

다발성 원발 대장암의 임상적 고찰

경희대학교 의과대학 외과학교실

임용석 · 이석환 · 홍성화 · 윤 충 · 주흥재 · 이기형

= Abstract =

Multiple Primary Colorectal Cancer

Yong-Seok Lim, M.D., Seok-Hwan Lee, M.D., Sung-Wha Hong, M.D.
Choong Yoon, M.D., Hoong-Zae Joo, M.D. and Kee-Hyung Lee, M.D.

Department of Surgery, Kyung-Hee University Hospital, Seoul, Korea

To assess the clinico-pathological characteristics of patients with multiple primary colorectal cancer, 458 patients who underwent curative surgery and being followed-up at our institution between Jan. 1987 and Dec. 1993 were evaluated in this study. The median follow-up period was 42 months. Synchronous cancer was defined as distinct lesions separated by a distance of greater than 4cm with the invasion of the tumor below the muscularis mucosa at the time of diagnosis or within 6 months after initial treatment, and metachronous cancer was defined as the development of colon cancers more than 6 months after the initial treatment without evidence of the recurrence or metastases from primary tumor. There were 29 cases of multiple primary colorectal cancer(6.3%). Eighteen cases(3.9%) of them were synchronous, 11 cases(2.4%) were metachronous cancers. Seven cases(1.5%) were related to 5 hereditary non-polyposis colorectal cancer(HNPCC) families. During the follow-up period, 11 patients(2.4%) developed cancers in other organs. Adenomatous polyps were identified 14 cases of 29 patients with multiple primary colorectal cancers(48.3%), compared to 43 cases(10%) in 429 patients with solitary colorectal cancer($p < 0.01$). After initial curative surgery, there were 8 recurrences in 29 patients with multiple primary colorectal cancers(23.6%), compared to 100 recurrences in 429 patients with solitary primary colorectal cancer(23.3%)($p > 0.05$). In aspect of family history, there was close-relationship with this regarding in the group of multiple primary colorectal cancers. However, authors were unable to make analysis this regarding in the group of solitary primaries because of lack of the information. Conclusively, authors guess the frequent association of the adenomatous polyps in multiple primary colorectal cancers as the evidence of the adenoma-carcinoma sequence. In addition, authors emphasized the importance of the total colonoscopic examinations in pre-and post-operation in order to

책임저자 : 이기형, 서울시 동대문구 회기동 1번지, 경희의대부속병원 외과(우편번호: 130-702)
(Tel: 958-8266, Fax: 966-9366)

본 논문의 내용은 제 30차 대장항문학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

make diagnosis of the multiple primary colorectal cancers and paying attention as to the family history of colorectal cancer patients because we have good therapeutic results after operation of early stage in synchronous cancers and co-existent adenomatous polyps.

Key Words: Multiple primary colorectal cancer, Synchronous cancer, Metachronous cancer

서 론

다발성 원발 대장암의 존재를 인식한 지 한 세기가 지나가고 있지만 아직도 이의 유병률, 적절한 진단법, 그리고 치료에 대한 논란이 계속되고 있다. 대장암의 증가와 진단 기술의 진보에 따라 다발성 원발 대장암을 접하는 기회가 증가하였을 뿐만 아니라 치료 성적 향상에 따른 술후 장기 관찰 예도 많아져 이시성 대장암을 발견할 기회가 많아지고 있으며, 동시성 다발성 원발 대장암의 경우 이의 존재 여부가 대장의 절제 범위에 영향을 미치고, 이시성 다발성 원발 대장암의 경우에도 조기 발견이 환자의 생존에 많은 영향을 미치기 때문에 다발성 원발 대장암의 임상적 특성을 파악하고 치료에 유용하게 활용함으로써 대장암의 생존을 향상은 물론 대장암 전체의 술후 원격 성적의 향상에 연계된다고 할 수 있겠다. 저자들은 다발성 원발 대장암의 유병률 및 임상적 양상을 조사하고 단일성 대장암과 비교함으로써 다발성 원발 대장암의 진단 및 치료에 도움을 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1987년 1월부터 1993년 12월까지 7년간 경희대학교 의과대학 외과학교실에서 총 501예의 대장암에 대한 근치적 절제술을 시행하였고 이중 추적 조사를 시행할 수 있었던 458(91.4%)예를 대상으로 연구를 시행하였다. 동시성 다발성 원발 대장암은 수술전 대장 조영술이나 대장 내시경으로

