

임상 및 병리조직학적 특징에 따른 대장암의 간전이율

고신대학교 복음병원 외과

류동원 · 이승현 · 안병권 · 백승언

Prevalence of Liver Metastasis of Colorectal Cancer According to Clinical and Histopathologic Characteristics

Dong Won Ryu, M.D., Seung Hyun Lee, M.D., Byung Kwon Ahn, M.D., Sung Uhn Baek, M.D.

Department of Surgery, Gospel Hospital, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

Purpose: In Korea, the incidence of colorectal cancer is increasing quickly. The liver metastasis is the most common cause of death. But current diagnosis methods such as CT, MRI, USG have significant false negative rate (up to 15%) especially in micrometastasis. We designed this study to identify the predictive value of liver metastasis of known clinical and histopathologic factors.

Methods: Retrospectively, we reviewed 248 patients who underwent resection of colorectal cancer between 1997 and 1999. Clinical and histopathologic factors of colorectal cancer with synchronous liver metastasis was compared with those without liver metastasis.

Results: Twenty-nine patients had synchronous liver metastasis. In clinical factors, there was significant difference in liver metastatic rate according to tumors location, and serum carcinoembryonic antigen (CEA). The metastatic rate of right colon was 9.5%, left colon was 27.9%, rectum was 8.0% (P=0.001). The metastatic rate in cases with CEA < 5.0 ng/ml was 4.3%, CEA ≥ 5.0 ng/ml was 18.4% (P=0.001). In histopathologic factors, there was significant difference in liver metastatic rate according to depth of tumor invasion (T-stage), extent of lymph node metastasis (N-stage), venous invasion (9.5 vs 19.3 %, P=0.043), perineural invasion (8.5 vs 19.7 %, P=0.013). The metastatic rate of T1 was 0%, T2 was 3.43%, T3 was 12.3%, T4 was 26.9% (P=0.009). The metastatic rate of N0 was 4.9%, N1 was 15.6%, N2 was 30.3% (P=0.002). But there was no significant difference according to tumor size, histologic differentiation grade, lymphatic invasion. In multivariate analysis with significant factors, independent factor associated with liver metastasis was N-stage.

Conclusions: In colorectal cancer, tumor location, CEA,

T-stage, N-stage, venous invasion, and perineural invasion of tumor cell had significant relationship with liver metastasis. The most important factor associated with liver metastasis was N-stage. This factors should be considered carefully in the planning treatment and follow up in colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2002;18:246-250

Key Words: Colorectal cancer, Liver metastasis, Lymph node metastasis

대장암, 간전이, 림프절 전이

서 론

대장암은 지역에 따른 빈도의 차이가 많아 아시아와 아프리카에서는 그 빈도가 낮은 반면 구미, 오스트레일리아, 미국 등에서는 빈도가 매우 높다. 특히 미국에서는 소화기 계통의 암 중에서 1위를 차지하고 있으며 사망률도 폐암 다음으로 높다.¹ 한국에서는 미국보다 낮은 발생 빈도를 보여 전체 암 가운데 4위를 차지하나 위장관 계통의 암에서는 위암 다음으로 높은 발생 빈도를 나타내며 그 발생 빈도가 증가하고 있는 추세이다.² 대장암의 가장 흔한 전이 병소는 간이며, 전이성 간암은 대장암 환자의 제일 큰 사망 원인으로 알려져 있고 이를 수술 전에 진단할 수 있는 방법으로는 상복부의 전산화 단층 촬영과 초음파 검사를 주로 이용하고 있지만, 최근 본원에서 2년간 시행한 전이성 간암에서 상복부 전산화 단층 촬영에 대한 위음성률을 조사해 본 결과 15% 정도로 나타나는 등 위음성률이 비교적 높고 특히 종양의 크기가 작고 초기인 경우에는 수술 전에 발견하기가 더욱 어려웠다. 그 외에도 자기공명영상이나 혈관 촬영술등이 이용되고 있지만 아직 큰 도움이 되지는 못하고 있으며, 혈중내 암태아성 항원 수치를 간전이의 예측하는 인자로 이용하려는 시도가 있지만 그 의미에 대해서는 아직도 여러 의견이 많다. 본 연구에서는 임상 및 병리조직학적인 인자들과 간전이와의 상관 관계를 조사하여서 이들이

책임저자: 류동원, 부산광역시 서구 압남동 34
고신대대 복음병원 외과(우편번호: 602-702)
Tel: 051-990-6462, Fax: 051-246-6093
E-mail: ryudongwongs@hanmail.net

본 논문의 요지는 2001년 춘계외과학회에서 발표되었음.

