

대장암에서 림프절 전이의 위험인자

홍동민 · 천봉권 · 장희경

고신대학교 의과대학 병리학교실

Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Colon Cancers

Dong-Min Hong · Bong-Kwon Chun · Hee-Kyung Chang

Department of Pathology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: Colonic and rectal cancers recently increase in incidence and mortality in Korea. Although a variety of therapeutic modality has been applied, the result of therapy for the patients having lymph node metastases is not good. Especially the patient can have lymph node metastases in spite of early colonic and rectal cancer, and high recurrence rate is expected if non-radical therapy without adjuvant modality is applied to these patient in follow-up period. Therefore it is aimed to identify the risk factor affecting lymph node metastasis and to evaluate the possibility of the nodal metastases preoperatively and postoperatively.

Methods: This retrospective study of 463 patients having suffered lower anterior resection, Miles operation or colectomy for colonic or rectal adenocarcinoma. Invasiveness, size of the carcinoma, age, vascular invasion, lymphovascular invasion, perineural invasion, sex, and grade of the carcinoma was evaluated as the possible risk factors of lymph node metastases.

Results: Resected colonic and rectal adenocarcinoma reveals regional lymph node metastases in 46.3% cases. The nodal metastasis is statistically correlated with increase in tumor stage, tumor grade, and presence of lymphovascular and perineural invasion, and older age ($p < 0.05$).

Conclusion: Invasiveness, tumor grade, age, presence of lymphovascular invasion and perineural invasion would be risk factors expecting the regional lymph node metastasis in the colonic and rectal cancers. Therapeutic modality should be determined especially in tumor stage more than T1 because regional lymph node metastasis is expected.

서론

결장 및 직장암은 미국과 유럽에서 가장 흔한 암 중에 하나로 사망률이 높은 악성 종양이며 국내에서도 식생활 습관의 서구화에 따라 발생률과 사망률이 점차 증가하고 있으며 현재 전체 악성 종양 중에서 4위를 차지하고 있다.^{1,2)} 미국에서는 13만 명 정도의 환자가 매년 발생하며 그 중 5만 7천명 정도가 사망한다.³⁾ 이러한 결장 및 직장암의 예후를 높이기 위하여 조기 진단, 수술법 개선, 보조요법 등의 다양한 시도를 하여 왔지만 림프절 전이가 있는 환자에서의 치료 성적은 좋지 못하다. 결장 및 직장

암은 일반적으로 암세포의 침윤이 점막하층까지만 된 경우를 조기암이라고 한다. 그 중에서도 점막층에만 국한된 경우는 림프절이나 원격전이가 거의 없기 때문에 예후가 상당히 좋은 편이다. 조기암이라 하더라도 림프절 전이가 있을 수 있으므로 보조치료 없이 비근치적인 치료만 시행한 경우에는 림프절을 완전히 제거하지 못하게 되어 추적 관찰시 높은 재발률을 보일 수 있다.^{4,5)} 그러므로 암세포의 림프절 전이 여부에 대한 위험인자를 규명하는 것이 필요로 하며 이에 대장암에서 림프절 전이의 위험인자를 규명하고 이로써 림프절 전이 가능성을 평가할 수 있기 위하여 본 연구를 실시하였다.

교신저자 : 천 봉 권
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 병리학교실
TEL : 051-990-6325 FAX : 051-241-7420
E-mail: bk1000@empal.com

* 본 연구는 고신대학교 의과대학 연구비 지원으로 이루어짐

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 1월부터 2005년 12월까지 고신대학교 복음병원에서 병리조직학적으로 결장 및 직장의 선암으로 진단된 환자 중 저위 전방 절제술(low anterior resection), Miles씨 술식(Miles operation), 또는 결장절제술(colectomy)을 시행한 환자 462명을 대상으로 후향적으로 본 연구를 시행하였다.

