cancers, 1.43 percent(nine cases). One patient had both synchronous and metachronous cancers. Male to female ratio was 1.5:1 and age incidence was most prevalent in the 7th decade(6 cases). The most frequent location of the tumors was rectum(42.9%) and sigmoid colon(28.6%) was followed. The average time interval between metachronous first and second cancer was 7.3 years. In the synchronous cancers, three of seven patients(42.9%) had correct diagnosis before surgery. Thirteen of twenty two cases(59.1%) had coexisting adenoma in the original specimen.

In the conclusion, liberal use of intraoperative colonoscopy is highly recommended for screening of the synchronous cancers. Following curative resection, the residual colon should be periodically examined for detection of the metachronous cancers.

Key Words: Multiple primary colorectal cancers, Synchronous cancers, Metachronous cancers colonoscopy

서 론

대장 및 직장암은 그동안 구미에서 많은 질환으로 알려져 있었으나 최근 국내에서도 식생활의 변화, 문화수준의 향상과 더불어 발생률이 점차 증가되는 추세에 있다. 대장 및 직장암의 진단은 과거에는 주로 직장수지검사, 바륨관장술, S상결장경검사를 사용하였으

나 대장내시경이 보급된 이후 진단과 슬하추적관찰에 상당한 도움을 주고 있다. 대장 및 직장에서의 다발성 원발성 악성조양은 타장기에 비해서 비교적 빈도가 높으며 통상 2~8% 정도로 알려져 있으나 학자에 따라서는 12.4%¹⁵⁾까지도 보고하고 있다. 다발성 원발성 대장 직장암의 발생원인은 아직 확실하지는 않지만 가족력¹²⁾, 유전적 소인^{3,14)}, 면역학적 결함, 인종간의 차이, 항암화학요법 및 방사선치료를 포함한 여러가지 원인

들을 들 수 있다.

저자들은 다발성 원발성 대장직장암 환자들을 후향적 방법으로 비교 분석함으로써 조기진단 및 치료방침을 세우기 위하여 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

다발성 원발성 대장직장암의 진단을 위한 조건은 개개의 암은 악성의 병리조직학적 확증이 있어야하며, 조양들 사이에는 정상적인 장벽이 존재해야 하고, 일차암의 재발 또는 상호 전이암의 가능성이 없어야 한다. 다발성 원발성 대장직장암은 발생기간 간격에 따라 동시성(synchronous)과 속발성(metachronous)으로 구분되는데 제 1암이 진단된후 제 2암의 진단까지의 기간이 6개월 이하인 경우를 동시성으로, 6개월 이상인 경우를 속발성으로 정의한다.

저자들은 1983년 5월부터 1993년 5월까지 서울고려병원 외과에서 대장직장암으로 수술을 시행받은 629명의 환자중에서 Moertel의 기준에 따른 다발성 원발성암으로 확진된 16예를 대상으로 임상적 고찰을 시행하였다.

결 과

수술을 시행받은 629명의 환자중 단일암은 614예였으며, 16예인 2.38%가 다발성 원발성암이었다. 이중 동시성암이 7예(1.11%), 속발성암이 9예(1.43%)를 차지하였다(Table 1).

동시성암과 속발성암이 동시에 발견된 환자가 1명이 있었는데 이 환자는 속발성 제 1암이 하행결장에 있었고 속발성 제 2암이 맹장, S상결장, 직장 세곳에서 발견된 동시성암 이었다.

Table 1. Incidence

	No. of cases		Total(%)
	M	F	
Single cancer	373	241	614
Multiple cancers	10	6	16(2.38)
Synchronous Cancers	5	2	7(1.11)
Metachronous Cancers	5	4	9(1.43)

연령분포는 최하 32세에서 최고 72세까지 다양하였으며 60대가 6예로서 가장 많았다. 이중에서 동시성의 경우는 60대가 4예로서 가장 많았고 속발성의 경우는 비교적 고른 분포를 보였다. 성별분포는 남자가 10예 여자가 6예로서 남자에 더 많았다(Table 1).

발견된 암의 갯수가 2개인 경우는 14명이었으며 암의 갯수가 4개인 경우가 1명이었다(Table 2).

