

## 점막하 침윤 대장암에서 림프절 전이의 위험인자

울산대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>진단병리학교실 및 서울아산병원 대장항문클리닉

최평화 · 유창식 · 장세진<sup>1</sup> · 김미정<sup>1</sup> · 한경록 · 정상훈 · 운용식 · 김희철 · 김진천

### The Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Submucosal Invasive Colorectal Cancer

Pyong Wha Choi, M.D., Chang Sik Yu, M.D., Se Jin Jang, M.D.<sup>1</sup>, Mi Jung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Kyong Rok Han, M.D., Sang Hun Jung, M.D., Yong Sik Yoon, M.D., Hee Cheol Kim, M.D., Jin Cheon Kim, M.D.

Colorectal Clinic, Departments of Surgery & <sup>1</sup>Diagnostic Pathology, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

**Purpose:** Recent studies have shown a 7~15% lymph node (LN) metastasis rate in submucosal invasive colorectal cancer (SICC). Identification of risk factors for LN metastasis is crucial in the choice of therapeutic modalities for SICC. The present study was performed to assess the possibility of LN metastasis and to determine the risk factors of LN metastasis in SICC. **Methods:** A retrospective study of 168 patients with SICC who underwent a curative resection between June 1989 and December 2004 at Asan Medical Center was conducted. The level of submucosal invasion was classified into upper third (sm1), middle third (sm2), and lower third (sm3) according to the submucosal depth of invasion. The following carcinoma-related variables were assessed: tumor size, tumor location, level of submucosal invasion, cell differentiation, lympho-vascular invasion, neural invasion, and tumor cell dissociation (TCD). **Results:** The overall LN metastasis rate was 14.3%. According to the level of submucosal invasion, LN metastasis was seen as follows: sm1, n=4 (4.2%), sm2, n=10 (21.3%), and sm3, n=10 (38.5%) (P=0.039). According to cell differentiation, LN metastasis was observed as follows: well-differentiated, n=4 (4.9%), moderately differentiated, n=19 (22.9%), and poorly differentiated, n=1 (25.0%) (P=0.028). Nineteen of the 66 cases (28.8%) with TCD had significantly higher risk of LN metastasis as did 5 of the 102 cases (4.9%) without TCD (P=0.045). No statistical difference was observed in the risk of LN me-

tastasis with regard to tumor location, tumor size, neural invasion, or lymphovascular invasion. **Conclusions:** Submucosal invasion, cell differentiation, and tumor cell dissociation were significant pathologic predictors of LN metastasis in SICC. As SICC has considerable risk of LN metastasis, local excision should be reserved to highly selective sm1 cancers. **J Korean Soc Coloproctol 2006;22:264-270**

**Key Words:** Submucosal invasive colorectal cancer, Lymph node metastasis, Risk factors, The level of submucosal invasion  
점막하 침윤 대장암, 림프절 전이, 위험인자, 점막하침윤도

### 서 론

일반적으로 조기 대장암은 암세포의 침윤이 점막하층까지 국한된 경우로 정의하며, 그중 점막암의 경우는 림프절 전이나 원격전이가 거의 없어 내시경적 치료가 가능하지만<sup>1-4</sup> 점막하 침윤암은 7~15%의 림프절 전이율이 보고되고 있어<sup>5-8</sup> 이에 대한 치료로 환자의 나이, 전신상태, 종양의 병리적 특성 등을 고려하여 내시경적 용종절제술, 국소절제술 및 근치적 절제술 등이 사용되어 왔다. 점막하 침윤암에 대해 근치적 절제술 이외의 치료방법으로 완전한 치유를 기대할 수도 있지만 보조치료 없이 국소 절제술과 같은 비근치적인 치료방법만을 사용하게 되면 조기암이더라도 림프절을 완전히 제거하지 못하게 되어 장기간 추적관찰 시 비교적 높은 빈도의 재발률을 보일 수 있다.<sup>9,10</sup> 따라서 이러한 점막하 침윤암에서 적절한 치료방법을 선

접수: 2006년 1월 25일, 승인: 2006년 8월 4일  
책임저자: 유창식, 138-736, 서울시 송파구 풍납동 388-1  
서울아산병원 일반외과  
Tel: 02-3010-3494, Fax: 02-474-9027  
E-mail: csyu@www.amc.seoul.kr

본 논문은 2005년도 대한대장항문학회 추계학술대회에서 구연 발표함.

