

## 거치상 선종에서 발생한 대장의 점액성 선암 2예

부산대학교 의과대학 내과학교실

정효진 · 김태오 · 김광하 · 허 정 · 강대환 · 송근암 · 조 몽

=Abstract=

### Two cases of colonic mucinous adenocarcinoma originating from serrated adenomas

Hyo Jin Jung, M.D., Tae Oh Kim, M.D., Gwang Ha Kim, M.D.,  
Jeong Heo, M.D., Dae Hwan Kang, M.D.,  
Geun Am Song, M.D. and Mong Cho, M.D.

*Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea*

Serrated adenoma has been proposed to be a distinct entity among the colonic neoplasms. Progression to frank carcinoma has been suggested in individual cases, but the prevalence of the carcinomas that originated from serrated adenomas and their clinico-pathological characteristics are not known. The serrated pathway encompasses hyperplastic aberrant crypt foci, hyperplastic polyps, mixed polyps and serrated adenoma, and it is increasingly being associated with genetic alterations, including DNA microsatellite instability and KRAS mutation. The importance of the serrated pathway has been underestimated in terms of its frequency and potential for rapid progression.

We report here on two cases of colonic mucinous adenocarcinoma originating from serrated adenomas. (Korean J Med 71:S929-S933, 2006)

**Key Words** : Serrated adenoma, Colonic adenocarcinoma

### 서 론

거치상 암종 경로는 형태학적, 생물학적으로 전통적인 선종-중양 변화와 구분되는 대장의 악성중양의 발현과정을 설명하는 기전으로 사용되어 왔다<sup>1)</sup>. 거치상 선종의 병변은 흔하지 않고 진단기준을 지속적으로 적용하기에는 종종 어려움이 있으며, 임상적인 중요성도 충분히 알려져 있지 않다<sup>2)</sup>. 1984년, Urabanski 등<sup>3)</sup>이 대장의 증식성 용종에서 톱니모양의 상피구조를 가지면서 동시에 전형적인 선종에 합당한 상피 이행성의 증거를 보이는 2개의 병변을 보고하면서 혼합형 증식성-선종성 용종이라

고 명명하였다. 거치상 용종은 1990년 Longacre와 Fenoglio에 의해 처음으로 명명되었다<sup>4)</sup>.

국내에서는 거치상 선종에 대한 문헌보고 및 연구가 부족한 상태이며, 거치상 선종-암종 경로에 의한 대장암 발생에 대한 많은 인식이 필요하다고 할 수 있다.

저자들은 복통을 주소로 내원하여 시행한 내시경 검사에서 횡행결장과 직장-S상결장 접합부에 각각 큰 종괴가 발견되고 조직검사에서 점액성 선암으로 진단되어, 수술을 시행하고 난 후 거치상 선종에서 발생한 점액성 선암으로 확진된 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

• Received : 2005. 7. 19.

• Accepted : 2005. 11. 25.

• Correspondence to : Geun Am Song, M.D. Department of Internal Medicine, College of Medicine Pusan National University, 1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 620-739, Korea E-mail : jhjin@medigate.net

증 례 1

환 자 : 조○숙, 여자 70세

주 소 : 좌상복부 통증

현병력 : 1개월간 지속된 복통으로 개인의원에서 시행한 대장내시경에서 횡행결장에 종양소견을 보여 본원으로 전원됨.

과거력 : 40년 전 급성충수염으로 수술, 그 외에 특이 사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 120/80 mmHg, 맥박 72 회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.2°C이었다. 신체검진 소견에서 좌상복부의 압통외에 이상소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사에서 백혈구 6,090/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판은 281,000/mm<sup>3</sup>으로 경한 빈혈이 있었다. 생화학검사에서는 총 단백 7.1 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, AST 22 IU/L, ALT 16 IU/L, 총 빌리루빈 0.36 mg/dL, BUN 11.7 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 3.41 mEq/L으로 칼륨이 저하되어 있었다. 종양표지자 검사는 CEA 43.9 ng/mL이었다. 소변검사 및 대변잠혈검사는 정상이었다.

