

REVIEW ARTICLE

## 부위별 대장암; 어떻게 다른가?

김현수

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

### Site-specific Colorectal Cancer; How Is It Different?

Hyun-Soo Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

One of the most critical characteristics of colorectal cancer (CRC) is the difference between proximal (right-sided colon cancer, RCC) and distal (left-sided colon cancer, LCC) disease. The recent CRC studies showed the unique characteristics of RCC; RCCs were more prevalent in women than men and old patients, and the age difference between RCC and LCC was more apparent in women. Moreover, relatively poor protection against RCC by colonoscopy is a clearly hot issue for alarm. Thus, the left and right colon have been considered as dichotomous or even different organs in the view of molecular, histopathological, epidemiologic and clinical bases for over three decades. However, the evolutionary data suggesting linearity from the rectum to ascending colon beyond the simple right-left dichotomization in the views of cancer molecular features and site-specific clinicopathological differences, support the need for a paradigm shift to the colorectal continuum model rather than the traditional two-colon concept. This new multi-segmental or colorectal continuum hypothesis would provide both the better understanding of the complex etiology of colorectal carcinogenesis and the tailored preventive and therapeutic strategies for CRC including individualized CRC screening programs. (*Korean J Gastroenterol* 2013;61:63-70)

**Key Words:** Colorectal neoplasms; Site; Molecular; Carcinogenesis; Diagnosis

## 서론

대장암은 암의 진행과정에서 분자 및 병리학적 기전과 더불어 환경과 유전적 소인이 널리 잘 알려져 있는데, 암세포와 숙주의 주변조직 미세환경 간에 복잡한 상호작용이 관여하여 다양한 분자적 암화경로들의 이상을 일으키면서 야기되는 이질적인 질환, 즉 분자유전적으로 다양한 질환의 조합으로 이해되고 있다.<sup>1</sup> 또한 조기 진단을 위한 방법이 잘 확립되어 있을 뿐만 아니라 진행 단계별로 예방, 조기 진단, 그리고 완치 목적의 치료로 통제가 잘 되는 암이다. 하지만 역설적으로 대장암은 세계적으로 가장 흔한 암 중 하나이며 우리나라를 포함해 일본에서 빠르게 증가하고 있다.<sup>2</sup> 대장암은 원인, 분자 및 해부학적 특성과 연관된 자연경과와 더불어 선별검사 방법

에 따라 대장암 진단 민감도가 다를 수 있는데 이와 관련되는 가장 중요한 특성의 하나가 근위부 또는 우측 대장암(이하 우측암; right-sided colon cancer)과 원위부 또는 좌측 대장암(이하 좌측암; left-sided colon cancer) 사이의 차이라 할 수 있다. 이러한 우측암과 좌측암의 발생부위별 차이의 가능성에 대해서는 이미 1980년대 초반에 제시되었으며<sup>3</sup> 주요 근거들은 성별에 따른 발생률 격차,<sup>2</sup> 성호르몬의 역할에 있어서의 발병원 차이,<sup>4</sup> 그리고 위장관 부위별 생리의 차이<sup>5</sup>를 들 수 있다. 또한 일부 대장암은 분자병리학 및 조직학적 표현형이 매우 다른 양상을 보이는데 이러한 양상의 차이는 대장암의 발생부위와 연관이 깊다.<sup>6</sup>

정상 대장의 해부학적 부위별로 발생학과 생리학적 차이를 보이고 대장암의 부위별 발생빈도가 뚜렷하게 다른 점은 오래

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김현수, 220-701, 원주시 일산로 20, 연세대학교 원주의과대학 내과학교실

Correspondence to: Hyun-Soo Kim, Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilisan-ro, Wonju 220-701, Korea. Tel: +82-33-741-1229, Fax: +82-33-741-1228, E-mail: hyskim@yonsei.ac.kr

Financial support: This study was supported by a grant from the National R&D Program for Cancer Control, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (1220230). Conflict of interest: None.

전부터 알려져 왔다.<sup>7</sup> 이미 1980년대에 역학 및 분자수준에서 발생부위별 대장암은 원인이나 발생 단계별로 생물학적으로 구분이 되었다. 이러한 관찰연구를 토대로 우측암과 좌측암은 원인 측면에서 서로 다르다는 사실이 알려졌다. 이후 대장 이분화 개념(the two-colon concept)이 제기되어 임상, 중재, 또는 역학연구들<sup>8-11</sup>을 통해 증명되었고 새로운 후속 분자 연구들<sup>12-15</sup>로 좌우 대장 간의 차이가 뒷받침되어 대장 이분화 개념이 확립되게 된다. 하지만 현재 널리 쓰이는 비만곡부가 좌우 대장암을 나누는 적합한 기준인가에 대한 근거는 불명확하다. 특히 최근 연구에서 종양세포의 주요 분자적 특성이 비만곡부를 기준으로 이분화되기 보다는 대장의 장축 길이에 따라 점진적인 변화를 보여<sup>16</sup> 30여년 간의 대장 이분화 개념이 퇴색될 가능성을 시사하고 있다. 이러한 점에서 이번 논문에서는 기초와 임상측면에서 우측암과 좌측암에 대한 분자수준에서의 병인을 정리하고 새로이 대두되고 있는 대장 연속체 모델에 대한 연구결과와 더불어 임상적인 의미를 알아보고자 한다.