Received January 25, 2006, Accepted August 4, 2006  
Correspondence to: Chang Sik Yu, Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea.  
Tel: +82-2-3010-3494, Fax: +82-2-474-9027  
E-mail: csyu@www.amc.seoul.kr

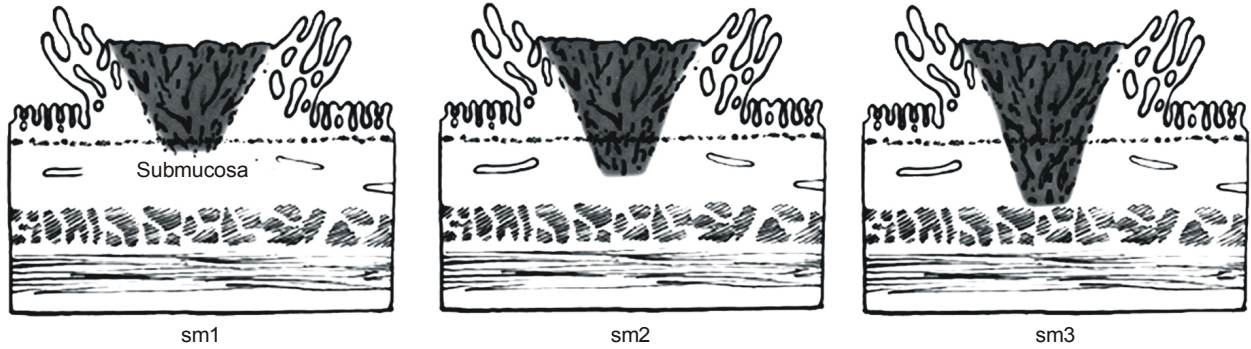


Fig. 1. The classification of level of submucosal invasion. sm1 = upper third; sm2 = middle third; sm3 = lower third.

택하기 위해서는 림프절 전이여부에 대한 위험인자를 규명하는 일이 매우 중요하며 최근까지 여러 연구자에 의해 위험인자로서 점막하 침윤도, 림프관 및 혈관계 침윤, 세포 분화도, 중앙세포 분리현상(tumor cell dissociation, TCD) 등이 보고되어 왔다. 이에 저자들은 점막하 침윤암에서 림프절 전이 가능성을 평가하고 림프절 전이의 위험인자를 규명하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법

1989년 6월부터 2004년 12월까지 서울아산병원에서 조직학적으로 확인된 6,590명의 대장 직장암 환자 중 근치적 절제술 후 확인된 점막하 침윤암은 231예(3.5%)였고 이 중 가족성 용종증 4예, 유전성 비용종증 대장암 5예, 동시성 암 3예, 유암종 3예, 수술 전 항암 방사선 치료를 받은 4예와 조직학적 분석이 불가능하였던 44예는 연구대상에서 제외하여 총 168예를 대상으로 하여 후향적으로 본 연구를 시행하였다.

침윤도는 점막하층을 상부, 중부, 하부층으로 분류하여 점막하층 상부는 sm1, 중부는 sm2, 하부는 sm3로 명명하였다(Fig. 1).<sup>4</sup> 종양의 크기는 최대직경으로 표시하여 2 cm 미만과 2 cm 이상으로 분류하였고 림프절 전이의 가능한 병리적 위험인자로서 침윤도 이외에 세포 분화도, 림프관 및 혈관침윤 유무, 신경침윤 유무, TCD 유무 등을 림프절 전이여부에 대해 분석하였다(Fig. 2). TCD는 tumor cell budding이나 sprouting 등으로 보고되기도 하며 중앙세포 침윤 선단부에서 미분화된 중앙세포가 방출되어 선단부와 분리된 소군집을 형성하거나 선단부에서 발아하는 형태를 나타내는 병리적 소견으로 암 전이의 초기단계에 해당된다고 보고되었 다.<sup>7,11,12</sup>

