

치루와 관련된 선암

¹서울대학교 의과대학 외과학교실, ²국립암센터 대장암센터

강성범¹ · 허승철¹ · 정승용² · 최효성² · 박규주¹ · 박재갑^{1,2}

Adenocarcinoma Associated with Anal Fistula

Sung-Bum Kang, M.D.¹, Seung Chul Heo, M.D.¹,
Seung-Yong Jung, M.D.², Hyo Seong Choi, M.D.², Kyu
Joo Park, M.D.¹, Jae-Gahb Park, M.D.^{1,2}

¹Department of Surgery, Seoul National University College of
Medicine, ²Center for Colorectal Cancer, National Cancer Center

Purpose: Although adenocarcinoma associated with anal fistula is rare, missed diagnosis may result in progression of the tumor and poor outcome. This study is aimed to determine the clinical features of adenocarcinoma associated with anal fistula.

Methods: The medical records of 8 (0.4%) cases associated with anal fistula, out of 1978 anorectal adenocarcinoma treated at Seoul National University Hospital between 1979 and 2000, were reviewed.

Results: The median age at diagnosis of cancer was 57 years (range, 39 to 62 years) and sex ratio was 7 to 1 with male predominance. The median duration of anal fistula before diagnosis of cancer was 8.5 years (range, 4 to 30 years). Major symptoms at diagnosis of cancer were perianal pain (38%) and discharge (38%). Perianal mass was palpable in all patients. All patients except for one case, in which palliative T-colostomy was performed due to extensive invasion despite preoperative radiation therapy, were treated with abdominoperineal resection: 4 in curative resection and 3 in palliative resection. There were 4 (50%) in stage IV, 3 (38%) in stage III, and 1 (12%) in stage II. On median follow-up of 16 months (range, 3 to 72 months), systemic recurrences of 2 cases at lung or intraperitoneal cavity and 1 local recurrence at posterior vaginal wall were developed after curative resection.

Conclusions: Adenocarcinoma associated with anal fistula had the history of long-standing anal fistula and perianal mass on physical examination. These tumors were detected at advanced stage and their outcomes were poor. Therefore, in the anal fistula combined with long-standing history or perianal mass, a high index of suspicion for malignancy is necessary and a generous biopsy of fistulous tract should

be performed to rule out concomitant adenocarcinoma.
J Korean Soc Coloproctol 2002;18:115-120

Key Words: Adenocarcinoma, Anal fistula

선암, 치루

서 론

치루와 관련된 선암은 Rosser가 1934년 7예를 보고한 이후¹ 대부분 1~2예의 증례로 보고되었고,²⁻⁶ 국내에서는 1995년 윤 등⁷이 2예를 보고한 바 있다. 이처럼 치루와 관련된 선암에 대한 연구가 드물기 때문에 선암의 진단, 치료 그리고 예후 등에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

악성종양의 기원과 관련하여 치루나 항문주위농양, 만성염증, 모소동, 반흔 또는 만성창상 등에서 악성종양이 발생한다는 가설이 있는데,^{1,6,8-11} Futrell과 Pories¹²는 만성염증 또는 반흔에서 악성종양이 발생하는 것은 화상조직처럼 림프관이 파괴되고 변형세포에 대한 면역학적 감시가 부족하기 때문이라고 하였다. 한편, 다른 저자들은 악성종양이 일차적으로 발생한 후 점차 성장함에 따라 이차적으로 치루가 나타날 수도 있고,^{5,13-15} 근위부 장관의 악성종양이 치루의 육아성 조직에 파종되어 성장하거나,^{2,15} 항문직장점막이 점막외의 조직에 선천적으로 중복되어 악성종양이 발생할 수 있다고도 하였다.³ 이와 같이 치루와 관련된 악성종양의 기원은 밝히기가 쉽지 않아서, 일부 저자들은 치루에서 악성종양이 기원했는지 여부를 판단할 수 있는 기준을 제안하기도 하였다.^{11,16}

치루에서 악성종양이 발생하기까지의 기간은 보고마다 다양한데,^{4-6,17} Skir⁸는 치루에서 발생한 악성종양으로 판단하기 위해서는 치루의 지속기간이 적어도 10년 이상이어야 한다고 하였다. 또한 치루에서 발생하는 악성종양의 기원으로 보고되는 항문선(anal gland)

