



## 저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

# 석사학위논문

대장 용종절제술을 시행한 환자에서  
조기 대장암의 예측 인자

제주대학교 대학원

의 학 과

유 정 래

2013년 2월

Predictable Factors of Early Colorectal Cancer after  
Colonoscopic Polypectomy

Jeong Rae Yoo, M.D.  
(supervised by professor Hyun Joo Song)

February, 2013

Department of Internal Medicine  
GRADUATE SCHOOL  
JEJU NATIONAL UNIVERSITY

대장 용종절제술을 시행한 환자에서  
조기 대장암의 예측 인자

지도교수 송 현 주

유 정 래

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2013년 2월

유 정 래의 의학 석사 학위 논문을 인준함

심사위원장     최 은 광     ①인

위    원     송 현 주     ①인

위    원     현 창 림     ①인

제주대학교 대학원

2013년 2월

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** In Korea, colorectal cancer is the third most common cancer and the fourth leading cause of cancer death. Recently, the incidence and mortality of colorectal cancer have been reduced due to screening programs. Therefore, colonoscopic screening with removal of adenomas is an effective strategy for reducing the incidence and mortality of colorectal cancer. **AIMS & METHODS:** This study was conducted to investigate predictable factors of early colorectal cancer (ECC) in patients with advanced adenoma (AA), tumor in situ (Tis), and submucosal (SM) cancer diagnosed after colonoscopic polypectomy. ECC was defined as Tis or SM cancer. Between August 2003 and June 2012, a total of 1,001 patients who underwent colonoscopic polypectomy were enrolled in this study. Patients who underwent radical operation due to advanced colorectal cancer or infeasibility of polypectomy and those who underwent endoscopic submucosal dissection were excluded from the study. **RESULTS:** The patients were classified four groups; non-AA (n=460), AA (n=409), Tis (n=38), and SM cancer (n=12). Compared to the AA group, the ECC group (n=50) had large adenoma ( $12.2 \pm 5.9$  vs.  $15.3 \pm 6.5$  mm,  $P < 0.01$ ), distal location (39.3 vs. 52.0%,  $P = 0.05$ ) and diabetes mellitus (13.1 vs. 25.0%,  $P = 0.04$ ). However, age, sex, body mass index, mean number of polyps, and morphological features (polypoid vs. nonpolypoid lesions) were not significantly different between the AA and ECC groups. In multivariate analysis, adenoma size  $> 15$  mm (OR, 4.49; CI 2.40-8.38), distal location (OR, 2.59; CI, 1.33-5.05), and diabetes mellitus (OR, 2.10; CI, 1.07-4.43) were significantly associated with ECC. Of the 12 patients with SM cancer, 5 underwent additional operations without remnant carcinoma. **CONCLUSION:** The predictable factors of ECC after colonoscopic polypectomy may be adenoma size  $> 15$  mm, distal location and diabetes mellitus.

Key Words: Colorectal neoplasm; Colonoscopy

## 서 론

대장암은 우리나라에서 암 발생율의 3 위, 암 사망율의 4 위를 차지하며,<sup>1</sup> 미국에서 암 발생율의 3 위, 암 사망율의 2 위를 차지하고 있다.<sup>2</sup> 2011 년 통계청 발표에 따르면, 위암과 간암의 발생률은 감소 추세에 반하여, 남자의 대장암 발생률은 1999 년 27.0%에서 2008 년 47.0%, 여자의 발생률은 17.1% 에서 25.6%로 증가하는 추세이다.<sup>3</sup> 또한 대장암의 사망률은 과거 10 년 전에 비해 인구 10 만 명당 8.8%에서 15.4%로 증가했다.<sup>3</sup> 다른 국가와 비교할 때 우리나라는 남자와 여자 모두 북미와 유럽과 비교하여 발생률은 낮으며, 남미, 아프리카, 서아시아와 비교하여 높은 발생률을 보이고 있다.<sup>4</sup>

대장암은 선종-암 속발 이론에 따라 대장 용종의 조기 발견의 중요성은 이미 잘 알려져 있으며,<sup>5-7</sup> 이를 조기에 제거함으로써 대장암의 발생률과 사망률을 감소시킬 수 있다.<sup>8-10</sup> 특히 국내에서는 대장내시경 검사의 증가와 함께 대장 용종절제술의 빈도가 증가하고 있고, 대장암의 유병률도 증가되어 조기 대장암의 치료에 대한 관심도가 높아지고 있다. 이러한 국내 실정을 반영하듯이 2012 년도 대한소화기학회와 대한장연구학회에서 대장 용종에 대한 선별 검사와 추적 검사 시기에 대한 가이드라인을 제시하였다.<sup>11,12</sup> 대장암 중에서도 조기 대장암의 발견율도 증가하고 있어 과거에는 일부 수술을 진행하였지만, 조기에만 발견된다면 내시경적 절제술 만으로도 치료가 가능하다는 연구 결과들이 보고되고 있다.<sup>8,10,13</sup>

조기 대장암은 조기 위암에서와 같이 림프절 전이에 상관없이 암의 침윤이 점막 또는 점막하층에 국한된 대장암을 말하는데,<sup>14</sup> 이 중에서 점막내암은 용종절제술로 완치가 가능하지만, 6-12%의 점막하층양은 임파선 전이가 보고되고 있어서 수술적인 절제가 필요하다.<sup>15</sup> 2004 년 Kitajima 의 보고에 따르면 유경성 용종의 경우 점막하 침윤이 < 3,000  $\mu\text{m}$ , 무경성 용종의 경우

점막하 침윤이 < 1,000  $\mu\text{m}$ 이면 임파선 전이가 0%였으며 수술적인 절제가 필요하지 않았다.<sup>16</sup> 하지만 대장내시경 검사 시 발견된 용종을 용종절제술 하기 전에 점막하층을 침범할 수 있는 위험인자들이 있으나 악성 유무를 판단하기가 어려우며, 형태학적인 특징으로 악성과 침범 깊이를 추정하는데 제한점이 있다.<sup>17,18</sup>

