

다발성 원발성 대장 직장암의 임상 병리학적 특성

연세대학교 외과대학 외과학교실

김용진 · 김남규 · 이강영 · 손승국 · 민진식

Clinicopathological Characteristics of Multiple Primary Colorectal Cancer

Yong Jin Kim, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Kang Young Lee, M.D., Seung Kook Sohn, M.D., Jin Sik Min, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Through studying the clinical manifestation and prognosis of multiple colorectal cancer in comparison to those of solitary primary colorectal cancer, we expect this study to help establish a strategy for the diagnosis and treatment of it.

Methods: 2,302 patients with colorectal cancer, operated at the department of surgery, Yonsei university college of medicine, between Jan. 1989 and Dec. 1999 were evaluated for multiple colorectal cancer. Synchronous cancer was defined as distinct lesions separated by a distance of greater than 4 cm with the invasion of the tumor below the muscularis mucosa at the time of diagnosis. Metachronous cancer was defined as the development of colon cancer more than 6 months after the initial treatment without evidence of recurrence or metastasis from the primary tumor.

Results: The incidence of multiple cancer was 2.1% (49 patients). Among them, 1.8% were synchronous and 0.3% were metachronous. The average age was 59.7 years old, similar to the solitary colorectal cancer group whose mean age was 57.1 years old. The median follow up period was 44 months and average follow up period was 53 months. The frequency of cancer increased as it got closer to the rectum. The most frequent location was the rectum (43%) and the sigmoid colon (24%). The average time interval until the development of metachronous cancer was 46 months after initial operation. Adenomatous polyps were identified in 11 patients (43%) out of 49 patients with multiple colorectal cancer, whereas 538 patients (24%) out of 2,253 patients with solitary colorectal cancer were discovered with adenomatous polyps. The survival rate of multiple colorectal cancer was 59%, lower than that of solitary colorectal cancer (64%). But the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusions: The diagnosis of multiple colorectal cancer is

very important in view of curative radical surgery and prognosis. This emphasizes the need for detection of early stage cancer by developing genetic markers and using advanced radiological diagnostic tools. *J Korean Soc Coloproctol* 2002;18:343-348

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

다발성 원발성 대장직장암, 동시성 대장직장암, 이시성 대장직장암

서 론

Billroth 등¹이 처음으로 다발성 암의 존재에 대해 보고한 이후 그 임상적 의의에 관한 논의가 계속되고 있다. 최근 대장 직장암의 증가와 진단 기술의 진보에 따라 다발성 원발성 대장 직장암을 접하는 기회가 많아지고 있으나 이에 대한 적절한 치료법 및 그 예후에 관해서는 알려진 바가 많지 않다.

동시성 다발성 대장 직장암의 진단은 수술 범위를 결정하게 함으로 근치 수술에 중요한 요인이며² 이시성 대장 직장암에 있어서는 대장 직장암 환자들을 대상으로 유전적 표지자(genetic marker) 검사를 통해 고위험군의 환자를 선별하고 이들에 대한 주기적인 내시경 검사 등을 통해 조기에 이시성 암을 발견하여 그 치료 성적을 높이려는 연구가 활발히 진행되고 있다.^{3,4}

저자들은 다발성 원발성 대장 직장암의 유병률 및 임상적 양상을 조사하여 단일성 대장암과 비교함으로써 다발성 원발성 대장암의 진단 및 치료에 도움을 얻고자 한다.

방 법

1989년 1월부터 1999년 12월까지 연세대학교 외과대학 외과학교실에서 대장 직장암으로 수술 받은 2,302명의 환자와 이들 중에서 가족성 용종증(Familial adenomatous polyposis, FAP)이나 유전성 비용종성 대장

책임저자: 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 외과대학 외과학교실(우편번호: 120-752)
Tel: 02-361-5562, Fax: 02-313-8289
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 IMT-2000 연구비 지원으로 이루어졌음.