## 좌우 대장 이분화의 개념

### 1. 대장 이분화 개념의 역사적 유래

우측과 좌측 대장은 기관의 발생, 형태, 생화학 그리고 물리학적 측면에서 서로 다르다는 점에는 이견이 없다. 또한 우측암과 좌측암의 육안적인 차이도 잘 알려져 있다. 1980년대 초반에 이미 부위별 대장암 발생률에 있어 나이별, 성별로 차이를 보인다는 역학연구들과 더불어 동시에 좌측암 대비 우측암의 발생비율이 높아짐이 주목을 받게 된다.<sup>7,17,18</sup> 이러한 근거를 토대로 우측암과 좌측암은 서로 다른 질환으로 평가되기 시작했고, 이러한 가설은 염색체 전장분석에서 다양한 유전적 이상의 빈도가 좌측암에서 높다는<sup>19</sup> 세포유전학적 사실과 이후 발표된 분자 수준에서 유전적,<sup>20</sup> 또는 암화경로별 좌우 대장암이 다르다는 보고들을 통해 입증되어 대장 이분 개념은 정설로 받아들여지고 있다.

### 2. 대장 이분화 개념과 대장내시경 선별검사의 부위별 대장암 억제효과

수 년 전 발표된 대장내시경 선별검사가 우측 대장암에 예방효과가 없다는 연구결과<sup>21</sup> 대장내시경검사에 대한 믿음이 꺾였던 임상 의사에게는 다소 충격적인 결과로 비춰진다. 비록 캐나다의 환자-대조군 연구에서 연구대상이 순수한 무증상군이 아니었고 이들이 처음 대장내시경 결과에서 우측암의 유병률이 높았던 인구집단일 가능성이 있다는 점에서, 연구결과를 액면 그대로 수용하기 어려울 수도 있다. 또한 캐나다가 미국에 비해 중간암의 비율이 높고 대장내시경 시행의사

의 상당수가 대장내시경 수련 및 수행 정도가 낮은 점도 원인으로 지목될 수 있다. 하지만 자명한 사실은 대장내시경검사의 암 예방효과가 우측 대장에서 좌측에 비해 현저히 떨어진다는 사실이다.

대장내시경 후 발생하는 중간암은 처음 대장내시경으로 진단된 일반 대장암에 비해 우측에 호발하며 미소위성체 불안정형이 많고 CpG Island Methylator Phenotype (CIMP)-high인 경우가 많다.<sup>22</sup> 이러한 중간암의 분자생물학적 특성은 대장내시경 후에도 우측암 발생률 억제효과가 낮다는 최근의 관찰 연구들과 더불어 우측암은 대장내시경을 통한 예방이 불가능한 생물학적 부류일 수도 있다는 가능성을 시사한다. 또 다른 가능성으로는 대부분의 좌측암이 상당한 암 전구병변 기간을 거쳐 발생하므로 이 시기에 대장내시경으로 발견하여 제거할 수 있는 반면에 우측암의 전구병변은 편평하거나 작아 좌측 전구병변에 비해 발견이 어려울 수 있다는 것이다. 특히 대장내시경의 큰 결점은 심한 시술자 의존성을 보인다는 점이다. 따라서 시술자 변수를 포함해 최상의 질지표를 가진 대장내시경검사의 대장암 예방효과는 아직 기대할 수 있는 여지가 많다. 이러한 측면에서 대장내시경 의사로서 시술자 의존성을 개선시킬 최선의 방법을 찾아야 하는데 대장암의 선별검사 전략에 효과적인 대장내시경은 매우 중요한 부분이기 때문이다. 또한 현재 밝혀지지 않은 중간암 관련 진실을 규명하기 위해서는 우선 첫 단계로서 대장내시경 시술자에 따른 우측암의 예방효과가 서로 다른가를 알아볼 필요가 있다. 즉 만약에 대장내시경의 효율성을 높이는 방법이 확립되어 보급된다면 어느 정도까지는 대장내시경을 통한 우측암 예방효과를 거둘 수 있을 것이다. 이러한 측면에서 톱니모양 샘종(sessile serrated adenomas, SSAs)으로 불리는 톱니모양 형태의 병변은 우측 대장에 흔하고 내시경에서 상대적으로 눈에 잘 띄지 않는 편평하거나 함몰형태로 나타나는 고유의 아군으로 집중적인 조명을 받고 있다. 흥미롭게도 이들 SSAs 병변의 발견율은 대장내시경 시행의사에 따라 샘종 발견율보다 더 심한 변이를 보인다.<sup>23</sup> 따라서 대장내시경의 시술자 의존성을 극복한다면 우측암 예방효과는 최소한 부분적으로라도 개선될 가능할 가능성이 높다.

앞서 20년 간의 대장내시경 선별검사의 대장암 예방효과 연구결과를 살펴보면 우측암과 좌측암 간에는 다양한 측면에서 차이를 보인다. 특히 임상 의사들이 믿어온 대장내시경의 대장암 예방효과가 우측암에서는 허구일 수도 있다는 일련의 연구결과들이 발표되었다.<sup>21,24</sup> 또한 최근 무작위 비교연구를 통하여 좌측암의 예방효과가 확실하게 입증된 구불결장경검사 결과들이 나오면서 일부에서는 대장암 선별검사로서 고비용, 고위험이며 우측암 억제효과가 불분명한 대장내시경보다 구불결장경검사로의 선회를 주장하기도 한다.<sup>24</sup> 또한 과거의

guaiac-based 대변잠혈검사에 비해 대변면역화학검사(fecal immunochemical testing, FIT)가 실행성에 있어 상당한 개선을 보여 FIT 선별검사 프로그램이 전반적인 대장암 억제 효과와 비용-효과 측면에서 대장내시경과 경쟁할 가능성이 높아지고 있다. 따라서 우측암에서 대장내시경의 이득과 한계점을 보다 명확히 알아보는 것이 매우 중요한 과제가 되었다. 실제 대장내시경검사의 대장암 발생 및 사망률에 대한 억제효과를 증명하기 위한 연구들이 진행되고 있으나 이러한 결과는 최소 2021년 이후에나 나올 예정이다(http://www.clinicaltrials.gov/identifiers NCT00906997, NCT00883792).