책임저자: 박재갑, 서울특별시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 외과학교실(우편번호: 110-744)
Tel: 760-3380, Fax: 742-4727
E-mail: jgpark@plaza.snu.ac.kr

과 항문도관(anal duct)이 원주상피세포, 이행상피세포 그리고 편평상피세포 등으로 구성되어 있어서 다양한 유형의 악성종양이 발생할 수 있는데,^{4,6,12,16,18} 치루와 관련된 선암은 대부분 진행된 상태에서 발견되어 절제가 불가능한 경우가 많고¹⁹ 근치적 절제가 되어도 예후가 불량하다.^{9,20}

저자들은 치루와 관련된 선암 8예를 대상으로 하여, 이들의 임상적 특성을 알아보려고 하였다.

방 법

1979년부터 2000년까지 22년 동안 서울대학교병원 일반외과에서 수술치료를 시행했던 1978예의 항문직장의 선암 중에서 임상병리학적으로 치루와 관련된 선암으로 판단되는 8예(0.4%)를 대상으로 하였다. 병리조직 슬라이드를 검토하였을 때, 3예(No. 2, 7, 8)는 항문관과 직장의 점막은 보존되어 있으면서 항문주위

의 치루조직에 악성종양의 주요병변을 형성하여 치루와 관련된 선암으로 판단할 수 있었다(Fig. 1). 나머지 5예는 악성종양이 이미 직장 점막을 침범하여 직장수지검사에서 촉진되었으나 근위부 장관에 종양이 없는 점, 장기간의 치루병력을 갖고 있으면서 항문 주위 또는 둔부에 다발성 치루관을 갖는 경결성 종괴가 주요 병변을 이루고 있는 점 등이 치루와 관련된 선암에 부합하였다.

대상환자들은 선암으로 진단되기 전에 궤양성 대장염이나 크론병과 같은 염증성 장질환이나 종양의 과거력이 없었으며, 면역기능결핍과 관련된 질환도 없었다. 이들에 대하여 치루의 외부누공의 수 및 지속기간, 선암 진단 시의 증상 및 진단방법, 수술방법, 종양의 크기, TNM병기, 술 후 보조적 치료의 시행여부 등을 알아보고, 16개월의 중앙추적기간(범위, 3~72개월) 동안 재발여부 및 사망여부에 대해서도 조사하였다.

