

REVIEW ARTICLE

조기발병 대장암

정모아, 강현우

동국대학교 의과대학 동국대학교 일산병원 내과

Early-onset Colorectal Cancer

Mo Ah Jeong and Hyoun Woo Kang

Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University College of Medicine, Goyang, Korea

The incidence of colorectal cancer (CRC) is increasing among young adults in several countries including the United States. Early-onset colorectal cancer (EO-CRC) is heterogenous group and appears to have a distinct clinical, pathologic, and molecular presentation compared to CRC diagnosed in older patients. EO-CRC patients tend to be diagnosed at later stage and with symptomatic disease. Tumors arise predominantly in the distal colon and rectum and have poorer histological features. Microsatellite and chromosome stable molecular pathway is frequently observed in EO-CRC. Survival data of EO-CRC is conflicting and younger patients tend to be treated more aggressively. It is important to identify high risk and have them screened appropriately to address increasing EO-CRC. Screening and treatment strategies for EO-CRC should be developed through further investigation of molecular mechanism and various environmental risk factors. In Korea, EO-CRC and late-onset CRC have both declined in recent several years, probably due to many screening colonoscopies in young population. Close observation and analysis of EO-CRC in Korea is necessary. (*Korean J Gastroenterol* 2019;74:4-10)

Key Words: Colorectal cancer; Young adult; Mass screening; Molecular pathway

서 론

대장암은 전 세계적으로 세 번째로 흔한 암으로, 암 관련 사망 원인 중 두 번째를 차지하고 있으며,¹ 국내에서도 대장암은 암 발생률 2위, 암 사망률 4위에 해당한다.² 대장암의 평균 발생 연령은 60대 후반이며, 약 90% 이상이 50세 이상에서 발생한다.^{3,4} 그러나 최근 북미, 유럽, 호주 등지에서 젊은 연령에서 발생하는 조기발병 대장암의 발생률이 증가하고 있어 중요한 보건학적 문제로 대두되고 있다.⁵ 조기발병 대장암의 연령 기준은 여러 문헌에서 조금씩 달리 적용하고 있으나, 대개 50세 미만에서 발생하는 대장암으로 정하고 있다.⁵ 지금까지 알려진 연구 결과들에 따르면 조기발병 대장암은 노년층에

서 발생하는 후기발병 대장암과 구별되는 특징들을 가지고 있으며, 넓은 스펙트럼을 가지는 질환군이라 할 수 있다. 본고에서는 국내외 조기발병 대장암의 역학, 원인, 임상병리학적 특징, 분자생물학적 특징, 치료와 예후 그리고 예방 및 대응 전략에 대하여 기술하고자 한다.

본 론

1. 역학

미국에서는 1990년대부터 대장암의 발생이 감소 추세를 보였고, 2000년대 중반부터는 연평균 2-3%씩 발생률이 감소하였다. 이는 주로 분변암혈 검사와 대장 내시경 등 선별 검사의

Received June 26, 2019. Revised July 20, 2019. Accepted July 21, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 강현우, 10326, 고양시 일산동구 동국로 27, 동국대학교 의과대학 동국대학교 일산병원 내과

Correspondence to: Hyoun Woo Kang, Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University College of Medicine, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea. Tel: +82-31-961-7128, Fax: +82-31-961-9309, E-mail: gangmali@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3431-0827>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

시행과 이를 통한 전암성 병변의 조기 발견 및 치료 그리고 대장암 위험인자에 대한 인식의 개선으로 인한 것으로 보인다.⁵ 발생률이 감소하고 치료 방법이 발전함에 따라 최근 대장암으로 인한 사망률 역시 미국과 유럽에서 모두 감소하고 있다.⁶

대규모 역학 연구에 의하면, 최근 20여 년 동안 미국에서 50세 이상의 대장암 발생률은 감소 추세를 보이는 반면 50세 미만의 대장암 발생률은 지속적으로 증가하고 있다(Fig. 1). 1994년부터 55세 미만의 대장암은 연평균 약 2%씩 증가하였으며,⁵ 2005년부터 2014년까지 50세 미만에서 결장암은 연평균 1.4%, 직장암은 3.1%씩 증가한 반면 비슷한 시기 동안 50세 이상의 대장암 발생률은 연평균 3.1%씩 감소 추세를 보였다.^{3,7} Bailey 등⁸은 2010년 미국에서 발생한 결장암의 5%, 직장암의 9%가 50세 미만이었으나, 최근의 증가 추세에 따르면 2030년에는 그 비율이 전체 결장암 환자의 11%, 직장암 환자

의 22%에 이를 것이라고 추정하였다. 이러한 조기발병 대장암의 증가는 북미, 유럽, 호주뿐만 아니라 이란, 이집트에서도 비슷하게 나타나고 있으며,^{5,9,10} 한 조사 연구에서 1988년부터 2007년까지 12개 나라의 대장암 발생률을 분석하였을 때 호주, 브라질, 캐나다, 홍콩, 상하이, 일본, 영국과 미국에서 50세 미만 대장암 발생의 연평균 증가율이 50세 이상에 비하여 높은 결과를 보였다.¹¹