### 3. 대장 이분화 개념에 따른 대장암의 유전학 및 후성학적 지형 변화

임상 및 병리학적 특성과 더불어 유전체 전장(genome-scale)의 세포 유전체와 후성유전체 분석을 통해 종양의 발생, 진행과 관련된 주요 예측이 가능하게 된다.<sup>25</sup> 대장암의 유전체 불안정성의 주된 양상인 염색체 불안정성(chromosomal instability)은 광범위하게 분포하는 염색체 수적 이상, 염색체의 증폭 또는 이형접합체 소실(loss of heterozygosity) 등이 특징이며<sup>26</sup> 대장암화의 60-70%에 관여하는데 주로 좌측암에서 많이 관찰된다.<sup>27,28</sup> 반면에 미소위성체 불안정성(microsatellite instability, MSI)은 미소위성체 반복 염기서열부위에 나타나는 체세포 변화를 특징으로 하며 대장암에서 관찰되는 다른 형태의 유전체 불안정성을 의미한다. 염색체 불안정성 대장암과 달리 우측 대장에 호발하며 MSI-high 대장암은 전체 대장암의 15% 내외를 차지한다. 대개는 프로모터 과메틸화(hypermethylation)에 따른 암억제 유전자 발현억제와 *MLH1*을 포함하는 DNA불일치 복구(mismatch repair) 유전자의 후성유전학적 발현억제가 원인이 된다. *MLH1* 프로모터 과메틸화가 가장 흔히 나타나 CIMP-high 대장암의 원인이 되며 이는 대표적인 후성유전체 불안정형(epigenetic instability) 대장암이 된다.<sup>29-32</sup> *BRAF* 돌연변이 또한 우측 대장암에 보다 흔하게 동반되는데<sup>33,34</sup> 이들은 CIMP-high 대장암과 강한 상관성을 보인다.<sup>35-37</sup> CIMP-high 대장암과 MSI-high 대장암은 독립적으로 우측암과 연관되지만 CIMP-high 대장암만이 *BRAF* 돌연변이와 상관성을 보인다.

최근 미국 내 19개 팀으로 구성된 암유전체 아틀라스 네트워크(Cancer Genome Atlas Network)에서는 276개 대장암과 주변 정상 생체조직(biospecimen) 조직을 이용하여 유전자 발현에 관여할 수 있는 다양한 수준, 즉 exome sequence, DNA copy number, promoter methylation, mRNA, 그리고 microRNA 수준에서 유전체 전장 분석을 통해 흥미로운 결과를 발표하였다.<sup>38</sup> 전체적으로 대장암의 16%는 과돌연변이(hypermuted)형으로 이들 과돌연변이 대장암의 3/4 (전체