진단된 경우와 수술중 발견된 경우를 모두 포함하였으며, 원발 병소로부터 4 cm 이상 떨어져있고 점막근(muscularis mucosa) 이상을 침범하며 두 병변 사이에 정상 점막조직이 존재하는 독립적인 종양으로 정의하였으며, 이시성 다발성 원발 대장암은 원발암의 접합 부위 재발이나 전이가 아니면서 수술 후 6개월 이후에 발견된 종양으로 정의하였다.⁹⁾ 후향적 임상 분석을 실시하였으며 통계 처리는 SPSS for Windows 7.0 프로그램을 이용하여 Student T-test와 Chi-square test를 사용하였다. p값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

단일성 대장암이 429예(93.7%), 다발성 원발 대장암은 총 458예 중 29예(6.3%)였고 이 중 18예(3.9%)가 동시성이었고, 11예(2.4%)가 이시성이었으며, 원발 대장암 진단과 동시 또는 수술후 타 장기에 원발암이 발생한 경우는 11예(2.4%)였으며, 추적기간의 중앙치(median follow-up period)는 42개월(3~128개월)이었다.

1) 성별 및 연령 분포

다발성 원발 대장암 29예는 남자 21예, 여자 8예이었으며 나이는 29세에서 81세까지로 평균 연령은 56.3세로 단일성 대장암의 54.0세보다 많았으나 통계적 유의성은 없었다($p > 0.05$). 동시성 18예(남자 13예, 여자 5예), 이시성 11예(남자 8예, 여자 3예)이며 암이 최초로 진단될 당시의 평균 연령은 동시성이 62.0세, 이시성이 45.9세로 이시

성에서의 암의 최초 진단시 나이가 동시성보다 통계적으로 유의하게 낮았다($p < 0.05$)(Table 1).

2) 동시성 다발성 원발 대장암과 이시성 다발성 원발 대장암의 병소 위치

동시성 다발성 원발 대장암 18예의 36 병소는 주로 S상 결장과 직장에(14예, 38.9%) 분포하였으며(Table 2), 이시성 다발성 원발 대장암 11예의 22병소는 호발 부위 없이 전 대장에 골고루 분포하였다(Table 3).

3) 이시성 다발성 원발 대장암의 발현 간격

이시성 다발성 원발 대장암의 지침 병소(Index lesion)부터 위성 병소(Satellite lesion) 발현까지의 간격은 2년에서 21년까지였으며 평균 발현 간격은 10.1년이였다.

Table 1. Demography of multiple primary colorectal cancer

	Total (N)	Male (N)	Female (N)	Mean age (Year)*
Synchronous	29	21	8	55.2
Metachronous	18	13	5	62.0
Metachronous	11	8	3	45.9

* $p < 0.05$

Table 2. Location of the synchronous cancer

Index\Satellite	C	A	T	D	S	RS	R
C*			2				
A [†]				2	1		
T [‡]				2			
D [§]		1	1				
S		2			1		
RS [¶]	1	1			1		1
R**					1		1

C*: Cecum, A[†]: Ascending colon, T[‡]: Transverse colon
D[§]: Descending colon, S^{||}: Sigmoid colon, RS[¶]: Recto-sigmoid colon, R**: Rectum

4) 대장암의 병기

대장암의 병기는 Dukes' 병기 분류를 사용하였으며 동시성 다발성 원발 대장암의 경우 지침 병소 및 위성 병소 모두 Stage B가 각각 8예(44.4%), 10예(55.6%)로 가장 많았으며 이시성 다발성 원발 대장암의 경우 지침 병소에서는 Stage B가 8예

Table 3. Location of the metachronous cancer

Index\Satellite	C	A	T	D	S	RS	R
C*				1			
A [†]			2	2	1		
T [‡]				1			
D [§]					2		
S		1					1
RS [¶]							
R**							