대장암에서 간 미세 전이의 추정인자가 될 수 있는지에 대해서 조사하였다.

방 법

1997년 1월부터 1999년 12월까지 고신대학 복음병원 외과에서 절제술을 받은 대장암 환자 중에서 조직학적인 요소의 후향적인 연구가 가능하였던 248명의 환자를 대상으로 하여서 수술 당시의 간전이가 있었던 대장암 환자 29명을 간전이군으로 하고 나머지 219명을 대조군으로 하였다. 임상적인 인자 중에서 환자의 연령, 성, 종양의 위치 및 크기, 혈중 내 암태아성 항원 수치를 비교하였고 병리조직학적인 요소 중에서는 종양의 장벽 침습 정도, 림프절 전이 정도, 조직학적인 분화도, 종양주위에 있는 림프관, 혈관 및 신경의 종양세포 침습유무와 같은 인자들에 대해서 비교하였다. 종양의 장벽 침습 정도 및 림프절 전이 정도는 1997년 AJCC에 의한 병기분류 방식에 따라 각각 T0에서 T4, N0에서 N2로 분류하여 조사하였으며, 혈관벽과 림프관의 침습 유무는 hematoxyline과 eosin으로 절단면을 염색하여 검사하였다.

모든 통계처리는 윈도우용 SPSS 10.0을 사용하여 처리하였으며, 조직학적인 요소와 전이성 간암 사이의 상관관계는 Chi-square test로 분석하였고 다변량 분석은 Cox-regression을 이용하여서 시행하였다. 이 때 유

Table 1. Liver metastasis of colorectal cancer according to clinical features

	Liver metastasis			P-value
	Absence	Presence	Prevalence (%)	
Site (n=219/29)*				
Right colon	38	4	9.5	
Left colon	31	12	27.9	0.001
Rectum	150	13	8.0	
Tumor size (n=163/27)				
<6 cm	104	14	11.9	
≥6 cm	59	13	18.1	0.236
CEA † (n=192/23)				
<5.0	112	5	4.3	
≥5.0	80	18	18.4	0.001

*n = Absence of liver metastasis/Presence of liver metastasis; † CEA = carcinoembryonic antigen.

의수준은 0.05로 하였다.

결 과

수술 당시 간전이가 있었던 대장암 환자 29명 중 남자는 14명이었고, 여자는 15명이었다. 환자의 연령분포는 31세부터 78세까지였으며 평균연령은 58.2세였다.

1) 임상적 인자에 따른 간전이율

종양의 위치에 따른 대장암의 간전이율은 좌측결장에 있는 경우가 27.9%로 가장 높았고 우측결장 및 직장에 있는 경우가 각각 9.5%, 8.0%였다(P=0.001). 종양의 크기에 따른 간전이율은 크기가 직경 6 cm 미만인 경우와 이상인 경우에서 각각 11.9%, 18.1%였다(P=

Table 2. Liver metastasis of colorectal cancer according to histopathologic features

	Liver metastasis			P-value
	Absence	Presence	Prevalence (%)	
T-stage (n=219/29)*				
T0	1	1	50.0	
T1	7	0	0.0	
T2	56	2	3.4	0.009
T3	136	19	12.3	
T4	19	7	26.9	
N-stage (n=219/29)				
N0	116	6	4.9	
N1	70	13	15.6	0.002
N2	33	10	30.3	
Differentiation (n=219/29)				
Well	85	12	12.5	
Moderate	121	13	9.7	0.395
Poor & Mucinous	13	4	23.5	
Lymphatic invasion (n=219/29)				
Absent	139	19	12.2	
Present	80	10	11.1	0.802
Venous invasion (n=219/29)				
Absent	173	18	9.5	
Present	46	11	19.3	0.043
Perineural invasion (n=219/29)				
Absent	162	15	8.5	
Present	57	14	19.7	0.013

*n = Absence of liver metastasis/Presence of liver metastasis.