직장암(Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)의 경우를 제외하고 Moertel의 기준⁵에 따른 다발성 원발성 암으로 확진된 49예를 대상으로 연구를 진행하였다. 동시성 다발성 원발성 대장 직장암은 수술 전 대장 조영술이나 대장 내시경으로 진단된 경우와 수술 중 발견된 경우를 모두 포함하였으며 원발 병소로부터 4 cm 이상 떨어지고 점막근(muscularis mucosa) 이상을 침범하며 두 병변 사이에 정상 조직이 존재하는 독립적인 종양으로 정의하였으며 이시성 다발성 원발성 대장 직장암은 원발암의 접합부위 재발이나 전이가 아니면서 수술 6개월 이후에 발견된 종양으로 정의하였다.⁶ 후향적으로 임상분석을 실시하였으며 통계 처리는 SPSS for windows 10.0 프로그램을 이용하여 Chi-square test를 사용하였고 생존율은 Kaplan-Meier 생존곡선을 사용하였고 P값이 0.05 미만일 때 의미 있는 값으로 하였다.

결 과

연구 기간 중 대장 직장암으로 수술 받은 2,302명의 환자 중 단일성 원발성 대장 직장암이 2,253명(97.9%)이었으며 다발성 원발성 대장 직장암은 49명(2.1%), 이 중 42명(1.8%)이 동시성, 7명(0.3%)이 이시성으로 나타났다. 추적기간의 중앙치(median follow-up period)는 44개월이었고 평균 추적기간은 53개월이었다.

1) 연령분포 및 성별

다발성 대장 직장암 환자들의 평균 연령은 59.7세(27~88세)였고 60대가 17명으로 가장 많았고 동시성, 이시성 각각의 경우에서도 60대에서 14명과 3명으로 가장 많았다. 성별 분포는 동시성, 이시성 모두에서 남자가 많은 수를 차지하였다(Table 1, Fig. 1).

2) 병소의 개수

동시성 대장 직장암에서 발견된 병소의 개수가 2개인 것이 39명, 3개인 것이 1명이었고, 병소의 개수가 4개인 것이 2명 있었다. 이시성 대장 직장암에서는 병소의 개수가 2개인 것이 4명 있었고 병소의 개수가 3개인 2명의 환자에서 동시성과 이시성이 동반된 경우로 각각 처음 또는 나중에 생긴 암이 병소가 2개였고 남은 1명은 병소가 3번 나타난 경우였다.

3) 암의 분포 및 수술방법

구역별 암의 분포는 원위부로 갈수록 빈도가 증가

Table 1. Incidence and age of colorectal cancer

	No. of cases		Total (%)	Age*
	M	F		
Solitary cancer	1,306	947	2,253 (97.9)	57.1 [†]
Multiple cancer				59.7 [‡]
Synchronous cancer	29	13	42 (1.8)	
Metachronous cancer	5	2	7 (0.3)	
Total	1,440	962	2,302	

*Average age. [†] 57.1±13.4. [‡] 59.7±14.3.

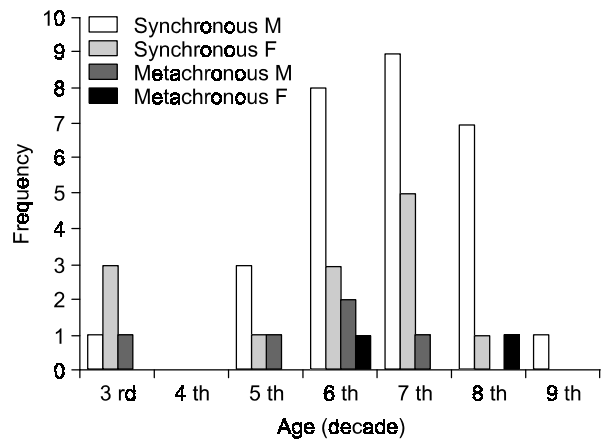


Fig. 1. Age distribution of multiple colorectal cancer

하는 양상을 보였는데 직장이 44예(42%)로 가장 많았고 S자 결장이 25예(24%), 좌측 결장 12예(11%), 횡행 결장과 우측 결장이 각각 10예(9%), 맹장 5예(5%) 순이었다. 이들의 분포에 따른 수술 방법은 발생부위에 따른 각각의 술식이 적용되었는데 원칙적으로 모두 표준 절제술을 시행하였다. 대부분의 다발성 대장 직장암 환자에서 병소가 하나의 표준 술식이나 이의 확장형 술식으로 가능한 인접한 해부학적 영역에 분포하였으나 6명의 환자에서는 하나의 표준 술식으로 진행하지 못하고 2개의 표준 술식을 사용하여 두 곳의 대장을 부분절제하는 양상으로 수술하였다.