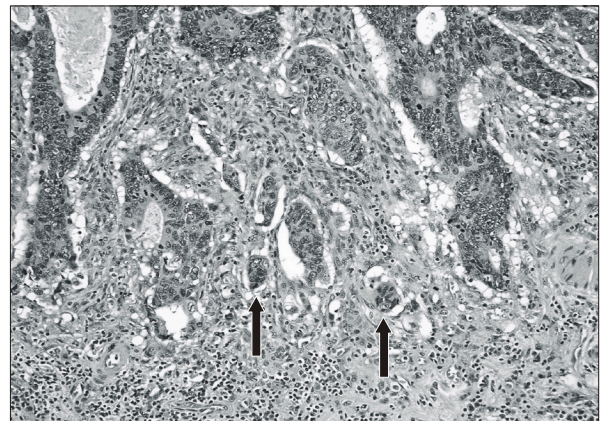


Fig. 2. Photomicrography of tumor cell dissociation (TCD). Small solid tumor cell nests (right arrow) and dissociated de-differentiated tumor cells (left arrow) are identified in the invasive front of the tumor (hematoxylin and eosin stain, ×200).

통계의 처리로 변수간의 상관관계는 Chi-square test 및 Fisher's exact test로 분석하였고 단변량 및 다변량 분석은 Logistic regression analysis로 분석하였으며 P값은 0.05 미만을 의미 있다고 해석하였다.

결 과

1) 점막하 침윤암의 임상적 병리적 특징

총 168명의 점막하 침윤암 환자의 남녀비는 1.4 : 1 (99 : 69)였으며 평균연령은 57 (29~78)세였다. 수술은 전방절제술을 54예(32.1%), 저위전방절제술을 49예(29.2%), 초저위 전방절제술을 27예(16.1%), 복회음절제술을 11예(6.5%), 우반 결장절제술을 16예(9.5%), 좌반 결장절제술을 4예(2.4%), 분절절제술을 7예(4.2%) 시행하였다. 병변의 위치는 직장이 96예(57.1%), 좌측 대장이 54예(32.1%), 우측대장이 18예(10.7%)였으며

병변의 크기는 평균 1.95 cm (0.1~6.6 cm)이었고 2 cm 미만 병변은 87예(51.8%), 2 cm 이상 병변은 81예(48.2%)였다. 침윤도를 구분했을 때 sm1 병변이 95예(56.5%), sm2 병변이 47예(28.0%), sm3 병변이 26예(15.5%)였고 조직의 분화도에서는 고분화암이 81예(48.2%), 중등도 분화암이 83예(49.4%), 저분화암이 4예(2.4%)였다. 림프관 및 혈관침윤이 있는 병변이 17예(10.1%), 없는 병변이 151예(89.9%)였고 신경침윤은 1예(0.6%)에서만 확인되었으며 TCD 양성병변은 66예(39.3%), 음성병변은 102예(60.7%)였다.

2) 림프절 전이의 위험인자

점막하 침윤암 168예 중 24예(14.3%)에서 림프절 전이가 확인되었으며 침윤도에 의한 림프절 전이는 sm1 병변에서 4예(4.2%), sm2 병변에서 10예(21.3%), sm3 병변에서 10예(38.5%)였고 침윤도에 의한 림프절 전이

율은 유의한 차이를 보였다(P<0.001). 세포 분화도에서는 고분화 81예 중 4예(4.9%)에서, 중등도 분화 83예 중 19예(22.9%)에서, 저분화 4예 중 1예(25.0%)에서 림프절 전이가 있었고(P=0.009) 림프관 및 혈관침윤이 있는 17예 중 6예(35.3%)에서, 없는 151예 중 18예(11.9%)에서 림프절 전이를 보여 의미있는 차이를 보였다(P=0.019). 신경침윤의 경우, 침윤이 있는 1예에서는 림프절 전이가 없었고 증례수가 적어 위험인자로서의 의미를 알 수 없었다. TCD 유무에 따른 림프절 전이를 분석했을 때 TCD 양성병변 66예 중 19예(28.8%)에서, 음성병변 102예 중 5예(4.9%)에서 림프절 전이가 있었고 유의한 차이를 보였다(P<0.001). 병변의 위치별로 직장 병변 96예 중 15예(15.6%)에서, 좌측 대장 54예 중 8예(14.8%)에서, 우측대장 18예 중 1예(5.6%)에서 림프절 전이가 있었으나 유의한 차이는 없었고(P=0.529) 병변의 크기에 대하여 분석했을 때 2 cm 미만인 87예 중 9예(10.3%)에서, 2 cm 이상인 81예 중 15예(18.5%)에서 림프절 전이가 양성이었으나 병변의 크기도 림프절 전이와 관련성이 없었다(P=0.130) (Table 1).