Table 3. Liver metastasis of colorectal cancer according to TNM stage

	Liver metastasis			P-value
	Absence (n=219)	Presence (n=29)	Prevalence (%)	
T1N0, T2N0	42		0.0	0.004
T3N0, T4N0	73	6	7.6	
anyT N>1	104	23	18.1	

0.236). 혈중 내 암태아성 항원 수치 비교에서는 술 전 수치가 5.0 ng/dl 미만인 경우와 이상인 경우에서 각각 4.3%, 18.4%의 간전이율을 보여(P=0.001) 임상적 인자 중에서 종양의 위치 및 혈중 내 암태아성 항원 수치에 따른 간전이율의 비교에서 유의한 차이를 보인 반면 종양의 크기에 따른 간전이율의 차이는 유의하지 않았다(Table 1).

2) 병리조직학적 인자에 따른 간전이율

종양의 장벽 침습 정도에 대한 비교에서는 T0, T1, T2, T3, T4에서 각각 50%, 0%, 3.4%, 12.3%, 26.9%의 간전이율을 보여 T0군을 제외하고는 T병기가 진행할수록 간전이율이 증가하는 소견을 보였다(P=0.009). 임파절 전이 정도에 의한 비교에서도 N0, N1, N2에서 각각 4.9%, 15.6%, 30.3%의 간전이율을 보여, N병기가 진행할수록 간전이율이 증가하는 소견을 보였다(P=0.002). 조직학적인 분화도에 대한 간전이율은 미분화 세포 형태가 23.5%로 가장 높았으나 유의한 차이를 보이지는 않았다(P=0.385). 종양주위에 있는 혈관의 종양 세포 침습유무에 따라 있는 경우와 없는 경우에서 각각 9.5%, 19.3%의 간전이율을 보였으며(P=0.043) 종양 주위에 있는 신경의 종양세포 침습유무에 따라서는 있는 경우와 없는 경우가 각각 8.5%, 19.7%의 간전이율을 보였다(P=0.013). 반면 종양 주위에 있는 림프관의 종양세포 침습유무에 따른 간전이율의 차이는 있는 경우와 없는 경우가 각각 12.2%, 11.1%로 유의한 차이를 보이지는 않았다(P=0.802)(Table 2). 전이요소를 제외한 병기분류에서도 병기가 증가할수록 간전이율의 증가를 보였다(P=0.004)(Table 3).

통계학적으로 유의성을 가지는 요소에 대한 다변량 분석결과 임상적 요소 중에서는 임파절 전이 정도(N 병기)만 독립인자로서 의미가 있다(P=0.010)(Table 4).

Table 4. Factors independently associated with liver metastasis

	Regression coefficient	Standard error	Odds ratio (95% confidence interval)	P-value
Site	-0.101	0.225	0.904 (0.582~1.404)	0.654
CEA	0.110	0.001	1.001 (0.998~1.003)	0.532
T-stage	1.031	0.472	2.805 (1.112~7.076)	0.029
N-stage	0.801	0.310	2.228 (1.214~4.088)	0.010
Venous invasion	0.497	0.612	1.644 (0.495~5.453)	0.417
Perineural invasion	0.416	0.584	1.515 (0.483~4.757)	0.476

CEA = carcinoembryonic antigen.

고 찰

최근 국내의 식생활이 서구화되면서 대장암의 발생 빈도가 증가하여 전체 암 가운데서는 4위, 위장관 계통의 암에서는 위암 다음으로 높은 발생빈도를 나타내고 있다.² 대장암의 가장 흔한 전이병소는 간이며, 전이성 간암은 대장암의 제일 큰 사망원인으로 알려져 있고, 이를 수술 전 진단할 수 있는 방법으로는 상복부 전산화 단층촬영과 초음파 검사가 주로 이용되고 있지만, 여전히 종양의 크기가 작고, 초기인 경우는 위음성률이 높은 실정이다. 그 외에도 자기공명영상이나 혈관 촬영술이 이용되고 있지만 아직 큰 도움이 되지 못하고 있으며, 전이성 간암을 예측하는 인자로 혈중 내 암태아성 항원수치, 종양주위 혈관의 종양세포 침습유무, 림프관의 종양세포 침습유무와 림프절 전이 정도 등을 이용하려는 시도가 있지만 그 의미에 대해서는 더 많은 연구가 필요한 상태이다.