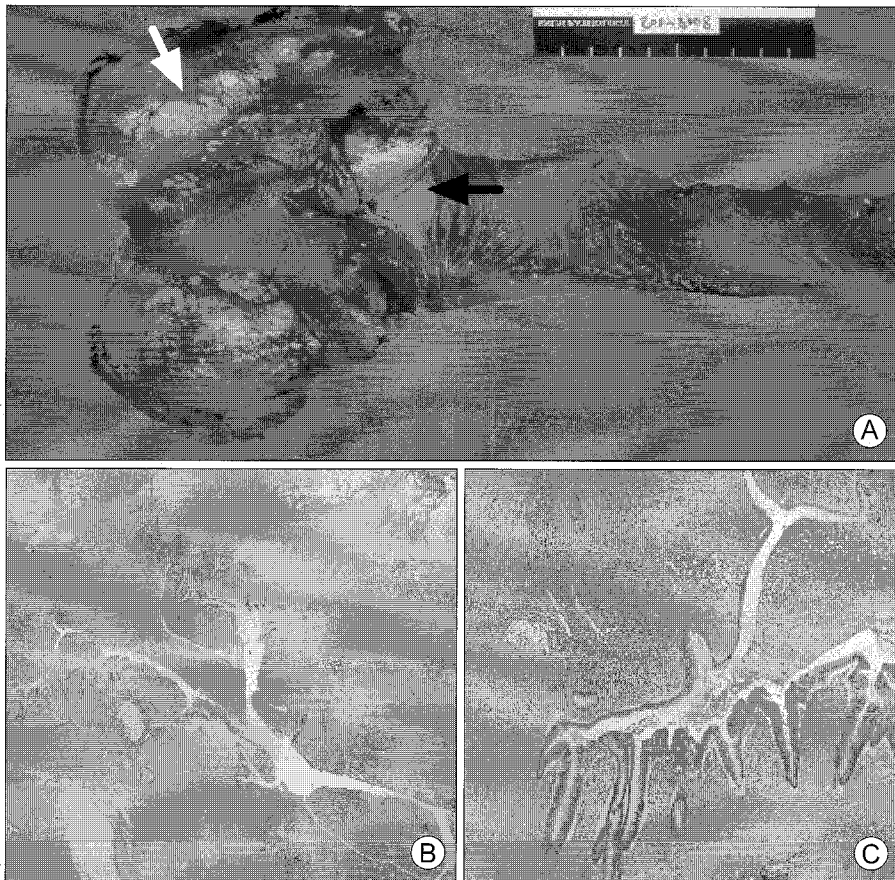


Fig. 1. (A) Macroscopic view of the resected specimen, opened anteriorly. Note indurated peri-anal tissues (white arrow) and intact anorectal mucosal surface (black arrow). (B) Adenocarcinoma developed in partially ulcerative fashion along the fistulous tract (H&E stain; ×10). (C) Neoplastic glandular elements lining a portion of the fistulous tract (H&E stain, ×40).

Table 1. Clinical characteristics and follow-up data (n=8)

| No | Age, yr /Sex | No. of external opening | Duration of anal fistula, yr | Symptom | Diagnostic method | Operative method | Tumor size (cm) | Stage* | Adjuvant therapy | Outcome (†) |
|----|--------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------|-----------------|--------|------------------|---|
| 1 | 56/M | 3 | 30 | Perianal pain | Endoscopic biopsy | APR | 5 | III | RT and CT | Alive Systemic recurrence (14 months) |
| 2 | 62/M | 1 | 30 | Perianal pain | Mass biopsy | APR | 10 | IV | RT and CT | Died of disease (13 months) |
| 3 | 60/M | 4 | 5 | Perianal discharge | Mass biopsy | T-loop colostomy | 12 | IV | †RT and CT | Alive with disease (F/U for 47 months) |
| 4 | 39/M | 1 | 7 | Perianal discharge | Endoscopic biopsy | APR | 3 | II | RT and CT | Alive Systemic recurrence (45 months) |
| 5 | 56/M | 1 | 6 | Stool caliber narrowing | Mass biopsy | APR | 6 | IV | RT and CT | Alive with disease (F/U for 2 months) |
| 6 | 58/M | 2 | 30 | Stool caliber narrowing | Mass biopsy | APR | 8 | IV | CT | Died of disease (4 months) |
| 7 | 42/F | 1 | 4 | Perianal discharge | Fistulectomy | APR | 5 | III | RT and CT | Alive Local recurrence (21 months) |
| 8 | 58/M | 10 | 10 | Perianal pain | Mass biopsy | APR | 7 | III | RT and CT | Alive NED (F/U for 4 months) |

F = female; M = male; APR = abdominoperineal resection; T = transverse; RT = radiation therapy; CT = chemotherapy; NED = no evidence of disease; F/U = follow-up.

*Stage according to TNM classification; †Numbers in parentheses indicate the time of event after surgical treatment for carcinoma; ‡Preoperative radiation therapy.

결 과

남자가 7예, 여자는 1예였고, 선암의 진단 시 연령의 중앙값은 57세였고, 39세부터 62세까지 분포하였다. 진단되기까지 치루지속기간의 중앙값은 8.5년이었고 4년에서 30년 사이에 분포하였다. 4예(50%)는 10년 이상의 치루병력이 있었다(Table 1). 5예(No. 3, 4, 6, 7, 8)는 선암으로 진단되기 24개월 이내에 치루에 대해 치료받은 과거력이 있었으며, 특히 1예(No. 3)는 15개월 전에 누관절제술을 시행하였으나 당시 절제표본의 조직검사서 악성종양을 발견하지 못하였다.

선암 진단 시 치루의 외부누공이 2개 이상의 다발성인 경우가 4예(50%)였다. 증상은 항문주위 동통이 3예(38%), 항문주위 분비물이 3예(38%), 그리고 변주협소가 2예(25%)였다. 모든 환자에서 항문주위의 불규칙한 경결 또는 궤양성 종괴가 촉진되었다. 선암은 5예(63%)에서 항문주위 종괴의 생검을 통하여, 1예(13%)는 누관절제술 후 절제표본의 조직검사서 진단되었다. 2예(25%)는 직장수지검사서 비정상적인 종괴가 촉진되어 에스결장경 또는 대장내시경적 생검을 통하여 진단되었다.