본 연구의 목적은 대장 용종절제술 후 진행성선종, 점막암, 점막하층암을 분석하여 용종의 특징과 조기대장암을 예측할 수 있는 인자들이 있는지를 평가하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 대상

2003년 8월부터 2012년 6월까지 제주대학병원에서 대장 용종절제술을 시행 받은 환자는 총 1,001명이었다. 대장내시경에서 적어도 1개 이상의 용종이 있고 epinephrine (1:10,000)이나 생리식염수를 점막하 주입 후 올가미를 이용하여 용종절제술을 시행한 환자들을 연구 대상에 포함시켰다. 18세 이하 환자, 이전에 대장암을 진단 받았거나 추적 검사시에 추가적인 용종절제술을 시행한 환자, 대장암이 동반된 경우, 내시경하 점막하 박리술을 시행한 환자, 처음부터 용종절제술이 기술적으로 어렵다고 판단되어 수술한 경우, 가족성 용종증, 회맹판까지 관찰이 안 된 경우 그리고 부정확한 기재로 인해 용종의 정확한 평가가 곤란한 경우에 해당하는 총 82명은 연구 대상에서 제외시켰다(Fig. 1). 이들을 제외한 총 919명 환자의 의무 기록을 통해 성별, 나이, 용종 개수, 용종의 위치, Kudo의 분류에 따른 모양,<sup>19</sup> 조직학적 검사 등의 변수들을 후향적으로 분석하였다. 이번 연구는 제주대학교병원 임상연구회의 승인(IRB No. 2011-12-006)을 받았고, 이미 진료 과정에서 획득된 임상 자료와 영상 자료를 후향적으로 분석하는 연구로서, 피험자 서면동의 취득은 제외되었다.