4) 이시성 대장 직장암의 임상양상

처음 암이 생긴 곳 중 가장 많은 곳이 직장이었고(3명) 이시성 대장 직장암이 생긴 곳 중 가장 많은 곳은 좌측 대장이었다(3명). 한 명의 환자에서는 이시성 암으로 진단 후 4년 11개월 후 다시 세 번째 암이 생긴 것으로 나타났다. 병기는 전체적으로 Dukes' B2 이하

Table 2. Summary of metachronous cancer

Case No.	Location		Stage		Time interval [†]
	1st	2nd (3rd)	1st	2nd (3rd)	
1	Ascending	Descending	B2	D	112 months
2	Rectum	Descending	B2	C2	72 months
3	Rectum	Ascending	C1	D	109 months
4	Cecum	Sigmoid	B2	B2	76 months
5*	Rectum	Cecum (descending)	C1	B1 (C2)	76 months (59 months)
6	Ascending	Descending	A	B1	63 months
7	Sigmoid	Rectum	B2	A	41 months

*Patient who developed 3rd cancer. [†] Average TI: 82 months.

Table 3. Coexisting polyps

	Solitary cancer	Multiple cancer		Total
		Synchronous	Metachronous	
With polyps	538 (24%)	18 (43%)	3 (43%)	558
Without polyps	1,715	24	5	1,744
Total	2,253	42	7	2,302

Table 4. Dukes' classification

Dukes' stage	Synchronous cancer		Metachronous cancer		Total (%)
	M*	S [†]	1st	2nd (3rd)	
A	1	6	1	1	8 (8)
B1	5	10		1	17 (16)
B2	13	11	4	2	26 (25)
C1	1	4	2		4 (4)
C2	22	16		5 (1)	36 (34)
Total	42	47	7	10	106

*Main lesion; more advanced lesion, [†] Satellite lesion

의 조기암이 많았고 특히 1차암의 진행정도는 모두 Dukes' C1 이하의 병소였다. 일차암이 생긴 후 이차암이 생긴 시기까지 기간은 평균 약 6년 10개월(3년 5개월~9년 4개월)이었다(Table 2).

5) 선종성 용종과의 관계

절제된 조직 표본에서 또는 수술 전후의 내시경에

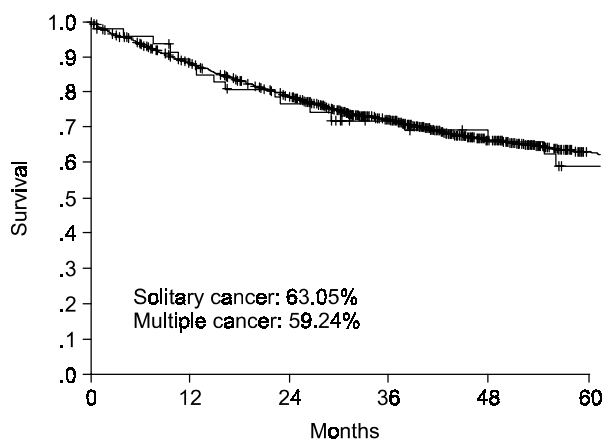


Fig. 2. Survival rate of multiple colorectal cancer

서 선종성 용종을 동반한 경우는 동시성의 경우 43%, 이시성의 경우도 43%로 전체적으로 43%의 다발성 대장 직장암이 용종을 동반하였다. 이는 단일암의 24%보다 1.8배 정도 높은 비율이었다(Table 3).

6) 조직학적 소견 및 병기

조직학적 소견상 병소는 모두 선암이었고 이의 분화도는 중등도 분화형이 가장 많은 58예(56%)였고 고분화형이 26예, 저분화형이 18예, 점액성형이 4예, 인환세포형 1예 순서였다.

대장 직장암의 병기는 Dukes' 병기 분류를 사용하였으며 동시성 다발성 대장 직장암의 경우 Dukes' C2가 가장 많았으며 Dukes' B2, B1의 순서였고 이시성은 Dukes' B2가 가장 많았다(Table 4).

7) 생존율

추적조사가 가능했던 전체 2,234명(97%)의 환자들

의 생존율과 다발성 대장 직장암 환자의 생존율을 비교하면 단일성 63.7%, 다발성 59.24%로 나타났다(Fig. 2).

