

## 소화기계에 발생하는 동시성 다발성 원발성 암\*

제명대학교 의과대학 병의학교실

김 선 영·장 은 숙

제명대학교 의과대학 내과학교실

장 광 주

### Abstracts=

### Simultaneous Multiple Primary Adenocarcinomas in Alimentary Tract

Sun Young Kim, MD; Eun Sook Chang, MD

Department of Pathology, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea

Kwang Joo Chang, MD

Department of Internal Medicine, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea

During the years 1974—1986, the authors had undertaken a study of multiple primary malignant tumors in Keimyung University Dongsan Hospital, Taegu. A total 40 cases of multiple primary malignant tumors were identified. Eleven cases of simultaneous primary multiple cancers were in the alimentary tract (27.5%). Five cases out of eleven (45.4%) had associated with multiple or single adenomatous polyp in rectosigmoid except one in stomach. The rectosigmoid is the most common site for multiple primary cancers (45.4%), male to female ratio is 8:3, predominant in male, mean age 54.7 year.

It has been suggested that most human cancers occur both in a hereditary and non-hereditary form. In each case the tumors have been attributed to a multistage mutational process.

However the answer is that multiple primary cancers are certainly a part of the overall oncology problem. We have found that multicentricity of cancer may give us clues to both cancer etiology and cancer predisposition. It is well known that adenomatous polyps are not only commonly associated with carcinoma and also are often the site of malignant transformation which is clearly proved in this study, furthermore recent reports demonstrate that in study of operative specimens of cancers of the colon one or more adenomas were present in about one-third of patient, and in 75% of these, adenomas coexisted with two or more carcinomas (Morson and Day 1981). Possible implication of these findings were discussed and related literatures were reviewed.

\*본 논문은 1986년도 제명대학교 윤종언구미 및 경상의료원 조사연구비로 이루어졌음.

## 서 론

1879년 Billroth<sup>9</sup>가 처음 기술한 이래 다발성 원발성 악성종양이 증례보고, 부검예보고, 혹은 계업의나 경찰에서 추적 평가 한 환자들에서 세습된 것에 기초해서 발표되어 왔다<sup>2</sup>. 우리나라로 간증식으로 증례보고가 되었다<sup>3~5</sup>. 그러나 그 주가 대개 산터이나 앞으로 증가될 것으로 전망된다. 저서<sup>6</sup>들은 Warren과 Gates<sup>6</sup>의 정의에 부합되는 다발성 원발성 악성종양 40예 중에서 소화관에 생긴 동시성 다발성암 11예를 경험하였다. 이 중 5예는 신증상 증여 공존하여 이와 다발성암과의 관계로 가능한 유전적 패턴에 대해서도 분석하고자 약을 미리 조사 보고하는 바이다.

### 연구대상 및 방법

1974년 11월부터 1986년 3월까지 11년 4개월간에 계약대학교 동·간병원 명과과에 외래하여 침습된 쟁

경 및 수술적 출입과 중에서 명의진단 인색카드와 임상기록을 검토하여 동시성 혹은 속발성 다발성 원발성 악성종양 40예를 가려내고 이 중에서 11예가 소화관에 발생한 동시성 다발성 원발성암이였다 (Table 1). 이 11예를 대상으로 하여 다시 임상기록에 특별히 환자의 가족력, 폐가력, 방사선 및 암유전(특히 일파학호법)의 유무, 흡연, 음주 그리고 소화관 질환에 관심가지고 조사하고, 의과병리학교사의 육안사진, 광학현미경조작 그리고 광학현미경사진을 하였다.

### 결 과

이번 조사대상인 11예 중 7예는 Moertel<sup>7</sup>의 분류(Table 2) 중에 나중심성 기원의 다발성 악성종양 중 통일조사 및 장기 예상에 생긴 경우이고 나머지 4예는 일정된 조직으로 다른장기에 온 예에 속하였다. 남녀수 41세에서 76세로 다양하나 50~59세군에 속하는 예가 5명(45.4%)로서 가장 많이 발생하였고 평균연령은 54.7세이었다 (Table 3).