수술은 7예(88%)에서 복회음절제술을 시행하였는데, 3예는 종양이 전립선과 골반을 광범위하게 침범하여 고식적 절제가 되었고, 4예는 근치적 절제가 가능하였다. 다른 1예는 술 전 방사선요법에도 불구하고 절제가 불가능하여 횡행결장루만 시행하였다. 종양크기의 중앙값은 5.5 cm였으며, 3 cm에서 12 cm까지 분포하였다. TNM병기에 따르면, 병기 IV는 4예(50%), 병기 III는 3예(38%) 그리고 병기 II는 1예(12%)였다. 근치적 절제가 시행되었던 4예는 모두 술 후 보조적인 방사선요법과 화학요법을 시행하였다. 고식적 절제가 시행된 3예 중에서 복강 내에 파종성 전이가 있었던 1예(No. 6)는 화학요법만, 국소적으로 진행되어 완전 절제가 어려웠던 2예(No. 2, 5)는 방사선요법과 화학요법의 복합치료가 시행되었다. 16개월의 중앙추적기간에 근치적 절제가 시행되었던 4예 중에서 1예만이 재발 없이 생존해 있으며, 2예는 폐 또는 복강 내에 다발성으로 원격재발되었고, 1예는 질의 후벽에 국소재발되었다. 또한 고식적 절제가 시행된 3예 중에서 2예는 수술치료가 시행된 후 각각 4개월, 13개월만에 사망하였다.

고 찰

치루와 관련된 선암은 드물기 때문에 이들의 진단 및 치료치침은 거의 없는 실정이다. 이들 선암은 치루의 치료 시에 진단되지 않는 경우가 많고, 진행된 상태에서 발견되어 근치적 치료시기를 놓치는 경우가 많다. 저자들은 지난 22년 동안 치루와 관련된 선암 8예를 경험하였는데, 이들은 치루와 관련된 악성종양의 기원과 관련된 여러 가설들을 고려하여 볼 때, 치루와 관련된 선암의 소견에 합당하였다.

치루와 같은 만성염증질환에서 악성종양이 발생할 수 있다고 오랫동안 제기되어 왔는데, Rosser¹⁶는 치루에서 악성종양이 기원했는지 여부를 판단할 수 있는 세 가지 기준을 제시하였다. 첫째, 치루가 선암에 의해 이차적으로 발생했다는 가능성을 배제하기 위하여 치루의 지속기간이 충분해야 하며, 둘째, 원발종양에 의한 이차적인 치루가 아니라면 종양은 항문관이나 직장 안에 있어서는 안 되며, 셋째, 치루의 내공은 항문선과 또는 궤양에 있어야 하고 악성종괴에 있어서는 안 된다고 하였다. 저자들이 경험한 8예는 Rosser의 기준에 근거하여 판단할 때, 3예는 병리학적으로 그 기준에 부합했지만 5예는 악성종양이 항문직장점막까지 이미 침범해서 기원세포를 확인하기 어려웠다. 그러나 장기간의 치루병력을 갖고 있는 점, 그리고 항문관이나 직장점막이 아닌 항문주위에 위치한 경결성 종괴에서 선암으로 판명된 점 등이 치루와 관련된 선암에 부합되는 소견이었다. 또한, 1989년 Fenger와 Morson¹¹는 항문의 악성종양이 항문선이나 항문도관에서 기원했다고 정의하려면 네 가지 기준에 부합되어야 한다고 하였는데, 첫째, 항문선이 정상적으로 있는 곳에서 생기고, 둘째, 정상적인 항문선에서 암으로의 이행부위가 있으며, 셋째, 이행상피세포가 정상세포와 악성종양의 사이에 있고, 넷째, 항문선의 조직학적 특성을 가지고 있어야 한다고 하였다. 그러나, 그들도 언급했던 것처럼 이 기준에 부합되는 예는 매우 드문데, 그 이유는 이미 원발조직이 파괴되어 있는 경우가 많고 이행부위를 찾기에 슬라이드의 수가 너무 적기 때문이다. 저자들은 현미경적 소견상 5예의 선암에서 항문선 또는 항문도관에서의 기원여부를 증명하기 어려웠는데, Jensen 등²⁰은 항문도관에서 기원한 선암의 연구에서 치루와 관련된 선암의 대부분이 이미 원발조직을 넘어서서 주변조직을 파괴하고 있었기 때문에 선암의 진단 시에 기원세포를 구별하기 어려운 경우가 많다

고 하였고, Parks¹⁰도 이런 이유 때문에 항문선에서 기원하는 종양의 기원은 증명하기 어렵고 단지 추정될 수 있을 뿐이라고 하였다.