최근 우리나라는 전 세계적으로 대장암 발생률이 높은 나라 중 하나로, 세계 여러 나라를 비교하였을 때 2018년 대장암 발생률은 평균(51.2명/100,000명)에 이어 대한민국(44.5명/100,000명)이 두 번째로 높게 나타났다.^{1,12} 국내에서 대장암 발생률은 지속적으로 증가하다가 2004년에 대장암 국가 검진 사업을 시작한 뒤로 2011년부터 대장암의 발생률과 사망률이 감소하고 있으며,² 50세 이상과 50세 미만 모두 각각 2011년

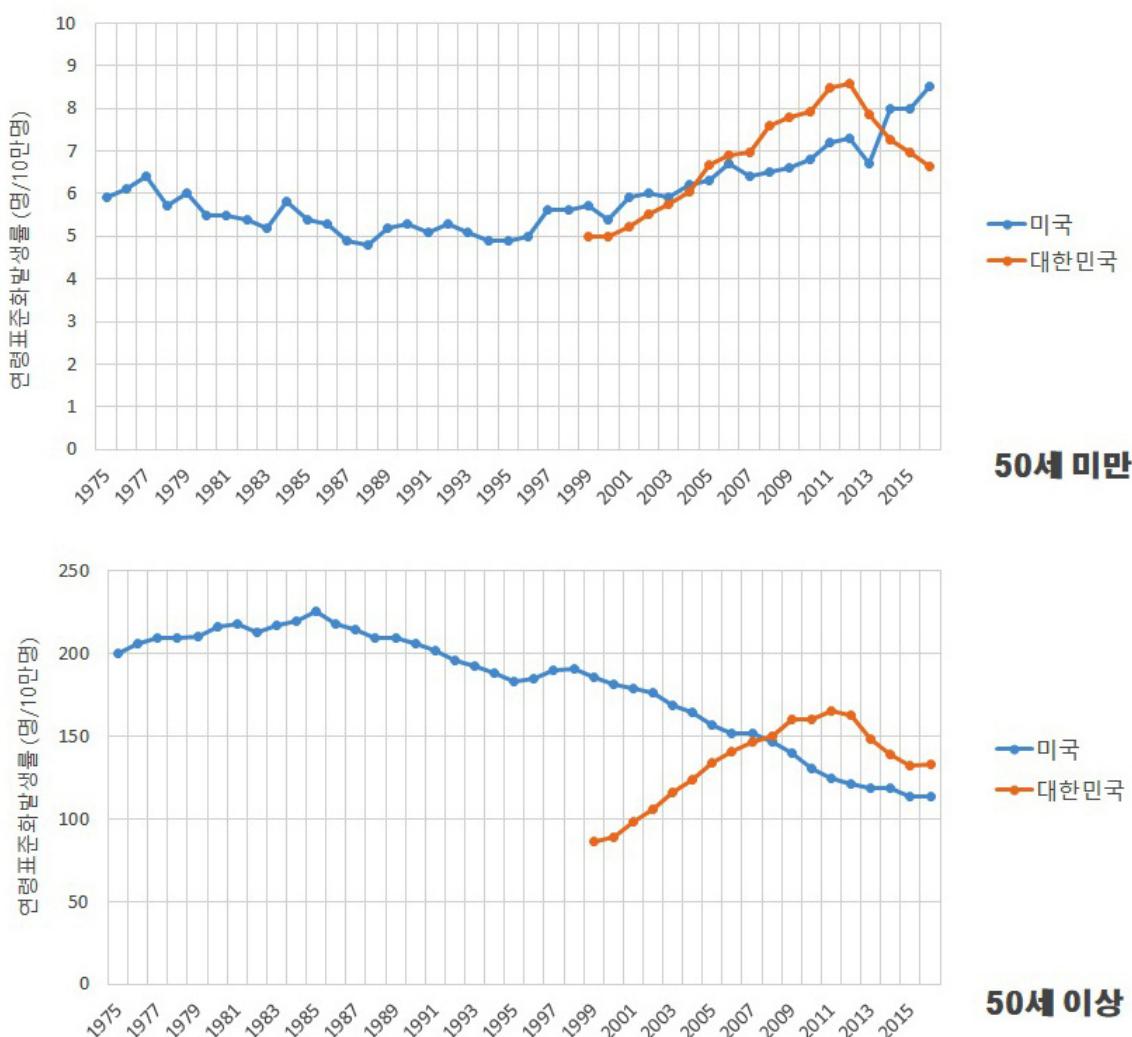


Fig. 1. Age-adjusted incidence of colorectal cancer among individuals younger and older than 50 years in USA from 1975 to 2016 (surveillance, epidemiology and end results program [SEER program]; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>) and in Korea from 1999 to 2016 (data from Korean Ministry of Health and Welfare).