Table 1. Simultaneous Multiple Primary Cancers in Alimentary Tract

Case	Sex	Age	Organ	Pathologic diagnosis
1	F	55	Rectum	Adenocarcinoma, infiltrating, multiple(2)
2	M	49	Rectosigmoid	Adenomatous polyposis
3	M	56	Rectosigmoid	Adenocarcinoma, infiltrating, multiple(3)
4	M	61	Rectum	Adenomatous polyposis
5	M	76	Rectum Stomach	Adenocarcinoma in situ, multiple arising from polyp
6	M	51	Trans. colon Desc. colon	Adenocarcinoma, infiltrating
7	M	41	Trans. colon Jejunum	Adenocarcinoma arising from adenomatous polyp
8	F	60	Trans. colon Stomach	Adenocarcinoma, infiltrating
9	M	50	Ascending colon Cecum	Adenocarcinoma, papillary, infiltrating
10	M	46	Stomach Duodenum	Adenocarcinoma, infiltrating
11	F	57	Stomach	Adenocarcinoma in situ Adenocarcinoma, infiltrating
				Adenocarcinoma, superficial

Table 2. Classification of Multiple Primary Malignant Neoplasms(by Moertel)

- I. Multiple primary malignant neoplasms of multicentric origin.
  - A. The same tissue and organ.
  - B. A common, contiguous tissue shared by different organs.
  - C. The same tissue in bilaterally paired organs.
- II. Multiple primary malignant neoplasms of different tissues or organs.
- III. Multiple primary malignant neoplasms of multicentric origin plus a lesion(s) of a different tissue or organ.

Table 3. Age of patients

Age class(yr)	Number
40-49	3
50-59	5
60-69	2
70-79	1

Mean age: 54.7 yr

남여 비율은 남:여가 8:3으로 남자에서 단연 호발하였다.

부위별로는 좌측대장 즉 직장 S상결장에 5례에서 생겨 가장 호발하였다(45.4%). 이중 4례가 다중심성 기원의 암이었고 한 예는 위암과 병발하였다. 3례에서 횡행성결장암이 각기 하행성결장암, 공장암 그리고 위암과 공존했다. 단 한 환자에서 우측대장 즉 상행성결장과 맹장에 각각 별개의 암이 있었다. 한 환자에서 다중심성 기원의 위암이 있었고 3례에서 위암이 직장암, 횡행성결장암 그리고 심이지장암을 동반하고 있었다(Fig. 1). 탈생빈도는 좌측대장암이 제일 많고 다음이 위암이었다.

선종성용종이 5례(45.4%)에서 공존했고 이중 3환자는 선종성용종증(adenomatous polyposis)이고 나머지는 고립성 선종성용종이었다. 선종성용종의 크기는 아주 다양하여 현미경적 크기에서 1.0cm에 달하는 것도 있었고 1.0cm 이상의 큰 것에서 악성 변성 하였다(Fig. 2). 선종성용종이 공존했던 5례 중 4례에서 선종이 용모선상(Villoglandular)부위와 혼재하고 이 용모선상부위에서 악성변성하는 부위가 관찰되었고(Fig. 3-7), 조기선암 즉 상피내선암도 볼 수 있었다.

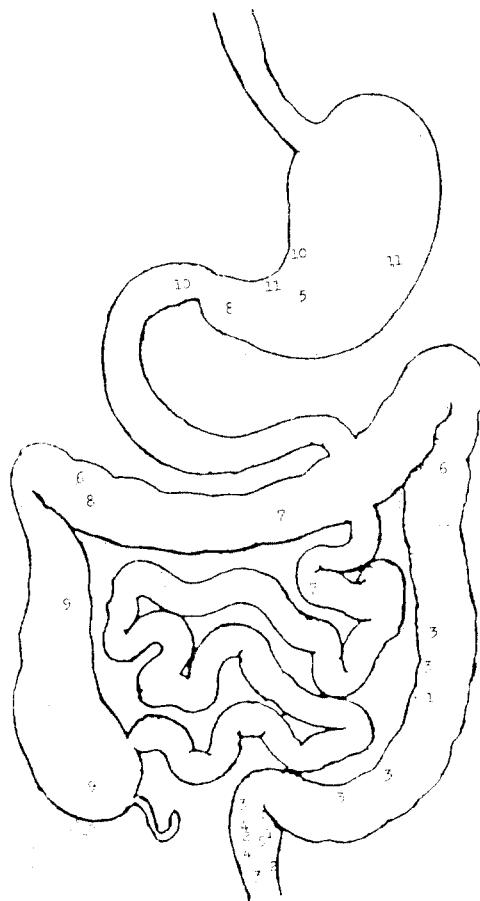


Fig.1. Sources of multiple primary cancers of 11 cases. Adenomatous polyposis was coexisted in cases 1,2,3.



