

## 위암진단후 발생한 다발성 원발성 악성종양

계명대학교 의과대학 외과학교실

### 최 균·손 수 삼·강 중 신

#### =Abstract=

#### Multiple Primary Malignant Tumors following Stomach Cancer Diagnosis

In Keun Choi M.D., Soo Sang Sohn M.D. and Jooung Shin Kang M.D.

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

As progressively larger percentage of long-term survivors are being reported, the proportion of patients with subsequent primary lesions are increasing. This study is the clinical analysis of 17 cases of multiple primary malignant tumors confirmed following the pathologic diagnosis of gastric cancer at the Department of Surgery, Keimyung University School of Medicine during the past 10 years from 1984 through 1994. These data show that, when cancer first appears at a specific anatomic site, certain organs are more susceptible to second primary lesions than other sites. The ratio between male and female was 2:1 and mean age of incidence was 60 years. The ratio between synchronous and metachronous lesions was 1:2. The average time interval between first and second cancer was 3.0 years in metachronous cases. After the diagnosis of stomach cancer, the most frequently involved second organ was colorectum, others were liver, cervix, thyroid, and neck in decreasing order. Pathologic stage, tumor differentiation, tumor size, lymph node metastasis of the first lesions were unrelated to subsequent malignant tumor after stomach cancer diagnosis.

**Key Words:** Primary multiple malignant tumor, Stomach cancer

### 서 론

다발성 원발성 악성 종양은 한 환자에서 2개 이상의 원발성 악성종양이 시간을 달리해서 발생하는 경우는 비교적 드물게 알려져 왔으나 진단방법 및 치료 방법의 개선으로 인한 수명 연장 등으로 인해 그 빈도가 점차 증가하고 있는 실정이다. 아직도 원발성 악성 종양의 원인과 특성에 대하여 현재까지 연구 중에 있으며, 저자들은 지난 10년간 계명대학교 의과대학 외과 교실에서 수술 및 병리 조직학적으로 위암으로 진

단된 후 발생한 다발성 원발성 악성 종양 17예를 임상 분석을 통해 원발암 해부학적 위치, 특징에 따라 이차 암의 상관관계를 알아보고자 했으며 더불어 원발성 악성 종양에 대한 이해와 관심을 고조시키고자 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 대상 및 방법

1984년부터 1994년 까지 10년간 계명대학교 의과대학 외과 교실에 입원하여 수술 및 생검을 통해 병리조직학적으로 위암으로 진단된 환자중 추후 발생한

Table 1.

Case	Age/Sex	Multiplicity 1st/2nd	Pathology Dx	Interval (months)	Tx. after diagnosis
1	M/59	Stomach ca Rectal ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	46	Chemotherapy
2	F/60	Stomach ca Colon ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	23	Chemotherapy
3	F/54	Stomach ca Colon ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	38	Chemotherapy
4	M/68	Stomach ca Colon ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	18	Chemotherapy
5	M/54	Stomach ca Thyroid ca	Adenocarcinoma Papillary ca	Syn	
6	M/53	Stomach ca Rectosigmoid ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	27	Chemotherapy
7	M/72	Stomach as(EGC) Anal ca	Adenocarcinoma Squamous ca	Syn	
8	M/76	Stomach ca hepatoma	Adenocarcinoma Hepatocellular ca	60	
9	M/53	Stomach ca Rectal ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	79	Chemotherapy
10	F/55	Stomach ca(EGC) Rectal ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	Syn	
11	M/59	Stomach ca Hepatoma	Adenocarcinoma Hepatocellular ca	17	Chemotherapy
12	M/54	Stomach ca Stomach ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	Syn	
13	M/58	Stomach ca(EGC) Neck	Adenocarcinoma squamous ca	Ayn	
14	M/54	Stomach ca Colon ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	27	Chemotherapy
15	F/61	Stomach ca Cervical ca	Adenocarcinoma Squamous ca	Syn	
16	F/46	Stomach ca Cervical ca	Adenocarcinoma Squamous ca	31	Chemotherapy
17	F/48	Stomach ca Colon ca	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	42	Chemotherapy

Syn. = Synchronous  
ca = adenocarcinoma

EGC = Early gastric cancer

## - 위암 진단 후 발생한 다발성 원발성 악성종양 -

다발성 원발성 악성 종양 17예를 대상으로 하였으며, 원발암의 특징에 따른 이차 암과의 발생시간간격 및 이차 암의 해부학적 위치 등을 조사하였다. 저자들은 Moertel<sup>15)</sup>의 분류 I, II, III(Table 4)을 대상으로 하였으며, 이들 환자들에 대한 자료는 Table 1과 같다.