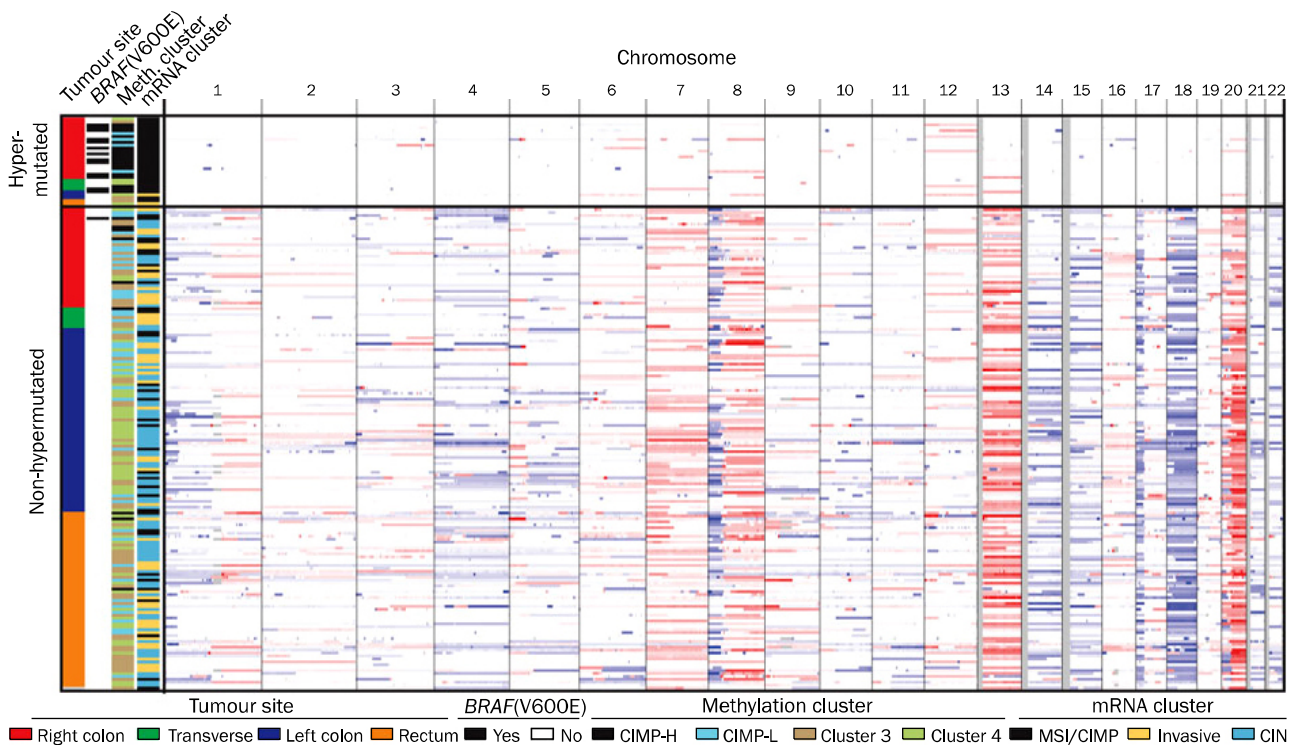
대장암의 12%)은 예상대로 MSI-high 대장암으로 이들은 유전자 프로모터의 과메틸화나 *MLH1* 유전자 발현억제를 보였다. 나머지 1/4 (전체 대장암의 4%)은 체세포 DNA 불일치-복구 유전자와 polymerase e (POLE)의 돌연변이가 특징이었다. 과돌연변이형 대장암을 제외한 나머지 84%의 대장암에서는 상당히 유사한 형태의 유전자 변이가 나타났다. 즉 24개의 흔한 유전자 변이가 밝혀졌는데, 여기에는 이미 대장암에서 돌연변이 유전자로 잘 알려진 *APC*, *TP53*, *SMAD4*, *PIK3CA*, 그리고 *KRAS* 변이 외에도 *ARID1A*, *SOX9*, *FAM123B* 등의 새로운 유전자 변이가 밝혀졌다. 이들 비과돌연변이 대장 또는 직장암(non-hypermuted adenocarcinomas of colon or rectum)은 유전체 수준에서 발생부위를 예측할 만한 특성을 보이지는 않았다. 하지만 우측암, 특히 상행결장암은 다른 부위에서 발생한 대장암에 비해 DNA 메틸화가 많고 높은 돌연변이 비율을 보여 분자 수준에서 부위특이적인 양상의 변화를 나타내었다(Fig. 1).<sup>38</sup>

### 4. 대장 이분화에 따른 대장암의 역학적 구분

미국에서는 1970년대 말과 1980년대 초에 좌측암에서 우측암으로의 뚜렷한 발생률 변화 이동이 나타났고<sup>16</sup> 이후 세계적으로도 이러한 발생률 경향의 변화가 보고되면서<sup>39,40</sup> 대장 이분화 개념이 설득력을 얻게 된다. 특히 나이와 성별 특이적으로 나타나는 부위별 대장암의 발생변화, 즉 고령이고 여성일수록 우측암이 호발하는 역학적 특성은 지속적으로 유지되었다. 한 예로 Iowa Women's Health 전향연구 결과에서 흡연과 우측암 사이의 관련성이 뚜렷하였는데 분자적 분석을 추가한 결과 MSI-high, CIMP-high 그리고 *BRAF*-돌연변이 대장암과의 연관성을 알 수 있었다.<sup>41</sup> 붉은 고기나 가공육 섭취와 관련된 대장암의 위험은 주로 좌측암에서 강하게 나타난 반면<sup>42</sup> 아스피린의 대장암 예방효과는 주로 우측암에서 나타난다는<sup>43</sup> 사실도 좌우 대장암이 다르다는 대장 이분화 개념을 뒷받침하는 근거가 된다.

### 5. 대장 이분화 개념에 따른 대장암 임상 경과와 차이

좌측암과 우측암이 임상 및 조직학적 특성, 수술 전후 경과, 그리고 생존율에 있어 어느 정도 차이를 보이는지를 알기 위해 17,641명의 환자를 대상으로 3년간 등록을 거쳐 최소 2년 이상 추적한 연구결과가 발표되었다.<sup>8</sup> 결과는 크게 세 가지로 요약되는데, 첫째, 우측암은 남성보다 여성 비율이 높았고 둘째, 일반적으로 우측암 환자가 좌측암에 비해 고령이었으며 마지막으로 여성 환자에서 우측암과 좌측암 간 나이차가 보다 뚜렷하였다. 주된 임상 증상에 있어 우측암 환자는 좌측암에 비해 모호한 증상으로 발현하는 경우가 흔하였으며 동반 질환의 유병률도 우측암에서 흔하였다. 병리학적으로 우측암



**Fig. 1.** Integrative analysis of genomic changes according to the site of colon in 195 CRCs. Hypermutated cancers have near-diploid genomes and are highly enriched for hypermethylation, CIMP phenotype and *BRAF* (V600E) mutations. Non-hypermutated tumours originating from different sites are virtually indistinguishable from each other on the basis of their copy-number alteration patterns, DNA methylation or gene-expression patterns (citing Fig. 2 in the article of the Cancer Genome Atlas Network [Nature 2012;487:330-337]<sup>38</sup> with the original author's permission). CIMP, CpG island methylator phenotype; H, high; L, low; MSI, microsatellite instability; CIN, chromosomal instability.

