

Dukes B 대장암에서 병리 검사한 림프절의 수가 예후에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 외과학교실, ¹해부병리학교실

오수연 · 이석환 · 구혜수¹ · 김광호 · 박응범

Impact of the Number of Nodes Examined on the Prognosis of Dukes B Colorectal Cancer

Soo-Youn Oh, M.D., Suk-Hwan Lee, M.D., Hae-Soo Ku, M.D.¹, Kwang-Ho Kim, M.D., Eung-Bum Park, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Metastasis to the regional lymph nodes is the most important prognostic indicator in patients with colorectal cancer (CRC). The number of lymph nodes examined for adequate staging is still controversial. The aim of this study was to determine if the number of lymph nodes after curative surgery is associated with long-term outcome in patients with Dukes B CRC.

Methods: A retrospective analysis was performed in 174 consecutive patients with Dukes B CRC who underwent curative resection from 1990 to 1999. Patients were stratified according to the number of nodes examined as group A (less than 12 nodes) and group B (12 or more nodes). End-points were local and systemic recurrence and relapse-free survival. Comparisons between the groups were performed by Kaplan-Meier methods and chi-square test as appropriate.

Results: There were 115 men (66%). The mean number of nodes examined was 13.4 with the median of 11. No significant difference was found in the number of nodes examined between colon and rectum (16 ± 10.6 vs. 13 ± 10.0 , $P=0.675$). However, the number of lymph nodes examined tends to be more in recent period of study and if the specimens were examined in the fresh status. With the median follow-up of 44 months, there were 5 local recurrences (2.9%), 22 systemic recurrences (12.6%), and 2 combined local and systemic recurrences (1.1%). Most of the recurrences were observed in group A (79%). The difference of 5-year relapse-free survival rates between the

groups was also statistically significant (group A: 73.5%, group B: 91.7%, log-rank test, $P=0.0114$). The pT stage and number of lymph nodes examined were the independent variables associated with relapse-free survival in multivariate analysis.

Conclusions: The number of lymph nodes examined has prognostic value in patients undergoing curative resection for CRC. Based on our analysis, we recommended at least 12 lymph nodes should be analyzed for accurate staging of CRC. *J Korean Soc Coloproctol* 2003;19:157-164

Key Words: Lymph node metastasis, Dukes B colorectal cancer, Prognostic indicator

림프절 전이, Dukes B 대장암, 예후인자

서 론

2000년 전국 131개 병원을 대상으로 한 암등록 결과에 의하면 결장직장암은 전체 암의 10.3%를 차지하며 최근 들어 가파른 증가세를 보이고 있다.¹ 원격전이가 없는 결장직장암에서 근치적 수술 후 결장직장주위 림프절의 전이 여부가 가장 중요한 예후인자이다.² 1990년 NIH consensus에 따라 림프절 전이가 있는 3기 대장암(TNM stage III)과 국소 재발의 가능성이 높은 2기(TNM stage II) 및 3기(TNM stage III) 직장암은 보조 항암요법을 필요로 한다. 따라서, 대장암의 치료에서 림프절 전이 여부가 보조 항암요법의 적용을 결정하는 가장 중요한 요소이다.³ 그런데, 병리학적으로 림프절 전이가 없다고 밝혀진 즉, 수술로 완치될 것으로 기대되는 Dukes 병기 B 대장암 환자의 20~30% 정도가 재발하므로 병리학적 진단의 중요성이 대두되고 있다.⁴ 대장암의 표준 수술 방법은 병소의 절제와 함께 국소 림프절을 제거하도록 고안되었으며 수술자에 따라 변이가 있는 것으로 보고되고 있으며, 절제 조직에서의 림프절의 수집과 병리 검사 방법에도 변이가 많

책임저자: 이석환, 서울시 종로구 종로 6가 70
이화여자대학교 의과대학 외과학교실
(우편번호: 110-783)
Tel: 02-760-5359, Fax: 02-765-5681
E-mail: leeshdr@mm.ewha.ac.kr

본 논문의 요지는 2002년 제35차 대한대장항문학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

Table 1. Summary of literature regarding number of nodes

Authors	Minimum No* of LNs [†]	Reference
Hernanz et al.	6	18
Caplin et al.	6	12
The Working Party Report to the World Congress of Gastroenterology	12	11
AJCC (5 th ed. 1997)	12	19
AJCC (6 th ed. 2002)	7~14	20
Scott and Grace	13	9
Goldstein et al.	17	14

*No. = number; [†] LNs = lymph nodes.