단변량 분석 시 림프절 전이와 관련이 있는 병리적 요소를 대상으로 다변량 분석을 했을 때 침윤도, 세포 분화도, TCD 양성인 경우 의미있게 림프절 전이율이 높았고(P<0.05) 림프관 및 혈관침윤이 있는 경우에는 단변량 분석 시 의미있는 위험인자였으나 다변량 분석시 통계적 유의성은 없었다(P=0.129)(Table 2).

3) 림프혈관계 침윤과 TCD와의 관계

림프혈관계 침윤과 TCD와의 관계를 분석했을 때 림프혈관계 침윤이 있는 17예 중 12예(70.6%)가 TCD 양성이고 침윤이 없는 151예에서는 54예(35.8%)가 TCD 양성으로 림프혈관계 침윤이 있는 경우 의미있

Table 1. Lymph node metastasis according to pathological characteristics

Predictors	Number	LN metastasis (%)	P value
Depth of invasion			<0.001
sm1	95	4 (4.2)	
sm2	47	10 (21.3)	
sm3	26	10 (38.5)	
Differentiation			0.009
Well	81	4 (4.9)	
Moderate	83	19 (22.9)	
Poor	4	1 (25.0)	
Lymphovascular invasion			0.019
(+)	17	6 (35.3)	
(-)	151	18 (11.9)	
Tumor cell dissociation			<0.001
(+)	66	19 (28.8)	
(-)	102	5 (4.9)	
Neural invasion			1.00
(+)	1	0 (0)	
(-)	167	24 (14.4)	
Location			0.529
Rectum	96	15 (15.6)	
Lt. colon	54	8 (14.8)	
Rt. colon	18	1 (5.6)	
Tumor size			0.130
<2 cm	87	9 (10.3)	
≥2 cm	81	15 (18.5)	

LN = lymph node.

Table 2. Multivariate analysis of significant predictors for lymph node metastasis

Predictors	Odd ratio	95% CI	P value
Age	1.1	0.9~1.1	0.056
Sex	1.0	0.3~2.8	0.954
Depth of invasion	7.1	1.4~36.3	0.018
Differentiation	5.8	1.5~21.5	0.009
Lymphovascular invasion	2.8	0.7~10.4	0.129
Tumor cell dissociation	3.6	1.1~12.6	0.045

CI = confidence interval.

**Table 3.** Relation between tumor cell dissociation and lymphovascular invasion

Tumor cell dissociation	Lymphovascular invasion		P value
	(+)	(-)	
(+)	12 (70.6)	54 (35.8)	0.005
(-)	5 (29.4)	97 (64.2)	

게 TCD 양성 비율이 높았다(P=0.005). 이와 반대로 분석했을 때 TCD 양성인 66예 중 12예(18.2%)에서 림프혈관계 침윤이 있었으나 TCD 음성인 102에서는 5예(4.9%)만이 림프혈관계 침윤이 있어 TCD 유무에 의한 림프혈관계 침윤도 의미있는 차이를 보였다(P=0.005) (Table 3).

고 찰

조기 대장암은 전체 대장암 중 4~10%의 빈도를 보이며,<sup>1,3</sup> 암의 조기 진단을 위한 대장 내시경을 비롯한 각종 검사의 증가로 인하여 조기 대장암의 빈도는 증가될 전망이다. 이러한 조기 대장암 중 점막하 침윤은 림프절 전이가 일어나지 않아 내시경적 절제만으로 치료가 가능하나 점막하 침윤암은 림프절 전이 가능성이 있어 이에 대한 치료방법에 많은 논란이 있다. 점막하 침윤암에 대해 국소적 절제술을 시행할 경우 근치적 절제술에 비해 상대적으로 유병률이나 사망률이 낮고 또한 일시적 혹은 영구적 장루형성을 피할 수 있으며 성기능 장애나 배뇨기능 장애와 같은 수술 후 합병증을 피할 수 있다는 장점이 있고 엄격하게 선정된 환자에서 시행된다면 국소재발률을 높이지 않고 생존율을 저하시키지 않는 안전한 술식이라고 보고되었으나<sup>13</sup> 전이 가능성이 있는 림프절을 남기게 되어 국소적 절제술만을 시행하였을 경우 장기간 추적 관찰 시 12~29%의 재발률이 보고되기도 하였다.<sup>9,10,14-16</sup> 따라서 이러한 점막하 침윤암에서 적절한 치료방법을 선택하기 위하여 림프절 전이의 위험도에 대한 이해가 매우 중요하게 되었고 림프절 전이의 위험인자를 찾고자 많은 연구가 이루어졌다.