### 결 과

#### 1) 성별 및 연령

위암으로 진단 받고 추후 발생한 다발성 원발성암 환자 17명중, 연령별 분포를 보면 30세 이하에서는 다발성 원발성 악성 종양의 환자는 없었고, 40대에서 3 예, 50대에서 10예(58%), 60대에서 2예, 70대에서 2 예가 있었으며 남자가 11예, 여자가 6예로 남자가 우세하였으며 평균 연령은 남자가 63.5세 이었고, 여자가 56.7세로 전체 평균 연령은 60.1세 이었다(Table 2).

#### 2) 발생 시간 간격

발생 시기를 기준으로 동시성(synchronous)은 같은 시기에 진단되거나 6개월 이내에 진단이된 경우이며, 원발암 진단 후 6개월 이상일 경우 속발성(metachronous)으로 분류한다<sup>10)</sup>.

총 17예중 동시성(synchronous)이 6예로, 남자에서는 4예, 여자에서는 2예 이었고, 속발성(metachronous)은 11예로 남자에서는 7예, 여자에서는 4예가 있었다. 동시성 암의 전 예에서는 각 원발암의 진단과정에서 실시한 검사에서 발견된 소견으로 원발암 치료와 병행하여 실시하였다. 속발성 암 진단까지의 평균기간은 37개월이었고 남자에서는 39.1개월, 여자에서는 33.5 개월이었다 (Table 3). 속발성암에서 위암 후 대장암발생(5명)은 29개월, 직장암(3명)은 50 개월로 나타났으나 위치에 따른 시간발생차는 의의가 없는 것 같다.

#### 3) 발생 부위

위암진단 후 대장직장암의 발생비율이 10예(58%)로 가장 많았으며 위암과 간암, 위암과 자궁경부암이 각각 2예씩 이었으며, 갑상성암, 두경부암이 각각 1예씩 나타났다.

Table 2. Age at diagnosis of each primary tumors

	Average age(year old)	
	First primary	Second primary
Male(11)	60	63.5
Female(6)	54	56.7
Total(17)	57	60.1

Table 3. Time interval between diagnosis of first and second primary malignant tumors

	Time		
	Synchronous	Metachronous	interval in metachronous
Male(11)	4	7	39.1months
Female(6)	2	4	33.5months
Total(17)	6	11	37Months

#### 4) 일차암 수술후 추가치료

속발성 종복암 11예에서 제1암 수술후 추가치료로 10예서 항암제를 투여하였다.

#### 5) 속발성에서 원발위암의 병기와 발생기간 간격

원발위암의 병기와 이차 암의 발병기간 사이에는 상관관계를 발견 할 수 없었으며 대부분의 원발암의 병기는 Stage III (T3N1M0)로 이는 위암환자의 대부분을 차지하였으며, 조기 위암(50%)에서 동시성의 비율이 높은 경우는 부가적으로 시행한 내시경 검사에서 우연히 발견된 경우가 대부분 이었다.

#### 6) 원발암의 분화 도와 발생시간 간격

조기위암에서는 superficial spreading type의 Type II가 많았고 진행성 위암에서는 대부분 분화도가 나쁜 경우(poorly differentiation)가 대부분을 차지하였다.

#### 7) 원발암의 크기, 텁포절 전이와 발생 시간 간격

진행성 위암에서 원발암의 크기는 1.0 cm에서 10.5 cm까지 다양하였으나 암의 직경에 따른 이차 암의 발

생 시간 간격은 무관하였으며, 대부분 림프절 전이가 나타나 추후 항암제 치료를 실시하였으며 림프절 전이 와도 무관하였다.