은 것으로 알려지고 있다.⁵ 종양의 위치에 따른 림프절의 분포도 상이하어, Canessa 등⁶의 보고에 의하면, 상직장 동맥(superior rectal artery)의 분지점 하방에서 수집된 림프절의 평균 개수는 8.2개이다. 림프절의 수집방법과 림프절 전이의 진단 방법에 따라라도 결장직장암의 병기는 다르게 나타나는데, 검사되는 림프절의 개수를 늘리기 위한 지방제거법(fat clearing technique)과 면역조직화학 염색과 같은 여러 방법들과 미세전이에 대한 연구도 보고되고 있으나 이 방법들은 많은 시간과 노력을 요하는 방법으로 임상적용에는 논란이 있다.⁷⁻¹⁰

결장직장암의 정확한 병기 결정과 림프절의 전이 여부를 정확하게 평가하기 위해 1990년 The Working Party Report to the World Congress of Gastroenterology (Sydney)에서는 수술 후 최소한 12개의 림프절이 병리적으로 검사되어야 한다고 권고하였고,¹¹ 보고자에 따라 6개에서 17개까지 제안되고 있으며,¹¹⁻¹⁹ American Joint Committee on Cancer (이하 AJCC) 제 6 개정판에서는 7개에서 14개가 필요하다고 하였다(Table 1).²⁰

본 연구의 목적은 결장직장암 근치 절제술 후 병리 조직 검사를 통해 Dukes 병기 B로 진단된 원발성 결장직장암 환자를 대상으로 병리 조직 검사된 림프절의 개수가 수술 후 재발률과 5년 무병 생존율과 연관이 있는지를 조사하고 정확한 병기 결정을 위해 병리 검사 시 필요한 최소 림프절 개수를 정의하는 데 있다.

방 법

1) 환자-대조군의 선정

1990년 1월부터 1999년 12월까지 이화여자대학교

동대문병원 외과에서 원발성 결장직장암으로 근치적 절제술을 받고 Dukes 병기 B (Astler-Coller Modification)²¹로 진단 받은 환자를 대상으로 수술 후 병리조직 결과지를 중심으로 환자의 성별, 나이, 수술방법, 종양의 위치, 종양의 침윤도(pT), 수술 시 절제되어 검사된 림프절의 개수, 림프절 전이여부(pN) 및 전이가 있는 림프절의 수, 연도별 림프절 검사 개수, 종양의 분화도를 조사하였다. 환자의 추적 관찰 기록은 의무 기록과 전화 인터뷰를 통해 실시하였으며, 최종 외래 방문일과 환자의 상태, 재발의 유무와 양상, 생사여부를 조사하였다. 가족성 용종증, 수술 사망에 그리고 근치적 절제술 후 외래 추적 관찰이 3개월 미만인 환자들은 대상에서 제외하였다.

종양의 위치는 결장과 직장으로 구분하였고, 종양의 분화도는 고분화암과 중등도 분화암, 저분화암, 점액성 암, 인환세포암으로 분류하였다. 1990년부터 1992년, 1993년부터 1995년, 그리고 1996년부터 1999년까지의 세 기간과 1990년부터 1994년과 1995년부터 1999년까지 두 기간으로 구분하여 수집된 림프절의 개수의 평균값과 조직을 신선한 상태 혹은 10% 포르말린 용액에 고정된 상태로 병리과에 보내졌는지를 조사하여 기간별 변화가 있는지를 보았다. 재발은 국소 재발과 원격전이로 분류하였으며, 국소 재발은 문합부 재발이나 직장암의 경우 골반강내 재발로 정의하였고, 수술 부위 이외의 재발은 원격전이로 간주하였다. 절제된 림프절의 개수에 따라 Dukes 병기 B 환자군을 두 군으로 분류하여 생존율을 비교하였다.