일부 연구자들은 치루가 항문직장암에 의한 이차적인 증상이라고 하였다.¹³⁻¹⁵ 이들은 악성종양은 주위조직을 파괴하고 항문주위에 화농성 병변을 만드는데, 특히 풍부한 점액을 생산하는 점액성 선암은 연부조직을 분절시키고 치루를 형성할 수 있다고 하였다.¹⁴ 1985년 Nelson 등⁵은 만성항문질환 없이 급성농양으로 발현한 9예의 항문직장암을 보고하였는데, 대부분 항문직장점막에 병변이 있었고 치루의 병력기간이 짧아서, 치루는 항문직장암에 의해 이차적으로 생겼을 가능성이 높다고 하였다. 본 연구에서 항문직장점막에서 병변이 축지된 5예는 모두 치루의 병력기간이 5년 이상이었고 악성종양의 주요병변이 항문에서 벗어나 항문주위 및 둔부에 있었기 때문에 항문직장암에 의한 이차적인 치루의 가능성은 적다고 판단된다. 또한, 근위부의 악성종양이 치루에 파종되어 악성종양이 성장할 수 있다는 주장도 제기되었는데,² 이러한 이유로 치루에서 암의 발생을 추정하기 전에 전체 대장에 대해 먼저 검사해야 한다고 하였다.²¹ Fenger와 Filipe²²은 Culling 등²³이 제안한 점액의 조직화학분석을 통하여, 항문선에서 분비되는 점액이 정상직장점막의 배상세포에서 분비되는 점액과 다르게 *O*-acetylated sialic acids 이 없거나 부족하여 periodic borohydride saponification 반응 후에 PAS반응도가 완벽히 상실되기 때문에 그 기원조직을 구별할 수 있다고 하였다. 그러나, 치루와 관련된 암의 기원을 밝히기 위한 *O*-acetylated sialic acids를 이용한 조직화학방법은 악성종양이 이미 직장의 점막에 노출되어 있거나 연결되어 있는 경우가 많고, 결장의 점막은 악성화 과정에서 *O*-acetylated sialic acids이 표현되는 양이 감소한다고 보고되어서,²⁴ 이 방법은 논란으로 남아 있다. 본 연구의 환자들은 선암의 진단 시나 술 전 검사에서 근위부 장관에 악성종양이 없었고, 추적기간 중에도 발견되지 않아서 이 가설에 적합한 환자는 없었다. Dukes와 Galvin²은 악성종양 주변의 치루관에서 정상적인 직장점막을 관찰하고, 악성종양이 선천적으로 중복된 직장점막에서 기원할 수 있다고 하였고, 또한 일부 저자들은 직장점막이 치루관의 내부누공으로 자라들어가서 만성염증질환의 변화된 미세환경에서 악성종양세포로 변형될 수 있다고 하였다.²⁵ 본 8예의 환자에서 종양 주위에 선천적으로 중복된 직장점막을 가진 예는 없었고, 항문주위에 종양의 주요병변을 형성하고 있었기 때문에 직장점막이

이동된 후 악성화되었을 가능성은 적다고 판단된다.

치루와 관련되어 발생하는 선암으로 정의하려면 치루가 장기간 지속되어야 하는데,⁸ Kline 등²⁶이 보고한 5예의 치루와 관련된 악성종양은 15년에서 47년까지의 치루병력을 가지고 있었고, 크론병에서 선암의 진단까지 치루의 지속기간은 15.5년으로 보고되었다.¹⁷ 저자들이 경험한 환자들은 치루지속기간의 중앙값은 8.5년이었고, 50%의 환자가 10년 이상의 병력을 갖고 있었다. 저자들의 연구에서 5에는 선암이 진단되기 24개월 전에 치루로 치료받은 경력을 갖고 있었는데, 당시 악성종양의 가능성에 대해서 의심하고 치루관과 종괴를 포함한 생검을 시행하였다면 악성종양을 조기에 진단했을 것으로 추정된다. 그러므로, 장기간의 치루병력이 있는, 특히 수술치료에 잘 반응하지 않는 치루나 상처치유가 느린 창상은 악성종양의 동반가능성에 대해서 의심해야 한다고 생각한다.