점막하 침윤암은 연구자에 따라 7~15%의 림프절 전이율을 나타내며 위험인자로서 침윤도가 깊은 경우, 조직분화도가 저분화도인 경우, 림프혈관계 침윤이 있는 경우, TCD가 있는 경우 등이 제시되어 왔다.<sup>5,8,17,18</sup> 이러한 위험인자를 근거로 하여 국소 절제술 후 치료

방침에 대한 몇몇 보고가 있었고 Mainprize 등<sup>2</sup>은 국소 절제술 후 절제연이 충분히 확보된다면 침윤도가 sm1이거나 sm2인 경우 추가적인 장 절제가 필요 없으나 침윤도가 sm3이거나 림프혈관계 침윤이 있는 경우에는 추가적으로 근치적 절제술을 시행해야 한다고 보고하였으며 Hase 등<sup>7</sup>은 TCD가 있는 경우, 침윤선단부의 경계가 불명확한 경우, 세포분화도가 중등도나 저분화도인 경우, 침윤도가 sm2이거나 sm3인 경우, 종양세포의 림프관 침윤이 있는 경우를 위험인자로 제시하여 이 중 4가지 이상의 위험인자가 있는 병변에 대해서는 근치적 절제술을 시행해야 한다고 보고하였으나 근치적 절제술 대안으로 보조치료의 필요성을 제시한 연구도 있었다.<sup>9,16</sup> 따라서 국소 절제술 후 근치적 절제술을 시행하는 기준이 보고자마다 차이는 있지만 림프절 전이의 위험인자가 확인된 병변에 대해서는 근치적 절제술이나 보조치료를 고려해야 하며 근치적 절제술 후 림프절 전이가 확인된 병변은 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 병기분류상 병기 III에 해당되어 근치적 절제술을 시행하였다더라도 보조항암치료와 종양의 위치에 따라 보조방사선 치료가 필요하다.<sup>19,20</sup>

1993년, Kudo<sup>4</sup>는 점막하층의 침윤도를 점막하층 상부, 중부, 하부로 분류하여 각각 sm1, sm2, sm3로 명명하였고 이후로 이러한 분류법을 이용하여 침윤도와 림프절 전이에 대한 연구들이 보고되었다.<sup>5-8</sup> Nascimbeni 등<sup>5</sup>은 sm1 병변에서 3%의 림프절 전이율을, sm2에서 8%, sm3에서는 23%의 전이율을 보고하여 침윤도가 림프절 전이의 중요한 위험인자가 될 수 있다고 보고하였고 침윤도를 구분하여 림프절 전이율을 보고한 연구들도 이와 유사한 결과를 나타내었다.<sup>6,7</sup> 본 연구에서도 침윤도가 깊을수록 림프절 전이율이 높았고 침윤도는 의미있는 림프절 전이의 위험인자라는 사실을 확인할 수 있었다(P=0.018). sm1 병변인 경우 거의 림프절 전이를 하지 않으므로 안전하게 내시경적 용종 절제술이나 국소 절제술만을 시행할 수 있다고 보고한 연구도 있지만 본 연구에서는 95예의 sm1병변 중 4예에서 림프절 전이가 확인되었다.<sup>6,7</sup> 이들 병변의 크기는 2 cm 미만이었으며 1예에서는 림프관 및 혈관침습이 확인되었으며 2예에서는 TCD가 확인되었으나 나머지 1예에서는 위험인자 없이 림프절 전이가 있었다 (Table 4). 따라서 sm1병변에 대해서도 치료방법을 결정할 때 다른 위험인자들과 함께 항상 림프절 전이의 가능성을 고려하여 치료방법을 결정해야 할 것으로 생각된다. 림프절 전이의 위험인자가 없는 sm1병변에 대하여 국소절제 후 보조요법의 필요성을 제시한 연