2) 병리 검사 방법

수술 검체는 신선한 상태 혹은 10% 포르말린 용액으로 고정된 상태로 병리과에 보내졌다. 병리의사가 장간막과 대장주위 지방조직을 주의 깊게 관찰하고 손으로 만져서 림프절을 수집하였고, 림프절은 가장 큰 단면을 한번 절편하여 hematoxylin-eosine 염색을 이용하여 병리의사가 판독했다.

3) 통계학적 방법

각 군간의 비교를 위해서는 각 변수의 성격과 검증 방법에 따라 student t-test 와 chi-square test 등의 방법을 사용하였으며, 생존 분석은 Kaplan-Meier 방법으로 누적 5년 무병 생존율을 산출하였고, 생존율의 비교는 log-rank test를 사용하여 P값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 단변량 분석에서 의미 있게 나온 변수들을 대상으로 Cox's propor-

tional hazard model을 이용한 다변량 분석을 하여 독립적인 예후인자를 찾고자 하였다.

결 과

1) 대상 환자군의 임상 및 병리 소견

대상 환자의 수는 Dukes 병기 B 174명이었다. Dukes 병기 B환자의 평균 나이는 59세(30~85세)였고 남자

Table 2. Clinicopathologic characteristics of patients with Dukes B colorectal cancer

	Number (N=174)	%
Mean age (years)	59±11.5 (range 30~85)	
Gender		
Men	115	66
Women	59	34
Location of tumor		
Colon	58	33
Rectum	116	67
Differentiation		
Well or moderate	155	89
Poor or mucinous/signet ring cell	16	9
Unknown	3	2
pT*		
T2	42	24
T3	124	71
T4	8	5
Median follow up (months)	44±29.3 (range 3~147)	

*pT = pathologic T stage.

Table 3. Number of lymph nodes examined by time period

Year	Number of specimen	Mean±S.D.*
1990	12	9.8±9.3
1991	16	
1992	6	
1993	21	10.5±8.3
1994	31	
1995	18	
1996	17	12.1±8.4 [†]
1997	18	
1998	28	
1999	20	15.8±11.3 [‡]

*S.D. = standard deviation; [†] = 1990~1992 vs 1993~1995, P=0.206; [‡] = 1993~1995 vs. 1996~1999, P=0.025; [§] = 1990~1994 vs. 1995~1999, P=0.001.

가 115명(66%), 여자가 59명(34%)을 차지하였다. 환자의 임상 및 병리 소견은 Table 2와 같다. 검사된 림프절은 평균 13.4개(표준편차 10.3, 범위 0~51개)로 중간값은 11개였다(Fig. 1). 수술 검체가 병리과에 신선한 상태로 보내져 림프절을 수집한 경우는 112예(64%), 10% 포르말린 용액에 고정된 후 림프절을 수집한 경우는 36예(21%)였고, 병리과에 보낸 상태를 알 수 없는 경우가 26예(15%)였다. 수술 검체가 10% 포르말린 용액에 고정되지 않은 신선한 상태에서 병리의사가 검사하여 림프절을 수집하였을 때에 고정 후 수집하였을 때보다 더 많은 림프절을 수집하여 병리검사를 시행하였다(15±10.1 vs. 11±10.0, P=0.045). 연도별로 검사된 림프절의 개수를 1990년부터 1999년까지를 세 기간과 두 기간으로 나누어 분석하였을 때 각 기간별로 수술 검체가 신선한 상태 혹은 10% 포르말린 용액에 고정되어 보내졌는지는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나(세 기간으로 나눈 경우 P=0.434, 두 기간으로 나눈 경우 P=0.335), 수집된 림프절의 개수는 최근에 증가하는 추세를 보였고 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3). 검사된 림프절 개수는 결장암이 평균 16개(16.0±10.6)이고, 직장암은 13개(13.0±10.0)로 대장암에서 더 많은 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

2) 절제된 림프절의 수와 재발과의 관계

검사된 림프절의 중간값을 기준으로 0~11개(A군)과 12개 이상(B군)으로 환자군을 분류하였다. 각 군 간의 비교에서 A군은 95명(55%), B군은 79명(45%)이었고, 평균 나이, 성비, 종양의 침윤도, 위치와 분화도 등은