치루에서 악성종양을 동반하고 있는 항문주위종괴는 증상이 없는 경우가 많지만, 점막 외에서 종양이 성장하면 이차적으로 치열이 발생하는 경우가 많아서 배변 시 동통은 비교적 초기에 발생하고,⁹ 설사나 장관 폐색 등의 증상은 치루와 관련된 악성종양에서 드물다고 보고되었다.⁴ 또한 치루와 관련된 선암은 항문직장점막 외에서 기원하기 때문에, 직장수지검사서 촉지되지 않는 경우가 많고, 내시경검사서 이상소견을 발견할 수 없는 경우가 대부분으로 알려져 있다.²⁷ 본 연구의 모든 환자는 항문주위나 직장에 경결성 종괴나 궤양성 종괴가 촉지되었는데, 복합치루, 항문협착이나 직장동통 등이 직장이나 항문주위조직에 대한 이학적검사를 제한하더라도,²⁸ 항문주위종괴가 촉지되는 치루는 수술 전 마취하에서 악성종양의 동반가능성에 대해 철저하게 평가해야 한다. 또한, 1예에서 누관절제술 후의 조직검사서 우연하게 선암이 발견되었는데, 누관절제술 후에는 절제표본의 조직검사를 해야 하고 종괴가 촉지되는 치루는 치루관의 단순조직검사나 외부누공의 생검은 오진 가능성이 높기 때문에 종괴를 포함하는 생검이 필요하다고 생각한다.

치루와 관련된 선암의 치료치침은 정립되어 있지 않은 실정이지만, 국소절제술은 선암의 치료에 적절하지 못하다고 보고되었다.³ Zimberg와 Kay⁹는 치루와 관련된 선암은 항문거근, 좌골직장과 및 항문주위피부까지 퍼져있는 경우가 많고, 고직장동맥림프절뿐만 아니라 서혜부림프절, 총장골림프절 그리고 내장골림프절로 전이가 일어날 수 있기 때문에 복회음절제술을 시행해야 한다고 하였다. 저자들은 국소절제술을 시행

한 경우는 없었고, 절제가 불가능하였던 1예를 제외한 모든 환자에서 복회음절제술을 시행하였다. 치루와 관련된 선암은, 원격전이는 적은 반면 국소적으로 진행된 상태가 많아서 근치적 절제가 힘든 경우가 많다고 보고되는데,¹⁴ 본 연구에서 4예(50%)는 전립선과 골반을 침범하여 근치적 절제가 불가능하였고, 이는 치루 관련성이 없는 항문직장암의 병기 IV의 비율에 비해서 통계학적으로 높았다.²⁹ 일부 저자들은 치루와 관련된 선암은 비교적 느리게 자라고,³ 재발이 드물어서 3년 내에 재발이 없으면 완치된 것으로 인정할 수 있을 만큼 예후가 좋다고 보고하였으나,¹² Jensen 등²⁰은 21예의 항문도관에 발생한 선암의 연구에서 20예가 18개월 내에 암으로 사망하였고, 5년 생존율은 4.8%에 불과하여 예후가 매우 불량하다고 하였다. 본 연구에서도 16개월의 중앙추적기간 중에 근치적 절제가 시행되었던 4예 중에서 3예(75%)가 재발하였고, 병기 IV의 2예는 13개월 내에 사망하여 치루와 관련된 선암의 예후가 매우 불량하였다.

결 론

치루와 관련된 선암은 치루의 지속기간이 장기간인 환자에서 발생하고, 주요 증상은 일반적인 치루의 증상과 다르지 않으나 항문 주위에서 궤양성 또는 경결성 종괴가 촉지되었다. 또한, 이들 선암은 진단 시 반 이상에서 근치적 절제가 불가능할 정도로 광범위하게 침윤되어 있었고, 근치적 절제를 시행하여도 예후는 좋지 않았다. 그러므로, 저자들은 장기적인 치루의 병력을 갖거나, 항문주위 또는 직장서 종괴가 촉지되는 치루는 악성종양의 동반가능성에 대해서 고려하고, 치루관과 종괴를 포함한 광범위한 생검을 시행해서 암동반 여부를 확인하여야 한다고 생각한다.