C*: Cecum, A[†]: Ascending colon, T[‡]: Transverse colon
D[§]: Descending colon, S^{||}: Sigmoid colon, RS[¶]: Recto-sigmoid colon, R**: Rectum

Table 4. Stage of the synchronous cancer

	Index lesion		Satellite lesion	
	N	%	N	%
Dukes'				
A	0	0	5	27.8
B	8	44.4	10	55.6
C	10	55.6	3	16.6

Table 5. Stage of the metachronous cancer

	Index lesion		Satellite lesion	
	N	%	N	%
Dukes'				
A	1	9.0	1	9.0
B	8	72.7	5	45.5
C	2	18.3	5	45.5

(72.7%)로 가장 많았으며 위성 병소에서는 Stage B와 C가 각각 5예(45.5%)씩으로 이시성에서 보다 진행된 조직학적 소견을 보였으며, 또한 동시성 다발성 원발 대장암의 경우 위성 병소의 27.8%(5예)가 Stage A로 조기암이 보다 많았으나 위성 병소간 병기의 차이는 통계적으로 유의성이 없었다 ($p > 0.05$)(Table 4, 5).

5) 선종성 용종과의 관계

대장암에서 선종성 용종과의 관계를 보면 단일 암 429예 중 43예인 10%에서 선종성 용종을 동반하였고 다발성 원발 대장암에서는 14예인 48.3%에서 선종성 용종이 동반되어 통계학적으로 다발성 원발 대장암에서 유의하게 높았다($p < 0.01$).

6) 가족력

가족력의 경우는 다발성 원발 대장암에서 Amsterdam criteria에 해당되는 5가계 7예의 유전성

비용종증 대장암(HNPCC)을 포함하여, 3친 이내에 암 가족력을 가지고있는 6예 등 총 29예 중 13예로 43.8%를 차지하였다. 그러나 단일 대장암에서는 가족력의 조사가 모든 환자에서 제대로 시행되지 않아 정확하게 가족력의 차이를 비교할 수 없었지만 다발성 원발 대장암에서 상당한 연

Table 6. Cancer in other organs

	N
Stomach	4
Kidney	2
Breast	2
Hepatobiliary	2
Hepatocellular Ca.	1
Cholangio Ca.	1
Thyroid	1
Total	11

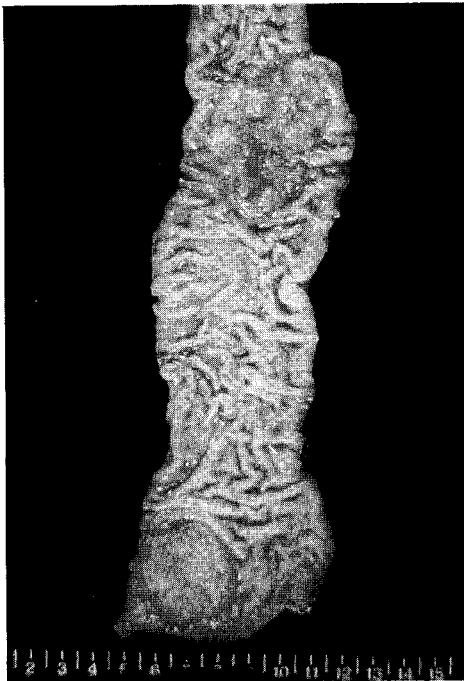


Fig. 1. Surgical specimen of the synchronous cancer in rectosigmoid and sigmoid colon.

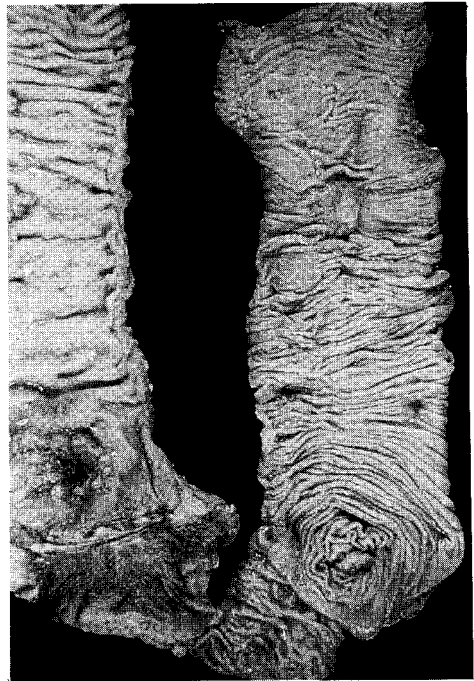


Fig. 2. Surgical specimen of the synchronous cancer in lower rectum and ascending colon.