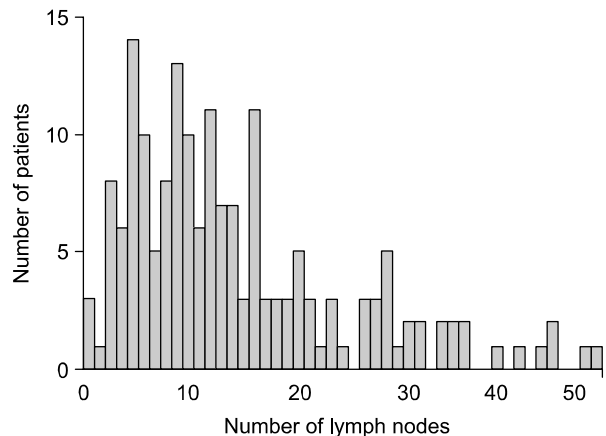


Fig. 1. Distribution of number of lymph nodes examined from the surgical specimen.

차이가 없었다(Table 4). 추적 관찰 기간의 중간값 44 개월 동안 재발한 예는 모두 29예로 재발률은 17%이었고, 5예(2.9%)의 국소 재발과 22예(12.6%)의 전신 재발 예가 있었으며 국소 재발과 전신 재발이 동반된 예가 2예(1.1%)이었다. 재발 예의 대부분(79%)이 A군에서 관찰되었고, 두 군 간의 재발률을 비교하면 A군은 24% 그리고 B군은 8%로 검사된 림프절의 개수가 11개 이하인 A군에서 유의하게 높았다(chi-square test, P=0.003)(Table 5). 수술 후 재발까지의 기간을 보면 국소 재발한 5예 중 3예(60%)가 1년 이내에 재발하였고, 원격전이한 경우는 22예 중 14예(64%)가 2년 이내에

재발하였다.

3) 절제된 림프절의 수와 예후

재발에 영향을 미치는 인자를 찾기 위한 단변량분석 결과 성별, 종양의 위치, 종양의 분화도는 통계학적 유의성이 없었고, 종양의 침윤도와 림프절의 개수가 재발에 영향을 미치는 요소였다(chi-square test, P=0.004, P=0.012). 5년 무병 생존율을 비교하였을 때, Dukes 병기 B 환자에서 림프절 개수가 11개 이하인 A군은 75%, 12개 이상인 B군은 91%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P=0.0114)(Fig. 2). 그리고, 다변량 분석에

Table 4. Comparison of groups stratified by number of lymph nodes examined

	A (< 12 LNs*)	B (≥ 12 LNs)	P
Number	95 (55%)	79 (45%)	-
Mean age (years)	60±11.6	57±11.2	NS [‡]
Gender			NS
Men	62 (65%)	53(67%)	
Women	33 (35%)	26 (33%)	
pT [†]			NS
T2	28 (30%)	14 (18%)	
T3	64 (67%)	60 (76%)	
T4	3 (3%)	5 (6%)	
Location of tumor			NS
Colon	28 (29.5%)	30 (38%)	
Rectum	67 (70.5%)	49 (62%)	
Differentiation			NS
Well or moderate	85 (92%)	70 (89%)	
Poor or mucinous/ signet ring cell	7 (8%)	9 (11%)	

*LNs = lymph nodes; [†] pT = pathologic T stage; [‡] NS = not significant.

Table 5. Factors associated with recurrence

	No recur (%)	Recur (%)	P
Gender			NS [†]
Men	95 (83)	20 (17)	
Women	50 (85)	9 (15)	
Location of tumor			NS
Colon	48 (83)	10 (17)	
Rectum	97 (84)	19 (16)	
Differentiation			NS
Well or moderate	128 (83)	27 (17)	
Poor or mucinous/ signet ring cell	14 (88)	2 (12)	
Number of node examined			.003
A (<12 lymph nodes)	72 (76)	23 (24)	
B (≥12 lymph nodes)	73 (92)	6 (8)	
pT [*]			.004
T2	40 (95)	2 (5)	
T3	101 (82)	23 (19)	
T4	4 (50)	4 (50)	
Total	145 (83)	29 (17)	

*pT = pathologic T stage; [†] NS = not significant.