동시성암의 경우 수술전에 전 병소를 발견한 경우는 3예가 있었는데 이중 1예는 바륨관장술로 간굴곡부의 암을 발견한후 S상 결장경검사로 S상결장-직장연결부의 암을 발견하였고 1예는 대장경으로 상행결장과 직장의 암을 동시에 발견하였으며 나머지 1예 또한 대장경으로 횡행결장과 S상결장의 암을 동시에 발견하였다. 수술중 제 2병소를 발견한 경우는 1예 있었는데 바륨관장술로 직장암을 발견한후에 수술중 S상결장에서 암을 발견한 경우였다. 술후에 병리조직검사로 다른병소를 발견한 경우는 3예가 있었다(Table 3).

속발성암이 발견되기까지 걸린 시간간격은 최하 11개월에서 최고 18년까지 있었으며 평균 7.3년 이었다(Fig. 1).

진단방법으로는 동시성의 경우 바륨관장술로 3예, 대장경으로 5예를 진단하였고, 속발성 제 1암의 경우

Table 2. Number of cancers

	Number			Total
	2	3	4	
Synchronous cancers	6	-	-	6
Metachronous cancers	8	-	-	8
Combined cancers	-	-	1	1
Total	14	-	1	15

Table 3. Diagnostic time in synchronous cancers

Diagnosis	No. of patients
Lesions found before surgery	3
Second Lesion Found at Surgery	1
Other lesion missed and found by pathology	3
Total	7

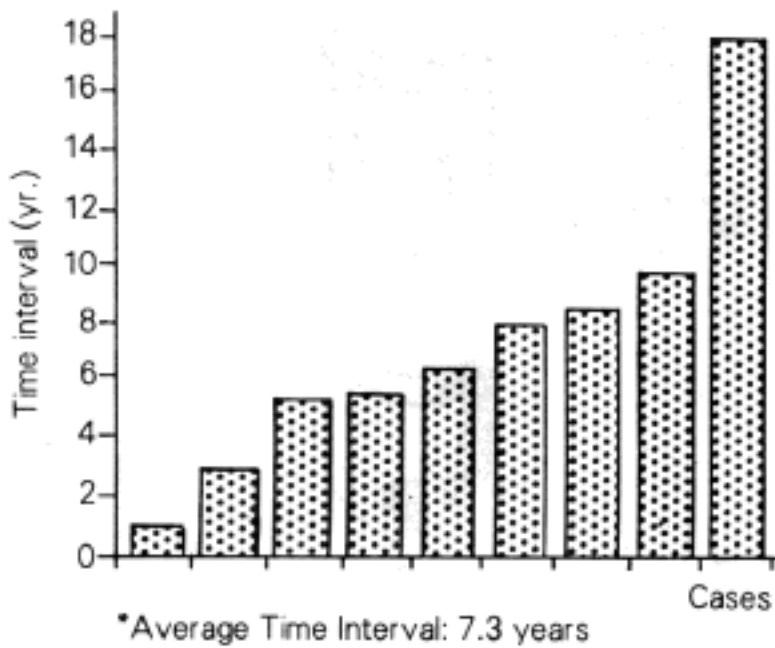


Fig. 1. Time interval in metachronous cancers

Table 4. Positive diagnostic studies

Study	Synchronous cancers	Metachronous cancers		Total
		1st	2nd	
Barium Enema	3	4	-	7
Colonoscopy	5	4	9	18
(Sigmoidoscopy)	(2)	(2)	(3)	(7)
Unknown		1		1

는 타병원에서 S상결장암으로 S상결장 부분절제술을 시행받은 환자가 1예 있었는데 이 경우는 진단방법이 미상이었고, 나머지 8예중 4예는 바륨관장술로 진단하였으며, 4예는 대장경으로 진단하였다. 속발성 제 2암의 경우는 대장경으로 9예 모두 진단하였다. S상결장 경점사로 먼저 암이 발견된 경우는 모두 대장경검사를 시행하여 가능하면 전 대장을 확인하려고 하였다 (Table 4).

구역별 암의 분포는 직장이 14예, S상결장이 10예로서 주로 좌측결장에 많았고, 그외에 맹장이 4예, 상행결장이 3예, 횡행결장이 2예, 간굴곡부와 하행결장이 각각 1예를 차지하였다(Table 5).