2. 연구방법

침윤도는 종양이 점막층에 국한된 경우를 Tis, 점막 하까지 침범된 경우를 T1, 고유 근육층까지 침범된 경우를 T2, 장막하 결체조직 혹은 주위 지방조직까지 침범한 경우를 T3, 인접장기나 구조물까지 침범이 있거나 천공된 경우를 T4로 분류하였다. 종양의 크기는 최대직경으로 표시하여 전체의 평균인 5.5cm미만과 이상으로 분류하였다. 연령은 40미만(a1), 40대에서 50미만(a2), 50대에서 60미만(a3), 60대에서 70대미만(a4), 70대 이상(a5)으로 분류하여 림프절 전이의 위험인자에 대해 조사하였다. 이외에도 신경침윤 유무, 혈관 및 림프관 침윤여부, 성별(gender), 세포 분화도(grade)도 림프절 전이의 가능한 병리학적 위험인자로서 림프절 전이 여부를 분석하였다.

3. 분석

두 군 간의 비교는 Chi-square test를 이용하였고 단변량 및 다변량 분석은 Bivariate Correlation Coefficient를 이용하였다. P 값은 0.05 미만을 의미 있다고 해석하였다. 부산 고신대학교 복음병원의 병리과 파일을 토대로 조직학적으로 결장 및 직장의 선암 환자를 통해 얻은 자료는 나이, 성, 세포 분화도, 침투의 깊이, 림프절 전이, 혈관 침투, 주위 신경 조직 침투, 종양의 크기 등의 항목으로 나누어 통계학적 분석은 SPSS(ver. 17.0, SPSS Inc., winwrap basic, polar engineering and consulting)를 이용하여 빈도 분석, 상관 분석과 교차 분석 등을 시행하였다.

결 과

1. 결장 및 직장 선암의 임상 병리학적 특징

총 462명의 결장 및 직장 선암 환자의 남녀비는 1.2:1 (251:211)이었으며 평균 연령은 58.9 (27 ~ 91)세였다. 병변의 크기는 5.71cm (1cm ~ 22cm)이었고 5.5cm미만 병변은 96예로 57.5%였고, 5.5cm이상 병변은 71예로 42.5%였다. 침윤도를 구분했을 때 Tis 병변이 9예(2.1%), T1 병변이 9예(2.1%), T2 병변이 68예(16.2%), T3 병변이 308예(73.7%), T4 병변이 23예(5.7%)였다. 조직의 분화도에서는 고분화암이 123예(29.6%), 중등도 분화암이 267예(63.7%), 저분화암이 27예(6.7%)였다. 림프관 및 혈관침윤이 있는 병변이 143(38.7%), 없는 병변이 230(61.3%)였고, 신경침윤은 267예(70.4%)에서 확인되었으며 선종은 동반한 경우가 91예로 19.7%를 차지했다. 연령별 빈도는 a1에서 30예(6.5%), a2에서 85예(18.4%), a3에서 99예(21.4%), a4에서 165예(35.7%), a5에서 83예(18%)였다.(Table 1.)

Table 1. Clinico-pathological characteristics in Patients of Resected Colorectal adenocarcinoma

Predictor	Number	%
Depth of invasion		
Tis	8	2.1%
T1	9	2.1%
T2	68	16.2%
T3	308	73.7%
T4	23	5.7%
Differentiation		
Well	123	29.6%
Moderate	267	73.7%
Poor	27	6.7%
Lymphovascular invasion		
(+)	143	38.7%
(-)	230	61.3%
Perineural invasion		
(+)	267	70.4%
(-)	111	29.6%
Tumor size		
< 5.5 cm	95	44(46.3%)
≥ 5.5 cm	71	38(53.5%)
Adenoma		
(+)	91	19.7%
(-)	366	80.3%
Gender		
Male	250	54.7%
Female	207	45.3%
Age		
a1	29	6.5%
a2	84	18.4%
a3	98	21.4%
a4	164	35.7%
a5	82	18%