Table 6. Result of multivariate analysis

Variables	Regression coefficient	Hazard ratio	95% Confidence interval	P-value
Age	0.004	1.04	0.97 ~ 1.04	0.496
Gender	-0.19	0.825	0.38 ~ 1.78	0.533
Location	-0.36	0.699	0.29 ~ 1.7	0.315
Differentiation	-0.31	0.73	0.16 ~ 3.27	0.753
PT	1.36	3.891	1.71 ~ 8.90	0.004
Number of lymph nodes examined	-1.25	0.29	0.13 ~ 0.66	0.017

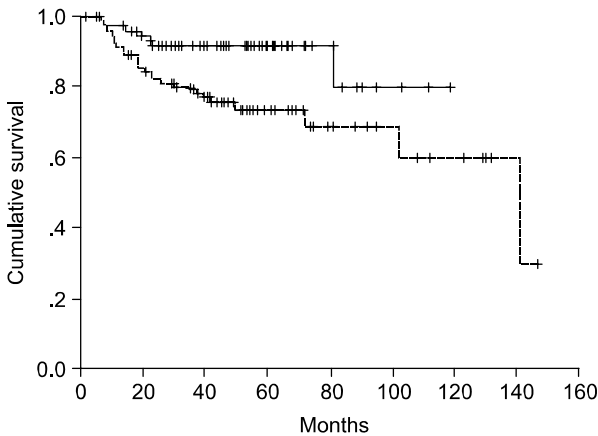


Fig. 2. Disease free survival of group A (dotted line with cross shape) and group B (solid line with cross shape) patients (log-rank test, P=0.0114).

서 종양의 침윤도와 검사된 림프절의 개수가 수술 후 재발 및 5년 무병 생존율에 영향을 미치는 독립적인 예후인자로 판명되었다(Table 6).

고 찰

결장직장암 환자의 완치율은 조기 진단, 성공적인 수술과 적절한 보조 요법에 달려있고,⁴ 림프절 전이 여부는 결장직장암의 근치적 수술 후 가장 중요한 예후 인자이다.^{2,22} 또한, 환자의 술 후 예후 판정과 보조 요법의 결정에 있어서 림프절의 전이 여부가 가장 중요한 핵심요소이며, 정확하게 수술 검체를 조사하는 것이 림프절 전이 여부를 판정하는 데 꼭 필요하다. 많은 개수를 검사할수록 정확도가 올라가며, 따라서 검사되어야 하는 최소한의 개수를 정하여 병기결정의 정확도를 높이는 데 최근 연구들이 목적을 두고 있다.^{12-18,23} 결장과 직장은 부위에 따라 림프절의 개수가 다양하고, 수술 시 림프절 절제술을 시행하는 범위도 수술자에 따라 다양하기 때문에 병기를 낮게 평가할 위험이 없는 최소한의 림프절 개수를 정하는 것은 어려운 일이다. 림프절 수집에 관한 연구들의 결과가 다양하게 보고되고 있는데, 수술의 결과에 영향을 미치고, 수술 검체에서 림프절을 수집하는 데 영향을 주는 변수가 있기 때문이다. 즉, 환자마다 림프절 조직의 양이 다른 해부학적 차이가 있고, 수술 방법과 수술자에 따른 차이가 있을 수 있다. 또, 병리 검사 방법과 검체에서 림프절을 찾아내는 사람에 따라 검사한 림프절의 개수에 차이가 있을 수 있다.^{5,23} Johnson 등⁵은 1997년부터

2000년까지 579개의 결장직장암 수술 검체에서 병리 검사한 림프절 개수를 조사하여, 12개 이상인 AJCC의 권장 사항에 기준을 두었을 때 128예(22%)만이 충분히 림프절을 검사한 것으로 나타났다고 보고하였다. 그리고, 림프절 수집량과 연관있는 요소를 분석한 결과, 절제된 장의 길이가 길수록, 우측 대장 절제술을 한 경우, 전체의 50%를 수술한 상위 외과 의사 집단이 수술한 경우와 검체를 병리와 전공의나 병리 기사가 아닌 전문의가 초기에 검사하여 림프절을 수집한 경우에 검사한 림프절의 개수가 더 많은 것으로 보고하였다.⁵ Wong 등²³은 환자 변수와 수술 정도 관리 사이에 복잡한 관계가 있으나, 림프절 개수에 영향을 주는 가장 주요 요소는 검체를 세밀하게 박리하여 림프절을 수집하는 것이라고 하였다. 따라서, 병리적 요소가 예후에 영향을 주는 중요한 변수이며 질 관리(quality control)가 중요하다.^{5,9,23} 본 연구에서는 한 병원에서 같은 방식의 수술을 시행함으로써, 여러 병원 혹은 국제적 자료를 분석한 연구에 비해 표준화되어 있다고 할 수 있겠다.