은 좌측암보다 진행된 경우가 많았으며 미분화암의 비율이 높았다. 전체 생존율에 있어 좌측암이 우측암에 비해 높았지만 우측암의 병기가 보다 진행되었음에도 무병생존기간은 암부위별로 차이는 없었고 병기를 보정하면 이러한 효과는 상당히 감소하였다. 미국의 Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Medicare 자료에서도 53,801명의 대장암을 분석결과 5년 생존에 있어 좌우 대장암 간에 차이는 없었다.<sup>11</sup> 흥미로운 사실은 대장암 2기의 경우 위의 두 연구결과 모두에서 우측암의 생존율이 높았다. 따라서 이러한 결과들은 우측암과 좌측암 간에 일부에서 병리학적 특성과 생존율 차이는 있지만 인구학적이고 임상적 측면에서의 의미는 부족하고 생존 자료 역시 암 발생부위 자체의 차이라기 보다는 부위별로 수술적 절제여부나 나이 성별차에 의한 것으로 해석될 수도 있다. 특히 고령과 연관된 심혈관 질환 등의 동반질환이 고령군의 우측암에서 생존율 차이를 설명하는 이유라면 임상 또는 예후 측면에서 큰 의미를 두기는 어렵다.

하지만 이러한 나이차에도 불구하고 우측암과 좌측암 간에 당뇨, 비만, 음주, 흡연 등의 네 가지 대장암과 연관될 수 있는 요소들의 차이는 없었는데<sup>2</sup> 이는 각 위험 요소별로 특이적으로 좌우 대장암의 위험도나 분자수준에서 세분화된 암의 특성

들과 다소 복잡한 개별상관성을 보였다. 예를 들면 흡연의 경우 우측암이 대부분인 MSI-high 대장암 발생을 높이고,<sup>44,45</sup> 과음은 좌측암 발생 위험을 높이는 것을 예로 들 수 있다. 아쉽게도 수술 후 항암치료 효과에 대한 대장암의 부위별 예후 차이에 대한 자료가 거의 없어 대장암 이분화 개념의 대장암 치료 관련 임상적용에 있어서는 향후 좌우 대장암의 발생부위를 염두에 둔 대규모의 전향연구 분석이 필요한 상황이다.<sup>10</sup>

## 대장 연속체 가설

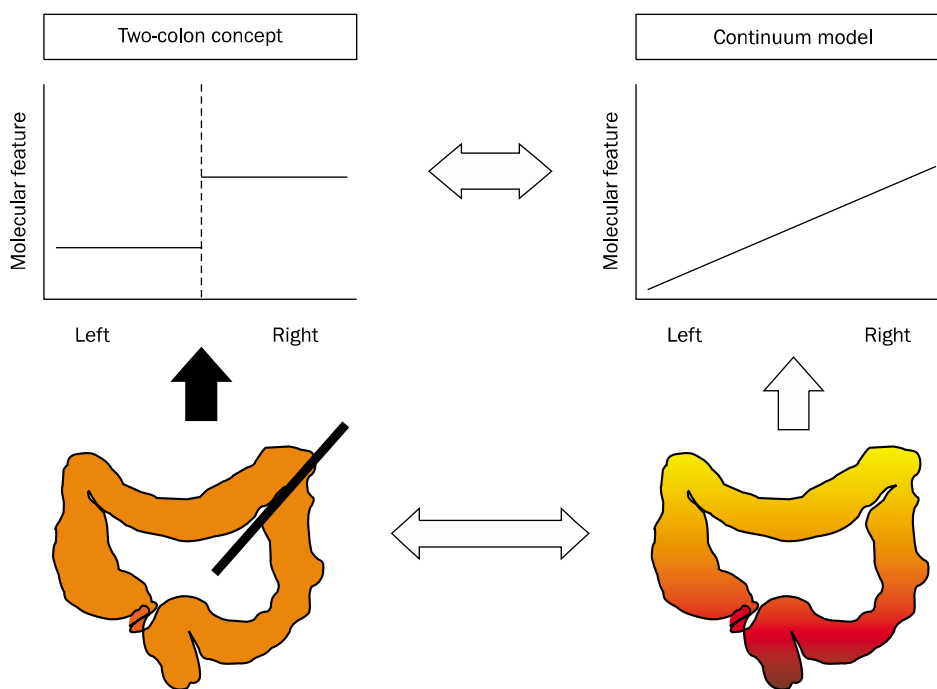
지금까지의 대장암의 위치에 따른 뚜렷한 역학적, 분자생물학적, 그리고 임상병리학적 상관성에도 불구하고 해부학적으로 중간에 해당하는 비만곡부가 좌우 대장암의 명확한 분리선에 해당한다고 믿기는 어렵다. 즉 비만곡부가 진정한 대장 이분화의 구분점에 해당하는지 또는 대장의 종축 길이에 따라 좌우 대장의 끝으로부터 점진적으로 변하는 연속선의 개념에서 일종의 인위적 표지자로 설정된 것인지에 대해서는 근거는 불명확하지만 상식적으로 후자가 보다 합리적일 것이라고 생각해 볼 수 있다. 최근 정상 대장조직의 전사체를 이용한 마이크로어레이 분석결과 유전자 발현양상은 두 개 전사체군으로

양분되었는데, 주된 전사체군에서는 고전적인 이분형 모델 양상을 보였고 나머지 전사체군에서는 유전자 발현정도가 대장의 종축을 따라 점진적으로 변하는 것으로 나타났다.<sup>46</sup> *ESR1*, *HIC1*, 그리고 *APBA2*와 같은 일부 유전자의 메틸화 마커의 경우, 후자 전사체군처럼 정상 대장을 따라 점진적인 메틸화 정도의 변화가 관찰되어 대장 이분화 개념보다는 대장 연속체 가설을 뒷받침하였다.<sup>47</sup>