L.N. = lymph node

Table 2. Lymph node metastasis according to pathological characteristics

Predictor	L.N. metastasis(%)		P-value
	Positive	Negative	
Depth of invasion			<0.001
Tis	0	8	
T1	1	8	
T2	16	52	
T3	158	150	
T4	16	7	
Differentiation			<0.001
Well	38	85	
Moderate	134	133	
Poor	19	8	
Lymphovascular invasion			<0.001
(+)	91	52	
(-)	87	143	
Perineural invasion			<0.001
(+)	116	151	
(-)	69	42	
Tumor size			0.027
< 5.5 cm	44	51	
≥ 5.5 cm	38	33	
Adenoma			0.029
(+)	39	52	
(-)	174	192	
Gender			0.088
Male	107	143	
Female	106	101	
Age			0.042
a1	21	8	
a2	38	46	
a3	42	56	
a4	78	86	
a5	34	48	

L.N. = lymph node

2. 림프절 전이의 위험인자

결장 및 직장 선암 462예 중 214예(46.3%)에서 림프절 전이가 확인되었으며 이 중 침윤 정도가 기록되어 있는 사례가 192예이다. 이를 침윤도에 의해 림프절 전이를 분류하면 Tis 병변에서 0예(0%), T1 병변에서 1예(11.1%), T2 병변에서 16예(23.5%), T3 병변에서 150예(51.3%), T4 병변에서 16예(69.6%)였고 침윤도에 의한 림프절 전이율은 유의한 의미를 가졌다($P<0.001$). 세포 분화도에서의 림프절 전이는 고분화(well-differentiated) 123예 중 38예(30.9%), 중등도 분화(moderated-differentiated) 267예 중 134예(50.9%), 저분화(poorly-differentiated) 27예 중 19예(70.4%)였고 의미있는 차이를 보였다($P<0.001$). 림프관 및 혈관침윤이 있는 143예 중 91예(63.6%)에서, 침윤이 없는 230예

중 88예(38.3%)에서 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 신경 침윤이 있는 경우 111예 중 69예(62.2%)에서, 침윤이 없는 경우 267예 중 116예(43.4%)에서 림프절 전이에 대한 유의한 결과를 보였다($P<0.001$). 병변의 크기가 5.5cm미만인 95예 중 44예(46.3%)에서, 5.5cm이상인 71예 중 38예(53.5%)에서 림프절 전이가 보였고 유의한 결과를 보였다($P<0.05$). 선종(adenoma)이 있는 경우 91예 중 39예(42.9%), 선종이 없는 경우 366예 중 174예(47.5%)에서 림프절의 전이가 양성이었다고 유의한 결과였다($P<0.05$). 나이에 따른 림프절의 전이는 a1에서 29예 중 21예(72.4%), a2에서 84예 중 38예(45.2%), a3에서 98예 중 42예(42.9%), a4에서 164예 중 78예(47.6%), a5에서 82예 중 34예(41.5%)가 양성을 보였으며 유의한 결과를 보였고($P<0.05$), 성별에 따른 결과에선 남성 205예 중 107예(42.8%)에서, 여성 207예 중 106예(51.2%)에서 림프절 전이가 양성을 보였으나 유의한 결과는 아니었다($P>0.05$). (Table 2.)

고찰

결장직장암에서 예후와 관련 있는 인자는 성별, 나이, 세포분화도, 병변의 침윤의 범위, 림프절 전이, 혈관 및 림프관 침습 등이 보고 되고 있다.⁶⁾ 이 중 림프절 전이의 여부는 결장직장암에서 가장 중요한 예후인자 중 하나이기 때문에 림프절에 대한 정확한 평가는 매우 중요하다.