본 연구에서 검사된 림프절은 평균 13.4개(표준편차 10.3, 범위 0~51개)로 중간값은 11개였다. 문헌에 보고된 평균 림프절의 개수는 8.9개에서 18.5개로 다양하였다.^{9,14,18,24} 검사된 림프절 개수는 결장암이 평균 16개이고, 직장암은 13개로 결장암에서 더 많은 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. Caplin 등¹²의 보고에서는 검사된 림프절의 개수가 7개 이상인 군에서 그 이하인 군에 비해 우측대장암이 더 많은 결과를 보여 종양의 위치와 검사된 림프절의 개수 간에 상관관계가 있다고 하였다. 그리고, Wong 등¹⁵은 종양의 결장 직장에서의 위치에 따라 수집된 림프절의 개수가 다르며, 상행결장과 하행결장에서 평균 20개로 가장 많았고, 직장은 평균 11개로 가장 적었다고 보고하였다. 우측 대장암에서 림프절의 수집 개수가 많았다는 보고들이 있고, 종양의 위치에 따라 림프절의 개수에 유의한 차이가 없었다고 보고한 것도 있다.^{5,13,17}

일반적인 병리 검사 방법은 수술 검체를 세밀히 관찰하여 손으로 조짐스레 만지고, 눈으로 보아서 커진 림프절을 박리하여 절편을 하고 염색하여 현미경적 검사를 해서 전이 여부를 판정한다. 결장직장암 검체를 병리 검사하는 공인된 표준적인 검사 방법의 합의는 없는 상태로 정확한 병기 결정을 위해 검체의 고정 방법이나 림프절을 찾아내는 방법, 지방 제거법, 면역조직화학 염색 등의 방법 등에 대한 연구가 보고되고 있다.^{7-10,25,26} 본 연구에서는 특수한 고정 방법이나 지

방 제거법 등을 사용하지 않았고 손으로 만져지거나 육안으로 발견된 림프절을 검사하는 일반적인 검사 방법을 시행하였다. 수술 후 검체가 병리과에 보내질 때 10% 포르말린 용액에 넣지 않고 신선한 상태로 보내지거나 고정 후 보내지게 되는데, 검사한 림프절의 개수가 유의한 차이를 보였다. 신선한 상태로 병리의사가 관찰하여 림프절을 박리한 경우에 고정 후 검체를 육안 검사한 경우에 비해 더 많은 림프절을 박리하여 검사하였다(15±10.1 vs. 11±10, P=0.045). 그 이유로 고정 후에는 신선한 상태일 때에 비해 병리의사가 검체를 만지고 육안으로 관찰하여 림프절을 발견하는 것이 더 어렵기 때문으로 생각된다. 검사된 림프절 개수의 연도별 추이를 보면 본 연구에서 검체가 신선한 상태로 병리과에 보내진 비율은 연도별 차이가 없었으나, 최근에 검사된 림프절 개수가 늘어나는 경향을 보였다. 여러 보고에서 연구 기간 초기에서보다 최근으로 갈수록 수집된 림프절의 개수가 증가하는 결과를 보였다.^{14,23} 이는 1990년 NIH consensus³에서 대장 주위 림프절의 전이가 있는 환자들에서 보조 항암요법이 필요하다고 하는 등 림프절 수집에 대한 관심과 노력이 증가하여 얻어진 결과라고 생각된다. 이런 노력의 일환으로 정확한 병기 결정을 위해 필요한 림프절 수집 개수의 최소 필요 수치를 정하기 위한 여러 연구들이 보고되고 있다. Scott과 Grace⁹는 림프절 전이가 있는 예의 누적 백분율을 조사하여 최소 13개의 림프절을 검사하였을 때 림프절 전이가 있는 예의 90%를 발견할 수 있었다고 보고하였다. 이후 1996년 Goldstein 등¹⁴은 1955년부터 1995년까지 750개의 pT3 결장직장암의 근치적 절제술 후의 검체를 조사하여 종양의 크기나 수술 검체의 길이는 큰 변화가 없었으나, 발견된 림프절의 개수가 많을수록 림프절 전이를 발견한 비율이 통계학적으로 유의하게 증가하는 연관성이 있으며, 검사된 림프절이 17개가 넘으면서 그 증가율이 완만하거나 증가하지 않는 결과를 보였다고 보고하였다. 따라서, 병기 결정을 정확히 하기 위해 최소한 17개의 림프절을 검사하여야 한다고 했다. 그리고, Caplin 등¹²은 생존율을 비교하여 6개 이하의 림프절을 검사한 Dukes 병기 B 환자들에서 7개 이상을 검사한 환자군에 비해 예후가 불량하였다고 보고하였다. Wong 등¹⁵의 연구에서는 T2와 T3 결장직장암을 대상으로 평균 17개의 림프절을 찾았으며, 검사된 림프절의 평균 개수는 림프절 전이가 없는 환자들(평균 14개) 림프절 전이가 있는 환자들보다(평균 20개; P=0.003) 적었다. 그리고, 림프절 전이가 있는 수술 검체에서 림프절

