

3기 직장암 환자에서 조사림프절 개수의 임상적 의의

아주대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

이승환 · 오승엽 · 백옥주 · 김영배¹ · 서광욱

Total Number of Lymph Nodes Retrieved in Stage III Rectal Cancer Patient

Seung Hwan Lee, M.D., Seung Yeop Oh, Ph.D., Ok Joo Baek, M.D.,
Young Bae Kim, Ph.D., Kwang Wook Suh, Ph.D.

Department of Surgery, Pathology, Ajou University College of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: Adequate lymph node analysis is critical for appropriate staging in colorectal cancer. The aim of this study is to determine whether 12 or more nodes recovered in stage III rectal cancer results in improved oncologic outcomes.

Methods: Two hundred and forty-eight patients with stage III rectal cancer from 1995 through 2004 were reviewed. They were categorized into 2 subgroups by the number of nodes retrieved (<12 and ≥12), and oncologic outcomes in terms of 5-year overall and disease-free survival were analyzed for all patients, patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) N1 disease (N=145), and those with AJCC N2 (N=103).

Results: Five-year overall and disease-free survival was 79.0% and 58.4%, respectively. There was no significant difference in clinicopathologic features between <12 retrieval group and ≥12 group. Although there was significant difference in overall survival and disease-free survival between the number (<12 and ≥12) of lymph nodes removed in N2 disease (P=0.043; P=0.022) in univariate analysis, the total number of lymph nodes retrieved was not a prognostic factor affecting survival in multivariate analysis. The N2 stage and lateral margin involvement were prognostic factors affecting survival in multivariate analysis.

Conclusion: This study showed that the total number of lymph nodes analyzed for stage III rectal cancer is not a prognostic factor on overall or disease-free survival in multivariate analysis. (J Korean Surg Soc 2009;77:262-266)

Key Words: Stage III rectal cancer, Lymph nodes, Survival

중심 단어: 3기 직장암, 림프절 수, 생존율

서 론

2004년 World Health Organization (WHO)에서 보고된 바에 의하면 대장암은 전세계적으로 세 번째로 흔한 암이며

책임저자: 서광욱, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지
☎ 443-721 학교병원 외과
Tel: 031-219-5200, Fax: 031-219-5755
E-mail: suhkw@ajou.ac.kr

접수일: 2009년 5월 25일, 게재승인일: 2009년 7월 16일
본 논문의 요지는 2009년 대한대장항문학회에서 포스터 발표되었음.

두 번째로 흔한 암사망의 원인으로 알려져 있다. 대장암은 수술 시 원발병소 뿐만 아니라 장간막을 충분히 절제함으로써 충분한 수의 림프절을 검사하는 것이 정확한 병기를 결정하는데 필수적이다. American Joint Committee on Cancer (AJCC)와 미국병리학회(1)는 정확한 병기 결정을 위해 적어도 12개 이상의 림프절을 채취하여 검사해야 할 것을 권고하고 있다.(1,2) 하지만 림프절 개수는 여러 가지 인자들에 따라 다를 수 있으며 특히 수술 방법에 따라 조사 림프절 개수는 상당한 차이를 보인다. 이전의 연구들은 대부분 결장암만을 포함시키거나 결장암과 직장암을 함께 분석한 연구가 대부분이다. Sarli 등(3)은 대장암 2, 3기 환자를 대

상으로 원발병소에 따른 조사림프절을 비교한 결과 직장암의 경우 조사림프절 수가 유의하게 낮음을 보고한 바 있다.

또한 조사림프절 개수와 생존율과의 관련성에 대한 논의도 많이 이루어지고 있다. 대장암 2기 환자에서 조사림프절 수가 많을수록 생존율이 증가한다는 보고가 많이 있다.(3-6) Johnson 등(7)은 최근 3기 결장암에서도 음성 조사림프절 수가 증가할수록 병기 III B와 III C 결장암 환자의 생존율이 향상된다고 보고한 바 있다. 이렇게 조사림프절 개수를 수술의 질적 평가의 일부로 평가하려는 연구들이 있다. 하지만 직장암의 경우 최근 직장장간막전절제술의 개념이 도입되면서 재발률이 감소하였고, 직장장간막전절제술이 수술의 질적 평가의 지표가 되고 있다.

