

## 가족성 용종증 환자에서 발생한 de novo 기원을 시사하는 소형 편평 선암 1예 보고

단국대학교 의과대학 일반외과학교실 및 <sup>1</sup>해부병리학교실

박동국 · 이민철<sup>1</sup> · 전호진 · 이찬영  
김정택 · 정 민 · 박종권 · 류진우

= Abstract =

### Small Flat Adenocarcinoma of the Colon Arising from Familial Adenomatous Polyposis Patient: Suggesting de novo Origin

Dong Kook Park, M.D., Min Chol Lee, M.D.<sup>1</sup>, Ho Jin Jun, M.D.  
Chan Young Lee, M.D., Jung Tak Kim, M.D., Min Jung, M.D.  
Jong Kwon Park, M.D. and Jin Woo Ryu, M.D.

*Department of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, College of Medicine  
Dankook University*

Most adenocarcinomas of the colorectum arise in a visible benign precursor lesion, the adenoma, which is a monoclonal proliferation of dysplastic nonmalignant epithelial cells. Adenoma-adenocarcinoma sequence has been represented as the predominant pathogenetic pathway. But a small flat depressed colon cancer is characterized by non-polypoid growth pattern with no association of adenomatous tissues, which has tendency to early submucosal invasion and lymph node metastasis even in very small lesion (<10 mm). It supports de novo carcinogenesis of colorectal cancer, although most colorectal cancer arise in pre-existing adenoma. We report a case of small flat colon adenocarcinoma arising in normal colonic epithelium rather than adenomatous polyp in familial adenomatous polyposis syndrome.

**Key Words:** Small flat adenocarcinoma, Colon

### 서 론

대장암의 기원에 대해서는 아직도 이미 존재하

책임저자 : 박동국, 충남 천안시 안서동 산 28번지, 단국대  
학병원 일반외과(우편번호: 330-715)(Tel: 0417-  
550-3931, E-mail; dkpark@anseo.dankook.ac.kr)

는 선종에서 유래하는지 아니면 de novo로 기인하는지 논란이 있다. 문헌들에서는 조직학적으로 양성 용종에서 부분적으로 암성 변화를 보인 것이나 큰 암종에서 일부에 선종이 남아 있는 것으로 보아 대부분의 대장암은 이미 존재하고 있는 선종에서 유래한다는 개념을 강하게 지지하고 있다. 또한 선종의 증거가 없는 아주 작은 소형 암

은 아주 드물게 보고되고 있고 하나의 점막선의 선종성 변화를 보인다는 보고<sup>1</sup>도 있어 선종의 선종이 없이도 암이 발생할 수 있다는 것을 말해준다. 그러나 반대의 의견들도 있어 Muto등<sup>2</sup>은 대부분의 표면이 평편한 소형암(small flat carcinoma)은 de novo 유래보다는 이형성에 의한 작은 선종(dysplastic small adenoma)에서 생기며 이도 역시 선종암의 단계를 거치는 것으로 주장하였다.

점차 대장내시경을 통한 검사가 증가되고 조기 대장암을 찾으려는 노력들이 많아짐에 따라 소형 표면 평편암들의 발견이 증가하며 이의 중요성들이 강조되고 있다.

이에 저자들은 가족성 용종증 환자에서 용종에서의 암 발생은 없이 용종 주위의 정상 점막의 de novo 기원으로 생각되는 소형 표면 평편선암을 보고하는 바이다.

## 증 례

23세의 여자 환자로 1994년 11월 설사, 혈변 및 전신 쇠약으로 내원하였으며 대장 내시경과 바리움 대장 조영술상 1,000개 이상의 수많은 용종이 항문연 5 cm 상방의 직장부터 전 대장에 걸쳐 있는 것을 발견하였다. 환자는 가족성 용종증으로 진단하였으며 조직 검사상 경한 이형성을 보이는 관상용모성 선종(tubulovillous adenoma with mild dysplasia)으로 진단 되었으며 빈혈외에는 다른 이상 소견은 없었다. 망막에서 선천성 망막 상피 비대증(congenital hypertrophy of retinal epithelium)은 발견되지 않았다.