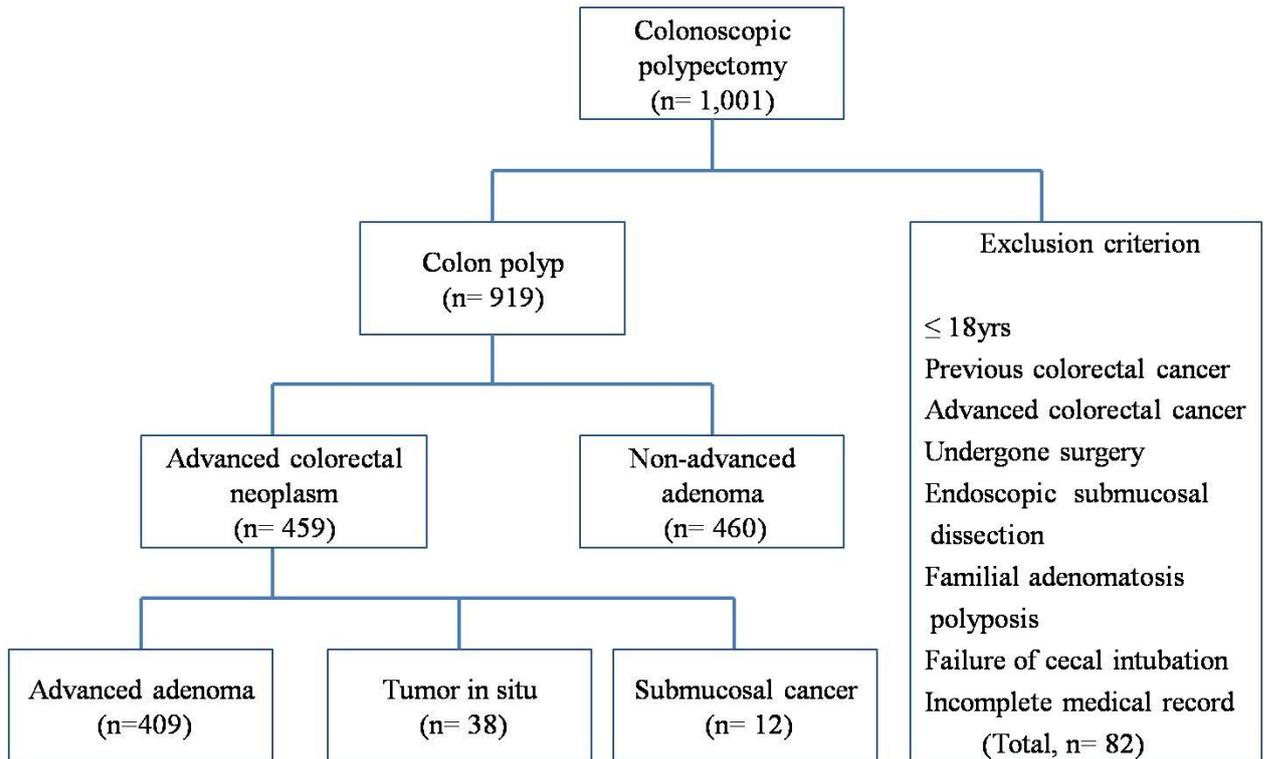


Fig. 1. Distribution of colorectal polyps

## 방법

진행성 선종은 용종의 직경이 10 mm 이상, 용모 성분이 25% 이상, 또는 고도 이형성을 포함한 용종으로 정의하였다.<sup>20</sup> 개정된 비엔나 분류에서 제안된 암조직이 상피내와 점막 및 점막근판에 국한된 경우를 각각 상피내암(intraepithelial tumor)과 점막내암(intramucosal cancer)으로 정의하여 점막암(Tis)으로, 암조직이 점막하층을 침범한 경우를 점막하층암으로, 점막암과 점막하층암을 조기 대장암으로 정의하였다.<sup>21</sup> 용종의 형태는 Kudo 의 분류법을 근거로 육안적으로 구분하였다.<sup>19</sup> 병변의 높이를 기준으로 하여 용기형(protruding), 편평형(flat) 그리고 함몰형(depressed)으로 분류하였고, 용기형은 유경성(Ip), 아유경성(Isp), 무경성(Is)으로, 편평형은 편평형(IIa), 중심함몰동반 평탄형(IIa + IIc) 및 측방 발육형 종양(laterally spreading tumor, LST)으로, 함몰형은 IIc, IIc + IIa 형으로 구분하였다. 용종은 관상 선종(tubular adenoma), 용모상 선종(villous adenoma), 관상 용모상 선종(tubulovillous adenoma), 용종성 암(carcinoma)으로 분류하였으며, 조직 검사 결과 용모상 지역이 20~25% 이하로 섞여 있으면 관상 선종으로, 용모상 구조가 50% 이상을 차지하면 용모상 선종으로, 용모상이 25~50% 사이에 함유된 것은 관상 용모상 선종으로 진단하였다. 대장 내시경 검사를 통해 용종의 크기와 모양을 기술하였다. 용종의 위치는 맹장, 상행결장, 간만곡부, 횡행결장, 비만곡부, 하행결장, S 상결장, 직장으로 나누어 기술하였다. 대장내시경에서 병변의 위치, 크기, 형태 및 진단은 대장 내시경 사진, 검사 결과 기록지, 조직 병리 소견을 종합하여 분석하였다. 조기 대장암으로 진단된 50 명 환자의 조직 검체는 1 명의 병리 전문의사에 의해 암세포의 형태와 점막하층 침범 깊이를 재판독하여 암의 분화도와 침윤 깊이를 검토하였다.

## 통계 분석

통계 분석은 SPSS 18.0 프로그램(Statistical package for the Social Science, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하여 대장 용종 절제술 시행 받기 위해 내원한 환자의 연령, 성별, 과거력, 사회력, 가족력, 약물 복용 유무, 용종의 크기, 모양, 위치, 병리학적 소견, 시술에 대한 합병증 등의 변수를 파악하고, 비진행성 선종, 진행성 선종, 점막내암 그리고 점막하층암 4 군을 나누어 임상 양상을 비교 분석하였다. 결과는 평균과 비율로 표시하였으며, 연속 변수는 평균과 표준 편차로 기술하였다. 두 그룹간의 연속 변수에 대한 비교는 student's t-test 를 사용하였고, 비 연속 변수는 chi-square test 을 사용하여 분석하였다. 3 그룹 이상의 비교는 one-way ANOVA test 를 사용하였고, 사후 검정은 Scheffe test 로 분석하였다. 조기 대장암에 대한 예측인자는 단변량 분석에서 의미있는 변수중에서 다변량 분석을 실시하였으며, 다변량 분석은 종속 변수가 이분형 변수이기 때문에 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하였다.  $P$  값이 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

## 결 과

### 대장 내시경으로 최초 진단된 대장 용종의 특징

용종절제술을 한 환자들의 연령과 성별 분포는 다음과 같다(Fig. 2). 환자의 평균 연령은 59 세였고, 70% 이상이 남자였으며, 50 세 이상이 78.7%를 차지하였다. 대상 환자의 용종은 비진행성 선종 460 명(50.1%), 진행성 선종 409 명(44.5%), 점막암 38 명(4.0%), 그리고 점막하층암 12 명(1.4%)에서 관찰되었다(Fig. 1). 각 용종의 특징은 다음과 같다(Table 1).

평균 연령은 점막하층암이  $63 \pm 9$  세로 가장 높았으나 통계적인 유의성은 없었고( $P = 0.26$ ), 성별과 체질량 지수, 가족력 변수에서도 각 그룹간의 유의한 차이는 없었다. 특히, 점막하층암에서 당뇨병의 유병률이 증가되어 있었다(11.9, 13.1, 11.4, and 61.5%,  $P = 0.01$ ). 각 그룹간의 평균 용종의 개수는 각각 2.6 개, 3.6 개, 3.5 개 그리고 3.1 개이었다. 사후 검정에서 비진행성 선종과 진행성 선종 그룹간의 용종 개수의 차이는 있었지만( $P < 0.001$ ), 진행성 선종, 점막암 그리고 점막하층암의 유의한 차이는 없었다. 각 그룹간의 평균 크기는 비진행성 선종( $6.8 \pm 1.4$  mm)은 진행성 선종( $12.2 \pm 5.9$  mm), 점막암( $14.8 \pm 6.4$  mm), 점막하층암( $16.6 \pm 6.7$  mm)과 유의한 크기의 차이를 보였으나( $P < 0.01$ ), 사후 분석에서 조기 대장암에서 점막하층암( $16.6 \pm 6.7$  mm)은 점막암( $14.8 \pm 6.4$  mm)과 비교하여 크기에 따른 차이는 관찰되지 않았다( $P = 0.63$ ). 용종의 해부학적 위치는 각 그룹에서 모두 원위부에서 많이 발견 되었고, 점막하층암의 경우 근위부와 원위부 모두 분포하는 경우가 많았다(46.2%). 용종의 Kudo 분류에 따른 육안적 형태는 용기형에서 가장 많은 분포를 보였고, 편평형과 측방 발육형에서 악성빈도가 많았다(23.1%).