과 2012년부터 대장암 발생률의 감소를 보이고 있다(Fig. 1). Sung 등¹³은 1990년대부터 2014년까지 아시아 4개 나라의 50세 미만 대장암 발생률을 분석하였는데, 우리나라의 경우 2012년부터는 감소를 보였으나 저자들은 1999년부터 2014년까지 연평균 증가율의 평균(average annual percentage change)을 통계적으로 분석하여 15년 동안 우리나라 50세 미만의 대장암 발생률이 유의하게 증가하였다고 결론을 내렸다. 그러나 이후로 2016년까지 50세 미만에서 대장암 발생률의 감소는 계속되고 있으며, 향후 지속적인 추이 관찰과 분석이 필요하다. 우리나라의 경우 상대적으로 의료에 대한 접근성이 좋고 비용이 비싸지 않으므로 젊은 연령에서도 대장 내시경과 용종 절제술이 많이 시행되기 때문에 50세 이상과 마찬가지로 50세 미만에서도 대장암 발생률이 감소하는 것으로 보인다. 건강보험심사평가원 자료에 따르면 2013년부터 2018년 까지 국내에서 시행된 대장 내시경 중 50세 미만에서 시행된 경우가 35.7-39.5%를 차지하였는데, 그중 40-49세가 전체의 18.6-21.1%, 30-39세는 10.5-12.0%를 차지하였다.

2. 원인

젊은 나이에 발생하는 대장암은 유전성 질환의 빈도가 높으며 가족력을 가진 경우가 많아^{10,14} 유전성 요인이 조기발병 대장암에서 중요한 원인임은 분명하다. 그러나 최근 대장암을 일으키는 유전 질환들이 증가하였다는 증거는 없으며 조기발병 대장암 중 절반 이상은 유전성 요인 없이 산발적으로 발생하는 경 우이므로, 유전성 요인만으로 최근 조기발병 대장암의 증가를 설명하기는 어렵다. 일부에서는 유전성 요인과 비만, 당뇨, 음주, 흡연 등의 대장암 위험 요인이 상호작용을 일으켜 유전성 질환에서 발생하는 조기발병 대장암의 증가에 영향을 줄 수 있다는 가설을 제시하고 있다.^{3,7,15}

최근 수십 년간 발생한 수많은 환경 변화와 생활습관의 변화들이 대장암 발병에 영향을 미쳤을 것이다. 그중 신체활동 감소와 좌식 생활의 증가, 음주와 흡연, 붉은 고기 과다 섭취, 섬유질 섭취 감소, 고지방식 섭취, 비만과 당뇨와 같은 대사성 질환 등이 대장암 발생의 위험성을 높이는 것으로 잘 알려져 있고, 최근 항생제 사용과 식습관의 변화로 인한 대장 미생물의 변화 또한 대장암 발생에 영향을 줄 수 있다.^{3,5} 그러나 이러한 변화들은 대부분 전 연령의 인구에서 나타나기 때문에 후기발병 대장암에 비하여 조기발병 대장암이 증가하는 이유를 설명하기에는 부족함이 있다. 50세 이상의 경우 선별 검사를 통하여 전암성 병변이 조기 진단/치료되므로 위험 요인의 증가로 인한 대장암 발생률 증가가 상쇄될 것이라는 의견이 많이 제시되고 있다. 그리고 화학 치료물을 함유한 고지방 음식의 섭취, 좌식 생활, 당뇨와 비만의 유병률이 젊은 연령에서 특히 증가를 보이고 있어^{5,10} 이들을 조기발병 대장암 증가의

요인으로 추정할 수 있다.⁵ 이렇듯 조기발병 대장암의 발생이 증가하는 이유에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없으며, 유전성 요인과 환경적 요인, 대사성 질환, 장내 미생물 등 여러 방면에서 추가적인 연구를 통하여 이를 밝히려는 노력이 필요하다.

3. 분자생물학적 특징

조기발병 대장암은 분자생물학적으로 다양한 스펙트럼을 가지는 질환군이며, 유전적인 변이와 가족력에 따라 크게 세 가지 그룹으로 분류할 수 있다.¹⁶ 첫 번째는 유전성 대장암 종후군으로 이들은 몇몇 유전자의 생식세포 돌연변이(germline mutation)에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있으며, 조기발병 대장암의 약 15-25% 가량을 차지한다. 대표적으로 린치 종후군이나 가족성 선종성 용종증, 포이츠 예거 종후군, 연소성 용종증 등이 있으며, 이 중 린치 종후군은 가장 흔한 유전성 대장암 종후군으로 mismatch repair gene (MMR gene)의 생식세포 돌연변이에 의하여 발생한다. 이 질환은 상염색체 우성으로 유전되며 전체 대장암 중 2-4%를 차지하고 린치 종후군 환자는 평생 대장암 발생 가능성이 40-80%에 이른다.^{16,17} 두 번째 가족성 대장암은 조기발병 대장암의 25-30% 가량을 차지하는데, 이들은 구체적으로 밝혀진 돌연변이 유전자를 가지고 있지는 않으나 대장암의 가족력이 있어 유전적인 요인이 관여한다고 볼 수 있으며, 아직 밝혀지지 않은 유전적 변이가 존재할 가능성이 있다.^{16,18} 세 번째는 가족력 없이 산발적으로 발생하는 경우로, 세 가지 중 가장 흔하며 약 절반 가량의 조기발병 대장암이 여기에 속한다. 주로 환경적 요인이 영향을 미치는 것으로 보이나 몇몇 연구들에서 많은 수의 저침투성(low penetrance) 유전자 변이이나 드문 유전자 변이들이 산발성 조기발병 대장암 발생에 관여한다는 가설을 제시하고 있다.^{5,16}