Fig.2. Gross photograph of case 2 showing multiple adenocarcinomas (a large ulcerated tumor in the center and a small sessile tumor indicated with arrow) and numerous various-sized adenomatous polyps. The central ulcerated tumor is adjacent to two large adenomatous polyps at its upper and lower margin.

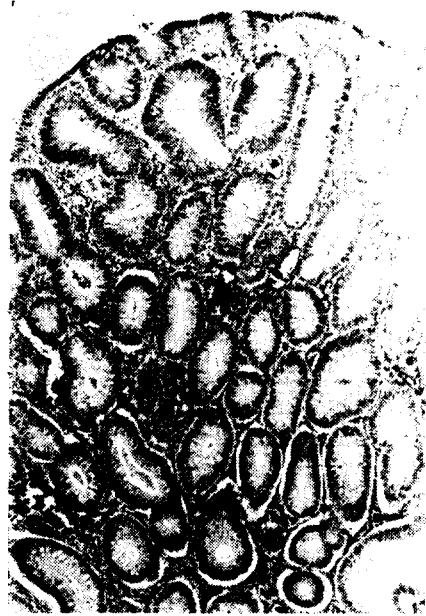


Fig. 3. Adenomatous polyp with relatively smooth surface demonstrating an increase in the number of glands and cells. (H & E,  $\times 40$ )

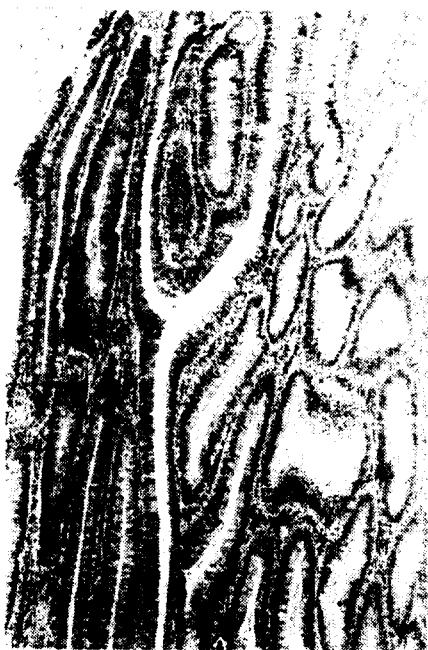


Fig. 4. The microphotograph showing mixed simple adenomatous pattern (right) with villous component (left). (H & E,  $\times 40$ )



Fig. 5. Villous adenoma showing papillary projections covered by tall, crowded epithelium with elongated, enlarged nuclei. (H & E,  $\times 40$ )



Fig. 6. This microphotograph shows adenocarcinoma arising in a villous adenoma on the left. The area outerlined is magnified in figure 7. (H & E,  $\times 40$ )



Fig. 7. The higher magnification of the demarcated area in figure 6 showing malignant transformation from villosus glandular epithelium (arrow). Adenocarcinoma in the mid-lower portion shows a disorganized glandular pattern with loss of nuclear polarity, pleomorphic, hyperchromatic nuclei. (H & E,  $\times 100$ )

## 고 찰

소화관에 생긴 다발성 원발성암 11예가 Warren과 Gates<sup>6)</sup>의 다발성 원발성 암성종양의 정의에 부합되었다. 즉 1) 각 종양은 악성의 화증이 있고, 2) 각 종양은 조직학적으로 상이하며, 3) 각 종양은 상호 전이성 암종의 가능성성이 없어야 한다는 것으로 널리 사용되고 있다.

다발성 원발성암의 발생기전은 아직 잘 모르나 여러 가지 성인인이 작용한다고 생각되는데 다음과 같이 살펴보기로 한다.