## 고 안

다발성 원발성 악성종양은 한 환자에서 두개 이상의 원발성 악성종양이 동시에 혹은 시간을 달리하여 발생하는 경우를 지칭 하는 것으로 동일 개체 내에 2개이상의 암이 각각 독립해서 발생하고 주종 관계가 배제 될 때로 다원암종, 중복암 등으로 불린다. 암치료법의 발달, 진단법의 개발 등에 의하여 암환자의 수명이 연장으로 발생빈도는 증가하리라 생각되고 따라서 다발성 악성종양에 대한 높은 관심도가 요망되고 있다. 1889년 Billroth<sup>1)</sup>가 처음 증례 보고를 통하여 정의하기를 ① 각종 암은 서로 다른 조직학적 양상을 나타내고, ② 각 종양은 서로 다른 위치에 발생하고, ③ 서로 다른 전이를 가져야 한다고 했으며, 1932년 Warren과 Gate<sup>2)</sup>는 ① 각 종양은 악성의 확정이 있어야 하며, ② 각 종양은 반드시 별개의 것이어야 하며 (조직학적으로 상이), ③ 한 종양이 다른 종양에서 전이된 가능성이 배제 되어야 한다. 그러나 동일 기관에서 발생한 경우, 한 종양이 다른 한 종양의 전이 또는 전파가 아님을 결정하기 어려운 때가 있으므로 Werthamer 등<sup>3)</sup>은 새로운 정의를 세웠다. 즉 ① 각 암종은 각기 상이한 기관에서 원발성으로 생겨야 하며, ② 동일 기관에서 다발성 암종은 one single primary tumor로 생각하며, ③ 하부소화 기관과 자궁은 single organ으로 간주하고, ④ 종양의 악성은 조직학적으로 확정되어야 하며, ⑤ 조직학적으로 그 종양이 전이성 암종이 아님을 밝혀야 한다고 했다. 그러나 동일 기관에서도 서로 다른 암종이 생기면 다발성 원발성 암종의 발생으로 간주해야 할 것이다. 또 다른 분류로는 1962년 Kapsinow<sup>4)</sup>는 Multicentric type은 같은 장기 내에서 발생하는 것으로, systemic type은 해부학적이나 기능적으로 유사한 장소에 발생하는 것, paired organ type은 paired organ에 생긴 것, random type은 서로 상관 관계가 없는 곳에 발생 하는 것으로 새로운 시도를 하였다. 또한 multicentric cancer와 multiple primary cancer 사이에도 기준 및 용어 사용에 혼란이

**Table 4. Classification of multiple primary malignant neoplasms (by Moertel)**

- |  |
|--|
| 1. Multiple primary malignant neoplasm of multicentric origin  |
| a. The same tissue and organ   |
| b. A common contiguous tissue shared by different organ  |
| c. The same tissue in bilaterally paired organ   |
| 2. Multiple primary malignant neoplasm of different tissues organs   |
| 3. Multiple primary malignant neoplasm of multicentric origin plus a lesion of a different tissue or organ |

와서 1977년 Moertel<sup>5)</sup>이 기능적 분류를 시도했다 (Table 4).