최근 대장암화 과정에서 장관과 장관미생물, 선천 면역체계, 식이와 같은 숙주인자들 사이의 상호작용의 결과, 특이적인 분자 기전을 통해 대장암이 발생하는지에 대해 많은 관심이 집중되고 있다.<sup>48-51</sup> 장관 내 미생물 집단 자체와 이들 대사물을 포함하는 성분들은 분자적 변화를 촉진시키거나 종양 미세환경에 영향을 주어 종양의 진행을 촉진시킨다. 장관 내 생태계의 미생물과 생화학 성분들, 그리고 점막-내강 접점에서 발생하는 상호작용들은 대장의 종축을 따라 점진적인 변이를 보일 가능성이 높다.<sup>52,53</sup> 실제로 이러한 현상을 설명할 수 있는 대장 연속체 가설은 유전자 발현에 있어서도 뚜렷한 점진적 연속성을 보인다는 결과로 뒷받침되고 있다.<sup>46</sup> 최근의 한 연구에서는 장관 내 생태지형과 숙주-미생물 상호작용이 영향을 줄 것이란 가정 하에 대장암 관련 주요 분자적 특성의 빈도가 대장의 해부학적 부위별로 점진적인 변화를 보이는지를 조사하였다.<sup>16</sup> 미국 내 두 개의 전향적 코호트 연구에 포함된 1,400명의 대장암 분석 자료에서 CIMP, MSI, *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA* 돌연변이와 유전체 전반의 메틸화 지표인 LINE-1 메틸화를 대장암 발생부위별(맹장, 상행결장, 간만곡

부, 횡행결장, 비만곡부, 하행결장, 구불결장, 직장)로 평가해 분석한 결과, CIMP-high, MSI-high, 그리고 *BRAF* 돌연변이 대장암의 빈도는 직장에서 상행결장으로 부위가 올라갈수록 통계학적으로 선형성의 증가양상을 보였다. 흥미롭게도 맹장암은 높은 빈도의 *KRAS* 돌연변이를 동반하여 고유한 분자적 특성을 나타내었다. 이러한 결과는 대장암에서 분자 및 병리학적 변화가 좌우 대장의 급격한 이분적인 변화라기보다는 부위별로 점진적으로 발생한다는 대장 연속체 가설을 뒷받침해 준다(Fig. 2). 하지만 이렇듯 대장 이분화 개념보다 더 설득력 있어 보이는 대장 연속체 가설로 패러다임이 변화되기 위해서는 이분화 또는 삼분화(직장, 좌측 대장, 우측 대장) 모델로부터 보다 구체적인 부위별 다분절 대장암화 과정(multisegmental carcinogenesis)을 설명할 수 있는 연구들이 필요하다. 또한 대장 연속체 가설이 실제 임상에 적용되기 위해서는 임상사의 정확한 병변 위치 기술에 대한 필요성의 이해와 더불어 대장의 길이나 운동성에 대한 개인차 등이 고려되어야 한다. 이를 통하여 향후 대장 이분화 개념에서 출발한 대장암화의 발생부위별 차이 설명 모델은 다부위 모델의 적합성 평가 과정을 거쳐 대장 연속체 가설의 정립이 가능할 수 있을 것이다.

우측암과 좌측암으로 구분해서 비교한 이전 연구들은 다양한 분자적 특성이 이분적으로 나뉘어 대장 이분화 개념을 뒷받침하는 근거가 되었다. 하지만 최근 연구에서 대장암의 발생부위가 직장에서 상행결장으로 올라가면서 CIMP-high, MSI-high, 그리고 *BRAF* 돌연변이의 분자적 특성 빈도가 선



**Fig. 2.** Schematic illustration of the differences between the two-colon concept and the continuum model. The molecular characteristics including a high degree of CpG island methylator phenotype (CIMP-high), a high degree of microsatellite instability (MSI-high) and *BRAF* mutation increase linearly from the rectum to the ascending colon according to the new continuum model. Data from numerous previous two-colon studies appear to support the two-colon concept (left, top), even when it is likely that a continuum exists for the measured marker along the proximal-distal axis of the colon (left, bottom). The design of two-colon studies does not permit adequate evaluation of the linearity of marker frequency by colon subsite (modified from Fig. 1 in the article of Yamauchi et al. [Gut 2012; 61:847-854]<sup>16</sup> with the original author's permission).

형으로 높아진다는 사실은 대장 이분화 개념보다는 대장 연속체 모델이 적합함을 시사한다. 대장 연속체 암화 가설을 지지하는 다른 연구결과로서 독일의 대장암 연구에서 39,568명을 분석한 자료에 의하면 암 조직형 같은 임상병리학적 특성도 해부학적 부위별로 선형 상관성을 보여준 반면 부위별 대장암의 병기, 림프관 침습 등은 좌우 대장암별 이분화 모델과는 동떨어진 결과를 나타내었다.<sup>54</sup> 또한 직장에서 상행결장까지 연속적으로 분자생물학적 특성이 선형 상관을 보이고 맹장암은 독립적인 분자적 특성을 나타내어 대장 연속체 모델이 대장 이분화 개념에 가려졌을 가능성이 크다.