대장내시경 소견 : 비장만곡부-횡행결장 부위에 관강을 거의 막고 있으며, 표면에 궤양을 가진 돌출된 종괴가 관찰되었다(그림 1). 내시경 조직검사서 선암으

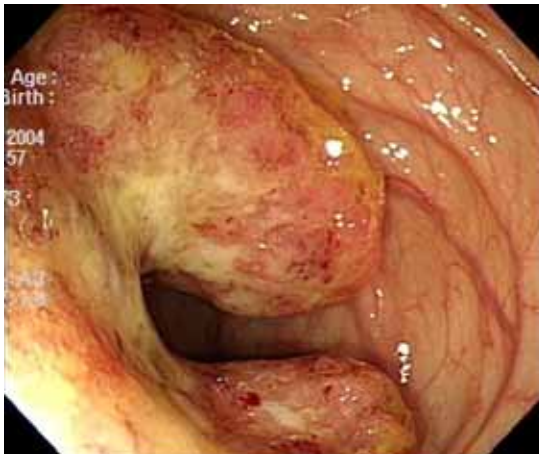


Figure 1. Colonoscopic findings. There is a large fungating mass with ulceration encircling the colonic lumen. The mass has erythematous mucosa changes with bleeding on easy contact.

로 진단되었다.

복부전산화단층촬영 소견 : 비장만곡부에 대장벽의 비후와 관강의 협착소견이 관찰되었고 복강내 복수 소견이 관찰되었다.

조직 병리학적 소견 : 부분 대장절제술(segmental resection)을 시행하였고, 종양의 크기는 5.8×4 cm로 궤양돌출형 양상이었다(그림 2). 조직검사서 거치상 구조를 가지면서 동시에 점액성분의 형태를 보이는 점액성 선암으로 최종 진단되었다(그림 3).

치료 및 경과 : 술후 보조항암화학요법 시행하며 경과관찰 중이다.



Figure 2. Gross findings. It shows a ulcerofungating mass over the resected colon.

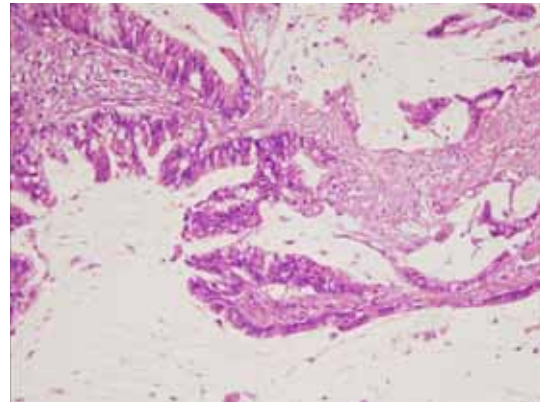


Figure 3. Microscopic findings. There is a mucinous adenocarcinoma with a mucin pool and a serrated pattern of epithelium(H&E ×400).

## 증 례 2

**환 자 :** 이○곤, 남자 56세

**주 소 :** 혈변

**현병력 :** 3개월 전부터 간헐적으로 혈변, 복통으로 개인의원에서 시행한 대장내시경에서 직장-S상결장 접합부에 종양소견을 보여 본원으로 전원됨.

**과거력 :** 11년 전 폐결핵으로 치료받음. 그 외에 특이 사항 없음.

**가족력 :** 특이사항 없음.

**이학적 소견 :** 내원 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃이었다. 신체검진 소견에서 혈변 외에 이상소견은 관찰되지 않았다.

**검사실 소견 :** 말초혈액 검사에서 백혈구 5,810/mm<sup>3</sup>, 혈색소 7.2 g/dL, 혈소판은 237,000/mm<sup>3</sup>으로 빈혈이 있었다. 생화학검사에서는 총 단백 5.8 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, AST 39 IU/L, ALT 20 IU/L, 총 빌리루빈 0.81 mg/dL, BUN 16 mg/dL, 크레아티닌 1.3 mg/dL, 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 4.17 mEq/L으로 총 단백 및 알부민이 저하되어 있었고, 크레아티닌의 경한 상승이 있었다. 종양표지자 검사는 CEA 19.54 ng/mL이었다. 소변검사는 정상이었고, 대변잠혈검사는 양성이었다.

**대장내시경 소견 :** 직장-S상결장 접합부에 관장을 거의 막고 있으며, 표면에 궤양을 가진 돌출된 종괴가 관찰되었다. 내시경 조직검사에서 선암으로 진단되었다.

**복부전산화단층촬영 소견 :** 직장-S상결장 접합부에 대장벽의 비후소견이 관찰되었고, 복강내 복수 소견이

관찰되었다.

**조직 병리학적 소견 :** 전방 절제술(anterior resection)을 시행하였고, 종양의 크기는 11×6.5 cm로 궤양돌출형 양상이었다(그림 4). 조직검사에서 거치상 구조를 가지면서 동시에 점액성분의 형태를 보이는 점액성 선암으로 최종 진단되었다.