관 관계를 가지고 있다고 추정되었다.

7) 재발률

1997년 6월까지 재발률을 비교하였을 때 전체 429예 중 108예로 23.6%의 재발률을 보였다. 이 중 단일성 대장암의 경우 21.3%인 100예에서 재발하였고 다발성 원발 대장암의 경우 27.6%인 8

예에서 재발하여 두 군간의 재발률에서는 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).

8) 다른 장기에 발생한 암

대장암으로 진단된 환자에서 진단과 동시 또는 추적관찰 중 위암이 4예, 신장암, 유방암, 간담도계암이 각각 2예, 갑상선암이 1예 병발하여 총 11

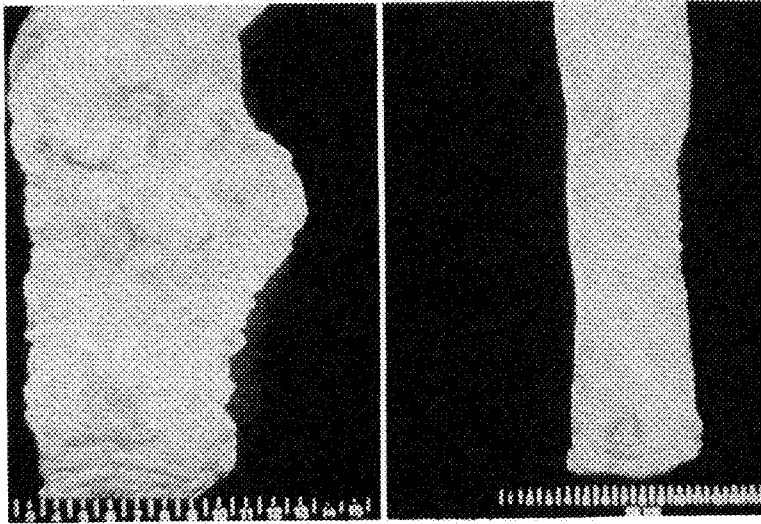


Fig. 3. Surgical specimen of the metachronous cancer in ascending colon and descending colon.

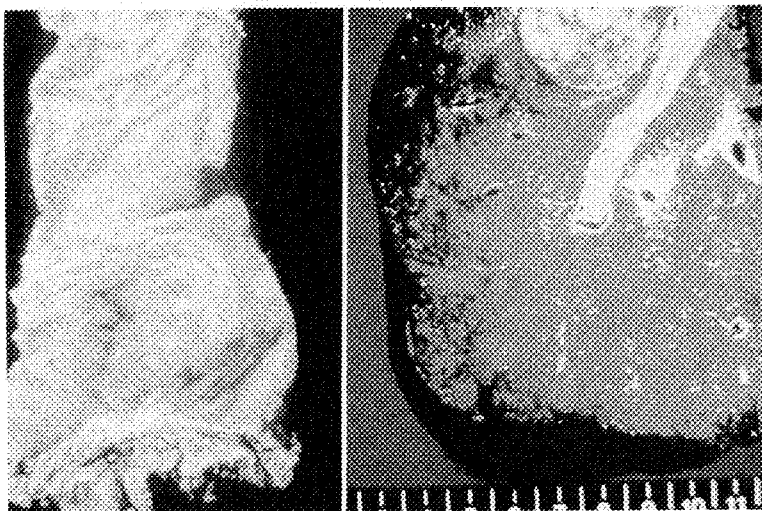


Fig. 4. Surgical specimens of the cancer in lower rectum and liver.

(2.4%)에였으며 이중 1예는 HNPCC 가족력을 가지고 있었으며 담도암의 수술 불가 판정으로 경피경간 담즙 배액술(PTBD)만 시행하였다(Table 6).