최근 대장암 치료와 더불어 예방에 있어 개별화된 맞춤형 대가 도래하고 있다.<sup>55</sup> 다양한 항암약물과 암 예방약물 개발이 증가하면서 암별로 표현형의 자세한 구분이나 아형 분류가 독성을 최소화하고 질병을 적절히 통제하는 데 핵심적인 요소가 되고 있다. 부위별 생존율 차이가 존재하는 대장암 2기의 경우 항암치료의 역할에 대해서는 논란이 있다. 따라서 항암약물치료가 유익한 아군을 구분할 필요가 있다. 하지만 좌측암과 우측암 구분이상으로 종양의 다분절 분류에 따른 분자적 특성들과의 상호작용이나 종양 부위별 대장암의 임상 경과에 대한 연구는 거의 없다.<sup>56</sup> 특히 대장암 선별검사 측면에서 대장내시경은 좌측암에 비해 우측암에서 발생률 억제효과가 미미함이 알려지게 되었다. 우측 암전구병소 발견에 대한 대장내시경의 민감도를 높이는 데에 분자생물학적 전략을 이용하기 위해서는 부위특이적인 대장암 표시자의 변이에 대한 광범위한 연구를 통한 적정 표지자 동정과 검증과정이 필요하다. 따라서 향후 연구에 있어 대장 이분화 개념보다 대장 연속체, 또는 다분절 모델을 염두에 둔 연구 디자인을 한다면 대장암의 부위별 분자적 특성, 역학, 그리고 임상 경과에 보다 유용한 자료를 제공하게 될 것이다. 더불어 이러한 가설이 도입되어 검증된다면 장관 미생물과 숙주 간 상호작용이 질환에 대한 감수성과 암 진행에 미치는 영향을 보다 잘 이해할 수 있고 부위별 장관의 생체지형 변이를 파악하는 데도 긴요할 것이다. 우선 다분절 대장 개념을 이용한 연구 디자인은 임상, 역학 그리고 병리 연구에 있어 종양 병변의 자세한 대장부위별 자료수집이 요구된다. 불가피하게도 이러한 연구를 위해서는 적절하고 의미있는 다분절 부위별 통계학적 검정력에 도달하기 위해 많은 생검체가 필요하게 되므로 다기관 또는 다지역 코호트를 이용한 기관 및 국제 협력과 이를 위한 국가 차원의 지원이 요구된다.

## 결 론

최근 일련의 연구결과를 통해 대장내시경 선별검사가 우측 암에 예방효과가 미미하다는 점은 임상 내시경의사들에게 많

은 숙제를 주고 있다. 진정으로 우측암은 대장내시경을 통한 예방이 불가능한 생물학적 부류일 수도 있고 다른 가능성으로는 좌측암이 전통적인 샘종-암화 과정의 상당한 기간을 거쳐 발생하여 내시경 절제술의 수월한 목표가 되는 반면 우측암 전구병변은 편평하거나 작아 좌측에 비해 발견과 제거가 어려울 수 있다. 물론 양자의 가능성이 모두 존재한다. 여기에 시술자 의존성(샘종과 톱니모양 샘종 발견율의 격차)을 보이는 대장내시경의 특성을 이해한다면 추후 시술자변수와 질지표의 개선을 통해 대장내시경검사의 우측암 예방효과 개선을 기대해 볼 수 있다. 이러한 의미에서 최근 기술적인 보조를 추가한 대장내시경검사가 고령의 여성에서 기존에 비해 상당히 높은 우측 대장의 샘종과 톱니모양 폴립 발견율을 높인다는 사실은 매우 고무적인 결과라 할 수 있다.<sup>57</sup> 이러한 새로운 방법이 대장내시경의 시술자 의존성을 극복하고 적절한 대상군에서 보급된다면 일정 수준까지는 대장내시경의 우측암 예방효과를 개선시킬 수 있을 것이다. 하지만 이와 대장암화의 부위별 차이를 이해하기 위해서는 지난 30여 년 간의 대장 이분화 개념에서 벗어날 필요가 있다. 즉, 최근 일부 대장암의 분자적 특성의 빈도에 있어 연속성을 보이는 자료가 축적됨으로써 이들 대장 이분화 개념으로 설명이 어려운 대장암의 부위-특이적인 임상병리적 차이가 밝혀지면서 패러다임 대이동의 필요성이 제기되고 있다. 특히 개별화된 암치료와 예방의 시대에 미래의 연구는 대장암화 과정의 복잡한 원인을 보다 깊이 이해하고 맞춤형의 예방 및 치료 전략을 개발하기 위해 대장 부위에 따른 다분절화된 연구 디자인이 필요할 것이며 이를 통해 대장내시경이 우측암 예방에 효과가 미미한 한 원인으로 지목되는 우측 대장암의 생물학적 특성을 규명하기를 기대해 본다.

## REFERENCES

- Ogino S, Galon J, Fuchs CS, Dranoff G. Cancer immunology-analysis of host and tumor factors for personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:711-719.
- Potter J, Hunter D. Colorectal cancer: epidemiology. In: Potter J, Lindor N, eds. *Genetics of colorectal cancer*. New York: Springer, 2009:5-25.
- McMichael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:1201-1207.
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
- McMichael AJ, Potter JD. Host factors in carcinogenesis: certain bile-acid metabolic profiles that selectively increase the risk of proximal colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:185-191.

