

Clinicopathological Characteristics of Colorectal Cancer according to Gender Difference

Dae Ho Kim, Jae Myung Cha, Joung Il Lee, Kwang Ro Joo, Hyun Phil Shin, Jae Jun Park, Jung Won Jeon, Jun Uk Lim, Seung Jung Jun, Yoon Jong Seo

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gang Dong, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Colorectal cancer (CRC) has been one of the major causes of death and has become a major public health concern. The incidence of CRC has been increasing regardless of gender in Korea. Until now, however, the studies on gender-based clinicopathological characteristics of CRC focused on pathology have never been reported. Therefore, we aimed to evaluate the difference in clinicopathological characteristics of CRC according to gender in Korea. **Methods:** Medical records of 342 patients with advanced CRC who underwent surgical resection at Kyung Hee University Hospital at Gangdong from June 2006 to December 2011 were retrospectively analyzed. The data of the clinicopathological characteristics of CRC by gender difference were compared. **Results:** Of these 341 patients, 203 (60%) patients were male and 138 (40%) patients were female. The male preponderance was noted in all age groups for total CRC and left-sided CRC. However, for right-sided colon cancer, this male preponderance was significantly decreased with increasing age groups ($P=0.025$) and was finally reversed in elderly groups (age ≥ 60 years). The microsatellite instability represented by negative staining for hMLH1 and hMSH2 was more frequently detected in women than men ($P=0.037$). **Conclusions:** The male preponderance in right-sided colon cancer decreased with increasing age groups and finally reversed in age groups more than 60 years. Microsatellite instability with immunohistochemical staining was more frequently detected in women. However, further studies with a large number of patients are warranted on this issue. (**Intest Res 2012;10:365-371**)

Key Words: Colorectal Neoplasms; Gender Identity; Pathology; Microsatellite Instability

서 론

대장암은 전세계적으로 증가하는 추세에 있으며,¹ 한국에서도 생활양식의 서구화로 발병률과 유병률이 매년 꾸준히 증가하고 있다. 대장암은 1999년부터 2009년까지 남성과 여성에서 각각 매년 6.7%와 5.1%의 증가율을 보이고 있다.² 국가암정보 센터의 통계에 따르면 2009년 한 해 동안 대장암은 전체 암 발생 환자의 13%인 24,986명이 진단되어 전체 암 중에서 3위를 차지하고 있으며, 2010년 한 해 동안 모든 암으로 인한 사망자의 10.6%인 7,701명이 사망하여 사망률로는 4위를 차지하고 있다.²

일반적으로 악성종양의 발병률은 남녀 성별에 따른 차이가 없다고

생각되었으나, 최근 들어 남녀 성별에 따른 주요 생물학적 차이가 점차 부각되고 있다. 대장암의 연령표준화 사망률은 남성보다 여성이 더 낮지만, 여성의 평균 수명이 남성보다 더 길기 때문에 대장암의 평생 유병률은 남성과 여성이 비슷하다.^{3,4} 대장암의 성별에 따른 발병률과 예후의 차이는 여성 호르몬인 에스트로겐의 대장암 발병에 대한 예방 효과 때문으로 알려져 있다.^{5,6} 하지만, 대장암의 성별에 따른 차이는 그 외에 다양한 생물학적, 행태학적, 환경적 요인도 관여하고 있는 것으로 생각되고 있다.^{4,7,8} 최근에는 대장암의 진단 시기와 수술 후 생존율도 남녀 성별에 따라 차이가 있다는 연구결과도 보고되었다.⁹ 하지만, 대장암의 남녀 성별에 따른 이러한 연구들은 주로 서양 환자를 대상으로 시행되었으며, 국내 연구들은 대부분 임상병리학적 차이만을 기술하였을 뿐 남녀 성별에 따른 임상 양상의 차이를 규명하지 못하였다.¹⁰⁻¹²

따라서, 이번 연구에서는 국내 대학병원에서 대장암으로 진단된 후 수술한 환자를 대상으로 남녀 성별에 따른 임상 및 조직병리학적

Received April 23, 2012. Revised July 19, 2012. Accepted August 17, 2012.
Correspondence to Jae Myung Cha, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gang Dong, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea. Tel: +82-2-440-6113, Fax: +82-2-440-6295, E-mail: drcha@khu.ac.kr

차이에 대해 분석하였다.