첫째 유전적인 소인이다. 이는 다발성 용종증후군(multiple polyposis syndrome)과 비용종증후군으로 대별하고 전자에서는 24%가 중복암이 생긴다고<sup>8)</sup> 하는데 본조사에서도 3예가 있었다. 후자는 근래에 많은 연구 결과 다시 2형으로 나누었다<sup>9,10)</sup>. 즉 (a) cancer family syndrome과 (b) hereditary site specific colon cancer이다. 이들은 상염색체

성 우성형의 유전으로 이중 전자(a)은 용종증을 동반치 않고 평균연령보다 빨리 암이 우측대장에 호발하고 많은 수의 동시성 내지 속발성 대장암을 학명한다<sup>11,12)</sup>. 이번 조사에서도 기록 미비로 가족력을 알 수 없으나 우측대장 즉 맹장과 상행성결장에 동시성 원발성암이 있는 예가 있었다. 반면 후자(b)는 고립성 선종성용종의 호발을 동반하는 것이 특징이다<sup>8)</sup>. 이번 조사에서도 2예에서 고립성 선종성용종을 동반하고 있었는데 그 하나는 직장에 위치했고 악성변성을 보였으며 나머지 하나는 위에 위치하였는데 위암에 인접해 있었다. Morson과 Day<sup>13)</sup>는 대장암의 수술조직에서 하나 혹은 그 이상의 선종이 환자의 삶분지일에서 존재하고 이들의 75%에서 선종이 둘 혹은 그 이상의 암들과 공존한다고 했다. 여기에 폐양성대장염과 암을 동반한 예는 제외시켰다. 이번 조사에서도 11예 중 5예(45.4%)에서 선종성용종을 가지고 있었다. 악성가능성을 가진 선종의 위험은 선종의 크기와 조직학적 형에 달려있다<sup>14)</sup>. 단순한 선종성용종(adenomatous polyp 혹은 tubular adenoma)은 악성으로 될 위험도가 낮고 반면 용모선성용종(Villoglandula Polyp 혹은 tubulovillous adenoma)는 중간의 위험도를 가지며 용모성선종(villous adenoma)은 가장 높은 악성의 위험도를 가진다<sup>15)</sup>. 이번 조사에서도 중에 1에서 많은 선종성용종 중에서 그 크기가 크고 villoglandular 한 부위에서 악성변성을 겸경상 볼 수 있었다. 선종성용종증에서 가족성용종증, Gardner 및 Turcot 증후군들이 있고 이 중에서 Gardner 증후군이 가장 악성변성 하기 쉽다<sup>16,17)</sup>(Table 4). Woolf<sup>18)</sup>는 암가족에서 위암환자의 친척은 일반대중에 비해 3배 높은 암위험성이 있다고 보고 했다.

둘째 감수성이다. 가족성용종증과 Turcot 증후군 등은 유전적인 암감수성이 암발생에 작용한다고 하는 보고도 있다<sup>19,20)</sup>.

셋째 환경적 요인으로 암의 90%는 이와 관계가 있다고 보고 암환자의 식생활, 습관, 직업 및 그의 환경적 요인이 중요하다<sup>12)</sup>. 특히 흄몬, 방사능조사, 또 염증성장질환, 이중 폐양성대장염과 Crohn 씨 병은 각별히 지목해야 한다.

암환자에서 다발성을 규명하기 위해서 또 조기진단을 위해서 tumor-associated antigen<sup>21)</sup>나 monoclonal antibody<sup>22)</sup>가 차차 널리 사용하게 되면 전암단계의 병소나 조기암 발견에 도움이 되리라고 믿으며 나아가서 예방조치가 부분적으로나마 가능하리라고 기대해 보는 바이다.

Table 4. Hereditary Disorders with Multiple Primary Cancer in Alimentary Tract\*\*

Disorder	Inheritance	Associated cancer
Cancer Family Syndrome	Autosomal dominant	Colon, endometrium
Site-specific colon cancer	Autosomal dominant	Colon, predilection right colon
Familial polyposis coli	Autosomal dominant	Colon
Gardner's syndrome	Autosomal dominant	Colon, ampulla of Vater, pancreas, sarcoma, thyroid and adrenal
Turcot's syndrome	Autosomal dominant	Colon, glioma, possibly sarcoma
Malignant melanoma	Possibly autosomal dominant	Melanoma, cutaneous and possibly intraocular, leukemia, sarcoma, breast, gastrointestinal

\*\*This is a part of list; for more complete account see reference number 11

## 요 약

지난 11년 4개월간 본 병원에서 진단된 소화기계에 발생한 동시성·다발성 원발성암 11예를 경험하여 이들의 가능한 발생기전과 공존하는 선종성용종과의 관계에 대한 연구 및 분석고사를 하였다.