Adachi 등³은 대장암 환자의 임상적 요소 중 종양의 부위에 따른 간전이율은 유의한 차이가 없으며, 종양의 크기 및 장막의 침습유무, 림프절 전이에 따라서는 유의한 차이를 보이는 것으로 보고하였다. 반면 본원의 연구에서는 종양의 크기에 따른 간전이율은 유의한 차이가 없었고, 종양의 부위에서는 직장에 비해 좌측결장 부위의 종양이 높은 간전이율을 보였으며, 종양세포의 장벽 및 주위 조직으로의 침습이 심할수록, 림프절 전이가 진전될수록 간전이율이 높아지는 결과를 보였다.

혈중 암태아성 항원은 Gold와 Freedman⁴이 소화기 계통의 암과 밀접한 연관성이 있음을 보고한 이후 대장암의 진단, 병기, 예후 및 수술 후 추적관찰에서의

의미에 대해서 지속적으로 연구, 발표되고 있다. 암태아성 항원은 생물학적으로 세포간의 유착을 유도하고, 세포간의 이동을 촉진시켜 대장암의 주위 조직 침습 및 전이와 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며,⁵⁻⁸ 특히 림프절 및 간 전이 등과 연관되어 있고,⁷ 그 외에도 다른 연구자들에 의해 암태아성 항원 수치가 대장암의 예후와 관련있는 것으로 보고되고 있다.⁹⁻¹² 본원의 연구에서도 술 전 암태아성 항원의 수치가 5 ng/dl 이상인 군과 이하인 군 간의 간전이율이 유의하게 차이를 보였다(4.3% vs 18.4% P=0.001).

병리조직학적인 요소 중에서는 혈관벽의 종양세포 침습의 유무가 전이성 간암과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁷ Burn과 Pfaff¹³는 외과적인 수술을 받은 대장암 환자 중에서 혈관 침습이 있는 환자의 74%에서 전이성 암이 보였다고 하였으며, 1980년 Talbot 등¹⁴의 보고에 의하면 종양주위에 있는 혈관에 종양침습이 있는 환자가 종양침습이 없는 환자에 비해서 전이성 간암의 유병률이 높았고(35% vs 14% P<0.01), 종양주위에 있는 혈관의 종양침습이 있는 환자의 경우 혈관 내 피세포내의 종양의 침습이 있는 환자와 혈관 내피세포의 종양의 침습이 없는 환자 사이에도 차이가 있었다(23% vs 40%). 또한 종양 주위에 있는 혈관 중에서 혈관벽이 얇은 혈관의 종양의 침습이 있는 환자와 혈관벽이 두꺼운 혈관의 종양침습이 있는 환자사이에도 차이가 있었다(34% vs 57% P<0.001). 또한 혈관벽의 종양세포 침습이 대장암 환자의 예후와도 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁸⁻²⁴ 대장암에서 혈관벽의 종양세포 침습도 임상적인 요소 중에서 조직학적 분화도와 병기에 따라서 증가하는 것으로 알려져 있으며,^{14,19} Dionne 등²⁵은 림프관의 전이가 있는 대장암 환자군은(Dukes Stage C) 림프관 전이가 없는 환자군에(Dukes Stage A&B) 비해서 종양주위혈관의 종양 침습도가 3배 이상 높다고 하였다. 이상의 문헌 고찰을 통해 병리조직학적 요소 중 조직학적 분화도, 종양주위 혈관 및 림프관, 신경의 종양세포 침습유무가 대장암에서의 간전이와 연관성이 있을 것으로 생각한다. 반면 Adachi 등³은 병리조직학적 요소 중 조직학적 분화도는 간전이와 연관이 없는 반면, 종양 주위 림프관의 종양세포 침습 유무는 연관성이 있는 것으로 보고 하였다. 본 연구에서는 병리 조직학적인 요소 중에서 종양주위에 있는 혈관, 그리고 신경의 종양세포 침습 유무가 간전이와 연관성이 있었으며 반면, 조직학적 분화도에서는 미분화세포 형태에서 간전이율이 높아 있지만 통계학적 의미는 없었고, 림프관의 종양세포

침습 유무에서도 유의한 차이를 보이지는 않았다. 다변량 분석 결과에서는 임상적인 요소 중 종양의 림프절의 침습 전이 정도(N-stage)와 간전이의 연관성이 가장 높은 것으로 나타났다.