방 법

1. 연구 대상

2006년 6월 1일부터 2011년 12월 31일까지 경희대학교 강동경희대병원에서 진행성 대장암으로 진단되어 수술적 치료를 시행한 총 342명 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 진행성 대장암으로 진단되었으나 수술을 받지 않았던 환자, 의무기록 자료가 불충분한 환자, 염증성 장질환과 동반된 대장암 환자, 유전성 비용종성 대장암(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC) 환자, 가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis)과 동반된 대장암 환자, 조기 대장암 환자들은 분석에서 제외하였다.

대상 환자들의 성별, 나이, 신장, 체중, 체질량지수, 대장암 가족력, 내시경 소견, 종양 표지자를 포함한 혈액 검사, 조직 병리 소견(대장암의 위치, 크기, 분화도, 혈관 및 림프관 침윤, 림프절 전이, 병기), Ki-67, 복제오류교정단백(hMLH1, hMSH2), p53, 절제복구교차보상1(excision repair cross complementation-1, ERCC-1), 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 등과 같은 분자생물학적 소견 등을 조사하였다. 종양의 분화도는 세계보건기구의 정의에 따라 고분화도, 중등도 분화도, 저분화도로 구분하였다.¹³ 우측 결장은 맹장과 회맹판에서 횡행결장까지로 정의하였고, 좌측 결장은 비만곡부에서 직장까지로 정의하였다. 병기는 미국암연합위원회(American Joint Committee on Cancer, AJCC) 7판의 TNM병기를 사용하였다.¹⁴

이 연구는 강동경희대병원의 임상시험윤리위원회의 승인을 받아 진행되었다.

2. 면역조직화학 염색

모든 대상 환자에서 10 cm 미만의 정상조직을 포함하는 대장종양을 얻었으며, 대표적으로 파라핀에 포매된 조직을 선택하여 슬라이드를 제작하였다. 파라핀 포매 조직을 4 μ m 두께로 박절하여 xylene으로 파라핀을 제거하였고, 단계적으로 에탄올을 처리하고 증류수로 세척하였다. 항원성을 증가시키기 위하여 구연산 완충액(pH 6.0)에 조직 슬라이드를 넣고, 100°C로 10분간 가열한 후 내인성 과산화효소가 작용하지 않도록 3% 과산화수소수를 이용하여 5분간 처리하였다. 이후 각각의 면역조직화학 염색에 따라 진행하였다.

면역 화학염색은 각각에 맞게 단클론항체를 사용하였는데, p53은 DO-7 클론(1:100; Novocastra, Newcastle, UK), Ki-67은 MIB-1 클론(1:150; DAKO, Glostrup, Denmark), EGFR은 H11 클론(1:50; DAKO), hMLH1은 G168-15 클론(1:100; BD Pharmingen, San Diego, CA, USA), hMSH2는 FE11 클론(1:50; Oncogene Research Products, Boston, MA, USA), ERCC-1은 8F1 클론(1:100; Gene-Tex, San Antonio, TX, USA)을 각각 사용하였다. 각각의 단클론항체들을 희석하여 실온에서 1시간 반응시킨 후 인산완충식염수로 수

세하였다. 그 후 바이오틴이 부착된 2차 항체를 이용하여 처리한 후 완충액으로 다시 세척하였다. 과산화효소가 결합된 streptavidin peroxidase에 30분간 반응시킨 후 다시 인산완충식염수로 수세하였다. 이후 3-amino-9-ethylcarbazole 용액으로 발색과정을 거치고 마지막으로 hematoxylin으로 대조 염색을 실시한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

3. 면역조직화학 염색의 결과 판정

염색된 슬라이드는 한 명의 숙련된 해부병리학 전문의가 판독하였다. 면역조직화학 염색의 결과는 다른 연구들에서 평균적으로 이용하는 값을 기준으로 양성 여부를 판정하였다.¹⁵⁻¹⁷ p53 단백질은 종양세포의 핵이 갈색으로 염색되는 발현이 전체 종양세포의 10% 이상에서 관찰되는 경우에 양성으로 판정하였다. Ki-67은 1,000개의 종양세포 중 핵이 갈색으로 염색된 종양세포의 백분율을 구해서 표지 지수로 구하였고, 5% 이상을 양성으로 판단하였다. EGFR 또한 종양세포의 5% 이상에서 염색이 된 경우를 양성으로 판단하였다. hMLH1과 hMSH2는 세포의 핵이 갈색으로 염색될 때 양성으로 판정하였는데, 종양세포에서 염색된 세포가 발견되지 않을 때 hMLH1과 hMSH2의 발현이 소실된 것으로 정의하였다. ERCC1은 종양 세포의 10% 이상에서 핵에 염색되었을 때를 양성으로 판독하였다.