세포 분화도는 보고자들 마다 분류 기준이 주관적이고 한 병변에서 여러 단계의 분화를 보이는 암세포가 존재하는 경우가 많이 있기 때문에 객관적 평가가 어려운 부분이 있지만 여러 연구자에 의해 고분화도나 중등도 분화도 보다는 저분화도인 경우에 림프절 전이율이 높다고 보고되어 왔다.^{7,8)} 세포 분화도와 전이된 림프절 개수의 관계를 결장직장암 환자를 대상으로 한 연구에서 미분화 암일수록 예후가 나쁜 것으로 되어있다.⁸⁾ 본 연구에서도 저분화도를 보이는 증례는 6.5%(27예)로 전체에서 차지하는 비율은 매우 낮았지만 전이율은 70.4%로 고분화도나 중등도 분화도에 비해 의미있게 높았다. ($P<0.001$)

환자 나이에 따른 생존율의 차이를 보면 40세 이전의 젊은 환자나 노인 환자에서 예후가 불량하다는 보고가 있는데,⁹⁾ 본 연구에서 연구대상 총 환자 수에 비

하면 40세 이전의 젊은 환자와 노인 환자의 비율은 비록 작았지만 림프절 전이 확률은 높았으며 이는 통계적으로도 유의한 차이를 보였다.(P=0.042)

혈관과 림프관 침습의 유무는 널리 중요한 예후인자로 인식되고 있으며, 많은 연구에서 림프혈관계 침윤 또한 림프절 전이의 위험인자로 언급되었고^{10,11)}, Blumberg 등¹¹⁾은 병리학적 요소중에서 오직 림프혈관계 침윤만이 의미있는 위험 인자라고 언급한 바 있다. 본 연구에서 림프혈관계 침윤이 있는 경우 림프절 전이율이 높았고 통계적으로 유의하였다.(P<0.001)

Knudsen 등¹²⁾이 다변량 분석을 통해서 신경 주위의 침윤이 독립적인 예후인자로 볼 수 있다고 보고하였으나, 신경주위 침윤이 림프절 전이의 위험인자라는 연구는 아직 없다. 본 연구에서는 신경 주위 침윤이 있는 111예 중 69예(62.2%)에서 림프절 전이를 보였고 통계적으로 유의(P<0.001) 했기 때문에 신경 주위 침윤도 림프절 전이의 위험인자로 생각된다.

종양의 크기를 분류하는 기준은 연구마다 차이가 있었으나 림프절 위험인자와는 관련이 없는 것으로 보고되었다.^{11,13-15)} 본 연구에서는 종양 크기의 평균에 가까운 5.5cm를 기준으로 분류하여 분석하였으며 기존의 보고와 같이 종양의 크기에 따른 림프절 전이의 차이는 없었다.

침습도가 림프절 전이에 영향을 미치는가를 연구하기 위해 침습 정도에 따라 5단계로 구분하여 분석하였다. 점막층에 국한되는 점막암의 경우는 림프절 전이가 거의 없기 때문에 내시경적 절제만으로도 치료가 가능하다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 점막암의 경우 림프절 전이가 거의 없으므로 안전하게 내시경적 용종 절제술이나 국소 절제술만을 시행할 수 있다는 연구도 있었다.^{21,22)} 본 연구에서도 Tis에 해당하는 환자 중에서 국소 림프절 전이를 보인 환자는 없었다. 따라서 Tis병변의 치료방법을 고려할 때 다른 연구에서 보고된 바와 같이 국소절제술만을 시행하여도 큰 문제가 없을 것으로 생각된다.

현재 논란이 되고 있는 것은 점막하층까지 침범한 점막하 침윤암의 치료 방법인데, 그 이유는 림프절 전이 가능성이 있기 때문이다. 점막하 침윤암은 7-12%의 림프절 전이를 보인다는 보고가 있었고^{7, 20-22)}, 국소 절제술만 시행할 경우 전이 가능성이 있는 림프절을 남기게 되어 전이추적 관찰시 12-29%의 재발율을 보인다는 보고도 있다.^{4,5,23-25)} 본 연구에서 고유 근육층까지 침범한 경우(T2)의 병변 68예 중에서는 23.5%(16