Table 4. Pathologic findings of 4 cases with LN metastasis in sm1

Cases	Size (cm)	Differentiation	Lymphovascular invasion	TCD	No. of metastatic LN	No. of retrieved LN
1	1.2	Moderate	-	+	2	13
2	2	Well	-	-	1	10
3	1.3	Moderate	-	+	1	3
4	0.6	Well	+	-	1	14

TCD = Tumor cell dissociation.

구는 없었고 이러한 병변에 대하여 국소 절제 후 보조요법은 시행하지 않더라도 진행성 암의 수술 후 추적조사와 같은 방식으로 정기적인 검사가 이루어져야 할 것이며 국소 재발에 중점을 두어 경향문 초음파 검사를 추가로 시행할 수 있다. 림프절 전이와 침윤도에 대한 보고 중 본 연구에서 적용한 상대적 분류법 이외에도 점막하층의 절대적 침윤 깊이를 mm나  $\mu\text{m}$  단위로 측정하여 림프절 전이와의 연관성을 보고한 연구도 있었고 이들 연구에서도 상대적 분류법을 적용한 연구와 유사한 결과를 보고하였다.<sup>17,21,22</sup> 그러나 침윤도는 림프절 전이에 대해 위험인자로서 의미 없다고 보고한 연구도 있었다.<sup>23</sup> Suzuki 등<sup>24</sup>은 점막하 침윤암의 침윤 깊이나 침윤 너비, 침윤 면적이 조직을 절단하여 조직 슬라이드를 제작할 때 절단하는 위치나 절단하는 각도에 따라 각각 오차가 발생할 수 있으며 이들 세 가지 요소 중 침윤 너비가 절단 위치나 각도에 따른 오차가 가장 적다고 하여 침윤 깊이 뿐만 아니라 침윤 너비를 이용하여 림프절 전이와의 연관성을 분석하였다. 침윤 깊이는 림프절 전이와 관련이 없고 침윤 너비에 따라 림프절 전이의 차이를 보인다고 보고하였으나 침윤 너비에 따라 차이가 없다는 보고도 있었다.<sup>18</sup>

세포 분화도는 여러 연구자에 의해 고분화도나 중등도 분화도보다는 저분화도인 경우에 림프절 전이율이 높다고 보고되어 왔고 점막하 침윤암에서 저분화도가 차지하는 비율은 낮지만 저분화도인 경우 41~100%의 림프절 전이율이 보고되어 왔다.<sup>8,23,24</sup> 본 연구에서도 저분화도는 4예(2.4%)로 전체에서 차지하는 비율은 매우 낮았지만 전이율은 25%로 고분화도나 중등도 분화도에 비해 의미있게 높았다( $P=0.009$ ).

여러 연구에서 다른 병리적 위험인자와 더불어 림프혈관계 침윤도 림프절 전이의 위험인자로 보고되었고<sup>25,26</sup> Blumberg 등<sup>26</sup>은 여러 병리적 요소 중 림프혈관계 침윤만이 의미있는 위험인자라고 보고한 바 있다. 그러나 Kikuchi 등<sup>6</sup>은 림프혈관계 침윤이 있는 병변에

대해 경도의 침윤이 있는 경우(ly1 or v1), 중등도의 침윤이 있는 경우(ly2 or v2), 고도의 침윤이 있는 경우(ly3 or v3)로 세분하여 림프절 전이유무에 대해 분석하였고 림프혈관계 침윤 유무는 림프절 전이와 관련이 없다고 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 림프혈관계 침윤이 있는 경우 림프절 전이율이 높았고 단변량 분석 시 위험인자로서 의미 있었으나( $P=0.019$ ) 다변량 분석 시 통계적 유의성은 없었다.