4. 통계적 분석

계량적 변수들은 평균±표준 편차로 기술하고, 비계량적 변수들은 수(백분율)로 기술하였다. 대장암 환자들의 성별에 따른 임상적 특성과 조직병리학적 특성에 대한 분석에는 t 검정, Fisher의 정확 검정, 교차 분석을 사용하여 비교하였다. 남녀 성별에 따른 대장암 환자들의 누적생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하여 도식화하였으며, 두 군간의 생존을 비교는 Log-rank 검사를 사용하였다. 생존기간 분석 중 대장암과 관계없는 다른 원인으로 사망한 환자들과, 추적이 중단되어 사망 여부를 파악할 수 없었던 환자들은 중도절단 자료(censored case)로 간주하였다. 유의수준 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 정의하였다. 모든 통계 분석은 PASW Statistics (ver. 18; IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 시행하였다.

결 과

1. 환자의 특성

연구 기간 동안 진행성 대장암으로 절제술을 받았던 341명의 환자들 중 남성은 203명(60%)이었고, 여성은 138명(40%)이었다(Table 1). 환자들의 평균 연령은 65.10±11.53세였으며, 남성은 64.30±11.25세, 여성은 65.70±11.67세로 여성이 약간 더 고령이었으나 통계적인 유의성은 없었다($P=0.254$). 남성에 비해 여성에서 혈액검사의 평균 혈색소 수치와 크리아티닌 수치가 유의하게 낮았으며(각각 $P=0.007$), 평균 콜레스테롤 수치는 유의하게 더 높았다($P=0.004$).

Table 1. Baseline Clinical Characteristics of Study Patients according to Gender Difference

Clinical characteristic	Men (n=203)	Women (n=138)	P-value
Demographic data			
Age (year)	64.30±11.25	65.70±11.67	0.254
Body mass index (kg/m ²)	22.90±3.00	23.40±3.80	0.215
Family history of CRC	1 (0.5)	4 (2.9)	0.070
Laboratory data			
White blood cell (×10 ³ /μL)	7.60±2.69	7.30±2.66	0.283
Hemoglobin (g/dL)	12.40±2.35	11.60±2.15	0.002
Neutrophil/lymphocyte ratio	3.70±5.04	3.20±2.62	0.264
Albumin (g/dL)	4.00±0.47	4.00±0.38	0.979
Cholesterol (mg/dL)	161.20±38.55	173.50±39.00	0.004
Creatinine (mg/dL)	1.10±1.22	0.90±0.45	0.007
Serum CEA (ng/mL)	91.20±691.56	18.00±78.84	0.298

Values are presented as mean±SD or n (%).
CRC, colorectal cancer.

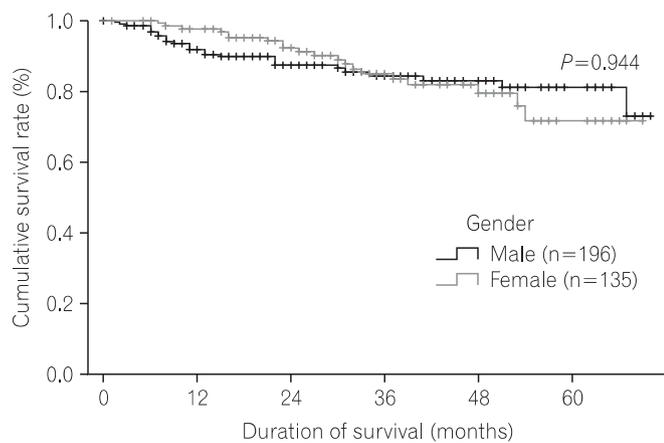


Fig. 1. Kaplan-Meier survival for the patients with colorectal cancer by gender difference. The survival rate did not differ between the two groups ($P=0.944$ by Log-rank test).

하지만, 그 외에 나이, 체질량지수, 대장암의 가족력, 백혈구 수, 호중구-림프구 비, 알부민, 암배아항원(carcinoembryonic antigen) 수치는 성별에 따른 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 남성과 여성의 평균 생존기간은 각각 60.4개월과 59.4개월로, 두 군 간의 생존율에 유의한 차이는 관찰되지 않았다($P=0.944$) (Fig. 1).