전 대장-직장 절제술 및 회장의 J-형 낭-항문 봉합술을 시행하였다. 병리 소견상 용종에서는 암으로의 이행이 발견되지 않았으며 몇 개의 큰 용종(>2.0 cm)에서 심한 이형성 변화가 있었고 횡행 결장의 용종에 근접한 부위의 정상 점막에서 표면이 평편한 소형 선암이 발견되었다. 선암은 1.0 cm의 크기에 점막하층까지 침범하였으며 임파관 및 혈관 침습은 없었다(Fig. 1A, B). 선암 부위와 이형성을 보인 용종(크기 >2.0 cm)에서 p53, bcl-2,

그리고 cip1를 면역조직화학법으로 각각 염색하였다.

p53의 발현은 이형성이 심한 선종에서보다 암에서 더욱 강하게 염색이 되었다(Fig. 1C, D). bcl-2는 선종에서는 양성을 보이고 암 부위에서는 음성을 보였다(Fig. 1E, F). cip1은 선종, 암 부위 모두에서 음성을 보였다(Fig. 1G, H).

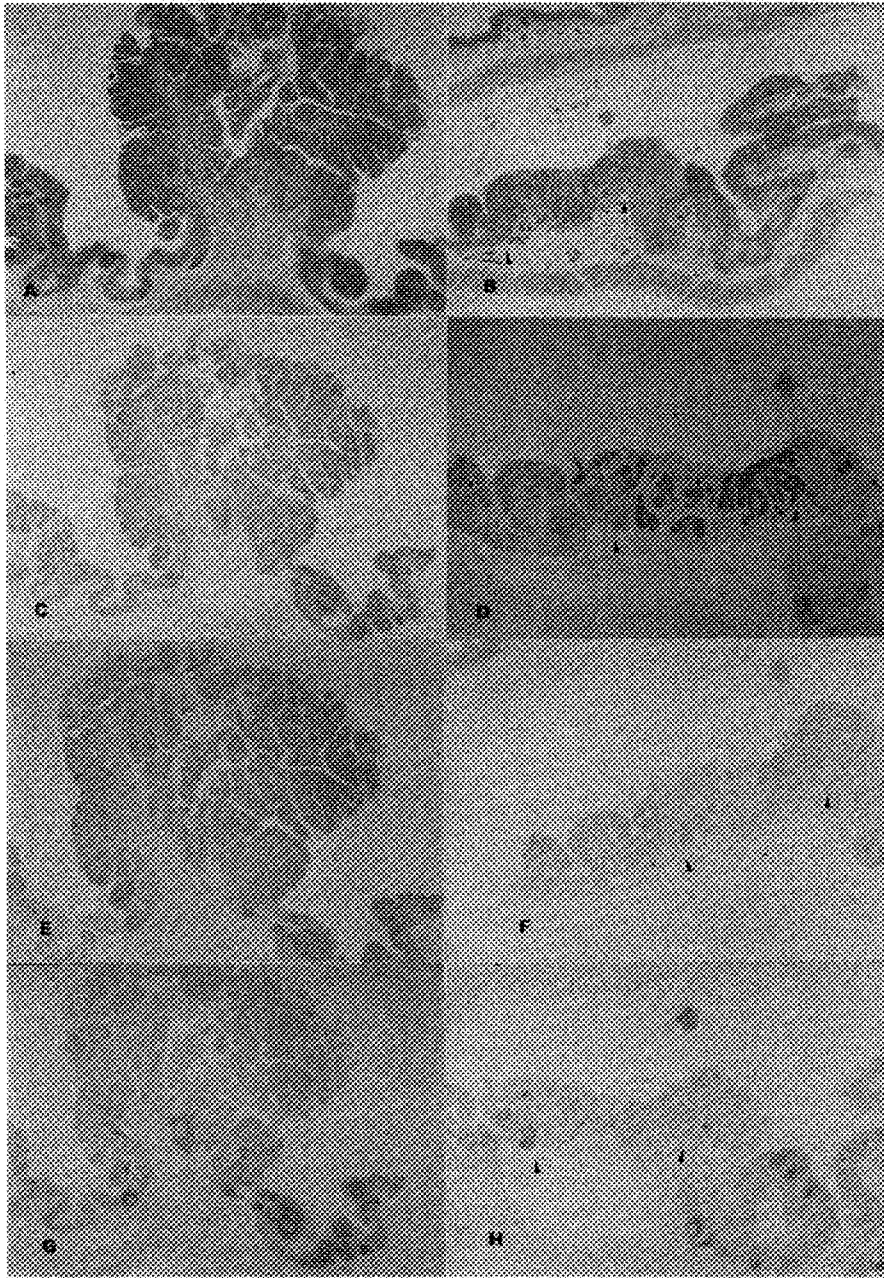
## 고 찰

이 증례는 가족성 용종증 환자로 수많은 용종에서는 암성 변화가 일어나지 않았지만 용종 주위의 정상 점막에서 표면이 편평한 소형 선암이 발생한 경우이다. 이 소형암은 선종조직이 동반되어 있지 않았으며 정상 점막과 높이가 비슷한 편평암이었으며 크기는 약 10 mm 정도이며 점막하층까지 암세포의 침윤이 있었다.