고 찰

Moetel 등⁵은 대장암에서의 다발성 원발암에 대해 검토하여 다음과 같은 조건을 제시하였다. 즉 각각의 병소가 조직학적으로 암이어야 하고 동시성 암에서는 2개의 암 사이에 정상 점막이 존재해야 하며 이시성 암에서는 문합부에 위치한 경우는 제외하고 한쪽의 암이 다른 부위의 암의 침윤, 재발, 전이가 아닌 것으로 하였다. 이시성 암의 발현 간격에 관해서는 대부분 1차 병소와 2차 병소의 발현 간격이 6개월이나 1년 이상인 것으로 정의하는 것이 일반적이며 Moertel⁵과 Evers⁶ 등은 6개월로 정의하였고 본 연구에서도 6개월 이상을 이시성 암으로 취급하였다.

다발성 대장 직장암의 발생빈도는 연구방법이나 여러 가지 조건에 따라 달라질 수 있다.

연구방법이 전향적이었는지 후향적이었는지 가족성 용종증이나 궤양성 대장염의 포함 여부,⁵ 상피내암(carcinoma in situ)의 포함 여부⁷ 등은 중요한 요인으로 생각된다. 특히 이시성의 경우, 1차 수술 시 표준 술식을 적용했는지 대장 아전절제 등의 확대수술을 시행하였는지의 여부는 실제로 동시성 암이 존재하였지만 발견을 하지 못하고 이시성 암으로 발견이 되는 경우가 있을 수 있으므로 중요하다.⁸ 다른 연구에 따르면 동시성 암이 이시성 암에 비해 약 2배의 빈도를 보이고 있으며⁹ 동시성이 1.5~10.7%, 이시성이 0.6~4.8%로 보고자에 따라 차이가 많지만 3~8%가 일반적이다.^{6,10,11} 본 연구에서는 다발성 원발성 대장 직장암이 2.1%, 이중 동시성이 1.8%, 이시성이 0.3%로, 다른 보고에 비해 낮은 빈도로 조사되었는데 이는 가족성 용종증이나 궤양성 대장염을 제외하였고 특히 이시성의 경우 수술 전 또는 수술 후 적극적인 내시경적 감시를 통한 전구 병변인 용종에 대한 절제술로 인해 그 발생 빈도가 감소된 것으로 생각된다. 성별 분포는 대부분의 연구^{10,12}에서 남자에 많은 것으로 보고되었고 저자들의 경우도 마찬가지였다.

다발성 원발성 대장 직장암의 발생부위는 단일성 대장 직장암에서와 같이 S자 결장암과 직장암의 발생율이 높으나 점차 원위부는 감소하고 근위부는 증가하고 있다¹³는 보고가 있는데 이는 직장과 하부 결장의 병변들은 비교적 간단한 S자 결장경 등으로 발견이 용이하여 조기에 치료가 가능했기 때문이라고 생각되며

본 연구에서는 전체 대장암의 분포처럼 S자 결장과 직장에 많은 빈도를 보였다. 동시성 암의 존재여부에 따라 절제범위가 정해지므로 술 전 정확한 병소의 위치를 아는 것이 무엇보다 중요하며 이것은 대장 내시경과 대장 조영술을 시행함으로써 가능한데¹⁴ 수술 전 이러한 검사에도 불구하고 Finan 등¹⁵은 59명의 동시성암 중 42%에서만 수술 전 진단이 가능하였고 24%는 수술 중에 그리고 34%는 우연히 절제된 조직에서 발견되었다고 보고하여 진단의 어려움을 보여주었다. 특히 장 폐색이나 협착이 있어 술 전 검사가 어려운 경우 수술 중 전체 대장의 촉진과 대장 내시경을 시행할 필요가 있다고 주장^{16,17}하고 있으며 대장 내시경이 상행결장이나 맹장부위까지 도달이 힘든 경우나 전체적인 대장을 관찰할 때에는 대장 조영술이 유리하므로 함께 시행하는 것이 좋은 방법으로 생각된다.¹⁸ 최근 임상에도 도입되고 있는 가상 대장경(CT colonoscope or virtual colonoscope)을 이용하면 내시경이 통과할 수 없는 폐색 병변에 비침습적으로 근위부 대장의 병변 확인에도움이 될 수 있으므로¹⁹ 이 문제 해결을 위한 하나의 대안으로 생각되고 있다.