2. 병리 조직학적 소견

병리조직학적 검사에서 대장암의 위치, 크기, 분화도, 림프혈관 침윤, 림프절 전이, pT 병기 및 pTNM 병기는 모두 남녀 성별에 따른 차이가 없었다(Table 2). 면역조직화학 염색에서 Ki-67, p53 양성률, EGFR 양성률, ERCC-1 양성률도 모두 남녀 성별에 따른 차이가 관

찰되지 않았다. 그러나, 복제오류교정 단백질 hMLH1과 hMSH2 면역조직화학 염색에서 hMLH1은 여성이 통계적으로 유의하게 남성보다 더 높은 음성률을 보였고(12.4% vs. 3.4%, $P=0.003$), 우측 대장암이 좌측 대장암보다 유의하게 더 높은 음성률을 보였다(15.7% vs. 2.7%, $P<0.001$) (Table 3). 하지만, hMSH2 염색 결과는 남녀 성별에 따른 차이점이 관찰되지 않았고, 종양의 위치에 따른 차이도 관찰되지 않았다(3.9% vs. 2.1%, $P=0.373$). 면역조직화학 염색 결과를 동일한 병기(II기와 III기)의 대장암에 대해 추가 분석하여도 마찬가지로, hMLH1 음성률은 남성보다 여성에서 유의하게 더 흔히 관찰되지만(각각 $P=0.034$, $P=0.028$), hMSH2 음성률은 남녀 성별에 따른 차이가 관찰되지 않았다(각각 $P=0.733$, $P=0.346$). 면역조직화학 염색에서 hMLH1과 hMSH2이 모두 음성인 현미부수체 불안정성은 여성이 남성보다 유의하게 빈번하였고(2.5% vs. 0.0%, $P=0.037$), 우측 대장암에서 좌측 대장암보다 빈번하였으나 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다(2.0% vs. 0.5%, $P=0.251$). 또한, 동일한 병기의 대장암에 대해 추가 분석하여도 남녀 성별에 따른 빈도 차이는 관찰되지 않았다(모두 $P>0.1$).

3. 연령 세분화에 따른 성별 차이

대상 환자의 나이를 세분화하여 40세 미만, 40-59세, 60세 이상으로 구분하여 추가로 분석하였다. 전체 대장암과 좌측 대장암은 연령이 증가할수록 빈도가 증가하지만, 남녀 성별의 차이는 관찰되지 않았고 모든 연령대에서 남성에서 더 호발하였다(Fig. 2). 하지만, 우측 대장암은 연령이 증가할수록 통계적으로 유의하게 여성의 빈도가 증가하였으며($P=0.025$), 특히 60세 이상에서는 남성보다 여성의 빈도가 더 높게 관찰되었다(Fig. 3).

Table 2. Histopathological Characteristics of Study Patients according to Gender Difference

Histopathological characteristic	Men (n=203)	Women (n=138)	P-value
Location			
Right colon	57 (31.5)	49 (39.5)	0.148
Left colon	124 (68.5)	75 (60.5)	
Pathological finding			
Tumor size (cm)	5.40±2.39	5.30±2.09	0.566
Differentiation (well: moderate: poorly)	16:167:8 (8.4:87.4:4.2)	11:113:3 (8.7:89.0:2.4)	0.683
Lymphatic invasion (yes)	43 (23.5)	35 (28.5)	0.329
Vascular invasion (yes)	10 (5.5)	7 (5.7)	0.951
Depth of invasion (pT3-4)	154 (86.0)	108 (88.5)	0.528
Lymph node metastasis (yes)	43 (23.5)	35 (28.5)	0.329
TNM Stages			
Stage 0-I	20 (11.2)	13 (10.7)	0.687
Stage II	75 (41.9)	53 (43.8)	
Stage III	84 (46.9)	55 (45.5)	
Immunohistochemical staining			
Ki-67 (positive)*	175/177 (98.9)	120/121 (98.2)	0.797
Microsatellite stability*			
hMLH1 negative	6/177 (3.4)	15/121 (12.4)	0.003
hMSH2 negative	4/177 (2.3)	4/121 (3.3)	0.583
hMLH1 & hMSH2 negative	0 (0.0)	3 (2.5)	0.037
p53 (positive)*	131/176 (74.4)	99/121 (81.8)	0.141
Percentage of p53 in p53 (+)	57.0	43.0	
EGFR (positive)*	78/177 (44.1)	45/121 (37.2)	0.236
ERCC-1 (positive)*	143/151 (94.7)	108/112 (96.4)	0.507

Values are presented as mean±SD or n (%).

EGFR, epidermal growth factor receptor; ERCC-1, excision repair cross complementation-1.

*Data of immunohistochemical staining was collected in part of study populations.