선암 부위와 크기가 20 mm 정도인 이형성이 심하게 있는 용종부위의 여러 가지 유전 단백질의 면역조직화학 염색에 의하면 p53 단백질은 선암 부위에서 용종부위보다 아주 강하게 염색이 되어 변이된 p53 단백질이 암 부위에 더 많다는 것을 시사해 주고 암에서는 강하게 염색되는 bcl-2 단백질이 용종에서는 염색되지 않아 암 조직에서 p53, bcl-2의 작용에 의해 apoptosis가 잘 일어나지 않을 것으로 추측할 수 있다. 이로 미루어 정상 점막에서 유래된 암종에서 유전자 변이가 용종보다 더 심하다고 유추할 수 있다.

대부분의 대장, 직장암은 증상이 나타난 후에 진단이 되기 때문에 아주 작은 조기 대장암은 보고가 아주 적으며 소형암은 Spjut<sup>3</sup>에 의하면 15 mm 이하의 병변에 국한되어야 한다고 하였다. 또한 조기 대장암의 성장 형태는 크게 두가지로 나뉘어 첫번째 형태는 점막내 용종성 성장(intramucosal polypoid growth(PG))이며 두번째 형태는 비용종성 편평 성장(nonpolypoid flat growth(NPG))으로 이는 주로 점막하층으로의 심한 암세포의 침윤을 보인다고 한다.

암의 위험성이 높은 사람이나 조기 대장암을



**Fig. 1.** (A) Severe dysplastic change in adenomatous polyp, (B) small flat adenocarcinoma showing submucosal invasion, (C) Immunohistochemical staining for P53 protein showing weak positive in severe dysplastic adenomatous polyp, (D) Immunohistochemical staining for P53 protein showing strong positive in small flat adenocarcinoma, (E) Immunohistochemical staining for bcl-2 protein showing positive in severe dysplastic adenomatous polyp, (F) Immunohistochemical staining for bcl-2 protein showing negative in small flat adenocarcinoma, (G) Immunohistochemical staining for cipl protein showing negative in severe dysplastic adenomatous polyp, (H) Immunohistochemical staining for cipl protein showing negative in small flat adenocarcinoma.

찾고자 하는 노력이 점점 많아짐에 따라 조기의 아주 작은 de novo 대장암의 보고가 많아졌으며 Spratt와 Ackerman<sup>4</sup>은 대장암이 선종의 과정을 거치지 않고 정상점막에서 직접 발생한다는 de novo 이론을 제시한 바 있고, Kuramoto등<sup>5</sup>은 대장암의 조기단계를 규명하기 위하여 대장암 주위의 정상 점막을 단계적으로 절단하여 조사한 결과 정상점막 부위에서 직경 3~5 mm 크기의 조기 미소암을 발견하여 대장암의 조직발생에 있어서 de novo 발생과정이 더욱 중요한 의미를 갖는다고 하였다. Shimoda등<sup>6</sup>에 의하면 조직학적으로 표면으로 편평하게 자라는 소형 조기암은 선종을 동반하지 않으며 아마도 1.0 cm 이하의 이런 형태의 암은 de novo 유래 암으로 생각했다. 실제 진행암에서 용종성 성장을 하는 경우는 약 21.8% 정도의 적은 빈도를 보이며 대부분의 78.2%의 진행암은 비 용종성 성장의 형태의 암이다. 이 결과로 비 용종성 성장을 하는 조기 대장은 더 쉽게, 더 빨리 진행암으로 진행한다고 볼 수 있으며 아마도 de novo 기원의 암이 전체 대장암의 약 80%를 차지할 것이라고 보고하였다. 또한 비록 비 용종성 편평 성장을 하는 암이 용종성 성장을 하는 암보다 크기는 작지만 점막하층의 침윤, 임파관 및 혈관으로의 침습 등은 더 심하다. 그리고 이 비 용종성 편평 성장을 하는 암이 성장 속도가 매우 빠르며 이는 아마도 암화 과정에서 de novo 기원으로 암이 발생할 것으로 여겨진다.