고 찰

다발성 원발암은 개개의 암이 병리조직학적으로 확증이 있어야하고, 조직학적으로 그 양상이 상이해야 하며, 상호 전이암의 가능성이 없어야 한다는 정의가 널리 쓰이고 있다.²⁹⁾ 그러나 Warren등²⁹⁾은 동일 장기내의 다발성 원발암과 타 장기의 중복암과의 구별에는 언급이 없는데 Mortel등²⁶⁾은 대장암에서의 다발성 원발암에 대하여 검토하여 다음과 같은 Criteria를 제창하였다. 즉 1) 각각의 병소가 조직학적으로 암일것, 2) 동시성 암에서는 2개의 암의 사이에 정상 점막이 존재할것, 3) 이시성 암에서는 문합부에 위치한 경우는 제외하고, 한쪽의 암이 다른 부위의 암의 침윤, 재발, 전이가 아닌 것으로 하였다. 이시성 암의 발현 간격에 관하여서는 대부분 지침 병소와 위성 병소의 발현 차이가 6개월이나 1년 이상인 것으로 정의하는 것이 일반적이며 Mortel²⁶⁾과 Evers등⁹⁾은 6개월로 정의하였고 본 연구에서도 6개월 이상을 이시성 암으로 취급하였다.

다발성 원발 대장암의 발생 빈도는 동시성이 1.5~10.7%, 이시성이 0.6~4.8%까지로 보고자에 따라 차이가 많지만 대개 3~8%가 일반적이고^{3,4,6,8~10,15,21,28)} 저자들의 경우도 다발성 원발 대장암이 6.3%, 이중 동시성이 3.9%, 이시성이 2.4%로 타 보고자와 비슷한 발생 빈도를 보였다. 또한 최근 보고에 의하면 발생 빈도가 높아지고 있는데⁹⁾ 이는 술전 대장 내시경 사용의 증가와 의사의 다발성 원발 대장암의 존재에 대한 관심이 높아짐으로 인해 동시성 암의 발견 증가와, 술후 장기 생존예가 늘고 장기 추적 관찰의 증례가 늘어남에 따라 이시성 암의 발견이 용이해진 것으로 생각된다. 그리고 대장과 대장 이외의 장기에 발생한 다발성 원발암의 빈도는 Lee등²³⁾은 4.5%, 국

내보고에 의하면 김등¹⁹⁾이 2.9%, 허¹⁴⁾가 2.1%로 본 연구의 2.4%와 비슷하였다. Mortel등²⁶⁾은 동시성이나 이시성 모두 남성에서 약간 많고, 다발성 원발 대장암 전체의 남녀비가 대장암 전체의 그것과 거의 같다고 하였으며 발생 시기는 동시성 암이 보다 늦은 나이에 발병한다는 보고도 있지만,^{6,30)} Bacon & Tavenner¹⁾는 동시성 암이 보다 젊은 나이에 발생한다고 주장하였다.

병소의 위치는 전체 대장암의 분포처럼 S-상 결장과 직장에 많고 이시성 암의 경우에는 전 대장에 고루 분포하는 경향을 보이며 본 연구에서도 이와 같은 분포를 보이고 있다. 동시성 암의 존재 여부에따라 절제 범위가 정해지므로 술전 정확한 병소의 위치를 아는 것이 무엇보다 중요하며 이것은 대장 내시경과 대장 조영술을 시행함으로써 가능한데^{12,13)} 수술전 이러한 검사에도 불구하고 Finan등¹⁰⁾은 59명의 동시성 암 중 42%에서만 수술전 진단이 가능하였고, 24%는 수술중에, 그리고 34%에서는 우연히 절제된 조직에서 발견되었다고 보고하여 진단의 어려움을 보여주었다. 특히 장폐색이나 협착이 있어 술전 검사가 어려운 경우 수술중 전체 대장의 촉진과 대장 내시경을 시행할 필요가 있으며,^{2,7,16,24)} 대장 내시경이 동시성 암을 발견하는데 대장 조영술보다 뛰어나지만¹²⁾ 대장 내시경이 상행 결장이나 맹장 부위까지 도달이 힘든 경우나 전체적인 대장을 관찰할 때에는 대장 조영술의 잇점이 있으므로 함께 시행하는 것이 좋은 방법이라 하겠다.^{22,25,27)}