Table 3. Relation between the Location of Colorectal Cancer and Microsatellite Instability according to hMLH1 and hMSH2

	Right colon (n=102)	Left colon (n=188)	P-value
hMLH1			
Positive	86 (84.3)	183 (97.3)	0.000
Negative	16 (15.7)	5 (2.7)	
hMSH2			
Positive	98 (34.8)	184 (65.2)	0.373
Negative	4 (3.9)	4 (2.1)	
hMLH1 and hMSH2			
All negative	2 (2.0)	1 (0.5)	0.251
hMLH1 (+) or hMSH2 (+)	100 (98.0)	187 (99.5)	

Values are presented as n (%).

고찰

이번 연구는 수술을 시행한 진행성 대장암 환자들의 임상 및 병리학적 특성을 국내에서 처음으로 남녀 성별에 따라 분석했다는 데 의의가 있다. 이번 연구에서 연령이 증가할수록 우측 대장암의 남성 편중이 감소하였으며, 특히 60세 이상에서는 남성보다 여성의 우측 대장암 빈도가 더 높게 관찰된 것이 흥미롭다. 이번 연구에서 관찰되었던 혈색소 수치, 크레아티닌 수치, 콜레스테롤 수치의 남녀 성별의 차이는 단순히 남녀의 근육량과 생리 현상의 차이로 생각된다. 현재까지의 연구들은 주로 대장암의 위치에 따른 임상 병리학적 차이에 초점이 맞추어져 있었다.^{18,19} Gonzalez 등²⁰은 고령과 여성이 우측 대장암의 위험 인자라고 보고하였고, Brenner 등²¹은 여성이 남성보다 10년간의 대장암 누적발생률이 4-6년 정도 더 늦다고 보고하였으며, Koo와 Leong²²도 여성이 남성보다 대장암의 발생이 10년 정도 늦다

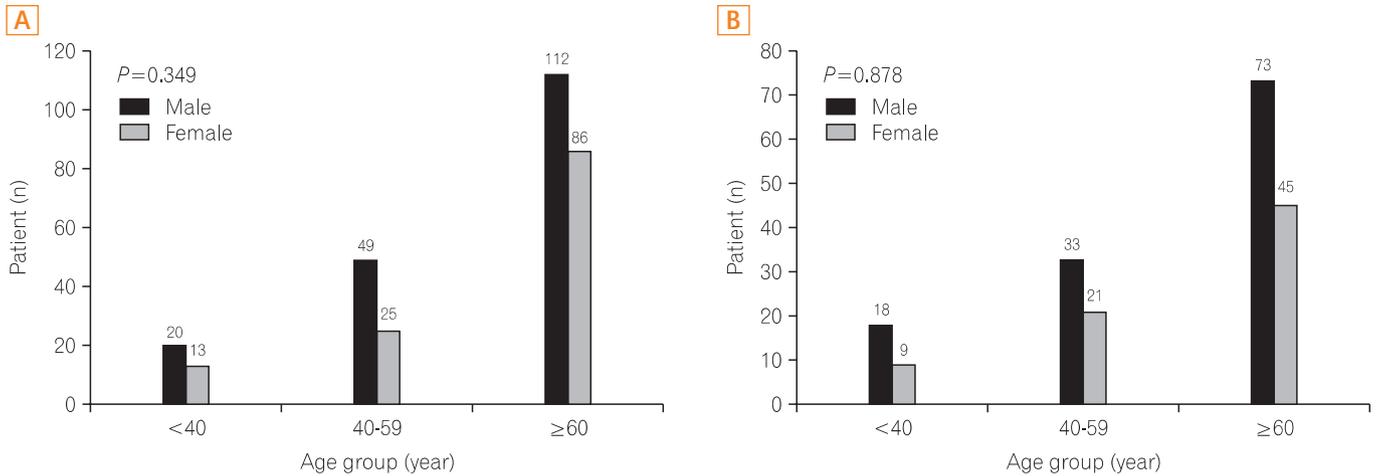


Fig. 2. The prevalence of colorectal cancer by gender differences in diverse age groups. Total colorectal cancer group (A) and left-sided colorectal cancer group (B). The male preponderance was noted in all age groups in total and left-sided colorectal cancers.