REFERENCES

1. Rosser C. The relation of fistula in ano to carcinoma of the anal canal. *Trans Am Proc Soc* 1934;35:65-71.
2. Dukes CE, Galvin C. Colloid carcinoma arising within fistulas in the ano-rectal region. *Ann R Coll Surg Engl* 1956;18:246-61.
3. Getz SB Jr, Ough YD, Patterson RB, Kovalcik PJ. Mucinous adenocarcinoma developing in chronic anal fistula: report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1981;24:562-6.
4. Abel ME, Chiu YS, Russell TR, Volpe PA. Adenocarcinoma of the anal glands. Results of a survey. *Dis*

- Colon Rectum 1993;36:383-7.
5. Nelson RL, Prasad ML, Abcarian H. Anal carcinoma presenting as a perirectal abscess or fistula. Arch Surg 1985;120:632-5.
 6. Taniguchi S, Yamanari H, Inada K, Iwamura T, Hokkoku S, Tanaka S, et al. Adenocarcinoma in the anal canal associated with a fistula: report of a case. Surg Today 1996;26:707-10.
 7. 윤서구, 이태주, 우제홍. 만성치루에서 발생한 선암 2예. 대한대장항문학회지 1995;11:431-6.
 8. Skir I. Mucinous carcinoma associated with fistulas of long-standing. Am J Surg 1948;75:285-9.
 9. Zimberg YH, Kay S. Anorectal carcinomas of extramucosal origin. Ann Surg 1957;145:344-54.
 10. Parks TG. Mucus-secreting adenocarcinoma of anal gland origin. Br J Surg 1970;57:434-6.
 11. Fenger C, Morson BC. Anal duct carcinoma. Dis Colon Rectum 1989;32:355-7.
 12. Futrell JW, Pories WJ. Physiologic and immunologic considerations of the lymphatic system in tumors and transplants. Surg Gynecol Obstet 1975;140:273-92.
 13. Church JM, Weakly FL, Fazio VW, Sebek BA, Achkar E, Carwell M. The relationship between fistula in Crohn's disease and associated carcinoma: report of four cases and review of the literature. Dis Colon Rectum 1985;28:361-6.
 14. Lee SH, Zucker M, Sato T. Adenocarcinoma of an anal gland with secondary perianal fistulas. Human Pathol 1981;12:1034-6.
 15. Rollinson PD, Dundas SA. Adenocarcinoma of sigmoid colon seeding into pre-existing fistula. Br J Surg 1984;71:664-5.
 16. Rosser C. The etiology of anal carcinoma. Am J Surg 1931;11:328-33.
 17. Korelitz BI. Carcinoma of the intestinal tract in Crohn's disease: results of a survey conducted by the national foundation for ileitis and colitis. Am J Gastroenterol 1983;78:44-6.
 18. Manheim SD, Alexander RM. Basal cell carcinoma occurring in a fistula-in-ano. Am J Surg 1955;90:522-5.
 19. McCune WS, Thistlethwaite JR. Fistula cancer. Ann Surg 1959;149:815-7.
 20. Jensen SL, Shokouh-Amiri MH, Hagen K, Harling H, Nielsen OV. Adenocarcinoma of the anal ducts; a series of 21 cases. Dis Colon Rectum 1988;31:268-72.
 21. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal carcinoma incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. J Natl Cancer Inst 1989;81:1726-31.
 22. Fenger C, Filipe MI. Pathology of the anal glands with special reference to their mucin histochemistry. Acta Path Microbiol Scand 1977;85:273-85.
 23. Culling CFA, Reid PE, Clay MG, Dunn WL. The histochemical demonstration of *O*-acetylated sialic acid in gastrointestinal mucins. Their association with the potassium hydroxide-periodic acid-Schiff effects. J Histochem Cytochem 1974;22:826-31.
 24. Hutchins JT, Reading CL, Giavazzi R, Hoaglund J, Jessup JM. Distribution of mono-, di-, and tri-*O*-acetylated sialic acids in normal and neoplastic colon. Cancer Res 1988;48:483-9.
 25. Rosai J. Anal fissure, ulcer, and fistula. In: Rosai J (ed) Ackerman's surgical pathology. 6th edn. Mosby, St. Louis, 1981;560-1.
 26. Kline RJ, Spencer RJ, Harrison EG. Carcinoma associated with fistula-in-ano. Arch Surg 1964;89:989-94.
 27. Heidenreich A, Collarini HA, Paladino AM, Fernandez JM, Calvo TO. Cancer in anal fistula: Report of two cases. Dis Colon Rectum 1966;9:371-6.
 28. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1998;41:992-6.
 29. Park YJ, Park KJ, Park J-G, Lee KU, Choe KJ. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. World J Surg 1999;23:721-6.