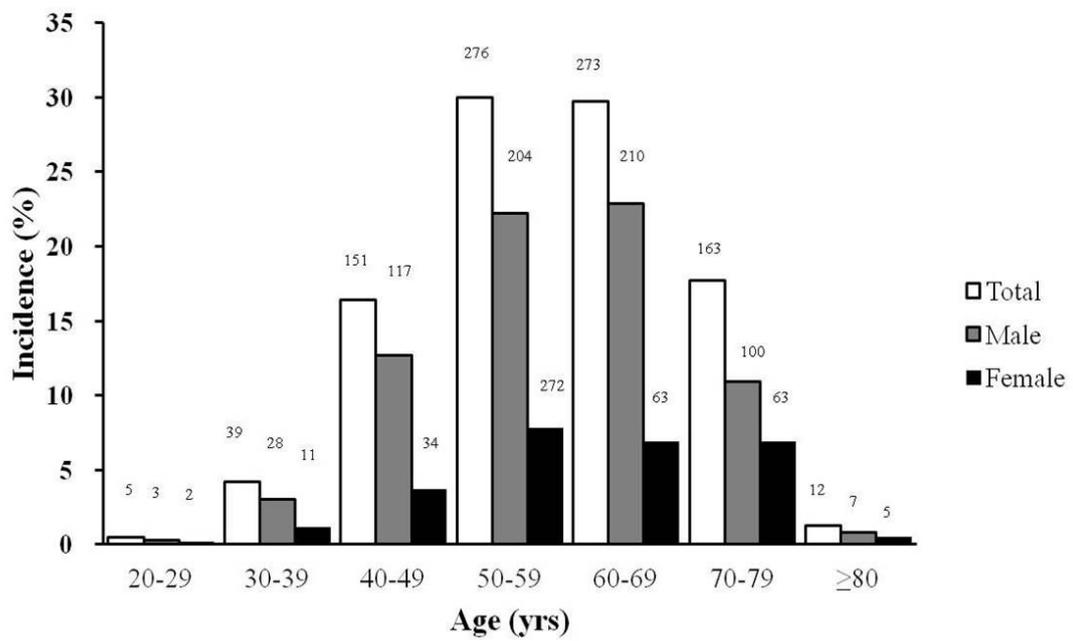


Fig. 2. Age and gender distribution in patients with colorectal polyps

**Table 1.** Baseline Characteristics of Patients who underwent Colonoscopic Polypectomy

		Non-AA (n=460)	AA (n=409)	Tis (n=38)	SM ca. (n=12)	P-value
Age (yr)		57 ± 11	58 ± 11	59 ± 13	63 ± 9	0.26
Sex	Male	331 (72.0)	302 (73.8)	26 (70.3)	10 (76.9)	0.64
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )		24.9 ± 3.2	24.9 ± 3.1	24.5 ± 3.3	24.0 ± 2.9	0.63
Family history of CRC	Yes	24 (9.1)	24 (10.5)	1 (5.0)	0	0.91
	Never	189 (57.8)	160 (55.9)	20 (71.4)	9 (69.2)	
Cigarette smoking,	Former	50 (15.3)	45 (15.7)	5 (17.9)	1 (7.7)	0.60
	Current	88 (26.9)	81 (28.3)	3 (10.7)	3 (23.1)	
	Never	162 (49.2)	119 (41.8)	18 (64.3)	5 (38.5)	
Alcohol	Former	15 (4.9)	18 (6.3)	1 (3.6)	1 (7.7)	0.55
	Current	152 (46.2)	148 (51.9)	9 (32.1)	7 (53.8)	
DM,		46 (11.9)	44 (13.1)	4 (11.4)	8 (61.5)	0.01
HTN		142 (36.8)	115 (34.3)	12 (34.3)	6 (46.2)	0.84
Hyperlipidemia		50 (13.7)	27 (8.5)	2 (5.9)	3 (30.0)	0.49
Mean no. of adenomas		2.6 ± 2.3	3.6 ± 3.1	3.5 ± 4.3	3.1 ± 2.8	< 0.01*
Size of adenoma (mm)		6.8 ± 1.4	12.2 ± 5.9	14.8 ± 6.4	16.6 ± 6.7	< 0.01*
	≤ 5 mm	78 (17.1)	12 (2.9)	1 (2.7)	0	
	6 ~ 9 mm	377 (82.9)	73 (17.8)	6 (16.2)	2 (15.4)	
	10 ~ 19 mm	0 (0)	278 (67.8)	20 (54.1)	6 (46.2)	< 0.01*
	≥ 20 mm	0 (0)	47 (11.5)	10 (27.0)	5 (38.5)	
Location	Proximal	149 (32.5)	98 (23.9)	4 (10.5)	3 (25.0)	
	Both	134 (29.2)	151 (36.8)	12 (31.5)	5 (41.6)	< 0.01
	Distal	177 (38.3)	160 (39.3)	22 (57.8)	4 (33.3)	
	Protruding	435 (94.5)	363 (88.7)	34 (89.4)	10 (83.3)	
Morphology	Flat + LST	23 (5.4)	36 (8.8)	4 (10.6)	2 (16.7)	< 0.01*
	Depressed	2 (0.4)	10 (2.4)	0 (0)	0 (0)	

Values are presented as mean ± SD, n (%), AA, advanced adenoma; Tis, Tumor in situ; SM, submucosal; ca., cancer; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; n, number; SD, standard deviation; BMI, Body mass index; CRC, colorectal carcinoma; LST, laterally spreading type refer to the lateral growth of lesions at least 10 mm in diameter.; \*, <0.001.

## 진행성 선종과 조기 대장암의 비교

비진행성 선종을 제외하고, 진행성 선종과 조기 대장암을 추가로 비교 분석하였다. 두 그룹에서 연령, 성별, 체질량지수, 가족력에서 차이는 없었고(Table 2), 조기 대장암에서 당뇨병을 가지고 있는 환자가 증가되어 있었다(13.1% vs. 25.0%,  $P = 0.04$ ). 평균 용종 개수의 차이는 없었고, 평균 용종의 크기는 조기 대장암에서 유의하게 증가되어 있었다 ( $12.2 \pm 5.9$  mm vs.  $15.3 \pm 6.5$  mm,  $P < 0.01$ ). Kudo 분류에 따른 형태학적 차이는 없었다. 용종의 해부학적 위치는 원위부에 위치할수록 조기 대장암의 분포가 증가되는 경향을 보였다( $39.3$  vs.  $52.0\%$ ,  $P = 0.05$ ). 다변량 회귀분석을 통해서 조기 대장암의 발생율을 분석한 결과 당뇨병 Odds ratio (OR) 2.10 (Confidence interval (CI); 1.07-4.33,  $P < 0.01$ ), 용종의 크기 ( $>15$  mm) OR 4.49 (CI: 2.40-8.38,  $P < 0.001$ ), 원위부 위치 OR 2.59 (CI; 1.33-5.05,  $P < 0.01$ ) 가 위험 요인으로 확인되었다(Table 3).