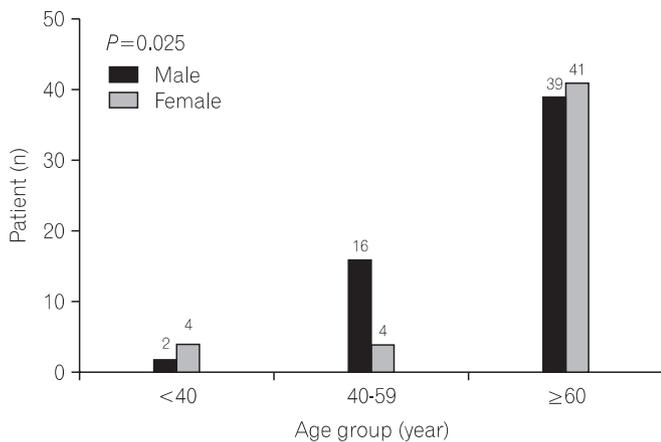


Fig. 3. The prevalence of right-sided colorectal cancer by gender differences in diverse age groups. Male preponderance was significantly decreased with increasing age groups and was finally reversed in age groups ≥60 years.

고 보고하였다. 따라서, 연령이 증가할수록 우측 대장암의 남성 편중이 감소하고, 특히 60세 이상에서는 남성보다 여성의 우측 대장암 빈도가 더 높게 관찰된 이번 연구 결과는 기존의 연구 결과와 부합한다고 해석할 수 있다. 지금까지 국내 연구에서는 대장암의 성별에 따른 임상병리학적 차이에 대해 주로 기술하였으나, 이번 연구와 같이 면역조직화학 염색을 포함한 병리학적 차이에 대한 연구는 시행되지 않았으며, 기존 연구들에서는 성별 차이에 따른 차이를 규명하지 못하였다.¹⁰⁻¹² Kang 등¹¹은 남녀 성별에 따라 대장암의 위치에 유의한 차이가 없다고 보고하였으며, Kim 등¹⁰은 연령이 증가할수록 우측 대장암의 비율은 증가하지만 남녀 성별에 따른 대장암의 위치 차이는 없다고 보고하였다. 하지만, 이번 연구에서는 고령으로 갈수록 통계적으로 유의하게 우측 대장암의 남성 편중이 감소하였고, 특히 60세 이상의 고령에서는 남성보다 여성의 우측 대장암 빈도가 더 높게 관찰되어 기존 연구들과 차이가 있다.

일반적으로, 악성종양에서 염증세포의 축적은 종양의 증식에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 악성종양 환자에서는 호중구, 적혈구침강지수, C-반응성 단백 등과 같은 혈액 검사 수치의 상승이 관찰된다.²³ Satomi 등²⁴은 호중구-림프구 비를 측정하였으며, 호중구-림프구 비가 단일 염증 수치 결과보다 진행성 대장암의 병기 및 그 예후와 상관관계에 있다고 주장하였다. 이번 연구에서도 호중구-림프구 비는 남녀 각각 3.70 ± 5.04 와 3.20 ± 2.62 로 정상 대조값으로 인정되는 2.0 미만보다는 높게 측정되었다. 하지만, 성별에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

면역조직화학 염색 검사에서 Ki-67, p53, EGFR, ERCC-1 등의 양성률은 모두 성별에 따른 차이가 관찰되지 않았다. p53 단백질의 돌연변이 또는 비활성화는 여러 종류의 암을 유발한다고 알려져 있으며,²⁵ 대장암에서도 p53 단백질의 과다 발현이 보고되었지만 대장암의 예후와 관계가 있는지는 분명하지 않다. 이번 연구에서도 남녀 모두 종양조직에서 p53 단백질의 발현 비율이 높게 측정되었지만, 성별에 따른 양성률의 차이는 없었다. 현미부수체 불안정성은 일정한 규칙성을 가지고 배열된 유전자 염기서열 오류를 수정하는 시스템에 문제가 생겨 현미부수체의 길이에 변화가 생기는 현상으로,²⁶ 이번 연구에서 분석한 hMLH1과 hMSH2가 가장 중요하며 가장 흔한 변화를 보이는 것으로 알려져 있다.²⁷ 현미부수체 불안정성은 산발성 대장암의 15-20%에서 관찰되며,²⁸ HNPCC의 90% 이상에서 관찰된다.²⁹ 현미부수체 불안정성을 검사하기 위한 면역조직화학 염색은 상대적으로 가격이 비싸고 시간이 오래 걸리는 분자병리학적 검사를 대신할 수 있을 것으로 기대되어 최근 관심이 증가하고 있다.³⁰ Sinicrope 등³¹은 현미부수체 불안정성이 주로 우측 대장암에서 관찰되고, 65세 이상의 연령에서 더 빈번하게 관찰된다고 보고하였다. 일반적으로, 현미부수체 불안정성을 보이는 대장암 환자들은 주로 고령이며 여성이라고 알려져 있다.³² 이번 연구에서도 여성에서 현미부수체 불안정성을 보이는 환자 수가 더 많았으며, 우측 대장암에서 현미부수체 불안정성이 유의하게 더 높게 관찰되었다. 하지만, 남녀 성별 또는 대장의 위치에 따른 현미부수체 불안정성의 발현 차이에 대한 기전에 대해서는 아직

규명되지 못하였으며, 추가 연구가 필요하다.