대장암의 발생에 관여하는 4가지의 분자생물학적 기전이 알려져 있는데, 이들은 각각 단독으로만 발생하는 것이 아니라 여러 기전이 중복되어 나타나기도 한다.^{5,16,17} 첫 번째는 염색체 불안정성 경로(chromosomal instability [CIN] pathway)로, 약 75%의 대장암에서 발견되는 가장 흔한 경우이며, 염색체 이수성(aneuploidy)과 이형접합체의 소실(loss of heterozygosity) 등 염색체 수와 구조에 변화를 보인다. 주로 미세부수체 안정성(microsatellite stability, MSS)을 보이며 KRAS, C-MYC와 같은 원발암 유전자의 활성화, APC, p53과 같은 종양억제유전자의 불활성화, 18번 염색체 장완의 결손 등을 나타낸다. 염색체 불안정성 경로를 가지는 대장암은 우측 대장암의 비율이 낮고, 좋지 않은 조직학적 유형을 가지는 경우가 많으며, 진단 시 진행된 병기로 나타난다는 특징이 있다. 후기발병 대장암의 절반 정도에서, 조기발병 대장암의 경

우에는 1/3 정도에서 이 경로를 가지는 것으로 나타났다.¹⁸

다음으로 미세부수체 불안정성 경로(microsatellite instability [MSI] pathway)인데, 미세부수체는 짧게 반복되는 염기서열 부위를 뜻하며, 반복적인 유전자 복제 과정에서 변이가 일어나기 쉬운 부분이다. 미세부수체 불안정성은 MLH1, MSH2, MSH6 등의 DNA MMR gene 변이로 인하여 이러한 복제 과정의 실수를 교정하지 못하는 상태를 유발한다. 조기 발병 대장암에서 후기발병 대장암에 비하여 미세부수체 불안정성의 비율이 높으며, 이는 MMR gene의 생식세포 돌연변이에 의하여 발생하는 린치 증후군이 주로 젊은 환자에서 많기 때문이다.¹⁸⁻²⁰

세 번째는 CpG섬 메틸화 표현형 경로 혹은 톱니모양 경로(CpG island methylator phenotype [CIMP] or serrated pathway)로 약 30%의 대장암에서 발견된다. 이 경로는 유전자 촉진자 부위인 CpG섬의 과메틸화로 인하여 유전자 발현이 억제되는 상유전적(epigenetic) 변화이며, MLH1 유전자의 과메틸화, BRAF 변이 등이 흔하게 발생한다. CpG섬 과메틸화 종양(CIMP-high tumor)은 보통 우측 대장에 많이 발생하고 저분화도를 보이며, 미세부수체 불안정성과 BRAF 변이의 빈도가 높다. 조기발병 대장암에서는 CpG섬 저메틸화 종양(CIMP-low tumor)의 빈도가 높은 경향을 보이지만, 린치 증후군에서 조기발병 대장암이 발생할 경우에는 CpG섬 과메틸화를 보이는 경우가 많다.^{18,21} 한 연구 결과에서도 조기발병 대장암 중 CIMP-high tumor는 MMR gene의 생식세포 돌연변이가 많았고, 반면 후기발병 대장암 중 CIMP-high tumor는 산발성 미세부수체 불안정성 종양(sporadic MSI tumor)이 많았다.²²

네 번째 미세부수체와 염색체 안정 경로(microsatellite and chromosome stable pathway)는 전체 대장암의 약 30%에서 발견된다. 이 경로를 가지는 대장암은 흔히 결장의 원위부나 직장에서 발생하고, 좋지 않은 조직학적 유형을 가지며, 빠른 전이나 재발, 낮은 생존율을 보이며, 가족력이 있

는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 조기발병 대장암 환자에서 microsatellite and chromosome stable pathway를 가지는 종양의 빈도가 높게 나타나며, 몇몇 연구에서는 이 경로가 가족성 대장암과 연관이 있을 것이라는 추정을 하고 있다.^{18,23,24}