수술방법은 발생부위에 따른 각각의 술식이 적용되었는데 원칙적으로 모두 표준절제술을 시행하였다. 우반대장절제술과 직장또는 S상결장 부분절제술이 4예

Table 5. Distribution of tumors

	Synchronous cancers	Metachronous cancers		Total
		1st	2nd	
Appendix	-	-	-	-
Cecum	2	1	1	4
Ascending Colon	1	2	-	3
Hepatic Flexure	1	-	-	1
Transverse Colon	2	-	-	2
Splenic Flexure	-	-	-	-
Descending Colon	-	1	-	1
Sigmoid Colon	5	3	2	10
Rectum	4	2	8	14
Total	15	9	11	35

로서 가장 많이 시행하였는데 이중 3예는 동시성암 이었고 1예는 속발성암 이었다. 1예의 경우는 직장암으로 수술후 추적관찰을 하던중에 S상결장암이 발견되었으며 가족성용종증으로 판명되어 대장 전절제술을 시행하였고, 다른 1예의 경우는 하행결장암으로 좌반대장절제술을 시행한후에 발생한 맹장, S상결장, 직장의 동시성 속발성 암으로 우반대장절제술 및 복회음절제술을 시행한후 일부 남아 있는 횡행결장으로 인공항문 조설술을 시행하였다. 그외에 우반대장절제술과 전방절제술을 각각 2예 시행하였고 S상결장 부분 절제술후 전방절제술 또는 복회음절제술을 각각 2예 시행하였으며 우반대장절제술후 복회음절제술을 1예 시행하였다(Fig. 2).

절제한 조직표본에서 선종성 용종이 동반된 경우는 병리소견이 미상인 1예와 수술을 거부한 1예를 제외한 22개의 절제표본중 13개인 59.1%에서 있었는데 이는 단일암 614예중에서 126예인 20.5%에서 용종이 동반된 것과 비교하여 볼때 높은 빈도를 차지했다 (Table 6).

조직학적 소견상 모두 선암이었고, 암의 분화도에 따르면 고분화형이 22예인 66.7%로 가장 많았고 중등도 분화형이 8예, 저분화형이 8예 이었다(Table 7).

Dukes' 분류에 의한 암의 진행정도는 Dukes' A

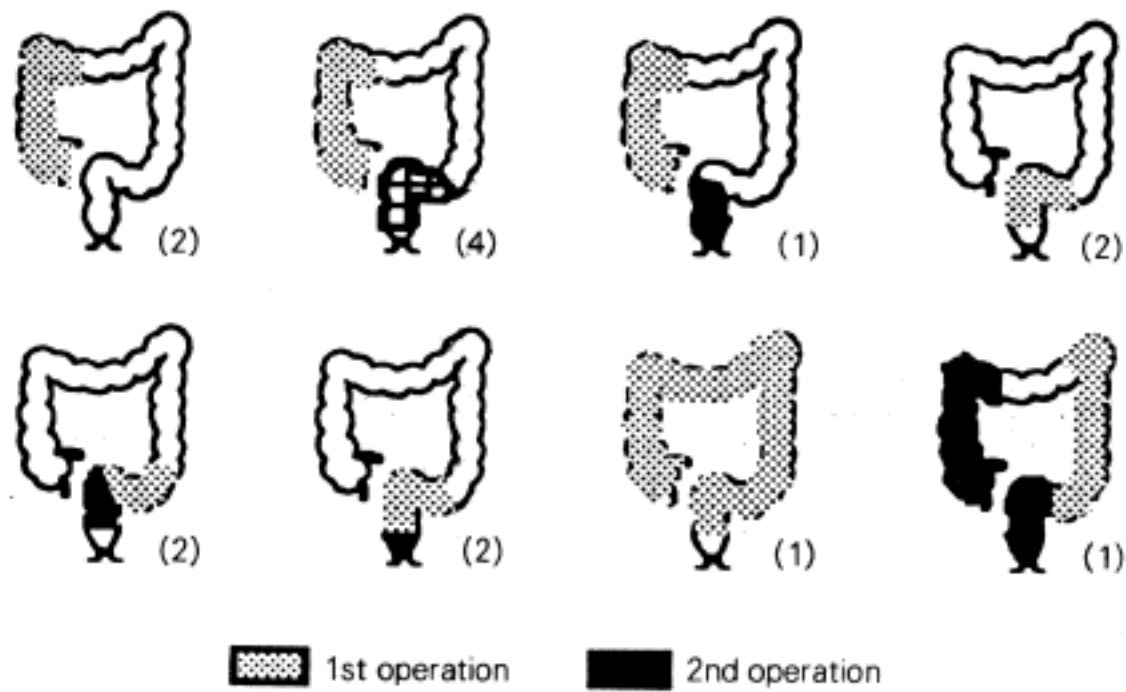


Fig. 2. Operative procedures.