**Table 2.** Univariate analysis Between Advanced Adenoma and Early Colorectal Cancer

		AA (n=409)	ECC (n=50)	P-value
Age (yr)		58.4 ± 11.3	59.7 ± 12.1	0.43
Sex	Male	303 (73.9)	36 (72.0)	0.73
BMI in (Kg/m <sup>2</sup> )		24.9 ± 3.1	24.3 ± 3.2	0.24
Family history		24 (10.5)	1 (4.2)	0.48
Cigarette smoking		126 (43.9)	12 (29.2)	0.14
Alcohol		167 (58.4)	18 (43.9)	0.11
DM		44 (13.1)	12 (25.0)	0.04
HTN		115 (34.2)	18 (37.5)	0.74
Hyperlipidemia		27 (8.5)	5 (11.4)	0.56
Mean no. of adenomas		3.6 ± 3.1	3.5 ± 3.8	0.76
Size of adenoma (mm)		12.2 ± 5.9	15.3 ± 6.5	< 0.01
Morphology type	Protruding	363 (88.7)	44 (88.0)	0.88
	Flat +LST	36 (8.8)	6 (12.0)	
	Depressed	10 (2.4)	0	
Location	Proximal	98 (23.9)	7 (14.0)	0.05
	Both	151 (36.8)	17 (34.0)	
	Distal	160 (39.3)	26 (52.0)	

Values are presented as mean ± SD; n (%); AA, advanced adenoma; ECC, early colorectal cancer, BMI, Body mass index; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension.

Table 3. Multivariate Logistic Analysis for Risk Factors of Early Colorectal Cancer (n=50)

Variables	Odds ratio * (CI) of ECC	P-value
BMI	0.94 (0.86-1.04)	0.94
Family history	2.89 (0.37-22.5)	0.31
DM	2.10 (1.07-4.43)	0.05
Number of polyp	0.98 (0.87-1.08)	0.68
Size of polyp	1.06 (1.02-1.11)	< 0.01
Size of polyp ( $\geq 15$ mm)	4.49 (2.40-8.38)	< 0.01
Location (Distal)	2.59 (1.33-5.05)	< 0.01

Multivariate logistic regression model adjusted for sex, age, and variables listed in this Table. BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; ECC, early colorectal cancer.

## 용종의 형태와 크기에 따른 조기 대장암의 분포

50 명의 조기 대장암을 용기형과 비용기형의 형태와 크기( $\leq 5$  mm, 6-9 mm, 10-19mm,  $\geq 20$  mm)에 따른 분석을 했을 때, 용기형(44/842)에 비해 비용기형(6/77)에서 암성화가 증가되어 있었다(5.2 vs. 7.8%) (Table 4). 용기형의 용종은 크기가 커질수록 점막내암과 점막하층암의 발생이 증가되고 있었다(1.0%, 1.4%, 6.6%, 20.0% vs. 0%, 0.2%, 2.2%, 6.7%). 특히 점막내암에서 크기가 커질수록 점막하층암에 비하여 발생이 증가되고 있었다. 비용기형은 조기대장암의 발생건수가 작아서 형태와 크기 변화에 따른 연관성을 분석하기에 제한점이 있었으나, 20 mm 이상이 점막내암에서 11.8%, 점막하층암에서 5.9%를 차지하였다.

Table 4. Morphologic Type of Superficial Neoplastic Lesions and the Proportion of Cancer

Morphologic type (Paris-Japanese classification) <sup>30</sup>	No. lesions				
	Total	≤ 5 mm	6~9 mm	10~19 mm	≥ 20 mm
<b>Polypoid (Is+Ip+Isp)</b>					
No. all lesions	842	91	433	273	45
No. Tis (%)	34 (4.0)	1 (1.0)	6 (1.4)	18 (6.6)	9 (20.0)
No. submucosal Ca. (%)	10 (1.2)	0 (0)	1 (0.2)	6 (2.2)	3 (6.7)
<b>Nonpolypoid (IIa +IIb+LST)</b>					
No. all lesions	77	1	26	33	17
No. Tis (%)	4 (5.2)	0 (0)	0 (0)	2 (3.0)	2 (11.8)
No. submucosal Ca. (%)	2 (2.6)	0 (0)	1 (3.8)	0 (0)	1 (5.9)
<b>Total superficial neoplastic lesions</b>	<b>919</b>	<b>92</b>	<b>459</b>	<b>306</b>	<b>62</b>

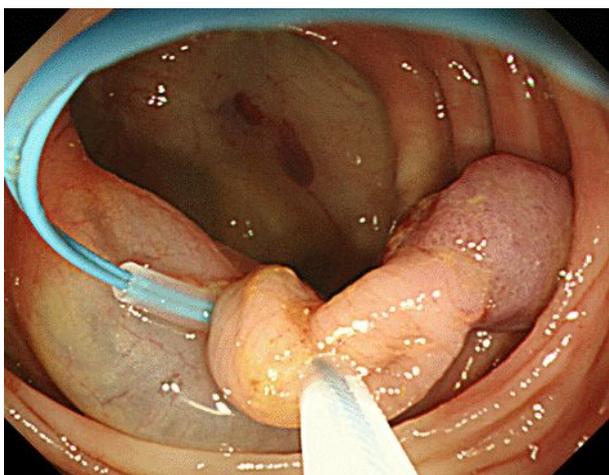
Ca, cancer; Polypoid lesions are elevated more than 2.5 mm above the surrounding mucosa. Nonpolypoid lesions are flat, elevated less than 2.5 mm, or depressed less than 2.5 mm, Slightly elevated lesions should not be mistaken for sessile or flat lesions.

### 용종절제술로 제거된 점막하층암의 조기 대장암의 내시경 소견

전체 조기 대장암 환자에서 총 6 예에서 추가적인 전방 대장절제술을 시행했으며 모든 예에서 제거된 조직 및 림프절에서 암성 조직은 발견되지 않았다. 이 중에서 1 예만이 점막내암이었고, 용종의 형태는 2.5 cm 크기의 측방발육형이었다. 나머지 5 예는 점막하층암이었다. 점막하층암 침범 깊이는 4 예에서 1,000  $\mu\text{m}$  이내의 침범 깊이를 보였으며, 1 예 만이 1,000  $\mu\text{m}$  이상의 SM2의 침범 깊이가 확인되었다. 모든 예에서 추적 기간 중에 재발은 없었다. 점막하층을 침범한 조기대장암의 내시경적 소견은 다음과 같다(Fig. 3).