4. 임상적 특징과 병리학적 특징

여러 후향적 연구들에서 관찰된 조기발병 대장암의 임상적, 병리학적 특징들이 몇 가지 있는데, 이는 국내 환자들을 대상으로 한 몇몇 연구에서도 비슷한 결과를 보였다.²⁵⁻²⁷ 조기 발병 대장암은 후기발병 대장암에 비하여 가족력이 있는 경우가 더 많고, 환자들이 선별 검사를 통하여 발견하기보다는 증상이 발생하여 진단되는 경우가 많았으며, 후기발병 대장암에 비하여 증상 발생 후 더 오랜 시간이 경과하여 진단되는 경향을 보였다. 또한 우측 결장암보다는 좌측 결장암과 직장암이 많이 발생하며 점액암, 인환세포암, 저분화암이나 미분화암 등 예후가 나쁜 조직학적 유형이 후기발병 대장암에 비하여 흔하게 나타났다. 그리고 조기발병 대장암은 3기 이상의 진행된 병기로 진단되는 경우가 많았다(Table 1).^{14,16,18,28-32}

5. 치료와 예후

지금까지 발표된 여러 연구에서 후기발병 대장암과 비교한 조기발병 대장암의 생존율에 대한 결과는 상충되게 나타난다. 일부에서는 조기발병 대장암 환자가 후기발병 대장암과 비교하여 낮은 생존율을 보였으나, 생존율이 비슷하거나 오히려 높게 나타난 경우도 있었다. 몇몇 연구에서 환자의 나이가 적을수록 생존율이 더 낮게 나타나는 경향을 보였는데, 30세 미만과 50세 이상 대장암 환자들을 비교하였을 때 30세 미만에서 더 낮은 생존율을 보인 반면, 50세 미만과 50세 이상을 비교한 연구에서는 전자에서 더 높은 생존율을 보였다. 이는 조기발병 대장암이 매우 넓은 스펙트럼의 질환군이며, 더 이른 나이에 발생하는 조기발병 대장암의 경우 다른 분자생물학

Table 1. Characteristics of Early-onset Colorectal Cancer Compared with Late-onset Colorectal Cancer

	Early-onset colorectal cancer	Late-onset colorectal cancer
Molecular biologic characteristics	1. MSI tumors are associated with Lynch syndrome 2. Ratio of CIMP-low tumor is high 3. MACS pathway and LINE-1 hypomethylation are common	1. MSI tumors are associated with MLH1 mutation 2. Ratio of CIMP-high is high
Clinical characteristics	1. Family history is more common 2. Left-sided colon cancer and rectal cancer is more common 3. Symptomatic disease at diagnosis is more common 4. Time from symptom to diagnosis is longer 5. Advanced disease (3rd or 4th stage) is more common	1. Family history is less common 2. Right-sided colon cancer is more common 3. Asymptomatic disease at diagnosis is more common 4. Time from symptom to diagnosis is shorter 5. Non advanced disease (1st or 2nd stage) is more common
Pathologic characteristics	The ratio of mucinous, signet cell, poorly differentiated and undifferentiated carcinoma is high	The ratio of well differentiated carcinoma is high

MSI, microsatellite instability; CIMP, CpG island methylator phenotype; MACS, microsatellite and chromosome stable; LINE, long interspersed nuclear elements.

적 배경을 가지며, 나쁜 예후를 가진다는 것을 시사한다.⁵

현재 조기발병 대장암에 특정하게 적용되는 치료 지침은 없으며, 후기발병 대장암과 동일한 치료 방법들을 적용하고 있다.^{7,16} 원칙적으로 젊은 나이가 치료 방법을 선택하는 기준으로 정해져 있지는 않으나, 실제로 대부분 임상의사들은 젊은 나이에 발생하는 대장암을 더 적극적으로 치료하는 경향을 보인다. 조기발병 대장암 환자들은 후기발병 대장암 환자들에 비하여 보조 항암 화학 치료를 더 많이 받았고, 더 강력한 조합의 항암 약물 치료를 받는 경우가 많았으며, 수술적 치료나 방사선 치료도 비슷한 경향을 보였다. 그러나 이러한 적극적인 치료는 stage I, II 환자에서는 생존율의 이득이 없었고, stage III, IV 환자에서는 아주 약간의 생존율 증가를 보였다.^{5,16} 향후 더 많은 연구를 통하여 조기발병 대장암의 분자생물학적 특징에 맞게 적용될 수 있는 정밀한 치료 방법을 발견시키는 것이 필요하다.

6. 예방 및 대응 전략

조기발병 대장암을 예방하기 위해서는 잘 알려진 고위험군 환자를 찾아내어 빠른 선별 검사를 시작하는 것이 중요하다. 이를 포함하여 아래와 같이 조기발병 대장암의 발생 원인에 따른 예방 및 대응 전략을 세울 수 있다.