1. 좌측대장에 가장 많이 생겼나(45.4%).
2. 남여비는 남:여=8:3이다.
3. 연령분포는 41~76세, 평균 54.7세였다.
4. 선종성용종이 5예(45.4%)에서 공존하였다. 이 중 3예(전체의 27%)에서 선종성용종이 있다.
5. 동반된 선종성용종 중 5예 중 4예에서 악성변성이 관찰되었다(80%).
6. 다발성 원발성암의 기전은 명확히 모르나 그 성인 중 대부분이 환경적 요인이고 소부분이 유전적 소인도 관여한다는 것을 명심하고 가족력 혹은 과거력 등 이를 규명하는데 도움이 될 병력고사를 철저히 하여야 한 것을 강조한다.

## 참 고 문 헌

1. Billroth T: Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. 14 Aufl Berlin Germany, G Reimer, 1889, p 908.
2. Bordin GM, Key CR, McQuade CF, Kutvity DM, Hughes WB, Brylinski DA: Multiple primary cancers; Relative risk in new Mexico's triethnic population. *Cancer* 1977; 40: 1793~1800.
3. 송영진, 고종현, 문철, 박용현, 김수태: 원발성 종복암 1례 보고. *대한의과학회지* 1979; 21: 63.
4. 홍성화, 김수진, 김진복: 위 및 장악동의 원발성 종복암. *대한의과학회지* 1975; 17: 35.
5. 박현평, 이완국, 김훈교, 김호연, 김준주, 김동진, 김명식: 다발성 암성종양 2례. *대한내과학회지* 1983; 26: 636.
6. Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumor; Survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16: 13448.
7. Moertel CG: Multiple primary malignant neoplasms; Historical perspectives. *Cancer* 1977; 40: 1786~1792.
8. Pietrojusti A, Caprilli R, Giuliano M, Serrano S: Report of a family with hereditary site-specific colon cancer. *Cancer* 1986; 57: 2438~2440.
9. Lynch HJ, Krush AJ: Heredity and adenocarcinoma of the colon. *Gastroenterology* 1967; 53: 516~527.
10. Lynch HT, Harris RE, Bardowill WA, et al: Management of hereditary site specific colon cancer. *Arch Surg* 1977; 112: 170~174.
11. Lynch HT, Harris RE, Lynch PM, Guirgis HA, Lynch JF, Bardwil WA: Role of heredity in multiple primary cancer. *Cancer* 1977; 40: 1849~1854.
12. Strong LC: Genetic and environmental interactions. *Cancer* 1977; 40: 1861~1866.
13. Morson BC, Day DW: Pathology of adenomas and cancer of the large bowel, in JJ De Cosse(ed): *Large Bowel Cancer*, New

- York, Churchill Livingstone Inc, 1981.
14. Qizilbash AH: Pathologic studies in colorectal cancer, in Somers SC, Rosen PP(eds): *Pathology Annual*, New York, Appleton-Century-Crofts, 1982, Pt 1, Vol 17, p 1.
  15. Shinya H, Wolf WI: Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979; 190: 679-683.
  16. Gardner EJ: Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteoma, fibromas and epidermal cyst. *Am J Hum Genet* 1962; 14: 376-390.
  17. Mulvihill JJ, McKeen EA: Discussion: Genetics of multiple primary tumors. A clinical etiologic approach illustrated by three patients. *Cancer* 1977; 40: 1867-1871.
  18. Woolf CM: A further study on the familial aspects of carcinoma of the stomach. *Am J Hum Genet* 1956; 8: 102-109.
  19. Schottenfeld D: Concluding commentary for the international workshop on multiple primary cancers. *Cancer* 1977; 40: 1982-1985.
  20. Meadows AT, D'Angio GJ, Mike V, Banfi A, Harris C, Jenkin RDT, Schwart A: Patterns of second malignant neoplasms in children. *Cancer* 1977; 40: 1903-1911.
  21. Strauss RA, Pascal RR: Invasive and metastasizing carcinoma in a small adenomatous polyp of the colon. *Hum Pathol* 1975; 6: 256.
  22. Moldofsky PJ, Sears HF, Mulhern CB Jr, Hammond ND, Powe J, Gatenby RA, Steplewski I, Koprowski H: Detection of metastatic tumor in normal-sized retroperitoneal lymph nodes by monoclonal antibody imaging. *N Eng J Med* 1984; 311: 106.