림프절 전이의 위험인자로서 신경침윤에 대해 보고된 연구는 없었고 본 연구에서는 단 1예 신경침윤이 확인되어 위험인자로서 의미는 확인할 수 없었다. 종양의 크기에 관하여 분류하는 기준이 보고마다 차이는 있었지만 림프절 전이와는 관련이 없는 것으로 보고되었다.<sup>23,24,26,27</sup> 본 연구에서는 종양의 크기를 2 cm 기준으로 분류하여 분석하였고 기존의 보고와 같이 크기에 의한 림프절 전이의 차이는 없었다. 림프절 전이의 위험인자를 임상적 인자와 병리적 인자로 구분하였을 때 여러 임상적 인자 중 종양의 위치별로 림프절 전이율의 차이를 보고한 연구도 있었고 이들 연구에서도 위치를 분류하는 기준이 보고자마다 차이는 있었지만 주로 원위부인 경우 림프절 전이율이 높다고 보고하였다.<sup>5,6,21</sup> Okabe 등<sup>21</sup>은 이러한 결과가 근위부 대장의 병변 보다는 원위부 대장이나 직장 병변에서 microsatellite instability (MSI), DNA의 이수배수체, 염색체 결손, P53유전자 돌연변이가 높게 발현되는 기존의 유전 연구결과와 관련이 있을 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 종양의 위치를 직장, 좌측대장, 우측대장으로 분류하여 분석하였고 직장 병변이나 좌측대장이 우측대장보다 높은 림프절 전이율을 보였으나 유의성은 없었다.

최근에는 림프절 전이의 위험인자로 침윤 선단부에 위치한 종양세포의 형태에 관한 연구들도 보고되었다. 미분화된 종양세포들이 침윤 선단부에 분리되어 소군집을 형성하거나 발아하는 형태를 나타내는 병리적 소견

을 TCD라 하며 이전에는 Tumor cell budding, sprouting, dedifferentiation, single carcinoma cells로도 언급되었다. 점막하 침윤암에서 TCD는 15~48%의 빈도로 나타나며 이러한 소견은 생물학적 활성도가 높은 종양임을 시사하는 병리적 소견으로 TCD가 있는 경우 림프절 전이가 높다고 보고되었다.<sup>8,11,12</sup> Okuyama 등<sup>12</sup>은 림프혈관계 침윤이 있는 경우 TCD의 빈도가 더 높다고 보고하였고 본 연구에서도 림프혈관계 침윤이 있는 경우에 TCD의 빈도가 더 높았고 이와 반대로 TCD가 있는 경우에도 림프혈관계 침윤의 빈도가 높았다(P=0.005). 본 연구에서는 66예(39%)에서 TCD가 확인되었고 이러한 소견이 있는 경우에 기존의 보고와 같이 의미있게 림프절 전이율이 높았다(P=0.045).

림프절 전이에 대한 위험요소로서 임상적, 병리적 위험인자에 대한 연구뿐만 아니라 최근에는 면역조직화학적 염색법을 이용한 분자생물학적인 연구도 진행되어 Hori 등<sup>11</sup>은 세포부착분자인 E-cadherine의 표현이 감소된 점막하 침윤암에서 림프절 전이율이 높았으며 E-cadherine의 기능장애가 종양세포의 전이 가능성이나 침윤도와 연관된다고 보고하였다. 또한 정 등<sup>28</sup>은 침윤도가 깊을수록 신생혈관이 많아지고 림프관 침윤이 있을 때 단백질분해 효소의 발현율이 높아 신생혈관 형성정도와 단백질분해 효소 및 억제인자의 발현 여부를 림프절 전이의 지표로 사용할 것을 제안하여 앞으로는 지금까지 연구되어 온 임상적, 병리적 위험인자 이외에도 새로운 위험인자를 찾기 위하여 이러한 분자생물학적 연구도 더욱 활발히 진행될 전망이다.

점막하 침윤암에서 기존 연구에서 제시되었던 림프절 전이의 위험인자를 규명하기 위해 본 연구에서는 침윤도를 중심으로 임상적, 병리적 요소들을 분석하였고 종양의 위치나 크기는 림프절 전이와 관련성이 없었으나 병리적 요소로서 침윤도 및 세포 분화도, TCD 유무가 림프절 전이를 예측할 수 있는 중요한 위험인자라는 사실을 확인할 수 있었으며 내시경적 절제술이나 국소 절제술 후 확인된 점막하 침윤암에 대하여 sm1병변이라도 이러한 위험인자를 종합적으로 고려하여 추가적인 근치적 절제술이나 적극적인 보조적 치료가 고려되어야 할 것이다.