다발성 원발성 악성 종양의 발생 빈도는 대략 0.5%에서 11.7%까지 다양하며 계속 증가 추세로 가고 있다<sup>2,6)</sup>. 중복 암에서 논란의 대상은 단일에 암환자가 원발암에 의해 새로운 종양발생의 빈도가 감소할 것인가 아니면 증가할 것인가 하는 것인데, 감소하는 경우는 일차성 종양이 이차성 종양에 대해 방어와 면역을 갖기 때문이고 반대로 증가하는 경우는 두 종양간의 병인에 동일한 발암의 존재와 발암요인에 대한 비슷한 감수성이 원인이 될 것이다. Schoenberg<sup>7)</sup>의 보고에 의하면 암환자에서 새로운 독립된 원발성 종양발생율은 종양이 없는 환자의 1.29배이며 Campbell<sup>8)</sup>은 중복 암에서 제 2암의 발생 빈도는 단일 암의 발생 빈도보다 11배까지 높다고 보고하고 있으며, 제 2암에 대한 감수성 내지는 소인에 의한다고 주장하고 있다. Peller<sup>9)</sup>는 일단 완치된 암은 다른 암의 발생에 대해서 인체를 방어할 수 있게 한다는 즉 제 1암에 의해서 제 2암의 발생이 억제된다는 가설을 주장하고 있다. Clearly 등<sup>10)</sup>은 단일암은 이차, 삼차암에 대해서 면역성을 제공하지 못한다고 했다. 대체적인 결론은 제 1암에 의해서 제 2암의 발생이 억제 될 수 있다는 가설은 인정되지 못하고 있다. 일차 암의 해부학적 위치에 따른 이차 암의 발생빈도는 일차암과 이차암의 해부학적 위치가 다르면 일차 암과 같다는 가설을 제시하였다<sup>11)</sup>. 이는 Watson<sup>11)</sup>의 상이한 기관에서 발생하는 중복 암의 빈도는 일반 집단에서의 암발생율과 차이가 없다는 주장과 일치한다. 그러나 Cook<sup>12)</sup>은 특정 장기

에서 더 높은 발병률을 보이며, Berg<sup>12)</sup>는 제 1암의 병리학적 형태에 따라 특별한 후속 암의 발생에 대한 위험도가 높으며 이러한 위험도를 아는 것이 중요하다고 했다. 그러면 다발성 원발성 암종증 이차 암의 특징은 존재하는가? 현재까지의 조사연구에서는 원발암의 특징과 이차 암과의 상관관계를 아직까지는 발견하지 못했으며 다만 해부학적 위치에 따른 증복 암의 조합은 다양하게 보고되고 있는 정도이며, 이차 암의 발생빈도가 산발적이고 특이 암을 발견할 수 있는 방법의 부재, 전이성 또는 재발 추적 조사중 우연성의 개입으로 잘 알 수 없다. 다발성암 환자의 특징을 조사한 결과를 보면 인종, 발생 연령, 종교, 직업 등과는 무관한 것으로 보고하였으며<sup>13)</sup>, Cook<sup>14)</sup>은 다만 이차 암에서 광범위한 전이의 빈도가 더 많으며 일차암보다 예후가 나쁘다고 했으며, Hajdu<sup>15)</sup>는 백인에서 더 많다고 보고했으며 Devitt<sup>16)</sup>의 대장직장암에서 다발성 암의 특징을 조사한 내용을 보면 단발 암은 직장에 많으나 다발 암은 대장전체를 통해서 발생하며, 다발성 암에서 고령의 환자가 많으며 예후는 더 나쁜걸로 나타났다. 원발암중에서 어떤암종이 새로운 이차 암으로 발현하는가? 원발암의 위치가 다른 암을 유발시키는 인자로 작용할 수 있는데 여자에서 유방암의 경우 내분비계에 영향을 주어 자궁, 다른 생식기기에 연속적인 암을 일으킬 수도 있다. 또 같은 원발암중에서 왜 시간차이가 발생하는가 하는 의문이 있는데 일반적으로 병기가 높을수록 시간 간격이 짧을 것으로 생각되어 저자들은 원발암의 병기, 종양의 크기, 럼프절 전이 유무, 분화도를 조사하였으나 이차 암의 발생시기와는 서로 관계가 없는 걸로 나타났으며 다만 원발암의 해부학적인 위치에 따른 이차 암의 호발부위를 알 수 있는데, 상부 위장관암 발생후 하부 위장관암의 발생 빈도가 높은 걸로 나타났다. 국내의 경우 김동<sup>17, 18, 19)</sup>, 심 등<sup>20)</sup>, 이등<sup>21)</sup>의 보고에는 위암과 조합을 나타내는 위치를 보면 피부, 상악동, 식도, 연구개, 총수단관, 신장, 난소, 자궁, 자궁경부, 간, 대장, 직장등 실로 다양하게 나타나며 전체적인 빈도는 위, 자궁경부, 대장, 직장, 유방의 순으로 나타난다<sup>19)</sup>. 발생 원인으로는 여러가지가 있는데 일반적으로 암의 80에서 90%는 외부 환경에 의해 나타나고<sup>22)</sup>, 개인의 식생활, 습관, 직업 및 그 외 환경적 요인이 관여 할 것으로 생각된다. Modan<sup>23)</sup>은 음식물과 다발성 악성종양발생과의 관계를 주장하