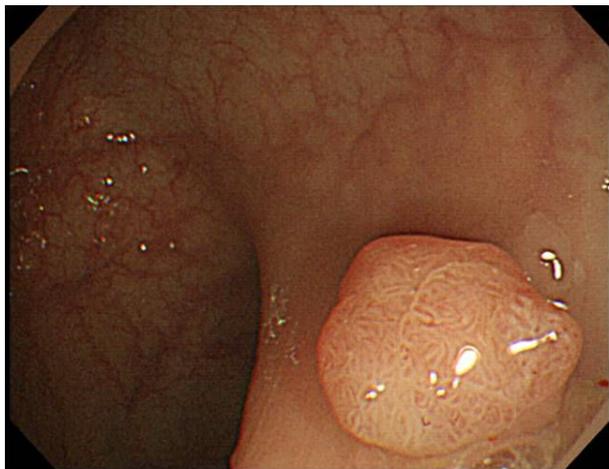
(A) A 1.5 cm-sized, Is type polyp was seen on the S-colon. After colonoscopic polypectomy, it was found as adenocarcinoma, moderately differentiated, submucosal cancer (SM2 - 1,600  $\mu\text{m}$ ). The patients underwent laparoscopic anterior resection, which revealed no remnant tumor.



(B) A 1.5 cm-sized, Ip type polyp was seen on the cecum. After colonoscopic polypectomy, it was found as adenocarcinoma, moderately differentiated, submucosal cancer (SM1 - 1,000  $\mu\text{m}$ ). During the colonoscopic follow-up, there was no evidence of recurrence.



(C) A 2.0 cm-sized, Isp type polyp was seen on the rectum. After colonoscopic polypectomy, it was found as adenocarcinoma, moderately differentiated, submucosal cancer (SM1 - 700  $\mu\text{m}$ ). The patients underwent laparoscopic anterior resection. which revealed no remnant tumor.



(D) A 1.2 cm-sized, Isp type polyp was seen on the rectum. After colonoscopic polypectomy, it was found as adenocarcinoma, moderately differentiated, submucosal cancer (SM1 - 900  $\mu\text{m}$ ). The patients underwent laparoscopic anterior resection. which revealed no remnant tumor.



(E) There was a 0.8 cm-sized, IIa type polyp was seen on the sigmoid colon. After colonoscopic polypectomy, it was found as adenocarcinoma, poorly differentiated, submucosal cancer (SM1 - 600  $\mu$ m). The patients underwent laparoscopic sigmoidectomy, which revealed no remnant tumor.



(F) There was a 2.5 cm A- sized LST type polyp was seen on the rectum. After colonoscopic polypectomy, it was found as adenocarcinoma, moderately differentiated, submucosal cancer (intramucosal, invades muscularis mucosae).

Fig. 3. Endoscopic findings for early colorectal cancer

## 고 찰

전체 대장암에서 조기 대장암이 차지하는 부분이 증가하고 있고, 검사 중에 용종이 발견되면 바로 제거할 수 있을 만큼 기술이 향상되고 있어서 내시경 소견만으로도 선암과 선종을 구분하려는 시도가 증가하고 있다.<sup>13</sup> 따라서 본 연구는 조기대장암에서 용종절제술 후 추가적인 수술 여부에 대한 결정이 중요하기 때문에 조기대장암의 위험 인자를 분석하여 병리학적인 판독을 확인하기 전 용종절제술만으로 치료를 결정할 수 있는 인자들을 분석하고자 한 것이다.

저자들의 연구에서 대장용종 절제술을 시행한 환자에서 조기 대장암은 5.0% (50/1,001)의 발생 빈도를 보였고, 대장암의 선형암인 진행성 용종은 45.9% (459/1,001)의 빈도를 보이고 있었다. 우리나라의 경우 전향적이고 대규모의 연구 결과가 없어서 알 수는 없지만, 2004 년 김 등<sup>22</sup>의 연구에서 조기대장암은 6.3%로 관찰되었었고 본 저자들과 유사한 결과를 보이고 있었다. 특히 서구에서는 전체 대장암의 약 9%, 국내에서 2-6% 일본의 경우 많게는 17-53% 정도로 보고되고 있다.<sup>23</sup> 최근 국내의 서구화된 음식 생활, 대장 내시경 시행 건수의 증가, 내시경 숙련도의 증가와, 2010 년 국가 암 등록 통계에서 대장암이 과거에 비해 증가하고 있는 추세로 짐작하여 더욱 증가할 것으로 추정된다.<sup>3,11</sup>

대장암은 선종-암 속발이론에 따라서 발생할 뿐 아니라,<sup>5</sup> 환경적인 요인으로 비만, 담배, 고지방식어도 관련되어 있다. 그리고 당뇨병이 위험 인자라는 연구 결과가 밝혀지고 있다.<sup>24</sup> 저자들의 연구에서도 조기대장암 중 점막하층암에서 점막암이나 다른 선종에 비해서 당뇨병에 더 많이 이환되어 있었다(11.9, 13.1, 11.4, 61.5%)(Table 1). 특히 다변량 분석에서도 OR 2.10 (CI 1.07-

4.43)을 보이며, 독립적인 위험 인자로 확인이 되었다. 따라서 대장암의 선별 검사를 할 때 당뇨병을 위험 인자로 고려해야 할 것이다.