본 연구는 3기 직장암 환자에서 림프절 검사 개수가 임상병리학적 특징과 어떤 관련성을 가지고 있고 조사림프절 개수가 생존율에 영향을 미치는지 여부와 림프절 병기에 따라 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

방 법

본 연구는 1995년에서 2004년까지 본원 외과에서 수술 후 진단된 3기 직장암 환자 252명 중 수술 후 사망 환자 4명을 제외한 248명의 환자를 대상으로 임상기록을 후향적으로 검토하였다. 술전 방사선, 항암 요법을 시행 받은 환자 군은 제외하였고, N2 병기 환자군에서는 술 후 방사선 요법을 시행하였다. 환자의 성별, 나이, 종양의 위치, 종양의 침윤도, 조사림프절 개수, 전이림프절 개수 등을 조사하였으며, 조사림프절 개수에 따라 12개 미만과 12개 이상인 군으로 나누어 두 군의 생존율과 무병생존율을 비교하였으며 또한 병기에 따라 두 군의 생존율과 무병생존율의 차이를 비교하였다. 종양의 위치에 따라 항문연에서 5 cm까지를 하부, 5 cm에서 -10 cm까지를 중부, 10 cm에서 -15 cm까지를 상부로 나누었다. 수술 후 사망은 수술 후 30일 이내 사망한 경우로 정의하였다. 수술 전 방사선 치료를 시행 받은 경우는 제외하였다.

환자의 병기는 AJCC 제 6판(2002)에 준하여 분류하였다. 통계는 SPSS 13.0을 사용하였고 각 변수간의 유의성 검정은 Chi-square test를 사용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier법을 사용하였고 생존곡선을 Log-rank test로 검정하였다. P < 0.05를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 임상병리학적 특징

평균나이는 57.7세(21~84)였고 남자가 141명(56.9%), 여자가 107명(43.1%)이었다. 직장암의 위치에 따른 분포를 보면 상부가 50예(20.0%), 중부가 111예(44.8%), 하부가 87예(35.1%)였다. 조사림프절 수는 평균 19.7개(1~56)로 중간값은 18개였다. 조사 림프절 수가 12개 미만인 경우가 48예였고, 12개 이상인 경우가 200예였다. AJCC N1 병기는 145예(58.5%)로 조사림프절 수가 12개 미만인 경우가 34예, 이상인 경우가 111예였으며, N2 병기는 103예(41.5%)로 조사림프절 수가 12개 이하인 경우가 14예, 이상인 경우가 89예로 조사 림프절 수가 12개 이상인 경우 N2 병기의 비율이 높은 경향을 보였지만 통계학적으로 유의성은 없었다(P=0.053). 또한 조사림프절 수에 따른 외측 절제면 양성율은 림프절 수가 12개 미만인 경우 10예(20.8%), 12개 이상인 경우 22예(11.0%)로 나타났다(P=0.068)(Table 1).

Table 1. Patients and tumor characteristics

	No. of patients (%)		P-value
	< 12 nodes	≥12 nodes	
Total	48	200	
Gender			0.579
Male	29 (20.6)	112 (79.4)	
Female	19 (17.8)	88 (82.2)	
Age (yr, range)	60.7 (21~79)	57.0 (24~84)	0.058
Tumor location			0.615
Upper	10 (20.0)	40 (80.0)	
Mid	24 (21.6)	87 (78.4)	
Lower	14 (16.1)	73 (83.9)	
T stage			0.468
T1	0	2 (100.0)	
T2	3 (14.3)	18 (85.7)	
T3	43 (20.7)	165 (79.3)	
T4	2 (11.8)	14 (88.2)	
Tumor type			0.939
Mucinous	4 (20.0)	16 (80.0)	
Nonmucinous	44 (19.3)	184 (80.7)	
N stage			0.053
N1	34 (23.4)	111 (76.6)	
N2	14 (13.6)	89 (86.4)	
Lateral margin (+)	10 (20.8)	22 (11.0)	0.068
Mean lymph node	8.167	22.45	<0.001