였으며 흡연<sup>24)</sup>, 방사선은 단일 위치에 국한되지 않고 전신에 영향을 끼쳐 동시에 다양한 장기에 암을 일으킬 수 있다고 하나 실제로는 매우 드물게 나타나는데 그 이유로는 각조직에 따른 잠복기의 차, 조직반응, 점축 위치, 대사반응의 차이로 나타난다. Epstein<sup>25)</sup>은 호흡기와 상부 소화기에 악성종양이 존재할 때 같은 해부학적 위치에 다른 종양이 생긴다고 보고하였다. 같은 환경에서 개인 차이를 나타내는 것은 유전인자에 의한 감수성이 관여할 것으로 생각된다<sup>26)</sup>. 가족력과 유전적 요인에 의한 경우는 주로 염색체 이상으로 나타나며 Kunudson<sup>27)</sup>은 암이 다발성이나, 양측성, 비정상적으로 조기에 나타날 때, 가족력의 가능성이 있을 때 다른 부위에 암의 가능성 많다고 했다. 가족력과 유전적 요인으로 Burke<sup>28)</sup>는 다발성 원발성암 환자의 30.4%에서, Stalker<sup>6)</sup>는 26.6%에서 가족력이 있음을 시사하였다.

또 다른 원인으로는 ① 공통적 원인요소가 관여하는 것으로 해부학적으로 동일한 장기, 동일한 세포 성숙 과정의 각기 다른 시기에 서로 다른 악성종양이 발생하는 경우, 동일한 발암물질에 의한 경우, 내분비의 불균형에 의한 경우, 유전적 요소가 관여하는 경우, ② 암치료(방사선 요법, 항암화학요법, 수술요법) 후 발생하는 경우, ③ 면역장애로 인한 경우, ④ 기타로 계통 발생학적으로 서로 다른 조직에서 다발성 종양이 발생한 경우, 한 악성종양에서 다른 악성종양으로 진행하는 경우, 혼합암 등으로 나눌 수 있다.

장기별 발생분포를 보면 John<sup>31)</sup>은 피부 위장관 비뇨생식기 유방의 순으로 호발하며 위장관에서의 분포는 대장에서 다발성 암의 빈도가 높게 나타나는데 수술후 다시 나타나는 경우는 불충분한 절제, 봉합시 암 세포의 implantation, 일차병변의 간파, 속발성의 경우 용종의 악성화 등이 있으며 앞의 두경우는 재발성이며 현미경적으로는 암조직과 정상 점막의 분명한 경계로 구별될 수 있다<sup>29)</sup>. 연속성의 경우는 S 대장과 직장 사이에 많이 나타난다<sup>30)</sup>.

삼중암 환자 30명을 조사한 Cleary<sup>10)</sup>의 보고에서는 일차 암의 경우 남자는 대장직장암 많으며 여자는 유방암의 빈도가 높게 나타난다. 1966년 Cook<sup>14)</sup>은 호흡기관, 여성생식 기관, 소화기관같은 특정 부위 외에는 해부학적으로 각장기의 조합은 연관이 없다고 주장하였다. 서구에서는 소화기관에선 대장암의 비율이 높

게 나타나는데 이는 대장암의 경우 병소에 따른 대장 부분 절제술을 시행하기 때문에 남아 있는 대장이 새로운 병소가 될 가능성이 높다. Lee 등<sup>29)</sup>은 대장암에서 이차 암의 조기 발견을 위해 다음과 같은 제시를 했다. 술전에 동시성 병변을 찾기 위해서 대장경 검사를 반드시 실시하고 술중에는 충분한 조사를 실시하고 절제된 대장은 수술을 끝내기 전에 반드시 육안으로 확인해야 하며 모든 용종은 발견즉시 제거하고 술후 적어도 6개월에 한번은 주기적인 검사의 필요성을 주장하였다. Kaibara<sup>30)</sup>는 진행성 대장암에서 폐쇄나 혐착으로 술전에 대장전체를 조사할 수 없으므로 술중 대장내시경의 이용을 강조하였다. 위암의 경우는 치료방법으로 위아전절제술을 시행 받으므로 위장 자체가 술 후 새로운 병소가 될 가능성은 회박하며 다중침성의 경우라도 추적검사에서 새로운 원발암보다는 재발성으로 간주되기 때문이다.