2009 년 Martineze 등<sup>25</sup>의 메타 분석에서는 진행성 대장 신생물의 위험 인자를 평가했을 때 선종의 개수가 많을 수록, 근위부에 위치할 수록, 크기가 클수록, 용모형의 병리 소견이 관련성을 보였는데, 본 연구 결과에서 선종의 개수는 각 그룹간의 차이가 없었으며, 원위부에서 조기 대장암이 진행성 선종과 비교하여 증가되어 있어 차이를 보이고 있다(39.3 vs. 52.0%,  $P = 0.05$ ). 국내의 김<sup>22</sup> 등의 연구에서도 원위부에서 조기대장암의 발견 빈도가 증가되어 있어 유사한 결과를 보였다. 다변량 분석에서도 원위부의 병변이 OR 2.59 (CI 1.33-5.05)으로 유의한 독립변수로 확인이 되었다. 하지만 통계적인 유의성은 없었고, 점막하층암이 다른 용종과 비교하여 근위부의 발생 빈도는 증가된 경향을 보였는데, 향후 추가적인 자료들을 모아서 분석이 필요할 것이다. 용종의 크기는 점막암과 점막하층암에서 다른 그룹과 비교하여 유의하게 차이를 보였고, 점막암과 점막하층암의 크기의 차이는 보이지 않았다. 권 등<sup>23</sup>의 연구 결과에서도 조기대장암내에서 다변량 분석을 한 결과 조직학적 분화도의 병변의 크기를 포함한 다른 변수들은 통계적으로 의미가 없었다.

본 연구에서 조기 대장암의 육안적 형태 분류는 Kudo 의 분류법을 참고하였고, 용종의 높이를 기준으로 하여 용기형, 편편형, 측방발육형, 함몰형으로 분류하고 용기형은 Is, Isp, Ip 형이 포함되고 편평형은 IIa, IIa+depression, IIb 형이 포함된다. 함몰형에는 IIa+IIc, IIc, IIc+IIa 형으로 하였다. 과거 분류가 애매했던 IIa+IIc 형은 함몰형으로 분류했으나 본 연구에서는 관찰되지 않았다.<sup>19</sup> 대부분의 조기 대장암은 용기형에서 관찰이 되었고(88.0% vs. 12.0%) (Table 2), 용기형에서 크기가 커질수록 암성으로 발생하는 빈도가 증가되어 있었다. Kudo 가 발표한 연구에 따르면

함몰형에서 악성으로 발전하는 빈도가 증가한다고 했으나,<sup>19</sup> 비용기형 특히 함몰형에서 악성종양은 발견되지 않았고, 대부분 용기형의 빈도를 보여 육안적인 형태의 차이는 관찰할 수 없었다. 그리고 점막하층암은 점막내암과 비교하여 병변의 크기와 형태의 상관 관계가 적게 관찰되었는데, 이 등<sup>26</sup>의 연구에서도 점막하층암에서 병변의 크기와 형태의 상관 관계를 보이지 않았다.

점막암의 경우는 림프절 전이나 원격 전이가 거의 없어 내시경적 치료가 가능하지만,<sup>19</sup> 점막하종양은 7~15%의 림프절 전이율이 보고 되고 있어 환자의 특성을 고려하여 내시경 절제술, 국소 절제술 및 근치적 절제술 등이 사용되어 왔다.<sup>27</sup> Mainprize 등<sup>28</sup>은 국소 절제술 후 절제연이 충분히 확보된다면 침윤도가 점막하층(submucosa: SM) SM 1 이거나 SM 2 인 경우 추가적인 장 절제가 필요 없으나 침윤도가 SM 3 이거나 림프혈관계 침윤이 있는 경우에는 추가적으로 근치적 절제술을 시행해야 한다고 보고하였다. 본 연구에서는 조기 대장암 환자에서 림프혈관계 침윤이 확인된 환자가 없었지만, 점막하종양 환자에서 5 명이 근치적 절제술을 시행했으며 남아있는 종양 세포는 발견되지 않았다(Table 5). 수술을 시행하지 않은 7 명의 환자에서도 PET-CT 와 복부 CT 에서 림파선 전이는 관찰되지 않았으며 주기적인 대장 내시경에서 재발 병변은 관찰되지 않았다. SM1 병변의 경우 거의 림프절 전이를 하지 않았으므로 안전하게 내시경적 용종 절제술이나 국소 절제술을 시행할 수 있을 것으로 생각된다.

이번 연구의 한계점은 첫째, 용종의 육안적 소견 외에도 색소 및 확대 내시경을 통한 병변의 분석이 이루어져야 하는데 내시경 사진 및 판독 결과 등 남아있는 자료로 원래의 병변을 추정하거나 여러명의 내시경 전문의 의사의 기록을 토대로 분석할 수 밖에 없었던 것이다. 둘째, 육안으로 용종의 크기를 가늠해야 하기 때문에 크기의 오차가 발생 할 수 있다. 여러 연구에서

내시경 의사들 사이에서 선종의 발견율과 분석에 차이가 난다는 보고가 있는데 본 연구에서도 발견된 선종 외에도 다른 부위에 악성암이 있을 수 있으며 병변의 발견율을 높일 수 있는 중요한 요소는 퇴출기 시간을 최소한 6 분이상 천천히 꼼꼼하게 관찰하는 것으로,<sup>29</sup> 최근 내시경의 경우 퇴출기 시간을 지키고 있으나 과거 자료에서는 퇴출기 시간을 지켰는지 충분한 병변을 확인하기 위한 노력을 했는지 확인을 할 수가 없었다. 셋째, 2 cm 이상의 비용기형 용종은 실제로 임상에서 대부분 용종절제술이 아닌 점막하절제술 또는 수술적 방법으로 절제를 시행했기 때문에 본 연구에서 제외되어 비용기형의 양성 빈도를 정확하게 반영하지 못했다. 또한 조기 대장암에 제한된 연구로 초기부터 내시경에서 국소 절제술로 제거할 수 없었거나 접근이 어려웠던 용종은 수술적 치료를 해서 본 연구에서 제외되었기 때문에 전체 조기 대장암에 위험인자를 반영할 수 없다는 점이 있다. 마지막으로 단일기관의 연구이며 제주에 국한되어 있어 지역적인 환경이 반영되어 있고, 후향적으로 연구를 진행했다는 점이다.