보고에 따르면 이시성 암이 발견되기까지 걸린 평균 시간 간격은 8.6년~11.5년이었고⁹ 본 연구에서도 평균 6년 10개월로 큰 차이가 없었다.

선종과 암 발생과는 밀접한 관계가 있는데 대장 직장암 환자 중 단일암에서 선종이 동반된 경우는 Langevin JM 등⁷은 27.7%로 보고하였고 동시성 암에서는 저자에 따라 38~75%로 보고하였는데^{7,8,9,20} 이는 선종이 동반되는 빈도가 단일암의 3배이고 암 병력이 없는 일반인의 10배 가량 된다는 것이다. 또한 Evers 등⁶도 단일 대장암에서 18%, 다발성 원발 대장암에서 48%로 다발성 암에서 월등히 높게 동반되었다고 보고하였으며 본 연구에서도 24%와 43%로 다발성 암에서 높은 동반 비율을 보였다. 이와 같은 다발성 원발성 대장암과 선종성 용종과의 밀접한 관계는 선종 암 연속체(Adenoma-carcinoma sequence)이론에서 보여지듯 선종성 용종이 대장암의 전암 병변이라는 것을 뒷받침하는 근거로 생각되므로 다발성 대장 직장암 환자에서 용종의 적극적 발견 및 처치가 필요할 것으로 생각된다.^{21,22}

대장암의 병기에 대해서는 동시성은 진행암과 조기암의 조합이 많고 이시성은 진행암끼리의 조합이 많다고 알려져 있는데,^{23,24,25} 강 등²⁵은 동시성에서 stage A가 18.2%로 비교적 많았다고 보고하였으나 본 연구에서는 뚜렷한 경향성을 발견할 수 없었고 단지 전반적으로 stage B2 (25%)와 C2 (35%) 등의 진행된 암이

많은 것으로 나타났다.

다발성 원발 대장암의 가족력에 대해서는 논란이 되고 있지만 Bacon과 Tavenner²⁶는 다발성 원발성 대장암이 단일 대장암보다 젊은 나이에 나타나는 것으로 볼 때 유전적 소인이 관여한다고 주장하였으며 본 연구에서는 단일성 대장암 환자에 비해 다발성 암 환자의 평균나이가 조금 높은 것으로 나타났으나 통계적 유의성은 없었다.

다발성 원발 대장암의 예후는 한쪽의 암의 진행도에 의하여 결정되며 단일성 대장 직장암과 큰 차이가 없고 치유 절제된 것은 예후가 양호하다⁹고 알려져 있다. 본 연구에서도 다발성 대장 직장암의 생존율이 단일성 대장 직장암에 비해 낮은 것으로 나타났으나 통계적 유의성을 보이지 않았다($P > 0.05$). 다발성 대장 직장암의 정확한 진단은 이의 예후에 결정적이며 조기 암이 많은 동시성 암의 발견을 위해 술 전 전체의 대장 직장의 철저한 검사가 강조된다.²⁰ 이시성 암에서는 위성 병소를 조기 상태에서 발견하기 위한 노력이 유전학적 연구를 통해 활발히 진행되고 있다. 이는 단일성 대장 직장암이 좌측 대장 및 직장에 존재한 경우 MSI (microsatellite instability) 표지자의 검사로 이시성 다발성 대장암으로의 이행 가능성을 예측하여^{3,4} 이런 환자 군에 대해 더 짧은 간격의 대장내시경을 통해 암 발생에 대한 적극적인 감시를 한다면 이시성 원발성 대장암의 예후를 더욱 향상시킬 수 있으리라 생각된다.