**치료 및 경과 :** 술후 보조항암화학요법 시행하며 경과관찰 중이다.

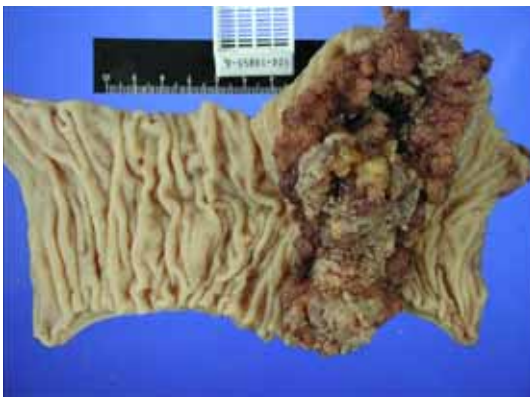
## 고 찰

거치상 선종은 대장암종의 명확한 전암단계로 제안되고 있으나 거치상 선종 유래의 암종의 유병률과 임상병리학적 특징은 잘 알려져 있지 않다<sup>1)</sup>. 거치상 암종 경로는 이형성에서 시작한 증식성 용종-거치상 선종-대장암 발생으로 제시되고 있다<sup>2)</sup>.

Longacre와 Fenoglio는 증식성 용종과 구분되는 거치상 선종의 조직학적 특징을 기술하였는데, 증식성 용종과 유사한 톱니모양의 선증식, 미성숙 배상세포의 존재, 상부 소와 부위의 유사분열, 뚜렷한 핵의 존재 등으로 진단할 수 있다고 하였다<sup>4)</sup>. Bariol 등<sup>5)</sup>은 표층 상피의 이형성, 상부 소와의 증가된 유사분열, 주변부의 정상 상피와 비교하여 소와 또는 표층 상피내의 점액 결핍 등으로 거치상 선종을 정의하였고, 거치상 선종에서는 상부 소와 세포의 아포토시스의 억제가 관찰되며, 결과적으로 세포의 과형성이 이 부위의 특징적인 톱니상 구조를 보이게 한다고 하였다.

거치상 선종의 유병률은 0.6%에서 1.3%까지 보고되었고<sup>4, 6)</sup>, 거치상 선종은 악성변화 가능성을 가지고 있으며, 거치상 선종의 11%에서 고등급의 이형성이 관찰되었다<sup>4)</sup>. Bariol 등<sup>5)</sup>은 대장내시경을 시행한 919명의 대상군 중 140명이 총 255개의 용종을 가지고 있었고, 그 중 거치상 선종은 9개(3.5%)로 전체 919명 중 유병률은 1%로 보고하였다. 국내에서는 거치상 선종은 전체 용종의 3.8%를 차지한다고 보고하였다<sup>7)</sup>. 거치상 선종의 발생은 남성에서 1.6배 많으며<sup>4)</sup>, 거치상 선종의 발생부위는 전통적인 선암보다 S상결장과 직장에서의 발생이 많은 것으로 보고되었다<sup>4, 6)</sup>. 국내의 경우에는, 79%가 0.5 cm 이하의 크기로 대장 전체에 고르게 분포하였으나, S상결장에 30.5%로 가장 많이 분포한다고 하였다<sup>7)</sup>.

거치상 선암의 발생은 여성에서 2배 가량 많으며, 발생부위는 맹장 51.9%, 직장 33.3%로 거의 국한되어 있



**Figure 4.** Gross findings. It shows an ulcerofungating mass over the resected colon.

음을 보고하였다<sup>8)</sup>.

Makinen 등<sup>8)</sup>은 466명의 대장암 중 5.8%가 거치상 선암이며, DNA 부소체 불안정성(microsatellite instability, MSI) 발현이 거치상 선암에서 37.5%로 다른 대장암의 11%보다 더 높은 것으로 보고하였다. 거치상 선종은 MSI 발현 암종에서 더 흔하며, 종종 human mut-L homologue 1 (hMLH1) 단백 결핍을 동반하게 된다<sup>9)</sup>.

MSI 대장암은 MSI-L, MSI-H로 분류할 수 있으며, 대장암의 10%를 차지하는 MSI-L 대장암의 형태학적, 분자학적 병인은 거의 알려져 있지 않으나, 거치상 선종에서 높은 비율로 존재하는 MSI-L 표현형이 MSI-L 대장암의 발생과 연관되어 있을 가능성이 높은 것으로 추정된다<sup>10)</sup>. 반면에 전통적인 선종-암종 경로는 특발성의 MSI-H 대장암과 유전성 비용종성 대장암(HNPCC)의 발생에 관여하는 것으로 생각된다<sup>10)</sup>.