전이가 없는 것보다 림프절의 크기가 더 큰 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 이 연구에서 검사된 림프절의 개수가 증가할수록 림프절 전이가 있는 예의 비율이 증가함을 관찰할 수 있었고, 검사된 림프절의 개수가 14개를 넘을 때는 림프절 전이의 비율이 증가하지 않음을 보였다. 따라서 그들은 정확한 림프절 전이 여부의 평가를 위해서는 최소 14개의 림프절을 검사해야 한다고 주장하였다. Tepper 등¹⁶은 림프절 전이가 있는 군과 없는 군에서 각각 검사된 림프절의 개수에 따라 4분위(0~4개, 5~8개, 9~13개, 14개 이상)하여 재발할 시간과 생존에 대한 누적 생존율을 구하였다. 그 결과, 림프절 전이가 없는 환자들에서 검사된 림프절의 개수가 많을수록 통계학적으로 유의한 생존율의 향상을 보였고, 림프절 전이가 있는 환자들에서는 림프절 개수에 따른 생존율의 차이가 없었다. 림프절 전이가 없는 환자들에서 림프절을 14개 이상 검사한 환자들보다 그 이하의 개수를 검사한 환자들보다 뚜렷한 생존율의 향상을 보였고, 저자들은 정확한 림프절 전이 여부 평가를 위해 약 14개의 림프절을 검사해야 한다고 주장하였다. Prandi 등¹⁷의 보고에서는 수집된 림프절의 개수가 많을수록 생존율이 더 좋은 결과를 보였고 수집된 림프절이 7개 이하인 Dukes 병기 B 환자들에서 다른 Dukes 병기 B 환자들보다 생존 기간이 더 짧았으나, Dukes 병기 C 환자들에서는 림프절 개수에 따른 생존 기간의 차이가 없었다. 그리고, 2002년 AJCC 제 6판²⁰에서는 7개에서 14개의 림프절을 검사해야 한다고 제안하는 등 여기에 대한 동의가 아직 없는 상태이다. 그러나, 여러 연구에서 최소한 필요로 하는 림프절의 개수를 제안하면서 만약 권장하는 림프절의 개수보다 적은 수의 림프절을 수집하였다면, 지방 청소법 등을 사용하여 림프절을 더 찾도록 노력해야 한다고 주장하고 있다.^{9,13} 한편으로, 최근 Cserni 등²⁴은 최소한 1개의 림프절을 검사하고 T3N0M0로 진단된 결장직장암 환자들의 생존율을 구하여, 검사된 림프절의 개수가 많을수록 림프절 전이가 있는 것으로 판단된 비율과 전체 생존율은 높으나, 그 곡선이 완만하여 정확한 병기결정을 위한 림프절 개수의 최소 필요 수치가 없다고 보고하는 등 논란이 계속되고 있다. 그러나, 그들도 림프절 전이가 없다고 진단하는 데 신뢰를 얻기 위해서 가능한 많은 림프절을 검사해야 한다고 하였다.