결 론

본 연구에서는 임상적 요소 중 종양의 위치가 좌측 결장일 경우, 수술 전 혈중 내 암태아성 항원의 수치가 5.0 ng/ml 이상인 경우에 간전이율이 유의한 증가를 보였으며, 병리조직학적 요소 중에는 종양의 장관벽 및 주위조직으로 침습이 심할수록, 림프절 전이에 의한 병기가 증가할수록, 종양 주위 혈관의 종양세포 침습이 있는 경우, 종양 주위 신경의 종양세포 침습이 있는 경우에 간전이율의 증가가 유의한 차이를 보였다. 반면 종양의 크기, 조직학적 분화도, 종양 주위 림프관의 종양세포 침습유무에 따른 간전이율의 차이에서는 유의성이 없었다. 특히 통계학적으로 유의성을 가진 인자에 대한 다변량 분석 결과에서는 병리조직학적 요소 중 림프절의 전이 정도가 간전이율과 가장 연관성이 높은 것으로 나타났다. 그러므로 간전이가 없는 대장암 환자의 경우에서도 임상 및 병리조직학적 요소, 특히 림프절의 전이 정도를 고려하여 보다 적극적인 치료 및 추적 관찰이 필요할 것으로 보여지며, 이에 관한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Lyerly HK. Carcinoma of the colon, rectum, and anus. In: Sabiston DC, Lyerly HK, editors. Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice 15th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:1020-32.
2. Central Cancer Registry Center in Korea, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea: Annual report of the central cancer registry in Korea (1997. 1~1997. 12) 1999. march.
3. Adachi Y, Inomata M, Kakisako K, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis. Dis Colon Rectum 1999; 42:1053-6.
4. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunologic tolerance and absorption technique. J Exp Med 1965; 121:439-62.
5. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinomembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion

- molecule. *Cell* 1989;57:327-34.
6. Pignatelli M, Durbin H, Bodmer WF. Carcinoembryonic antigen functions as an accessory molecule mediating colon epithelial cell-collagen interaction. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990;87:1541-5.
 7. Kim JC, Han MS, Lee HK, Kim WS, Park SK, Park KC, et al. Distribution of carcinoembryonic antigen and biologic behavior in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999;42:640-8.
 8. Kim JC, Koo KH, Kim BS, Park KC, Bicknell DC, Bodmer WF. Carcinoembryonic antigen may function as a chemoattractant in colorectal carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 1999;82:880-5.
 9. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978;299:448-51.
 10. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry R. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer: results from the NSABP trial. *Ann Surg* 1984;199:375-82.
 11. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcome in node-negative colon cancer patients, a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55-9.
 12. 김상훈, 안병권, 백승인. 결장 및 직장암의 예후인자 및 생존율 분석. *대한암학회지* 2000;2:331-8.
 13. Burns FJ, Pfaff J. Vascular invasion in carcinoma of colon and rectum. *Am J Surg* 1956;92:704-9.
 14. Talbot IC, Ritchie S, Leighto MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980;67:439-42.
 15. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T, Morimatsu M. A prospective clinicopathologic study of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg* 1991;162:216-22.
 16. Inoue T, Mori M, Shimono R, Kuwano H, Sugimachi K. Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. *Dis Colon Rectum* 1992;35:34-9.
 17. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer* 1996;78:2313-7.
 18. Sunderland DA. The significance of vein invasion by cancer of the rectum and sigmoid: a microscopic study of 210 cases. *Cancer* 1949;2:429-37.
 19. Knudsen JB, Nilsson T, Sprechler M, Johansen A, Christensen N. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983;26:613-7.
 20. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985;72:698-702.
 21. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM, et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986;10:437-59.
 22. Wigger T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resection. *Dis Colon Rectum* 1988;31:33-41.
 23. Horn A, Dahl O, Morild I. The role of venous and neural invasion on survival in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990;33:598-601.
 24. Bentzen Sm, Pedersen M, Teglbaerg PS, Hanberg-Sorensen F, Bone J, Jacobsen No, et al. Time to loco-regional recurrence after resection of Duke'B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy: a multivariate regression analysis. *Br J Cancer* 1992;65:102-7.
 25. Dionne L. The pattern of blood-borne metastasis from carcinoma of the rectum. *Cancer* 1965;18:775-81.