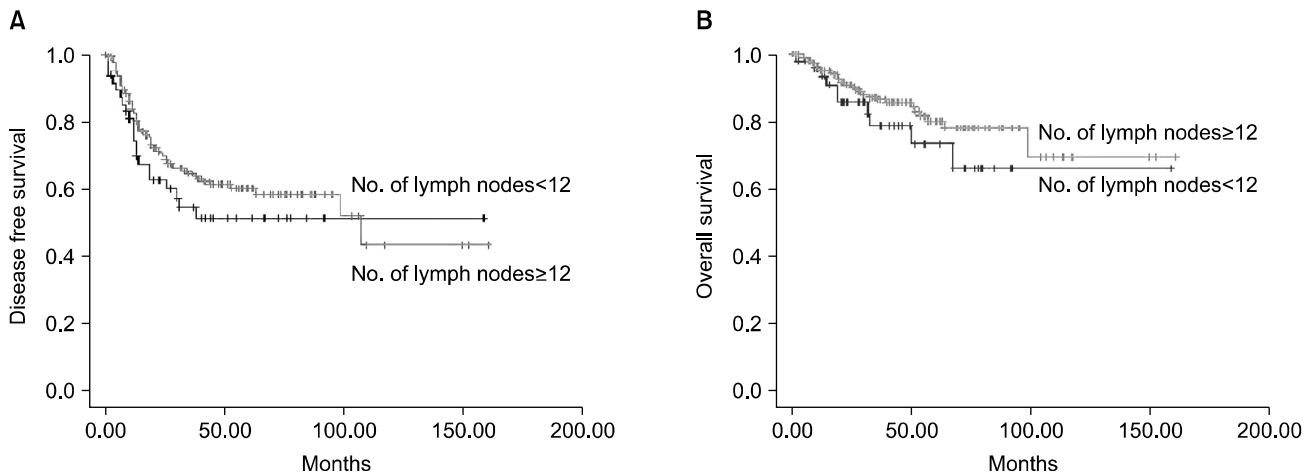


Fig. 1. (A) Kaplan-Meier disease-free survival according to the total number of lymph nodes retrieved. (B) Kaplan-Meier overall survival according to the total number of lymph nodes retrieved.

Table 2. Five-year overall survival and disease free survival according to the number of nodes examined

	No. of patients	5-year OS* (%)	P-value	5-year DFS [†] (%)	P-value
N1			0.672		0.607
< 12 nodes	34	82.0		62.6	
≥ 12 nodes	111	84.9		69.5	
N2			0.043		0.022
< 12 nodes	14	51.1		22.2	
≥ 12 nodes	89	72.6		47.4	
All patients			0.237		0.236
< 12 nodes	48	73.4		51.3	
≥ 12 nodes	200	80.1		60.1	

*5-year OS = 5-year overall survival rate; [†]5-year DFS = 5-year disease free survival rate.

2) 생존율 분석

대상 환자의 5년 생존율과 5년 무병생존율은 각각 79.0%, 58.4%였다. 조사림프절 수가 12개 미만인 경우와 12개 이상인 경우 5년 생존율은 각각 73.4%와 80.1%였고, 5년 무병생존율은 51.3%와 60.1%로 조사림프절 수에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(P=0.237; P=0.236)(Fig. 1). N1 병기에서 조사림프절 수에 따른 5년 생존율과 5년 무병 생존율은 각각 82.0% 대 84.9% (P=0.672), 62.6% 대 69.5% (P=0.607)로 조사림프절 수에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 반면, N2 병기에서 조사림프절 수에 따른 5년 생존율과 5년 무병 생존율은 각각 51.1% 대 72.6% (P=0.043), 22.2% 대 47.4% (P=0.022)로 조사 림프절 수가 12개 이상인 경우 5년 생존율과 5년 무병 생존율이 통계학적으로 유의하게 증가하였다(Table 2, Fig. 1).