대장암의 병기에 대해서는 동시성은 진행암과 조기암의 조합이 많고 이시성은 진행암끼리의 조합이 많다고 알려져 있는데^{11,17,18)} 강등¹⁸⁾은 동시성에서 Stage A가 18.2%로 비교적 많았다고 보고하였으며 본 연구에서도 동시성 암의 경우 5예(27.8%)에서 Stage A, 3예(16.6%)에서 Stage C로 조기암이 많았으며 이시성에서 Stage B와 C가 각각 5예(45.5%)씩으로 진행된 소견을 보였다. 이시성 암에서 두번째 수술시 진행된 암이 많은 이유로 첫번째 수술시 병존하고 있었던 조기암을 간

과하여 이시성의 진행형 위성 병소로 발견할 가능성이 있기 때문에 수술전 전체 대장에 대한 검사가 필요하다고 한다.^{10,17)} 선종성 용종은 암으로의 발전 가능성이 가지고 있지 않은 경우보다 6배나 높은 것으로 알려져 있는데,²⁰⁾ Copeland등⁵⁾은 단일 대장암에서 23%, 다발성 원발 대장암에서 60%의 선종성 용종의 합병을 보고하였고 Evers등⁹⁾은 각각 18%, 48%로 다발성 원발 대장암에서 월등히 높게 동반되었다고 보고하였으며 본 연구에서도 10%, 48.3%로 나타나 이와 같은 다발성 원발 대장암과 선종성 용종과의 밀접한 관계는 선종성 용종은 대장의 전암 병변이라는 것을 뒷받침하는 근거로 사료된다.

다발성 원발 대장암의 가족력에 대해서는 논란이 되고 있지만 Bacon과 Tavenner¹⁾는 다발성 원발 대장암이 단일 대장암보다 젊은 나이에 병발한다하여 유전적 인자가 관여한다고 주장하였으며 본 연구에서도 다발성 원발 대장암에서 48.3%의 높은 가족력을 보였다. 다발성 원발 대장암의 예후는 한쪽의 암의 진행도에 의하여 결정되며 단일 대장암과 큰 차이가 없고 치유 절제된 것은 예후가 양호하다고 알려져 있으므로¹²⁾ 조기암이 많은 동시성 암의 발견이나 이시성 암에서 위성 병소를 조기 상태에서 발견할 수가 있다면 다발성 원발 대장암의 예후를 더욱 더 향상시킬 수 있으리라 사료된다.

결 론

선종성 용종을 동반하고 있는 대장암에 있어서 다발성 원발 대장암이 많이 발생한 것은 널리 알려진 선종-암 발전설의 한 증거로 생각되며, 대장암의 진단에 있어서는 동시성 다발성 원발 대장암에서 조기암이 많고 공존하는 용종을 발견하여 치료하면 좋은 결과를 얻을 수 있으므로 전체 대장에 대한 철저한 대장경 검사 및 대장 조영술이 필요하며 선종성 용종이 발견된 경우에는 절제 범위를 신중히 결정하고 술후 규칙적인 대장경