이번 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 단일 대학병원에 입원하여 수술한 진행성 대장암 환자들을 대상으로 후향적 분석을 시행했기 때문에, 대상 환자들의 수가 많지 않고 수집된 자료들이 완벽하지 않았다. 또한, 수술한 환자들만 포함하였기 때문에, 조기 대장암 환자들과 수술을 할 수 없었던 다발성 원격 전이를 동반한 진행성 대장암 환자들의 자료가 포함되지 않아 자료가 편향되었을 가능성이 있다. 하지만, 내시경 절제술만으로 치료할 수 있는 병변이나 수술을 할 수 없는 병변에 대해 다양한 조직병리 소견과 분자생물학적 소견에 대한 정보를 얻기는 어렵기 때문에 이들 층례들은 분석에서 제외되었다. 둘째, 현미부수체 불안정성에 대한 분석을 위하여 분자병리학적 방법이 아니라 면역조직화학 염색을 사용하였다. 하지만, 이미 기존의 연구들을 통하여 면역조직화학 염색법이 현미부수체 불안정성 여부를 확인하는 데 높은 민감도와 특이도를 보이고 있으며,²⁷ 연구 목적이 아니라 임상 진로에 분자병리학적 방법을 이용한 현미부수체 불안정성 검사를 도입하기는 어렵기 때문에 이번 연구결과는 의미가 있다고 생각한다. 이번 연구에서 현미부수체 불안정성이 여성에서 유의하게 더 높게 관찰되었지만, 다른 교란 변수들에 의한 영향을 완전히 배제한 것은 아니기 때문에 성별 자체가 현미부수체 불안정성의 유의한 독립인자인지에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다. 연령이 증가할수록 우측 대장암의 남성 편향이 감소하고, 특히 60세 이상에서는 남성보다 여성에서 우측 대장암의 빈도가 더 높게 관찰되는 역설적 현상에 대해서는 추가 연구를 통해 기전을 설명할 수 있을 것으로 기대한다. 뿐만 아니라, 비록 통계적 차이는 관찰되지 않았지만, 림프혈관 침윤, pT3-4의 비율, 림프절 전이의 빈도가 모두 남성보다 여성에서 더 높게 관찰되었기 때문에 성별에 따른 임상 양상에 대한 대규모 연구도 필요할 것으로 생각한다.

이러한 한계에도 불구하고, 이번 연구는 진행성 대장암의 성별 차이에 대하여 면역조직화학염색 검사를 포함한 병리 소견을 분석한 첫 국내 보고라는 데에 의의가 있다. 대장암은 남성에 흔한 암으로 알려져 있었지만, 연령이 증가할수록 우측 대장암의 남성 편향은 감소하였으며, 특히 60세 이상에서는 오히려 역설적으로 여성에서 우측 대장암이 보다 빈번하게 관찰되었다. 하지만, 성별에 따른 진행성 대장암의 임상적 및 분자생물학적 특성에 대해서는 더 많은 환자들을 대상으로 한 대단위 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009;59:366-378.
- Cancer Statistics in 2009. Cancer incidence [homepage on the Internet]. Goyang: National Cancer Institute; 2012 [cited 2012 Apr 11]. Available from: <http://www.cancer.go.kr/>.
- Chen TA, Kang HY, Chang HC, Lin WC, Chao TM, Horng JT. Gender differences in colorectal cancer during the past 20 years in Taiwan. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:345-353.
- Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for

clinical application. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1033-1049.