결론으로 용종이 원위부에 분포하거나 크기가 15 mm 이상인 경우는 조기대장암 가능성이 있으므로 대장내시경 용종 절제술을 시행하는 것이 필요하겠고, 조직학적 침윤 깊이를 확인하여 1,000  $\mu\text{m}$  이하인 경우에는 수술적인 절제를 고려하는 것보다 주기적인 대장내시경과 추가적인 검사를 통해서 관찰하는 것도 필요할 것으로 보인다. 또한 당뇨병 환자들은 용종이 있으며 암성화를 고려하여 감시를 해야 할 것이다. 향후 대장내시경 용종절제술 후 조기대장암 진단한 환자의 재발 및 예후를 추적 관찰한 전향적 전향적 코호트 연구가 필요할 것이다.

## 요약

**목적:** 대장 용종절제술을 시행하여 점막하층을 침범할 수 있는 위험인자들에 대한 보고와 용종절제술 만으로도 완전 절제가 가능하다는 연구 결과들을 바탕으로, 대장 용종절제술 후 진행성선종, 점막암, 점막하층암을 분석하여 용종의 특징과 내시경적 소견만으로 조기대장암을 예측할 수 있는 인자들이 있는지를 평가하고자 하였다. **방법 :** 2003년 8월부터 2012년 6월까지 제주대학병원에서 대장 용종절제술을 시행 받은 환자는 총 1,001명에서 환자의 의무 기록을 통해 성별, 나이, 진단 당시 용종 개수, 용종의 위치, Kudo의 분류에 따른 모양, 조직학적 검사 등의 변수들을 후향적으로 분석하였다. **결과:** 대상 환자의 용종은 비진행성 선종 460명(50.1%), 진행성 선종 409명(44.5%), 점막암 38명(4.0%), 그리고 점막하층암 12명(1.4%)에서 관찰되었다. 평균 용종의 크기는 조기 대장암에서 유의하게 증가되어 있었고 (12.2 vs. 15.3 mm,  $P < 0.01$ ), 당뇨병을 가지고 있는 환자가 증가되어 있었다(11.6 vs. 27.3%,  $P = 0.01$ ). 또한 용종의 해부학적 위치는 원위부에 위치할수록 조기 대장암의 분포가 증가되어 있었다(39.3% vs. 52.0%,  $P = 0.05$ ). Kudo 분류에 따른 용종의 형태학적 차이는 점막내암에서 크기가 증가할수록 빈도가 증가되어 있었고, 점막하층암에서 크기와 관련성은 연구의 제한점으로 분석할 수 없었다. 다변량 회귀분석을 통해서 조기 대장암의 위험인자를 분석한 결과 당뇨병 OR 2.10 ((CI 1.07-4.33)  $P < 0.01$ ), 용종의 크기 (>15mm) OR 4.49 ((2.40-8.38),  $P < 0.001$ ), 원위부 위치 OR 2.59 ((1.33-5.05),  $P < 0.01$ )가 위험 요인으로 확인되었다. 점막하층암의 환자에서 5명은 전방전위절제술을 시행했었고 암성조직은 발견되지 않았었다. **결론:** 용종이 원위부에 분포하거나 크기가 15 mm이상인 경우는 조기대장암 가능성이 있으므로 대장내시경 용종절제술을 시행하는 것이 필요하고, 조직학적 침윤 깊이를 확인하여 1,000um 이하인 경우에는 수술적인 절제를 고려하는 것보다 용종절제술 후 주기적인 대장내시경과 추가적인 검사를 통해서 관

찰하는 것도 필요할 것으로 보인다. 또한 당뇨병 환자들은 용종이 있으며 암성화를 고려하여 감시를 해야 할 것이다.

## References

1. Ministry of Health & Welfare. 2008 National cancer registration and statistics. 2010. :<http://ncc.re.kr/>.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
3. Korea National statistical office. Annual report on the cause of death statistics, 2010:<http://www.nso.go.or.kr>.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
5. Hardy RG, Meltzer SJ, Jankowski JA. ABC of colorectal cancer. Molecular basis for risk factors. *BMJ* 2000;321:886-889.
6. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-2460.
7. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532.
8. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JJ. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol* 2010;16:3103-3111.
9. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;328:901-906.
10. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-696.
11. Lee BI, Hong SP, Kim SE, et al. Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:65-84.

12. Lee SH, Shin SJ, Park DI, et al. Korean guidelines for colonoscopic polypectomy. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:85-98.
13. Kim MN, Kang JM, Yang JI, et al. Clinical features and prognosis of early colorectal cancer treated by endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1619-1625.
14. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part I. Clinical classification. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Surg* 1983;13:557-573.
15. Minamoto T, Mai M, Ogino T, et al. Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1035-1039.
16. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004;39:534-543.
17. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, Koroukian SM, Schluchter MD. Management of malignant colonic polyps: a population-based analysis of colonoscopic polypectomy versus surgery. *Cancer* 2012;118:651-659.
18. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology* 2011;140:1909-1918.
19. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993;25:455-461.
20. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;133:1077-1085.
21. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in

- Japan and Western countries: proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 (Supl):G49-57.
22. Kim HU, Kim YH, Song SY, et al. Characteristics of early colon cancer in Korea. *Korean J Gastrointest Endosc* 2004;29:126-132.
23. Kwon KA, Kim YK, Chung MG, Park DK, Kwon OS, Kim SS. The clinicopathological characteristics and treatment results of the early colorectal cancer. *Intestinal Research* 2005;3:133-139.
24. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1911-1921.
25. Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009;136:832-841.
26. Lee HJ, Jeong HY, Park NH, et al. Follow-up results of endoscopic mucosal resection for early colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:230-236.
27. Wang HS, Liang WY, Lin TC, et al. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1182-1192.
28. Mainprize KS, Mortensen NJ, Warren BF. Early colorectal cancer: recognition, classification and treatment. *Br J Surg* 1998;85:469-476.
29. Chan HK. Strategy for early detection of colon cancer. *Korean J Med* 2010;79:104-112.
30. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.