결 론

다발성 대장 직장암의 임상 양상과 예후는 단일성 대장 직장암의 예후와 유사하다고 생각되며 다른 암에서 강조되듯 조기 진단을 통해 적극적 치료에 임한다면 치료 성적에 향상이 있을 것으로 생각된다. 특히 수술 전후 암 병소뿐만 아니라 용종의 발견도 잠재적 전암 병소로 생각하고 철저한 감시 및 절제술을 시행하는 것이 필요할 것이다. 또한 이시성 암의 발견을 위한 적극적 노력은 이의 예후에 중요한 요인으로 생각되므로 최근 각광받고 있는 microsatellite instability (MSI) 등의 유전적 표지자(genetic marker)를 이용한 고위험군 선별 및 이들에 대한 적극적 추적 관찰은 조기에 이시성 암을 발견할 수 있게 함으로써 치료 성적 향상에 기여할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Billroth I. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. Berlin: Reisner 1889;908.
2. Hideya T, Tomohiro T, Susumu N, Toyokazu K, Yoshikazu M, Yoshihiko M, et al. Synchronous multiple colorectal adenocarcinoma. J surg oncology 1997;64:304-7.
3. Shigehiko M, Fumio K, Kazutomo T, Tomomi O, Shingo S, Kazuhisa S, et al. The significance of microsatellite instability in predicting the development of metachronous multiple colorectal carcinomas in patients with nonfamilial colorectal carcinoma. Cancer 1999;85:1917-24.
4. Fajobi O, Yiu CY, Sen-gupta SB, Boulos PB. Metachronous colorectal cancers. Br J Surg 1998;85(7):897-901.
5. Moertel CG, Barga JA, Dockery MB. Multiple carcinoma of the large intestine. A review of the literature and a study of 261 cases. Gastroenterology 1958;34:85-98.
6. Evers BM, Mullins RJ, Matthews TH, Broghamer WL, Polk HC Jr. Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. An analysis of incidence and current trends. Dis Colon Rectum 1988;31:518-22.
7. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel: a prospective study. Am J Surg 1984;147:330-40.
8. Demeter JG, Freeark RJ. The role of prophylactic subtotal colectomy in metachronous carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 1992;175:1-12.
9. Heald RJ, Bussey HJR. 5 clinical experiences at St. Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 1975;18:6-10.
10. Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DEF, Schofield PF. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. Br J Surg 1984;71:941-3.
11. Enker W, Dragacevic S. Multiple carcinomas of the large bowel: a natural experiment in etiology and pathogenesis. Ann Surg 1978;187:8-11.
12. Welch JP. Multiple colorectal tumors: an appraisal of natural history and therapeutic options. Am J Surg 1981; 142:274-80.
13. Rennert G, Robinson E, Rennert HS, Neugut AI. Clinical characteristics of metachronous colorectal tumors. Int J Cancer 1995;60:743-7.
14. Heald RJ, Lockhart-Mummery HE. The lesion of the second cancer of the large bowel. Br J Surg 1972;59:16-9.
15. Finan PJ, Ritchie JK, Hawley PR. Synchronous and early metachronous carcinomas of the colon and rectum. Br J Surg 1987;74:945-7.
16. Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H. Intraoperative colonoscopy for the diagnosis of multiple cancers of the large intestine. Jpn J Surg 1982;12:117-21.

17. Martin PJ, Forde KA. Intraoperative colonoscopy: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1979;22:234-7.
 18. Maxfield RC. Colonoscopy as a routine preoperative procedure for carcinoma of the colon. *Am J Surg* 1984;147:477-85.
 19. Johnson CD, Hara AK, Reed JE. Computed tomographic colonoscopy (Virtual colonoscopy): a new method for detecting colorectal neoplasm. *Endoscopy* 1997;29(6):454-61.
 20. Copeland EM, Jones RS, Miller LD. Multiple colon neoplasms. *Arch Surg* 1969;98:141-3.
 21. Chen H, Sheen-Cheen S. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum* 2000;43(8):1093-9.
 22. Kune GA, Kune S, Watson LF. History of colorectal polypectomy and risk of subsequent colorectal cancer. *Br J Surg* 1987;74:1604-5.
 23. Greenstein AJ, Heimann TM, Sachar DB, Slater G, Aufses HS. A comparison of multiple synchronous colorectal cancer in ulcerative colitis, familial polyposis and de novo cancer. *Ann Surg* 1986;203:123-8.
 24. 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* 1984;54:1870-4.
 25. 강성수, 김홍대, 김광연 다발성 원발성 대장 직장암. *대한대장항문학회지* 1994;10:35-43.
 26. Bacon HE, Tavenner MC. Multiple primary malignant tumors involving the colon and rectum: report of ninety-four cases. *Am J Surg* 1952;83:55-63.
 27. Isler JT, Brown PC, Lewis FG, Billingham RP. The role of preoperative colonoscopy in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987;30:435-9.
-