반면 Muto등<sup>2</sup>에 의하면 용종성 부위의 면밀한 조직학적 검사후 선종의 크기가 크면 클수록 더 암의 위험도가 증가한다고 하여 선종의 크기가 선종-암의 과정에서 가장 중요한 역할을 한다고 하였다. 그러나 이는 주로 절제된 표본에서 연구된 것으로 비교적 크기가 크고 진행된 암종에서 연구된 것이다. 최근에 점차 아주 작은 선종 및 선암이 발견되고 있어 이 평편한 소형 선종의 40% 이상에서 암성 변화를 동반하고 있다고 하였다. 즉 4 mm까지는 25%, 5~8 mm의 선종에서는 40%, 9~10 mm에서는 80%에서 암성 변화를 보인다는 보고를 하였다. 이 병변은 조기 위암의 IIa, 혹은 IIa

+IIc의 병변과 비슷하며 역시 이 소형의 평편한 선종에서는 아주 쉽게, 아주 빨리 침윤성 암으로 진행되어 이렇게 진행되는 선암이 de novo보다는 이형성에 의한 소형 편평 선종(dysplastic flat adenoma)에서 유래된다고 주장하였다. Stolte등<sup>7</sup>은 de novo 기원 암도 선종에서 발생한 암과 연령, 성별, 발생 부위 등에서는 차이가 없다고 하였다.

소형 편평암의 육안 소견에 의한 분류는 Kuramoto와 Oohara<sup>8</sup>의 조기 대장, 직장암의 분류를 따랐다. 가장 많은(59.4%) 형태는 용종성(type I)이며 편평 용기형태의 간혹 중앙부에 함몰이 있는 mini-de novo 선암도 비교적 많아 34.2%에 달했다. 조기 대장, 직장암에서는 점액성 암 혹은 인환성 암은 없었다.

국내에서는 김등<sup>9</sup>이 조기대장암 27예를 보고하면서 12예에서 선종을 동반하지 않아 혹시 de novo 기원의 대장암을 시사한다고 하였고 평편형이 9예였으며 이중 중앙 함몰형(IIa+IIc)이 7예, 표면 평편형(IIa)이 2예였다고 보고하였다. 또한 박등<sup>10</sup>은 조기대장암 31예를 보고하면서 용종의 잔류조직이 없이 정상점막에서 생긴 것으로 생각되는 예가 4예였으며 두 보고 모두에서 de novo 기원으로 생각되는 조기대장암은 모두 점막하층까지 암세포의 침습이 있었다고 하여 선종이 남아있는 경우보다 더 진행이 빠른 것으로 추측된다. 노등<sup>11</sup>은 13예의 조기대장암을 보고하면서 de novo 기원을 시사하는 1예를 보고하였지만 암세포의 침윤 정도에 대한 기술은 없었다. 또한 한등<sup>12</sup>은 de novo 기원의 점막까지 침윤된 조기 대장암 1예를 보고하였다. 국내에서는 상기 네 종류의 보고에서 모두 18예의 de novo 기원을 시사하는 조기 대장암이 보고되었으며 18예 중 암세포의 침습 정도에 대한 기술이 없는 1예와 점막에 국한된 1예를 제외한 16예에서 점막하 침윤이 있었다.

본 증례는 암 발생이 100%에 달하는 용종증의 용종에는 이형성만 보이고 전혀 선종성 조직이 없는 주위의 정상 점막에서 암이 발생하여 비록 microadenoma에서 유래할 가능성은 있지만 de novo 유래 선암의 가능성을 더 시사해 준다고 할

수 있다.

## REFERENCES

1. Wode BA, Forde K, Lane N. A unicryptal colonic adenoma, the smallest colonic neoplasm yet observed in a non-polyposis individual. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 631-632.
2. Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y, et al. Small "Flat Adenoma" of the large bowel with special reference to its clinico-pathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 847-851.
3. Spjut HJ, Frankel NB, Appel MF. The small carcinoma of the large bowel. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 39-46.
4. Spratt JS Jr, Ackerman LV. Small primary carcinoma of the colon and rectum. *JAMA* 1962; 17: 337.
5. Kuramoto S, Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine. *Cancer* 1988; 61: 829.
6. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 1989; 64: 1138-1146.
7. Stolte M, Bethke B. Colorectal Mini-De Novo carcinoma: A reality in Germany too. *Endoscopy* 1995; 27: 286-290.
8. Kuramoto S, Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. *Cancer* 1989; 64: 959-955.
9. 김도영, 김원호, 민진식 등. 조기 대장암의 임상적 고찰. *대한소화기병학회지* 1993; 25(2): 295-30.
10. 박재갑, 육정환, 김영우 등. 조기 대장암. *대한소화기병학회지* 1990; 22(3): 508-51.
11. 노상균, 장중길, 박성대. 조기 대장암에 대한 임상적 고찰. *대한외과학회지* 1991; 41(6): 765-775.
12. Han D, Sohn JH, Jeon YC, Kim HJ, Park KN, Chang SJ. Flat depressed early colon cancer. *J Korean Med Sci* 1997; 12(5): 465-46.