Table 6. Coexisting adenomas

	Single Cancer (%)	Multiple cancers			Total(%)
		S*. cancers	M*. cancers		
			1st	2nd	
With adenomas	126(20.5)	4	4	5	13(59.1)
Without adenomas	488(79.5)	3	3	3	9(40.9)
Total	614	7	7	8	22

Table 7. Pathologic differentiation

Differentiation	No. of cases			Total(%)
	Synchronous cancers	Metachronous cancers		
		1st	2nd	
Well differentiated	12	6	4	22(66.7)
Moderately differentiated	2	1	5	8(24.2)
Poorly differentiated	1	1	1	2(9.1)
Total	15	8	10	33

가 6예, Dukes' B가 17예, Dukes' C가 10예이었다. 동시성암에서 Dukes, A가 비교적 많은 이유는 대부분이 수술 병리조직검사에서 조기에 발견이 되었기 때문이라고 생각된다(Table 8).

15명의 다발성 원발성 대장직장암환자중 현재까지 7명의 환자가 생존하고 있는 것을 확인하였다. 3명의 환자는 사망하였으며 5명의 환자는 수술 수년간 추적 관찰을 하던중 현재는 연락이 불가능한 상태다. 생존

이 확인된 7명의 환자중 1예는 6년, 1예는 3년, 1예는 2년, 2예는 1년, 1예는 7개월간 모두 수술후 재발 없이 추적관찰중이며 사망한 3예는 각각 수술후 3년 2개월, 2년 6개월, 2년 3개월만에 재발로 인하여 사망하였다.

고 안

1880년 Bulow등이 다발성 원발성 대장직장암을 처음으로 기술한후 발생빈도, 진단법, 치료방법등에 대하여 학자들간에 여러가지 주장들이 있었고 아직도 명확한 결론은 나지 않은 상태이다. 다발성 원발성 대장직장암의 발생빈도는 학자에 따라 다양한 보고가 있는데(Table 9) 이는 연구방법이나 여러가지 조건에 따라 달라질 수 있다.

연구방법이 전향적이었는지 후향적이었는지, 가족성 용종증이나 궤양성대장염의 포함⁴⁰⁾여부, carcinoma

in situ의 포함여부³⁵⁾, 대장경을 통하여 전대장을 철저히 검사 하였는지 아니면 절제조직표본만으로 검사를 하였는지의 여부, 부검이 얼마나 잘 이루어지는지의 여부, 속발성암의 경우는 1차수술시 표준절제를 시행했는지 대장아전절제등의 확대수술을 시행하였는지의 여부는 실제로 동시성암이 존재하였지만 발견을 하지 못한 경우 조기 속발성암으로 발견이 되는 경우가 있을수 있으므로 중요하다^{19,31)}. 또한 충분한 기간 추적관찰을 시행하였는지의 여부도 중요하다. 저자의 경우는 가족성용종증환자 1예를 포함시켰다. 대개의 연구는 동시성암이 속발성암에 비해서 약 2배의 빈도를 보이며^{11,21,29)} 속발성암이 발견되기까지 걸린 평균시간간격은 8.6~11.5년 이었다^{11,19,22,29)}.

다발성암의 경우 단일암보다 선종이나 속발성암이 발생하는 빈도가 더 높고^{18,19,20,29)} 1차수술후 생존하는 기간이 길수록 2차원발성암이 발생하는 빈도가 더 높으며¹²⁾, 이는 또한 1차암을 진단할 당시의 나이가 젊을수록 후에 속발성암이 발생하는 빈도가 높다는 것과 의미가 같을수있다⁴⁰⁾. 그러나 Ekelund등²¹⁾은 이 사실을 입증하지 못했다. polyp-carcinoma sequence에는 5~15년이 걸리며 따라서 이것이 술전에 발견하지 못했던 동시성암이 조기속발성암으로 발견될 가능성을 뒷바침 한다²³⁾.