## 결 론

점막하 침윤암에서 침윤도 및 세포 분화도, TCD 유무는 림프절 전이를 예측할 수 있는 중요한 위험인자

이며, 점막하 침윤암에서 림프절 전이 가능성이 상당 부분 있으므로 치료방법을 선택할 때 국소 절제술은 림프절 전이의 위험인자가 없는 sm1 병변에서만 매우 선별적으로 시행되어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Kudo S, Kashida H, Nakajima T, Tamura S, Nakajo K. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg* 1997;21:694-701.
2. Mainprize KS, Mortensen NJ, Warren BF. Early colorectal cancer: recognition, classification and treatment. *Br J Surg* 1998;85:469-76.
3. Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. *World J Surg* 2000;24:1052-5.
4. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25:455-61.
5. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:200-6.
6. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1286-95.
7. Hase K, Shatney CH, Mochizuki H, Johnson DL, Tamakuma S, Vierra M, et al. Long-term results of curative resection of "minimally invasive" colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:19-26.
8. Wang HS, Liang WY, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, et al. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1182-92.
9. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, Buie D, Madoff RD, Rothenberger DA. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000;231:345-51.
10. Lamont JP, McCarty TM, Digan RD, Jacobson R, Tulanon P, Lichliter WE. Should locally excised T1 rectal cancer receive adjuvant chemoradiation? *Am J Surg* 2000;180: 402-5; discussion 5-6.
11. Hori H, Fujimori T, Fujii S, Ichikawa K, Ohkura Y, Tomita S, et al. Evaluation of tumor cell dissociation as a predictive marker of lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:938-45.
12. Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002;45:628-34.
13. 남궁환, 유창식, 김희철, 조영규, 유장학, 조문경 등. 직장

- 암에 대한 국소절제술. 대한대장항문학회지 2002;18:305-10.
14. Endreth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1380-8.
  15. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg* 2005;242:472-7; discussion 7-9.
  16. Madbouly KM, Remzi FH, Erkek BA, Senagore AJ, Baeslach CM, Khandwala F, et al. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum* 2005;48:711-9; discussion 9-21.
  17. Sakuragi M, Togashi K, Konishi F, Koinuma K, Kawamura Y, Okada M, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in T1 stage colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1626-32.
  18. Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005;48:92-100.
  19. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies. *J Clin Oncol* 1999;17:1349-55.
  20. Metzger U. Adjuvant therapy for colon and rectal cancer. NIH Consensus Development Conference. *Eur J Cancer* 1990;26:753-5.
  21. Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1032-9; discussion 9-40.
  22. 정성애, 양석균, 강경훈, 명승재, 유혜승, 원선영 등. 대장 점막하 침윤암의 림프절 전이의 위험인자; 심달도 분류를 중심으로. *대한소화기내시경학회지* 2001;22:411-8.
  23. Huddy SP, Husband EM, Cook MG, Gibbs NM, Marks CG, Heald RJ. Lymph node metastases in early rectal cancer. *Br J Surg* 1993;80:1457-8.
  24. Suzuki T, Sadahiro S, Mukoyama S, Ishikawa K, Yasuda S, Tajima T, et al. Risk of lymph node and distant metastases in patients with early invasive colorectal cancer classified as Haggitt's level 4 invasion: image analysis of submucosal layer invasion. *Dis Colon Rectum* 2003;46:203-8.
  25. Sitzler PJ, Seow-Choen F, Ho YH, Leong AP. Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancers: an analysis of 805 patients. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1472-6.
  26. Blumberg D, Paty PB, Guillem JG, Picon AI, Minsky BD, Wong WD, et al. All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum* 1999;42:881-5.
  27. Brodsky JT, Richard GK, Cohen AM, Minsky BD. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* 1992;69:322-6.
  28. 정성애, 양석균, 김정선, 심기남, 임석아, 명승재 등. 대장의 점막하 침윤암의 심달도와 림프절 전이에 따른 기질 단백질분해효소와 억제인자의 발현 및 신생혈관 형성. *대한소화기학회지* 2005;45:401-8.