본 연구에서는 병리 조직 검사된 림프절의 개수와 종양의 침윤도가 수술 후 재발률과 5년 무병 생존율과 통계학적으로 유의한 연관이 있었고 12개 이상의 림

프절을 검사한 Dukes 병기 B 환자가 12개 미만의 림프절을 검사한 Dukes 병기 B 환자보다 생존율이 높았다. 다변량 분석의 결과 림프절 개수와 예후와의 연관성에서 회귀계수(regression coefficient)가 -1.251로 림프절 개수가 12개 이상인 경우 통계학적으로 유의하게 예후에 좋은 영향을 미치는 것으로 나타났다.

현재 결장직장암에서 정확한 림프절 상태의 평가를 위한 병리적 진단이 확립되지 않은 상태로, 림프절을 많이 수집하기 위한 여러 방법과 함께 미세전이를 검사하기 위한 면역화학적, 분자생물학적 방법들도 보고되고 있다.²⁶

결 론

대장암 수술 후에 박리되어 조직학적 검사가 시행된 림프절 개수가 적을 경우 병기가 저평가되었을 가능성을 내포한다. 정확한 림프절 전이 평가를 위해 수술 검체에서 더 많은 림프절을 찾아 병리 검사를 하도록 노력해야 하며, 본 연구결과에서 Dukes 병기 B 대장암의 정확한 병기 판정을 위해서는 최소한 12개의 림프절에 대한 병리학적 검사가 이루어져야 한다고 생각된다.

REFERENCES

1. Bae J, Won Y, Jung K, Park J. Annual report of the Korea Central Cancer Registry Program 2000: Based on registered data from 131 hospitals. *Cancer Research and Treatment* 2002;34:77-83.
2. Dukes C, Bussey H. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958;12:309-20.
3. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990;264:1444-50.
4. Cohen AM, Kelsen D, Saltz L, Minsky BD, Nelson H, Farouk R, et al. Adjuvant therapy for colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1997;34:601-76.
5. Johnson PM, Malatjalian D, Porter GA. Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer. A consecutive cohort study. *J Gastrointest Surg* 2002;6:883-90.
6. Canessa CE, Badia F, Fierro S, Fiol V, Hayek G. Anatomic study of the lymph nodes of the mesorectum. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1333-6.
7. Crucitti F, Doglietto GB, Bellantone R, Sofo L, Bossola M, Ratto C, et al. Accurate specimen preparation and examination is mandatory to detect lymph nodes and avoid understaging in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1992;51:153-7; discussion 157-8.

8. Cawthorn SJ, Gibbs NM, Marks CG. Clearance technique for the detection of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Surg* 1986;73:58-60.
9. Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76:1165-7.
10. Davidson BR, Sams VR, Styles J, Deane C, Boulos PB. Detection of occult nodal metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1990;65:967-70.
11. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:325-44.
12. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
13. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg* 2002;26:384-9.
14. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209-16.
15. Wong JH, Severino R, Honnebler MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-900.
16. 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.
17. 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.
18. Hernanz F, Revuelta S, Redondo C, Madrazo C, Castillo J, Gomez-Fleitas M. Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases. *Dis Colon Rectum* 1994;37:373-6; discussion 376-7.
19. Fleming I, Copper J, Henson D, Hutter R, Kennedy B, Murphy G, et al. *AJCC cancer staging manual*. 5thed. Philadelphia. New York. Lippincot-Raven. 1997.
20. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D, et al. *AJCC cancer staging manual*. 6thed. New York.

Springer-Verlag. 2002.

21. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139:846-51.
 22. Jass JR. Prognostic factors in rectal cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:862-3.
 23. Wong JH, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1341-8.
 24. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002; 81:63-9.
 25. Poller DN. Method of specimen fixation and pathological dissection of colorectal cancer influences retrieval of lymph nodes and tumour nodal stage. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:758-62.
 26. Tsavellas G, Patel H, Allen-Mersh TG. Detection and clinical significance of occult tumour cells in colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1307-20.
-