성별분포는 대부분의 연구에서 남자에서 더 많고^{11,21)}, 저자의 경우도 마찬가지였다. 최근의 연구에 의하면 다발성 원발성 대장직장암의 발생부위가 점차 원위부는 감소하고 근위부는 증가한다. 즉, 우측결장으로서의

Table 8. Dukes' classification

Dukes' Stage	Synchronous Cancers	Metachronous cancers		Total(%)
		1st	2nd	
A	3	2	1	6(18.2)
B	9	3	5	17(51.5)
C	3	3	4	10(30.3)
Total	15	8	10	33

Table 9. Collective review

Author	Year	Total No. of colorectal cancers	Multiple primaries		Total(%)
			S*. cancers	M*. cancers	
Moertel	1958	6012	166	104	261(4.3)
Hojman	1966	641	10	3	13(2.05)
Travieso	1972	2230	34	13	47(2.1)
Ekelund	1974	960	44	22	62(6.5)
Burns	1980	1256	34	18	52(4.2)
Cunliffe	1984	193	18	6	24(12.4)
Kim(SNUH) ²⁰⁾	1985	425	11	5	14(3.3)
Evers	1987	320	21	10	31(9.7)
Kim(KGH)	1993	629	7	9	15(2.38)

발생빈도가 증가한다는 주장들이 있는데^{1,26,41,47,48}), 이는 아마도 직장과 하부결장의 변변들은 비교적 간단한 S상결장경등으로 발견이 용이하고 조기에 치료가 가능하였기 때문이 아닌가 생각된다. 선행암이 직장에 있었던 경우 속발성암은 좌측대장에 많았다는 연구가 있고²⁸) 다발성 원발성 대장직장암의 해부학적 발생분포가 단일암의 경우와 비슷한 분포로 나타났다는 연구 결과가 있었으며³²), 저자의 경우도 마찬가지로 결과가 나왔다. 다발성 원발성 대장직장암이 같은 해부학적구역내에 발생하는 빈도는 60~69%가량되며^{36,40,49}), 저자의 경우는 동일분절 또는 원발병소에서 20cm 이내에 있었던 경우가 56.3%이었다. 속발성 1암과 제 2암의 진행정도는 학자에 따라 다양한데 Demeter¹⁹)등과 Lock-Mummery³⁷)은 속발성암의 진행정도가 선행암의 진행정도보다 더 좋다고 보고하였고 HEAgrez²¹)은 차이가 없었다고 보고하였고 Luchtefeld³⁹)은 속발성암의 진행정도가 선행암의 진행정도 보다 더 나쁘다고 보고 하였고 저자의 경우는 큰 차이가 없었다.

선종과 암발생과는 밀접한 관계가 있는데 대장직장암 환자중 단일암에서 선종이 동반된 경우는 Langevin JM²⁵)등은 27.7%²⁵)로 보고하였고 동시성암에서는 저자에따라 38~75%^{19,29,35,46})로 보고 하였는데 이는 동시성암에서 선종이 동반되는 빈도가 단일암보다 3배이고 암병력이 없는 일반인의 10배 가량이 된다는 것이다. 대장직장의 선종은 암이 있었던 환자가 없었던 환자보다 더 많이 발생하고 선종의 병력이 있었던 환자가 없었던 환자보다 더 많이 발생한다⁷). 대장직장암 환자에서 선종이 동반된 경우는 향후 선종이나 암의 발생율을 증가시키고^{2,16,18,37}) 선종이 있는 환자는 다발성의 빈도가 높다⁵¹). 또한 속발성 대장직장암 환자에서 선종이 공존할 가능성은 매우 높다³⁹). 본원의 경우는 수술실에서 절제표본이 나오는 즉시 절개창을 넣어서⁵²) 또다른 병변의 존재유무를 확인하고 있다.

유종의 직경이 1cm미만인 경우는 거의 악성화 하지않지만 2cm이상인 경우는 20%까지 악성화 한다. villous adenoma인 경우는 40%까지 악성화 된다. Wolff⁵³)은 용종을 가진 892명의 환자중 6.1%에서 In situ cancer가 있었고 5%에서 진행성암이 있었다고 하였다. 이들 환자들은 재발성암이나 용종의 발생에 민감한 불안정한 장점막을 가지고 있다⁴²). 악성변

화가 오기전에 대장경을 통하여 조기에 용종을 제거함으로써 속발성암의 빈도가 감소되었다는 연구가 있었고^{13,31,43,45}), 정기적인 S상결장경검사로 발견된 선종을 제거함으로써 직장암의 발생율을 85%까지 줄일수 있다는 보고가 있다²⁵).