- Wilkins HR, Doucet K, Duke V, Morra A, Johnson N. Estrogen prevents sustained COLO-205 human colon cancer cell growth by inducing apoptosis, decreasing c-myc protein, and decreasing transcription of the anti-apoptotic protein bcl-2. *Tumour Biol* 2010;31:16-22.
- Koo JH, Jalaludin B, Wong SK, Kneebone A, Connor SJ, Leong RW. Improved survival in young women with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1488-1495.
- McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:711-715.
- Wichmann MW, Müller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schildberg FW; Colorectal Cancer Study Group. Gender differences in long-term survival of patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1092-1098.
- Paulson EC, Wirtalla C, Armstrong K, Mahmoud NN. Gender influences treatment and survival in colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1982-1991.
- Kim JY, Jang ES, Park SY, et al. Distinct characteristics of colorectal cancer and frequency of right colon cancer in elderly patients of Korea. *J Korean Geriatr Soc* 2010;14:147-154.
- Kang WK, Shin SY, Cho HM, et al. Gender differences in patients with colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2003;19:39-44.
- Kim HR, Choi I, Kim YJ. A study of gender difference in colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2000;16:29-33.
- Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1992;70:379-385.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer, 2009.
- Kim BS, Kang KH, Lim YA, Kim LS. Clinical significance of p53, Ki-67 and Galectin-3 expressions in papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2009;77:29-36.
- Seo KJ, Shim BY, Kim HK, et al. An analysis of HER-2/neu, ERCC1, and GST-pi in advanced non-small cell lung cancer patients who are treated with platinum-based chemotherapy. *Korean J Pathol* 2008;42:327-334.
- Sol MY, Choi KU, Kim JY, et al. Analysis of microsatellite instability in ovarian epithelial cancer. *Korean J Pathol* 2007;41:380-386.
- Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990;113:779-788.
- Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002;101:403-408.
- Gonzalez EC, Roetzheim RG, Ferrante JM, Campbell R. Predictors of proximal vs. distal colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 2001;44:251-258.
- Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer* 2007;96:828-831.
- Koo JH, Leong RW. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *J Gastroen-*

terol Hepatol 2010;25:33-42.

23. Hung HY, Chen JS, Yeh CY, et al. Effect of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1059-1065.

24. Satomi A, Murakami S, Ishida K, Mastuki M, Hashimoto T, Sonoda M. Significance of increased neutrophils in patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 1995;34:69-73.

25. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989;342:705-708.

26. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532.

27. Lanza G, Gafà R, Maestri I, Santini A, Matteuzzi M, Cavazzini L. Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and pathological features in colorectal adenocarcinomas with microsatellite instability. *Mod Pathol* 2002;15:741-749.

28. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998;58:3455-3460.

29. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-816.

30. Cawkwell L, Gray S, Murgatroyd H, et al. Choice of management strategy for colorectal cancer based on a diagnostic immunohistochemical test for defective mismatch repair. *Gut* 1999;45:409-415.

31. Sinicrope FA, Rego RL, Foster N, et al. Microsatellite instability accounts for tumor site-related differences in clinicopathologic variables and prognosis in human colon cancers. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2818-2825.

32. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998;58:1713-1718.

성별 차이에 따른 대장암의 임상-병리 특성

김대호 · 차재명 · 이정일 · 주광로 · 신현필 · 박재준 · 전정원 · 임준욱 · 전승정 · 서윤중

경희대학교 의과대학 강동경희대병원 내과학교실

목적: 대장암은 주된 사망 원인들 중 하나이며, 주요한 공중 보건 문제를 야기하고 있다. 한국에서 대장암의 발생률은 남녀 성별에 무관하게 증가하고 있지만, 지금까지 국내에서 남녀 성별에 따라 면역조직화학 염색을 포함한 병리학적 차이에 대한 연구는 시행된 적이 없었다. 이번 연구에서는 한국에서 남녀 성별에 따른 대장암의 임상적 및 병리학적 차이에 대해 연구하였다.

방법: 2006년 6월부터 2011년 12월까지 경희대학교 강동경희대병원에서 진행성 대장암으로 진단되어 수술적 치료를 시행한 342명 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 남녀 성별의 차이에 따른 대장암의 임상 병리학적 특성을 비교 분석하였다.

결과: 대장암으로 절제술을 받은 341명의 환자들은 남성 203명(60%)과 여성 138명(40%)이었다. 전체 대장암과 좌측 대장암에서는 연령군에 상관없이 남성 편향이 우세하였지만, 우측 대장암은 연령이 증가할수록 남성 편향이 유의하게 감소하였고($P=0.025$), 특히 60세 이상에서는 남성보다 여성에서 우측 대장암이 더 빈번하게 관찰되었다. 면역조직화학 염색을 이용한 현미부수체 불안정성은 여성이 남성보다 유의하게 빈번하였다($P=0.037$).

결론: 연령이 증가할수록 우측 대장암의 남성 편향은 감소하였으며, 특히 60세 이상에서는 역설적으로 남성보다 여성에서 우측 대장암이 보다 빈번하게 관찰되었다. 면역조직화학 염색을 통한 현미부수체 불안정성은 여성에서 보다 빈번하게 관찰되었다. 하지만, 진행성 대장암의 성별에 따른 분자생물학적 특성에 대해서는 향후 대규모 연구를 통한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

색인단어: 대장암; 성별; 병리; 현미부수체 불안정성