6. Jass J. Pathway and pathology. In: Potter J, Lindor N, eds. *Genetics of colorectal cancer*. New York: Springer, 2009:97-121.
7. Jensen OM. Different age and sex relationship for cancer of subsites of the large bowel. *Br J Cancer* 1984;50:825-829.
8. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 2010;53:57-64.
9. Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:411-416.
10. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261-1270.
11. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results-Medicare data. *J Clin Oncol* 2011;29:4401-4409.
12. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002;101:403-408.
13. Gervaz P, Bucher P, Morel P. Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications. *J Surg Oncol* 2004;88:261-266.
14. Carethers JM. One colon lumen but two organs. *Gastroenterology* 2011;141:411-412.
15. Albuquerque C, Bakker ER, van Veelen W, Smits R. Colorectal cancers choosing sides. *Biochim Biophys Acta* 2011;1816:219-231.
16. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012;61:847-854.
17. Beart RW, Melton LJ 3rd, Maruta M, Dockerty MB, Frydenberg HB, O'Fallon WM. Trends in right and left-sided colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1983;26:393-398.
18. Butcher D, Hassanein K, Dudgeon M, Rhodes J, Holmes FF. Female gender is a major determinant of changing subsite distribution of colorectal cancer with age. *Cancer* 1985;56:714-716.
19. Delattre O, Olschwang S, Law DJ, et al. Multiple genetic alterations in distal and proximal colorectal cancer. *Lancet* 1989;2:353-356.
20. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990;113:779-788.
21. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
22. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1189-1195.
23. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2656-2664.
24. Neugut AI, Lebwohl B. Colonoscopy vs sigmoidoscopy screening: getting it right. *JAMA* 2010;304:461-462.
25. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2008;10:13-27.
26. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997;386:623-627.
27. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-2460.
28. Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut* 2011;60:116-129.
29. Curtin K, Slattery ML, Samowitz WS. CpG island methylation in colorectal cancer: past, present and future. *Patholog Res Int* 2011;2011:902674.
30. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:686-700.
31. Wong JJ, Hawkins NJ, Ward RL, Hitchins MP. Methylation of the 3p22 region encompassing MLH1 is representative of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Mod Pathol* 2011;24:396-411.
32. Hughes LA, Khalid-de Bakker CA, Smits KM, et al. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: progress and problems. *Biochim Biophys Acta* 2012;1825:77-85.
33. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005;129:837-845.
34. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38:787-793.
35. Nosh K, Irahara N, Shima K, et al. Comprehensive biostatistical analysis of CpG island methylator phenotype in colorectal cancer using a large population-based sample. *PLoS One* 2008;3:e3698.
36. Tanaka N, Huttenhower C, Nosh K, et al. Novel application of structural equation modeling to correlation structure analysis of CpG island methylation in colorectal cancer. *Am J Pathol* 2010;177:2731-2740.
37. Zlobec I, Bihl M, Foerster A, Ruffe A, Lugli A. Comprehensive analysis of CpG island methylator phenotype (CIMP)-high, -low, and -negative colorectal cancers based on protein marker expression and molecular features. *J Pathol* 2011;225:336-343.
38. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330-337.
39. Thörn M, Bergström R, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998;9:145-152.
40. Chauvenet M, Cottet V, Lepage C, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Trends in colorectal cancer incidence: a period and birth-cohort analysis in a well-defined French population. *BMC Cancer* 2011;11:282.
41. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, et al. Cigarette smoking and

- colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1012-1022.
42. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006;119:2657-2664.
43. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-1750.
44. Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bostick RM, Lais CJ, Potter JD. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1012-1018.
45. Slattery ML, Curtin K, Anderson K, et al. Associations between cigarette smoking, lifestyle factors, and microsatellite instability in colon tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1831-1836.
46. LaPointe LC, Dunne R, Brown GS, et al. Map of differential transcript expression in the normal human large intestine. *Physiol Genomics* 2008;33:50-64.
47. Worthley DL, Whitehall VL, Buttenshaw RL, et al. DNA methylation within the normal colorectal mucosa is associated with pathway-specific predisposition to cancer. *Oncogene* 2010;29:1653-1662.
48. Schernhammer ES, Giovannucci E, Kawasaki T, Rosner B, Fuchs CS, Ogino S. Dietary folate, alcohol and B vitamins in relation to LINE-1 hypomethylation in colon cancer. *Gut* 2010;59:794-799.
49. Hughes LA, Simons CC, van den Brandt PA, et al. Body size, physical activity and risk of colorectal cancer with or without the CpG island methylator phenotype (CIMP). *PLoS One* 2011;6:e18571.
50. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22:292-298.
51. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22:299-306.
52. Li X, LeBlanc J, Truong A, et al. A metaproteomic approach to study human-microbial ecosystems at the mucosal luminal interface. *PLoS One* 2011;6:e26542.
53. Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Sci Rep* 2011;1:170.
54. Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, Gastinger I, Lippert H, Kube R; Study Group "Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumor)". Colon carcinoma—classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite?—Analysis of 29,568 patients. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:134-139.
55. Catenacci DV, Kozloff M, Kindler HL, Polite B. Personalized colon cancer care in 2010. *Semin Oncol* 2011;38:284-308.
56. Wray CM, Ziogas A, Hinojosa MW, et al. Tumor subsite location within the colon is prognostic for survival after colon cancer diagnosis. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1359-1366.
57. Park HJ, Kim HS, Won CS, et al. High level quality colonoscopy identifies unique characteristics of colorectal adenomas in asymptomatic older female. *Clin Endosc* 2012;45:S147-S148.