수술의 범위에 관한 문제에 있어서는 아직도 학자에 따라 다양한 주장들이 있으나 대장아전절제술등의 확대수술을 시행하는 이유는^{8,19}) 소장내의 내용물이 문합부위의 암세포의 착상과 성장을 방해하여 문합부재발이 적고 장내용물의 통과시간이 빨라서 암발생물질이 장점막에 노출되는 것을 감소시켜준다는 점과 젊은 사람인 경우는 다발성암의 발생빈도가 고령보다 높고 속발성암의 빈도가 시간이 지남에 따라 증가하는데 대장아전절제술을 시행한 결과 속발성암의 발생율이 감소하였다는 연구가 있으며^{5,19}) 표준절제술후 추적관찰을위해 시행하는 대장경검사는 사전준비나 시행중 환자가 불편하다는점 등이다. 동시성암환자나 단일암환자에서 용종이 동반된 60세이하의 경우는 표준절제술보다 대장아전절제술을 추천하는 학자도 있다⁴¹). 그러나 확대수술로 인한 합병증으로 사망율이 증가하며 인공항문으로 인한 불편감과 정신적문제등도 환자의 입장에서는 큰손실이 될 수가 있으므로 표준절제술후에 철저한 술후 추적관찰을 시행하여 재발이나 속발성병변의 조기 발견에 노력해야 할 것이다. Grinnel²⁷)는 실제로 수술전에 대장경으로 전대장을 확인한 경우는 대장아전절제는 의미가 없다고 하였다. 다발성용종이 광범위하게 동반되어 있는 경우는 전대장절제술등의 확대수술을 시행하는 것이 원칙이겠다²⁴). 본원의 경우는 표준절제술을 원칙으로 시행하였다.

다발성 원발성 대장직장암의 생존율은 단일암과 대체로 비슷하다^{2,21}). Bulow¹⁰)는 40세 이하의 젊은 환자와 고령의 환자를 비교하여 볼때 술후생존율은 비슷하다고 보고했다.

대장경의 보급으로 인하여 대장직장암의 조기진단과^{2,13,16,18,19,21,29,31,35,37,39,44,51}) 술후 추적관찰중 국소재발이나 속발성병변의 발견이 용이해졌고⁶) 술전 대장경검사는 동시성암의 발견에 중요한 진단법^{15,22,45})이 되었다. 또한 술전 대장경검사에서 발견하지 못한 조기속발성암의 발견에 중요하다⁶). 실제로 대장경을 사용하였을때 동시성선종이 발견될 확률은 13~30%이고 동시성암이 발견될 확률은 1.7~7.2% 가량되었다^{33,35,45}).

대장경을 시행하는데 있어서 전 대장을 관찰하지 못한 이유는 관장등의 전처치가 불충분한 경우, 장문합부가 너무 협소하여 대장경이 근위부로 진입하지 못한 경우, 횡행결장이 너무 길었던 경우등이다³³⁾. 술후에 전체재발중에서 장문합부재발의 빈도는 10~15%⁶⁾ 가량이고 이중 대장-대장문합부는 12%, 회장-대장문합부는 0.7%의 재발율이 있었다³⁴⁾. 국소재발의 경우 10~20%가 절제가능하며 술후 5년생존율은 5~10%의 가량이다¹⁰⁾. 대장경검사와 함께 CEA치와^{19,30)} 대변잠혈반응검사또한 술후 추적관찰에 중요하다. 술후 추적관찰을 얼마나 자주, 언제까지 시행해야 하는지는 아직 확실한 한계가 없다³³⁾. Bulow 등⁹⁾은 동시성암이나 동시성선종이 없는 40세이하의 환자에서 근치술을 시행한 경우 술후 3개월에 대장경으로 전 대장을 검사한후에 매년 대변잠혈반응검사를 시행하고 3년마다 대장검사를 시행해야 한다고 주장하였다. Ovaska 등⁴⁴⁾은 술전대장경검사후 술후 2년간 정기적으로 CEA치를 측정하고 6개월마다 S상결장경검사를 시행하며 술후 2년째부터는 1년마다 CEA치를 측정하고 2년마다 대장경검사를 시행해야한다고 주장하였다.