검사를 통해 이시성 다발성 원발 대장암의 조기 발견에 힘을 기울여야 할 것으로 생각된다. 또한 다발성 원발 대장암의 예후에 대장암 환자의 가족력을 조사하는 것이 많은 도움이 되기 때문에 모든 대장암 환자에서 가족력을 조사하는 것이 반드시 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Bacon HE, Tavenner MC: *Multiple primary malignant tumors involving the colon and rectum: report of ninety-four cases. Am J Surg* 83: 55, 1952
- 2) Barillari P, Ramacciato G, De Angelis P, et al: *Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasm. Acta Chir Scand* 156: 163, 1990
- 3) Brullet E, Montane JM, Bombardo J, et al: *Intraoperative colonoscopy in patients with colorectal cancer. Br J Surg* 79: 1376, 1992
- 4) Burns FJ: *Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum. Dis Colon Rectum* 23: 578, 1980
- 5) Copeland EM, Jones RS, Miller LD: *Multiple colon neoplasms. Arch Surg* 98: 141, 1969
- 6) Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DEF, et al: *Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. Br J Surg* 71: 941, 1984
- 7) Eisenberg HW: *Fiberoptic colonoscopy: intraoperative colonoscopy. Dis Colon Rectum* 19: 405, 1976
- 8) Enker W, Dragacevic S: *Multiple carcinomas of the large bowel: a natural experiment in etiology and pathogenesis. Ann Surg* 187: 8, 1978
- 9) Evers BM, Mullins RJ, Matthews TH, et al: *Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. An analysis of incidence and current trends. Dis Colon Rectum* 31: 518, 1988
- 10) Finan PJ, Ritchie JK, Hawley PR: *Synchronous and early metachronous carcinomas of the colon and rectum. Br J Surg* 74: 945, 1987
- 11) Greenstein AJ, Heimann TM, Sachar DB, et al: *A comparison of multiple synchronous colorectal cancer in ulcerative colitis, familial polyposis and de novo cancer. Ann Surg* 203: 445, 1986
- 12) Heald RJ, Bussey HJR: *5 Clinical experiences at St. Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of*

- the colon and rectum. Dis Colon Rectum* 18: 6, 1975
- 13) Heald RJ, Lockhart-Mummery HE: *The lesion of the second cancer of the large bowel. Br J Surg* 59: 16, 1972
 - 14) Hur SJ: *Multiple primary malignant neoplasms. J Korean Can Assoc* 25: 92, 1993
 - 15) Isler JT, Brown PC, Lewis FG, et al: *The role of preoperative colonoscopy in colorectal cancer. Dis Colon Rectum* 30: 435, 1987
 - 16) Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H, et al: *Intraoperative colonoscopy for the diagnosis of multiple cancers of the large intestine. Jpn J Surg* 12: 117, 1982
 - 17) Kaibara N, Koga S, Jinnai D: *Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a co-existing early cancer. Cancer* 54: 1870, 1984
 - 18) Kang SS, Kim HD, Kim WY: *Multiple primary colorectal cancers. J Korean Soc Coloproctol* 10: 35, 1994
 - 19) Kim JW, Shim HS, Sohn SK: *The clinical review of the patients with multiple primary cancers of colorectum and associated extracolonic organ. J Korean Soc Coloproctol* 12: 397, 1996
 - 20) Kune GA, Kune S, Watson LF: *History of colorectal polypectomy and risk of subsequent colorectal cancer. Br J Surg* 74: 1604, 1987
 - 21) Langevin JM, Nivatvongs S: *The true incidence of synchronous cancer of the large bowel: a prospective study. Am J Surg* 147: 330, 1984
 - 22) Larson GM, Bond SJ, Shallcross C, et al: *Colonoscopy after curative resection of colorectal cancer. Arch Surg* 121: 535, 1986
 - 23) Lee TK, Barringer M, Myers R, et al: *Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumor. Ann Surg* 195: 501, 1982
 - 24) Martin PJ, Forde KA: *Intraoperative colonoscopy: a preliminary report. Dis Colon Rectum* 22: 234, 1979
 - 25) Maxfield RC: *Colonoscopy as a routine preoperative procedure for carcinoma of the colon. Am J Surg* 147: 477, 1984
 - 26) Moertel CG, Barger JA, Dockery MB: *Multiple carcinoma of the large intestine. A review of the literature and a study of 261 cases. Gastroenterology* 34: 85, 1958
 - 27) Pagana TJ, Ledesma EJ, Mittelman A, et al: *The use of colonoscopy in the study of synchronous colorectal neoplasms. Cancer* 53: 356, 1984
 - 28) Sugrue M, Plack R, Watts J, et al: *Perioperative colonoscopy detects synchronous tumors in patients with colorectal cancers. Aust N J Surg* 61: 25, 1991
 - 29) Warren S, Gates O: *Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer* 16: 1358, 1932
 - 30) Welch JP: *Multiple colorectal tumors: an appraisal of natural history and therapeutic options. Am J Surg* 142: 274, 1981
-