발생 시기를 기준으로 동시성(synchronous)은 같은 시기에 진단되거나 6개월 이내에 진단이 된 경우이며, 원발암 진단 후 6개월 이상일 경우 속발성(metachronous)으로 분류한다<sup>10)</sup>. 본 조사에서는 동시성암의 경우 일차암 진단 후 6개월 이내 새로운 암이 발견된 경우보다 원발암조사에서 같은 시기에 발견된 경우가 대부분을 차지하였다. 중복 암의 수는 2종 복 암이 가장 많고 암의 수가 늘어갈수록 발생빈도는 감소한다. 속발성의 경우 보고자에 따라 2.7년, 3.2년, 6.9년 등으로 다양하나 한 개체에서 다발성 원발성암의 수가 증가될수록 그 발생 기간은 단축된다고 한다. 연령은 단일암 보다 다소 고령층에서 많으며 서로 상관 관계를 찾아 볼 수 없다. 빈도는 점차 증가 추세를 보이고 있으며 이차암 인지 일차 암이 전이된 것인지의 간별의 어려움이 있다.

중복암의 치료는 종양의 종류, 진행정도, 치료에 대한 반응정도와 환자의 상태 등을 고려해야 하며 각각 충분한 완치의 가능성이 있다면 근치적 치료를 할 것이고 만일 제 1암이 근치적 치료에 효과가 없다면 제 2암에 대해서는 보존적 치료가 적용이 될 것이다. 또한 한 가지 종양의 치료가 공존하는 다른 종양에 미치는 효과도 고려해야 할 것이다.

상부위장관 특히 위암 발생후 나타난 다발성 원발성 악성 종양을 조사한 결과 하부 위장관에 호발 하였으며 원발암의 해부학적 위치에 따른 후속암의 발생 가

능성을 항상 염두에 두어야 하겠다.

## 결 롬

지난 10년간 계명 대학교 의과대학 의과학 교실에서 경험한 위암 진단 후 발생한 다발성 원발성 악성 종양 17명의 환자를 대상으로 임상분석을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 평균 연령은 60세였으며 최저 46세부터 최고 76세였다.

2) 남자 11예, 여자 6예로 남녀 비는 2:1이였다.

3) 동시성과 속발성의 비는 1:2이였으며, 속발성의 경우 제 1암과 제 2암의 발생기간은 가장 긴 기간이 6.5년이었고 가장 짧은 기간은 17개월로 평균 37개월이었다. 동시성의 경우는 시간차이 (6개월 이내)를 나타낸 경우보다는 같은 시기에 진단된 경우였으며 6개월의 시간차이로 동시성과 속발성으로 구분한 의의는 없는 걸로 사료된다.

4) 원발암의 병기는 Stage III가 대부분이었으며, 종양의 크기, 악성 분화도, 림프절 전이 유무와 속발성 암의 발생시간 간격과는 무관하였으며 다만 원발암의 해부학적인 위치에 따른 이차 암의 호발 발생부위를 알 수 있는데 상부위장관수술후 하부위장관의 빈도가 높았다.

5) 위암 진단후 대장암의 빈도가 높고, 다른암종에 비해서 초기에 나타났으나 중예가 많지 않아 의의는 없다.