대장 및 직장암의 발생원인은 여러가지로 추정하고 있지만 아직 확실한 원인은 밝혀진것이 없다. 최근에는 유전학적연구가 활발해지면서 가족성용종증과 Gardner's syndrome이 5번염색체의 long arm과 관계가 있고, K-ras gene과 같은 oncogen이 대장직장암의 발생에 관계가 있다는 보고가 있으며 5번염색체의 FAP gene, 17번염색체의 P53 gene, 18번염색체의 DCC gene이 adenoma-dysplasia-carcinoma sequence의 주요한 단계를 매개한다는 보고가 있다^{3,14)}. 이런 관계를 연구함으로써 대장직장암의 예방과 치료계획을 세우는데 중요한 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 대장 및 직장에서의 암발생기전은 민감한 사람에서 한가지 이상의 특이한 물질에 대장 점막이 지속적으로 노출됨으로써 발생이 된다는 설이 있으며, 이것은 인체내에 면역감시체계나 유전적요인과 관계가 있다고 한다⁴⁾.

결 론

이상과 같은 결과를 종합하여 볼때 다음과 같은 결과 및 결론을 얻었다.

1) 다발성 원발성 대장직장암의 발생빈도는 2.38% (15명중 16예)였고 이중에서 동시성암이 1.11%(7예), 속발성암이 1.43%(9예)이었다. 1예의 경우는 동시성암과 속발성암이 동시에 있었다.

2) 동시성암에서 술전에 전병소를 진단한 경우는 7예중 3예이었다.

3) 속발성 제 2암이 발견되기까지 걸린 시간간격은 평균 7.3년이었다.

4) 22예의 절제표본중 13예인 59.1%에서 선종이 동반되어 있었다.

5) 폐쇄성병변의 경우 술전에 전대장을 관찰하기 어려우므로 술중대장경검사를 실시하여 동시성암의 유무를 확인해야 할 것이다.

6) 술후에는 정기적인 추적관찰을하여 재발 및 속발성병변을 조기에 발견하도록 노력해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Abrams, Reines HD: *Increasing incidence of right-sided lesions in colorectal cancer. Am J Surg* 137: 522, 1979
- 2) Agrez MV, et al: *Metachronous colorectal malignancies. Dis Colon Rectum* 25: 569, 1982
- 3) Ahnen DJ: *Lessons form the Genetics of colon cancer. Scand J Gastroenterol* 25: 166(Suppl 175), 1990
- 4) Anderson BB: *Synchronous cancer of the colon: A case for more definitive resection in colon cancer. Journal of the National Medical Association* 70: 583, 1978
- 5) Avotins KA: *Multifocal carcinoma of the colon. Surgical Clinics of North America* 66: 793, 1986
- 6) Barlow AP, Thompson MH: *Colonoscopic follow-up after resection for colorectal cancer: a selective policy. Br J Surg* 80: 781, 1993
- 7) Brahme F, et al: *Metachronous colorectal polyps: Comparison of development of colorectal polyps and carcinomas in persons with and without histories of polyps. Dis Colon Rectum* 17: 166, 1974
- 8) Brief DK, et al: *An argument for the increased use of subtotal colectomy in the management of carcinoma of the colon. Am Surg* 49:66, 1983
- 9) Bulow S, et al: *Metachronous colorectal carcinoma. Br J Surg* 77: 502, 1990