첫째, 유전성 대장암은 젊은 나이에 암으로 진단되는 경우가 많고 대장 외 기타 장기에 발생하는 암들도 함께 고려해야 하기 때문에 환자 및 가족의 정확한 유전자 진단과 맞춤형 암 예방 프로그램이 필요하다. 대표적 질환인 린치 증후군에서 정기적인 대장 내시경을 통한 선별 검사는 대장암 발생 위험도와 사망률을 감소시킨다고 알려져 있다. 최근 린치 증후군 진단의 표준은 전체 대장암 환자의 암 조직에서 MSI나 MMR-immunohistochemistry 검사를 시행하는 것이다.³³ MSI가 높게 확인되거나 MMR-immunohistochemistry가 비정상일 경우에는 유전자 생식세포 돌연변이를 확인하여 린치 증후군을 진단한다. 단, MMR 단백질 중 MLH1이 발현되지 않는 경우에는 MLH1 promoter methylation에 의한 산발성 대장암 여부를 배제하는 것이 필요하다. 유전자 확진 후에는 1차 직계가족부터 유전자 검사를 시행하고, 가족 내 린치 증후군 유전자 돌연변이 보유자는 20-25세부터 1-2년 간격으로 대장 내시경 검사를 시행하고, 기타 장기암에 대한 적절한 추적 검사를 시행한다. 이 과정에서 전문적인 유전 상담 및 사례 깊은 심리적 지지가 필요하다. 린치 증후군 중 10%를 차지하는 MSH6 유전자 변이이나 6%를 차지하는 PMS2 변이의 경우는 대장암이 더 늦게 발병하고 위험성이 상대적으로 낮으므로 30-35세 혹은 가족 중 대장암이 가장 빨리 발생한 나이보다 5년 일찍 선별 검사를 시작해도 된다. 가족성 선종성 용종증으로 진단되었거나 또는 고위험군인 환자는 10-11세부터 매

년 S상결장 내시경 또는 대장 내시경을 시행해야 한다.¹⁶⁻¹⁸

두 번째로 가족성 조기발병 대장암의 경우도 고위험군을 찾아내어 적절한 선별 검사를 제공하는 것이 중요하다. 부모, 형제(first relative degree)에게 대장암이나 고위험 선종이 있는 사람은 평생 동안 대장암 발생 위험이 2배 가량 증가하며, 그 가족이 45세 이전에 진단된 경우에는 위험도가 4-5배까지 증가한다는 연구 결과가 있다.³⁴⁻³⁶ 이들은 가족 중 가장 빨리 대장암이 발생한 나이보다 10년 일찍 혹은 40세 중에 더 이른 나이부터 대장 내시경 선별 검사를 받아야 한다. 유전성 대장암 증후군과 대장암 가족력은 지금까지 가장 명확하게 밝혀진 조기발병 대장암의 위험 요인이지만, 고위험군의 사람들이 실제로 권고안에 따른 적절한 대장암 선별 검사를 시행하는 순응도가 높지 않다. 진료하는 의사와 환자 그리고 그 가족들 모두를 대상으로 선별 검사 순응도를 높이기 위한 지속적인 노력이 필요하다.^{16,17} 또한 가족성 조기발병 대장암과 관련된 밝혀지지 않은 유전자 변이를 찾기 위한 연구도 필요하겠다.

셋째로 그 외의 대장암 고위험군을 선별하여 추적 검사를 하는 것이 중요하다. 젊은 연령에서 대장암 발생 위험성을 높일 수 있는 요인으로는 염증성 장질환, 복부 방사선 조사력 등이 있다. 염증성 장질환 환자는 일반 인구와 비교하여 2-3배 가량 대장암 발생 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있으며, 염증이 잘 조절되지 않거나 젊은 나이에 진단되었을 경우 특히 대장암 발생의 위험도가 높아진다. 이들은 진단 8-10년 후부터 정기적인 대장 내시경 검사를 받아야 한다. 복부 방사선 조사의 병력이 있으면 35세 혹은 30 Gy 이상의 방사선 조사를 받고 10년 이후부터 대장 내시경 검사가 권고된다. 또한 50세 이전에 대장 용종을 진단 받은 경우에도 지속적인 추적 관찰이 필요하다.^{5,16,17}

넷째로 산발성 조기발병 대장암에 대한 대책이다. 유전성 질환이나 가족력이 없이 산발적으로 발생하는 경우가 조기발병 대장암의 많은 부분을 차지하고 있어, 고위험군이 아닌 평균 위험도의 젊은 연령을 대상으로 선별 검사를 어떻게 할 것인가에 대한 문제도 중요하게 논의되고 있다. 조기발병 대장암이 증가함에 따라 최근 미국 암학회에서는 대장암 선별 검사를 시작하는 나이를 50세에서 45세로 낮추는 권고안을 발표하였다.³⁷ 비만이나 당뇨가 대장암의 위험 요인으로 밝혀져 있으나, 현재 이들 질환에서 특별히 적용되는 대장암 선별 검사에 대한 권고 사항은 알려져 있지 않다. 국내 대규모 집단을 대상으로 시행한 단면 조사 연구에서 당뇨, 고지혈증 등 대사성 질환을 가지고 있는 환자에서 대장암 발생률이 높았고 이는 젊은 연령에서 더 두드러지게 나타나는 결과를 보였다. 저자들은 대사성 질환 환자에서 대장암 선별 검사가 중요한 문제가 될 것이라고 주장하였고, 또한 대사성 질환과 조기발병 대장암이 증가함에 따라 선별 검사 연령을 50세에서 45세