임상에서 다발성 원발성 암종은 일단 암으로 진단 치료받은 환자에서 다시 암의 증상이나 증후가 나타났을 때 먼저 제 1암의 전이나 재발도 고려하여야 하며 원발암의 해부학적 위치에 관련된 중복암의 조합을 항상 염두에 두어 각 부위별에 따른 이차 암의 호발부위를 수술전후에 철저히 검사하면 조기 진단이 가능하리라 기대해 본다. 이상은 한국에서 많은 위암진단후 이차암의 발생은 빈도는 적지만 한번은 염두에 두어야 할것으로 사료되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1) Billroth T: *Die allgemeine chirurgische patho-*

- logie und therapie. 14 Aufl Berlin Germany, G Reimer, 1889, p908
- 2) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumor; Survey of literature and statistical. Am J Cancer **16**: 1358, 1932
- 3) Werthamer S, Jabush M, Schulman J: Multiple primary malignancy. JAMA **175**: 558, 1961
- 4) Kapsinow R: Multiple primary cancer: A classification with report of cases. J La State Med Soc **114**: 194, 1962
- 5) Moertel CG: Multiple primary neoplasm. Cancer **40**: 1786, 1977
- 6) Stalker LK, Phillips RB, Pemberton J: Multiple malignant lesions. Surg Gynecol Obstet **68**: 595, 1939
- 7) Schoenberg BS: Multiple-primary neoplasms in persons at high risk of cancer. In FRAUMENI JF, ed. An approach to cancer etiology and control. Academic Press: 103-119, 1975
- 8) Campbell LV, Wathe AL: Multiple primary malignant neoplasia. Arch Surg **99**: 401, 1969
- 9) Peller S: Metachronous multiple malignancies in 5875 cancer patients. Am J Hyg **34**: 1, 1941
- 10) Cleary JB, Kanazarian KK, Merschimer WL: Multiple primary cancer. Am J Surg **129**: 686, 1975
- 11) Watson TA: Incidence of multiple primary cancer. **6**: 365, 1953
- 12) Berg JW, Schottenfeld D: Multiple primary cancers at Memorial Hospital 1949-1962. Cancer **40**: 1801, 1977
- 13) Wynder EL, Dodo H, Bloch DA, et al: Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts I.A retrospective study. Cancer **24**: 730, 1969
- 14) Cook GB: A comparision of single and multiple primary cancers. Cancer **19**: 959, 1969
- 15) Hajdu SI, Hajdu EO: Multiple primary malignant tumors. J Am Geriatric Soc **16**: 16, 1968
- 16) Devitt JE, Roth-Moyo LA: The significance of multiple adeno- carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg **169**: 364, 1969
- 17) 김승호, 민진식, 황규철: 다발성 원발성 악성 종양. 대한외과학회지 **26**: 314, 1984
- 18) 김선영, 장은숙, 장광주: 소화기에 발생하는 동시성 다발성 원발성암. 계명의대논문집 **5**: 141, 1986
- 19) 김광연, 이영희, 김기복: 다발성 원발성 악성 종양. 대한외과학회지 **35**: 514, 1988
- 20) 심운, 이승도, 서재관: 다발성 원발성 악성 종양. 대한외과학회지 **33**: 36, 1987
- 21) 이수정, 정연웅, 김홍진, 서보양, 권평보: 다발성 원발성 악성 종양. 영남의대학술지 **5**: 221, 1988
- 23) Modan B: Role of diet in cancer etiology. Cancer **40**: 1887, 1977
- 24) Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC: Tabacco and alcohol consumtion in relation to the development of multiple primary cancers. Cancer **40**: 1872, 1977
- 25) Weisburge JH: Environmental cancer. J Occup Med **18**: 245, 1976
- 26) Louse CS: Genetic and environmental interactions. Cancer **40**: 1861, 1977
- 27) Knudson AG, Strong LC, Anderson DE: Heredity and cancer in man. Prog Med Genet **9**: 113, 1973
- 28) Burke M: Multiple primary cancers. Am J Cancer **27**: 316, 1939
- 29) Lee T, Barringer M, Myers RT, Sterchi JM: Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors. Ann Surg **195**: 501, 1982
- 30) Kaibara N, Koga S, Jinnai D: Synchronous and metachronous malignancies of the colon & rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer. Cancer, **54**: 1870, 1984
- 31) John SS: Multiple primary cancer. Cancer **40**: 1806, 1977