- 10) Bulow S, et al: *Colorectal carcinomas in patients less than 40 years of age in Denmark, 1943-1967. Dis Colon Rectum 23: 327, 1980*
- 11) Burns FJ: *Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 23: 578, 1980*
- 12) Bussey HJR, et al: *Metachronous carcinoma of the large intestine and intestinal polyps. Proc R Soc med 69: 208, 1967*
- 13) Cali RL, et al: *Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. Dis Colon Rectum 36: 388, 1993*
- 14) Canon-Albright LA, et al: *Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated cancers. N Engl J Med 319: 533, 1988*
- 15) Carlsson G, et al: *The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. Arch Surg 122: 1261, 1986*
- 16) Cunliffe WJ, et al: *Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. Br J Surg 71: 941, 1984*
- 17) Czerny V: *Aus der Heidelberger chirurgischen Klinik. Nachtrag zur Darmresektion klinischen-schr 17: 683, 1980*
- 18) Dasmahapatra KS, Lopyan K: *Rationale for aggressive colonoscopy in patients with colorectal neoplasia. Arch Surg 124: 63, 1989*
- 19) Demeter JG, Freark RJ: *The role of prophylactic subtotal colectomy in metachronous carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 175: 1, 1992*
- 20) Dowling K, et al: *Management of non-familial adenomatous polyps and colon cancers. Surgery 98: 684, 1985*
- 21) Ekelund GR, Pihl B: *Multiple carcinomas of the colon and rectum. Cancer 33: 1630, 1974*
- 22) Evers BM, et al: *Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum: An analysis of incidences and current trends. Dis Colon Rectum 31: 518, 1988*
- 23) Finan PJ, et al: *Synchronous and "early" metachronous carcinoma of the colon and rectum. Br J Surg 74: 945, 1987*
- 24) Fitzgibbons RJ, et al: *Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndrome I and II). Ann Surg 206: 289, 1987*
- 25) Gilbertsen VA, Nelms JM: *The prevention of invasive cancers of the rectum. Cancer 41: 1137, 1978*
- 26) Greene FL: *Distribution of colorectal neoplasms: A left to right shift of polyps and cancer. Am Surg 48: 63, 1983*
- 27) Grinnell RS: *The rationale of subtotal and total colectomy in the treatment of cancer and multiple polyps of the colon. Surg Gynecol Obstet 106: 288, 1958*
- 28) Gruber R, et al: *The second colorectal cancer: A retrospective analysis of the value of extended colonic resection. Am J Surg 119: 652, 1970*
- 29) Heald RJ, Bussey HJR: *Clinical experiences at St. Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 18: 6, 1975*
- 30) Heald RJ, Lockhart-Mummery HE: *the lesion of the second cancer of the large bowel. Br J Surg 59: 16, 1972*
- 31) Kiefer PJ, et al: *Metachronous colorectal cancer: time interval to presentation of a metachronous cancer. Dis Colon Rectum 29: 378, 1986*
- 32) Kim JP, et al: *Multiple primary colorectal cancers. J Korean Cancer Research Association 17, 1: 94, 1985*
- 33) Kronborg O, et al: *The remaining colon after radical surgery for colorectal cancer: The first three years of a prospective study. Dis Colon Rectum 26: 172, 1983*
- 34) Kronborg O: *Controversies in follow-up after colorectal carcinoma. Theor Surg 1: 40, 1986*
- 35) Langevin JM, Nivatvongs S: *The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. Am J Surg 147: 330, 1984*
- 36) Lasser A: *Synchronous primary adenocarcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 21: 20, 1978*
- 37) Lockhart-Mummery HE, Heald RJ: *Metachronous cancer of the large intestine. Dis Colon Rectum 15: 261, 1972*
- 38) Lovett E: *Family studies in cancer of the colon and rectum. Br J Surg 63: 13, 1976*
- 39) Luchtefeld MA, et al: *Late development of metachronous colorectal cancer. Dis Colon Rectum 30: 180, 1987*
- 40) Moertel CG, et al: *Multiple carcinomas of the large intestine. Gastroenterology 34: 85, 1958*
- 41) Morgenstein. Leese: *Spatial distribution of colonic carcinoma. Arch Surg 113: 1142, 1978*

- 42) Morson B: *The polyp-cancer sequence in the large bowel. Proc R Soc Med* 67: 451, 1974
- 43) Nava HR, Pagana TJ: *Postoperative surveillance of colorectal carcinoma. Cancer* 49: 1043, 1982
- 44) Ovaska JT, et al: *The value of a follow-up programme after radical surgery for colorectal carcinoma. Scand J Gastroenterol* 24: 416, 1989
- 45) Pagana TJ, et al: *The use of colonoscopy in the study of synchronous colorectal neoplasms. Cancer* 53: 356, 1984
- 46) Reilly, et al: *Colonoscopy: it's role in cancer of the colon and rectum. Dis Colon Rectum* 25: 532, 1982
- 47) Rhodes, et al: *Changing distribution of primary cancers in the large bowel. JAMA* 238: 1641, 1977
- 48) Slater GI, et al: *Changing distribution of carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet* 158: 216, 1984
- 49) Swinton NW, Parshley PF: *Multiple cancers of the colon and rectum. Dis Colon Rectum* 5: 378, 1962
- 50) Tate H: *Plasma CEA in the post-surgical monitoring of colorectal ca. Br J Cancer* 46: 323, 1982
- 51) Thorson AG, et al: *The role of colonoscopy in the assessment of patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum* 29: 306, 1986
- 52) Travieso CR, et al: *Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum* 15: 1, 1972
- 53) Wolff WI, Shinya H: *Definitive treatment of malignant polyps of the colon. Ann Surg* 182: 516, 1975
- 54) Wright HK, et al: *The low recurrence rate of colonic carcinoma after ileo-colic anastomosis. Surg Gynec Obstet* 129: 960, 1969
-