로 낮추어야 한다고 주장하였다.³⁸ 또한 국내 다기관 코호트 연구에서는 남성, 흡연자, 고혈압 등의 요인을 가진 고위험군에서는 45-49세부터 대장 내시경 선별 검사를 하는 것이 적절하다고 주장하였다.³⁹ 조기발병 대장암의 경우 원위부 결장암과 직장암이 많으므로 젊은 연령에서 전체 대장 내시경 대신에 S상결장 내시경이나 직장 내시경을 우선적인 선별 검사로 고려하는 것도 유용한 전략이 될 수 있다.^{40,41} 향후에는 유전자 변이, 대장 내 미생물의 종류, 대사성 질환 등 조기발병 대장암의 여러 위험 요인에 대한 추가적인 연구와 분석을 통하여, 개인이 가지고 있는 위험 요인에 따라 적용되는 선별 검사 전략이 필요할 것으로 보인다. 우리나라에서 관찰되는 것처럼 젊은 나이에 선별 대장 내시경 검사를 많이 하는 경우 조기발병 대장암의 발생률이 감소하는 현상을 보면, 50세 이하에서도 선별 대장 내시경이 대장암 발생률을 줄일 수 있음을 시사한다.

추가로 증상 발생에서 대장암 진단까지의 시간이 후기발병 대장암과 비교하여 조기발병 대장암에서 더 길게 나타나는데,²⁹ 여러 가지 요인이 작용하겠지만 그중 하나는 젊은 연령에서 증상이 발생하더라도 환자나 의사 모두 암에 대한 의심을 잘 하지 않는 경향이 있기 때문이다. 빈혈, 위장관 출혈, 복통, 배변습관의 변화 등 의심 증상 발생 시 젊은 연령에서도 암의 가능성성을 염두에 두어 빠른 진단과 치료가 될 수 있도록 환자와 의료진 모두에게 교육이 필요하며,¹⁶ 이를 통하여 질병의 예후를 향상시키는 것 또한 조기발병 대장암에 대한 중요한 대응 전략 중 하나이다.

결 론

최근 여러 나라에서 젊은 연령의 대장암 발생률이 증가하고 있어 보건학적인 문제로 대두되고 있다. 조기발병 대장암은 다양한 발생 기전과 분자생물학적 특징을 가지는 넓은 스펙트럼의 질환군이며, 지금까지의 연구 결과에 따르면 기존의 후기발병 대장암과는 구별되는 질환임이 분명하다. 아직까지 조기발병 대장암이 증가하는 이유에 대해서는 명확히 밝혀진 바가 없으며, 지금까지 발표된 자료에서 조기발병 대장암의 생존율 또한 상충되는 결과를 보이고 있다. 현재의 치료 지침은 조기발병 대장암과 후기발병 대장암에서 동일한 원칙을 적용하고 있지만, 대부분 임상의들은 보다 더 공격적이고 적극적으로 젊은 환자들을 치료하고 있다. 그러나 지금까지 이러한 적극적인 치료가 조기발병 대장암의 생존율 향상을 가져오지는 못하였다. 조기발병 대장암의 발생을 감소시키기 위해서는 우선 잘 알려진 고위험군 환자를 찾아내어 빠른 선별 검사를 시작하는 것이 중요하다. 또한 유전성 질환이나 가족력이 없는 평균 위험도의 환자들이 절반 이상으로 많기 때문에 이

러한 산발성 조기발병 대장암에서 분자생물학적 기전, 여러 환경적 위험 요인과의 관련성 등에 대한 추가적인 연구와 분석을 통하여 선별 검사 및 치료 전략을 세우는 것이 필요하다.

국내에서는 50세 이상과 50세 미만 모두에서 최근 수년 동안 대장암 발생률이 감소를 보이고 있다. 그 이유로 추정할 수 있는 것은 의료에 대한 접근성이 뛰어난 우리나라에서 50세 미만, 특히 30-40대에서 50세 이상과 마찬가지로 대장암의 위험성에 대한 인식이 높으며 대장 내시경과 용종 절제술을 많이 시행한다는 것이다. 그러나 서구화된 식습관과 생활습관, 젊은 연령에서 대사성 질환의 증가, 항생제 사용의 증가 등 여러 위험 요인들이 국내에서도 역시 많이 나타나고 있으며, 미국과 유럽뿐만 아니라 아시아 일부 지역을 포함한 세계 여러 나라에서 조기발병 대장암이 증가하고 있어 국내 조기발병 대장암에 대한 지속적인 추이 관찰과 분석이 필요하겠다.

REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.
- Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2016. Cancer Res Treat 2019;51:417-430.
- Weinberg BA, Marshall JL. Colon cancer in young adults: trends and their implications. Curr Oncol Rep 2019;21:3.
- Hur H, Oh CM, Won YJ, Oh JH, Kim NK. Characteristics and survival of Korean patients with colorectal cancer based on data from the Korea central cancer registry data. Ann Coloproctol 2018;34: 212-221.
- Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. Mol Oncol 2019;13:109-131.
- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. Ann Oncol 2018;29:1016-1022.
- Venugopal A, Stoffel EM. Colorectal cancer in young adults. Curr Treat Options Gastroenterol 2019;17:89-98.
- Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. JAMA Surg 2015;150:17-22.
- Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. Gut 2019 May 16. [Epub ahead of print]
- Young JP, Win AK, Rosty C, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer in Australia over two decades: report and review. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:6-13.
- Lui RN, Tsoi KK, Ho JM, et al. Global increasing incidence of young-onset colorectal cancer across 5 continents: a joinpoint regression analysis of 1,922,167 cases. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2019 May 21. [Epub ahead of print]

12. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66:683-691.
13. Sung JJY, Chiu HM, Jung KW, et al. Increasing trend in young-onset colorectal cancer in Asia: more cancers in men and more rectal cancers. *Am J Gastroenterol* 2019;114:322-329.
14. Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-stage colorectal cancer in persons younger than 50 years not associated with longer duration of symptoms or time to diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:728-737.e3.
15. Miguchi M, Hinoi T, Tanakaya K, et al. Alcohol consumption and early-onset risk of colorectal cancer in Japanese patients with Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Surg Today* 2018;48:810-814.
16. Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal cancer in the young. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:15.
17. Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, Hoff PM. The rising incidence of younger patients with colorectal cancer: questions about screening, biology, and treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:23.
18. Ballester V, Rashtak S, Boardman L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:1736-1744.
19. Kwon SK, Kim JW, Kim NK. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism and microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Korean J Clin Oncol* 2013;9:80-86.
20. Hong SN. Genetic and epigenetic alterations of colorectal cancer. *Intest Res* 2018;16:327-337.
21. Kim YH. Understanding of molecular pathogenesis and genetic markers in colorectal cancer. *Korean J Med* 2010;79:113-118.
22. Perea J, Rueda D, Canal A, et al. Age at onset should be a major criterion for subclassification of colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2014;16:116-126.
23. Cavestro GM, Mannucci A, Zuppardo RA, Di Leo M, Stoffel E, Tonon G. Early onset sporadic colorectal cancer: worrisome trends and oncogenic features. *Dig Liver Dis* 2018;50:521-532.
24. Silla IO, Rueda D, Rodríguez Y, García JL, de la Cruz Vigo F, Perea J. Early-onset colorectal cancer: a separate subset of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:17288-17296.
25. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Chang DK, Kim YH. Long-term outcome and prognostic factors of sporadic colorectal cancer in young patients: a large institutional-based retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3641.
26. Oh JW, Huh JW, Park YA, et al. Clinicopathologic characteristics of patients with sporadic colorectal cancer under the age of 30. *Korean J Clin Oncol* 2016;12:67-72.
27. Lee J, Kim IH, Kim JS, et al. Different clinical characteristics in sporadic young-age onset colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4840.
28. Jacobs D, Zhu R, Luo J, et al. Defining early-onset colon and rectal cancers. *Front Oncol* 2018;8:504.
29. Scott RB, Rangel LE, Osler TM, Hyman NH. Rectal cancer in patients under the age of 50 years: the delayed diagnosis. *Am J Surg* 2016;211:1014-1018.
30. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine (Baltimore)* 2008;87:259-263.
31. Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer* 2019;125: 2002-2010.
32. Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA. Early-onset colorectal cancer is distinct from traditional colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16:293-299.e6.
33. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A, Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association institute guideline on the diagnosis and management of Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:777-782.
34. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669-1674.
35. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 2992-3003.
36. Lynch KL, Ahnen DJ, Byers T, Weiss DG, Lieberman DA. First-degree relatives of patients with advanced colorectal adenomas have an increased prevalence of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:96-102.
37. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68: 250-281.
38. Choi YJ, Lee DH, Han KD, et al. Optimal starting age for colorectal cancer screening in an era of increased metabolic unhealthiness: a nationwide Korean cross-sectional study. *Gut Liver* 2018;12:655-663.
39. Kim KO, Yang HJ, Cha JM, et al. Risks of colorectal advanced neoplasia in young adults versus those of screening colonoscopy in patients aged 50 to 54 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32: 1825-1831.
40. Teng A, Lee DY, Cai J, Patel SS, Bilchik AJ, Goldfarb MR. Patterns and outcomes of colorectal cancer in adolescents and young adults. *J Surg Res* 2016;205:19-27.
41. Anderson JC, Shaw RD. Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:403.