Takeuchi 등<sup>11)</sup>은 Cyclooxygenase-2 (COX-2) 발현이 전통적인 선종에서처럼 거치상 선종에서도 의미있게 높다는 것을 보여줌으로써, COX-2 발현이 증식성 용종에서 거치상 선종으로의 진행에 부가적인 역할을 할 가능성을 제시하였다.

거치상 선암 경로는 전통적인 선종-중양 경로와는 달리, 관련된 유전자에도 차이가 있음을 알 수 있다. 일반적으로 APC, KRAS, p53, DCC 유전자가 대장암의 발현에 관여한다고 제안되나, 거치상 선종에서 APC 유전자 변이가 의미있게 낮아서 거치상 선종-암종 경로에는 거의 역할을 하지 않는다고 알려졌다<sup>12)</sup>. 거치상 선암은 전통적인 선종-중양 경로와 달리 p53 유전자 변이가 흔한 것으로 보고되었다<sup>13)</sup>.

Chan 등<sup>14)</sup>은 증식성 용종에서 거치상 선종으로의 진행은 100%에서 B-type RAF (BRAF) 유전자 변이와 관련되어 있으며, KRAS 유전자 변이는 드문 것으로 보고하였다.

본 증례는 내시경 검사에서 선암으로 진단되어, 수술 후 조직검사에서 거치상 선종의 특징을 가지는 점액성 선암으로 확진된 경우로 진단시 전이되어 진행된 병기였으며, 향후 거치상 선종경로에 대한 관심이 필요할 것으로 생각된다.

### 요 약

거치상 선종경로에 의한 대장암종의 발현은 전통적인 선종-암종 경로와 여러가지 면에서 다른 특징을 가지며, 아직 많은 연구가 필요하다.

저자들은 거치상 선종의 특징을 가진 대장의 점액성 선암 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어 :** 거치상 선종, 대장 선암

### REFERENCES

- 1) Jass JR, Biden KG, Cummings MC, Simms LA, Walsh M, Schoch E, Meltzer SJ, Wright C, Searle J, Young J, Leggett BA. *Characterisation of a subtype of colorectal cancer combining features of the suppressor and mild mutator pathways. J Clin Pathol 52:455-460, 1999*
- 2) Jass JR. *Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? J Pathol 193:283-285, 2001*
- 3) Urbanski SJ, Kossakowska AE, Marcon N, Bruce WR. *Mixed hyperplastic adenomatous polyps-an underdiagnosed entity: report of a case of adenocarcinoma arising within a mixed hyperplastic adenomatous polyp. Am J Surg Pathol 8:551-556, 1984*
- 4) Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. *Mixed hyperplastic polyp/serrated adenoma: a distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol 14:524-537, 1990*
- 5) Bariol C, Hawkins NJ, Turner JJ, Meagher AP, Williams DB, Ward RL. *Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. Mod Pathol 16:417-423, 2003*
- 6) Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M, Manabe T, Iida M. *Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma. J Clin Pathol 52:513-516, 1999*
- 7) 김상균, 이문성, 김진오, 천갑진, 정인섭, 천영국, 조주영, 이준성, 진소영, 심찬섭. 거치상 선종의 조직학적 및 대장내시경적 특징과 p53 단백질의 과발현. *대한소화기학회지 39:350-355, 2002*
- 8) Makinen MJ, George SM, Jernvall P, Makela J, Vihko P, Kattunen TJ. *Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma: prevalence, histological features, and prognosis. J Pathol 193:286-294, 2001*
- 9) Hawkins NJ, Ward RL. *Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. J Natl Cancer Inst 93:1307-1313, 2001*
- 10) Iino H, Jass JR, Simms LA, Young J, Leggett B, Ajioka Y, Watanabe H. *DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? J Clin Pathol 52:5-9, 1999*

- 11) Takeuchi M, Kobayashi M, Ajioka Y, Honma T, Azumaya M, Narisawa R, Hayashi S, Asakura H. *Comparison of cyclo-oxygenase 2 expression in colorectal serrated adenomas to expression in tubular adenomas and hyperplastic polyps. Int J Colorectal Dis 17:144-149, 2002*
- 12) Dehari R. *Infrequent APC mutations in serrated adenoma. Tohoku J Exp Med 193:181-186, 2001*
- 13) Hiyama T, Yokozaki H, Shimamoto F, Haruma K, Yasui W, Kajiyama, Tahara E. *Frequent p53 gene mutations in serrated adenomas of the colorectum. J Pathol 186:131-139, 1998*
- 14) Chan TL, Zhao W, Leung SY, Yuen ST. *BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. Cancer Res 63:4878-4881, 2003*