다변량 분석 결과 5년 무병생존율과 생존율 각각에서

Table 3. Multivariate analysis for 5-year overall survival

	HR	95% CI	P-value
Nodal status			0.031
N1	1		
N2	2.007	1.064~3.786	
Lateral margin			0.030
Negative	1		
Positive	2.394	1.091~5.254	

AJCC 분류에 의한 림프절 병기와 외측 절제연 침습 여부가 독립적인 예후인자로 확인되었다(Table 3, 4).

고 찰

여러 연구에서 병기 2기와 3기 대장암에서 조사림프절 수가 많을수록 수술 후 예후가 좋다는 보고들을 하고 있

Table 4. Multivariate analysis for 5-year disease-free survival

	HR	95% CI	P-value
Nodal status			0.001
N1	1		
N2	2.080	1.376~3.145	
Lateral margin			0.012
Negative	1		
Positive	1.975	1.163~3.355	

다.(3-6,8,9) Sarli 등(3)은 2기 대장암에서 조사림프절 개수가 9개 이하인 경우 생존율이 낮아 술 후 항암화학요법을 시행해야 한다고 주장했으며, Johnson 등(7)은 음성 림프절 개수가 병기 IIIB와 IIIC 대장암에서 독립적인 예후인자라고 보고하였다. 반면에 Tepper 등(10)은 2기 직장암에서는 조사림프절 개수가 증가할수록 생존율이 향상되었지만 3기 직장암에서는 조사림프절 개수에 따라 생존율의 차이가 없다고 보고하였으며 14개 이상 림프절 검사를 해야 한다고 주장하였다. Pocard 등(11)도 림프절 전이가 있는 경우 조사림프절 개수에 따른 생존율의 차이는 없다고 보고하고 있다.

본 연구에서는 미국병리학회에서 권장하고 있는 림프절 개수인 12개를 기준으로,(12) 미만인 군과 이상인 군으로 나누어 생존율의 차이를 비교한 결과 3기 직장암에서 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 하지만 직장암만을 대상으로 적정 조사림프절 수를 제시한 문헌은 드물며 두 문헌을(10,11) 제외하고 대부분 직장암과 결장암을 모두 포함시켜 연구가 이루어졌다. 하지만 이전의 연구들은 단순히 조사림프절 개수에 따라 생존율 비교만을 하였으며 다른 변수들에 대한 분석을 제시하지 않았다. 본 연구에서는 AJCC 분류에 의한 림프절 병기에 따라 세부분석을 한 결과 N1 병기에서는 조사림프절 개수에 따라 생존율의 차이를 보이지 않았지만 N2 병기에서는 생존율의 차이를 보였다. 하지만 다변량 분석 결과 N2 병기와 절제면 침범만이 유의한 예후 예측인자로 나타났으며 조사림프절개수는 유의한 예후 예측인자가 아니었다.

조사림프절 개수에 영향을 미치는 인자들로는 수술술기나 병리의사, 환자의 나이, 성별, 종양의 위치, 직장장막 형태 등이 있다.(6,13-16) 현재 직장암의 경우 직장장간막 전 절제술이 표준화된 술식으로서 국소재발을 상당히 줄이는데 기여하였다.(17-19) Sarli 등(3)도 지적했듯이 단일 연구 기관에서 정형화된 술식으로 수술이 시행되었기 때문에 조사림프절 개수에 미치는 영향은 적을 것으로 사료된다. 본

연구에서 조사림프절 개수에 따른 임상병리학적 인자들의 차이를 분석한 결과 나이가 많을수록 조사림프절 개수가 적은 경향이 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 직장암의 위치, 직장벽 침윤도나 절제면 침범유무에 따라서도 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 또한 조사림프절 개수에 따라서 N 병기의 분포는 12개 이상인 군에서 N2가 많은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