예)에서 국소 림프절 전이를 보였고, 그 중 56.2%(9예)에서 림프혈관계 침윤을 보였다. 장막전층까지 침범(T3)한 308예 중 51.3%(158예)에서 림프절 침윤을 보였고, 5.5%(17예)에서 낮은 조직 분화도를 보였으며, 20.5%(63예)에서 림프혈관계 침윤을 보였다. 또한 인접장기나 구조물까지 침범이 있거나 천공(T4)된 23예 중 69.6%(16예)에서 림프절 침윤이 있었고 그 중 56.2%(9예)에서 림프혈관계 침윤이 관찰 되었다. 따라서 T2 이상의 암조직 침윤의 경우 림프절 전이의 위험인자들을 확인하여 림프절 전이를 추측할 수 있다.

이러한 림프절의 전이의 위험인자로서 침윤도가 깊은 경우, 조직분화도가 낮은 경우, 림프혈관계의 침윤이 있는 경우 등이 보고 되었다.^{26,27)} 이러한 위험인자를 근거로 하여 국소 절제술 후 절제연이 충분히 확보되는 경우라면 침윤도가 Tis 혹은 T1인 경우 추가적 장절제가 필요 없으나 T2 이상의 침윤도에서는 필요하다고 보고 되었다.¹⁷⁾ 또 침윤선단부의 경계가 불명확하거나 조직분화도가 중등도 이하인 경우, 침윤도가 T1이상인 경우, 림프혈관계 침윤이 있는 경우를 위험인자로 제시하여 근치적 절제술을 시행해야 한다는 보고가 있다.²¹⁾ 하지만 근치적 절제술은 국소적 절제술에 비해 상대적으로 유병률이나 사망률이 높고 일시적 혹은 영구적 장루를 형성할 수도 있으며 성기능 장애나 배뇨기능 장애와 같은 수술 합병증의 가능성 높다.²⁸⁾ 따라서 근치적 절제술의 대안으로 보조치료를 제시한 연구도 있었다.^{5,25)} 본 연구에서도 침윤 정도가 깊을수록 림프절 전이율이 높았기 때문에 림프절 전이율의 위험인자라는 사실을 확인할 수 있었다.(P<0.001)

결 론

결장 및 직장의 선암에서 침습 정도, 세포 분화도, 나이, 림프혈관계 침윤 유무, 주위 신경침윤은 암 세포의 림프절 전이를 예측할 수 있는 중요한 위험이자이며 Tis에 국한된 병변을 제외한 나머지 병변은 림프절 전이의 위험이 있기 때문에 매우 엄격히 선별하고 치료법을 결정해야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Boring CC, Squires JS, Tong T. Cancer statistics 1992. CA Cancer J Clin 1994;42:19-38
- 2) 대한민국 보건 복지부. 한국인 암 등록 조사자료 분석 보고서 1983 - 1993.
- 3) Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 1997;47:5-27.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Gennari L, Doci R, Rossetti C. Prognostic factor in colorectal cancer. Hepatogastroenterology 2000;43:310-314.
- 7) 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.
- 8) Rankin FW, Broders AC. Factors influencing prognosis in carcinoma of rectum. Surg Gynecol Obstet 1928;46:660-671
- 9) Heimann TM, Oh C, Aufses AH. Clinical significance of rectal cancer in young patients. Dis Colon Rectum 1989;32:843-846.
- 10) Sitzler PJ, Seow-Choen F, Ho YH, Leong AP. Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancer: an analysis of 805 patients. Dis Colon Rectum 1997;40:1472-6.
- 11) 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.
- 12) Knudsen JB, Nilsson T, Splechler 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;26:613-617.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Mainprize KS, Mortensen NJ, Warren BF. Early colorectal cancer: recognition, classification and treatment. Br J Surg 1998;85:469-76.
- 18) Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. World J Surg 2000;24:1052-5.
- 19) Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. Endoscopy 1993;25:455-61.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Endreseth 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 남궁환, 유창식, 김희철, 조영규, 유장학, 조문경 등. 직장암에 대한 국소절제술. 대한대장항문학회지 2002;18:305-10.