생존율 분석에 있어서 조사림프절 개수에 따라 무병생존율과 생존율에는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(73.4% vs. 80.1%, P=0.237, 51.3% vs. 60.1%, P=0.236). N병기에 따라서 두 군간에 생존율을 비교 분석한 결과 N2군에서 조사림프절 개수가 많은 경우 생존율이 유의하게 높음을 알 수 있었다. 조사림프절 수가 12개 이하인 군에서 N2의 비율이 적은 경향을 보였지만 통계적 유의성이 없었으며, 3기 직장암에서 생존율에 대한 다변량 분석을 한 결과 조사림프절 개수는 생존율의 예측인자가 아닌 것으로 나타났으며 생존율을 예측할 수 있는 인자로는 AJCC 분류에 의한 림프절 병기와 외측 절제면 침습 여부로 나타났다. 따라서 정형화된 수술이 이루어지는 경우 조사림프절 개수에 상관 없이 N 병기가 가장 중요한 예후 예측인자임을 알 수 있었다. Wang 등(20)은 3기 결장암에서 조사림프절개수는 여러 인자들에 의해 영향을 받기 때문에 조사림프절개수는 믿을 만한 예후 예측인자가 아니라고 주장하였다. 2기 직장암의 경우 대부분 정확한 병기결정을 위해 12개 이상의 조사림프절을 필요로 하지만 3기 직장암의 경우 근치적 수술이 이루어졌다면 부분적으로 병기 이동(21)이 이루어졌다 하더라도 림프절 병기가 가장 중요한 예후인자이며 3기 직장암에서 조사림프절 개수의 예후예측능력은 적은 것으로 생각한다. 본 연구는 후향적 연구로 향후 수술시간 다기관 연구가 이루어지면 수술시간 병리의사간 차이와 조사림프절 개수가 3기 직장암 환자에서 예후에 어떤 영향을 끼치는지에 대한 보다 명확한 분석이 이루어질 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

3기 직장암 환자에서 조사림프절 개수는 생존율과 통계적으로 유의한 관련성이 없었다. 3기 직장암에서 AJCC 분류에 의한 림프절 병기가 가장 중요한 예후예측인자로 나타났으며 표준화된 수술술기가 시행되고 있는 현재 조사림프절 개수는 생존율을 예측하는 유의한 인자가 아닌 것

알 수 있었다. 본 연구는 환자수가 적어 보다 많은 직장암 환자들을 대상으로 조사 림프절 개수가 병기 III 직장암 환자에서 예후에 미치는 영향을 알아보기 위한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg* 2002;236:416-21.
- 2) Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- 3) Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Mauro DD, Mazzeo A, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-9.
- 4) Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10:213-8.
- 5) Law CH, Wright FC, Rapanos T, Alzahrani M, Hanna SS, Khalifa M, et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol* 2003;84:120-6.
- 6) Jestin P, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *Eur J Cancer* 2005;41:2071-8.
- 7) Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-5.
- 8) Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-9.
- 9) Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:433-41.
- 10) Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-63.
- 11) Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-45.
- 12) Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1016-25.
- 13) Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002;235:458-63.
- 14) Pirro N, Pignodel C, Cathala P, Fabbro-Peray P, Godlewski G, Prudhomme M. The number of lymph nodes is correlated with mesorectal morphometry. *Surg Radiol Anat* 2008;30:297-302.
- 15) Topor B, Acland R, Kolodko V, Galandiuk S. Mesorectal lymph nodes: their location and distribution within the mesorectum. *Dis Colon Rectum* 2003;46:779-85.
- 16) Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol* 2007;25:2573-9.
- 17) Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978 ~ 1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
- 18) Arbmán G, Nilsson E, Hallbook O, Sjødahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:375-9.
- 19) Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M. Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997;21:715-20.
- 20) Wang J, Kulaylat M, Rockette H, Hassett J, Rajput A, Dunn KB, et al. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Ann Surg* 2009;249:559-63.
- 21) Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-8.