

직장암 환자에서 N3 림프절의  
예후 인자로서의 의의

연세대학교 대학원

의 학 과

강 상 욱

직장암 환자에서 N3 림프절의  
예후 인자로서의 의의

지도 김 남 규 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2004 년 12 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

강 상 욱

# 강상욱의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2004 년 12 월 일

## 감사의 글

외과 전공의 수련기간 동안 부족한 저를 포함하여 모든 전공의들에게 항상 가르침과 격려를 아끼지 않으셨던 박정수 교수님께 진심으로 감사의 말씀을 올립니다. 또한 논문이 완성되도록 지도 편달을 해주신 김남규 지도 교수님과 연구 계획 및 진행에 있어서 자문을 해주신 김원호 교수님, 김호근 교수님께도 진심으로 감사드립니다. 항상 전공의들이 나아가야 할 방향에 대해 많은 질책을 해주신 이강영 교수님과 논문이 완성되기 까지 배려를 아끼지 않으신 백승혁 전임의 선생님께도 진심으로 감사드립니다.

본인이 학업과 연구에 정진할 수 있도록 지원을 아끼지 않으신 부모님과 장인어른, 장모님께 감사드리며 바쁜 전공의 수련기간동안 이를 이해해주고 도와주는 아내와 해리에게도 고마움의 마음을 전합니다.

마지막으로 이 세상 모든 만물을 주관하시는 하나님께 감사드립니다.

저자 씀

# 차례

그림 및 표 차례 . . . . .	ii
국문요약 . . . . .	iv
I. 서론 . . . . .	1
II. 재료 및 방법 . . . . .	3
1. 연구 대상 . . . . .	3
2. 연구 방법 . . . . .	3
III. 결과 . . . . .	5
1. N3 양성군과 N3 음성군의 임상적, 병리적 비교 . . . . .	5
2. N3 양성군과 N3 음성군의 재발 양상 비교 . . . . .	6
3. N3 양성군과 N3 음성군의 생존율 및 무병 생존율 비교 . . . . .	7
4. N3 양성, 음성군과 AJCC/UICC 6th system에서의 N1, N2군 및 M1군과의 생존율 비교 . . . . .	8
5. 생존율에 영향을 미치는 요인 분석 . . . . .	10
IV. 고찰 . . . . .	11
V. 결론 . . . . .	14
참고문헌 . . . . .	15
영문요약 . . . . .	18

## 그림 차례

- 그림 1. N3 양성군과 음성군의 재발 양상 비교 . . . 7
- 그림 2. N3 양성군과 음성군의 생존율 . . . . . 8
- 그림 3. N3 양성군과 음성군의 무병 생존율 . . . . . 8
- 그림 4. 동일군을 AJCC/UICC 제6판에 근거한 N1,N2  
군으로 보정한 군의 생존율 . . . . . 9
- 그림 5. N3 양성군과 M1군의 생존율 비교 . . . . . 9

## 표 차례

표 1. 환자군의 임상적 특징 . . . . .	5
표 2. 수술 방법 . . . . .	5
표 3. 환자군의 병리적 특징 . . . . .	6
표 4. 환자군의 조직학적 특징 . . . . .	6
표 5. 생존율에 영향을 미치는 인자들의 다변량 분석 . . . . .	10

## 국문요약

### 직장암 환자에서 N3 림프절의 예후 인자로서의 의의

(목적)대장,직장암에서 N 병기를 기술하는데 있어서, 이번 5번째 신판 AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer, and International Union Against Cancer) TNM 분류에 따르면 기존의 방법은 전이된 림프절이 있는 해부학적인 위치에 따라서 N 병기를 나누던 것이 전이된 림프절의 개수에 따라서 N 병기를 나누는 것으로 바뀌었다. 이와 같이 기존의 제 4판 TNM 분류 체계에서 불량한 예후 인자로 사료되어 지던 N3 (Apical lymph node, lymph node around paraortic, Inferior mesenteric artery, pelvic area) 양성군이 새로운 TNM 분류 체계에서는 배제되어서 병기 설정이 되고 있다. 이러한 새로운 TNM 분류 체계에서의 N3 림프절 양성군의 제외는 진행된 직장암 환자에서 병기 설정을 하는데 있어서 실제 병기보다 낮게 예측되는 결과를 초래할수 있다. 이에 저자는 N3 림프절 양성군에서의 예후를 측정함으로써 실제로 이러한 N3 림프절 양성이 진행된 직장암에 있어서 의미가 있는 예후 인자인지 여부를 확인하고자 한다.

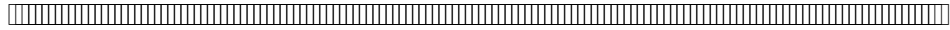
(대상 및 방법) 1989년 2월부터 2000년 12월까지 직장암으로 세브란스 병원을 내원하여 수술을 시행 받은 1240명의 환자들을 대상으로 후향적인 분석을 시행하였다. 내원 당시 다른 부위의 원격 전이 없이 수술전 검사 (Abd-pelvic CT, Rectal MRI, TRUS)상 N3에 해당하는 환자들 중에서 근치적 직장 절제술과 대동맥 주위 림프절 절제술과/또는 측방 골반 림프절 절제술을 시행받은 환자들을 실험군으로 하고 N3 음성군은 전통적 수술법(total mesorectal excision and IMA low ligation)을 시행받은 환자들을 대조군으로 하여 비교 분석을 하였으며 대상들의 추적 관찰률은 98.1% 였다.

(결과) 총 430명중 N3 음성군이 362명, N3 양성군은 68명이었다. N3 음성군의 남.여의 비는 5.6/4.4(202/160)였으며, 평균나이는 57±12.7세, 평균 F/U 기간은 53.8개월이었다. N3 양성군의 남.여의 비는



5.3/4.7(36/32)였고, 평균 나이는  $54 \pm 12.2$ 세, 평균 F/U 기간은 46.7개월이었다. 추적 관찰 기간 동안 재발 양상은 N3 음성군에서는 국소 재발은 6.6%, 전신 재발은 25.1%, 국소 및 전신 재발은 6.4%였으며, N3 양성군에서는 국소 재발이 8.8%, 전신재발이 41.2%, 국소 및 전신 재발이 8.8%로 두 군간의 유의한 차이가 있었다( $p=0.015$ ). 두 군의 5년 생존율은 N3 음성군이 59.9%, N3 양성군이 39% 유의하게 차이가 있었으며( $p=0.029$ ), 두 군간의 5년 무병 생존률은 N3 음성군이 51.2%, N3 양성군이 30.1%로 차이가 있었다( $p=0.0065$ ).

(결론) 이상의 결과에서 중·하부 직장암 환자의 병기 설정시 N3 림프절 양성인 환자군이 N3 림프절 음성인 환자군에 비해 5년 생존율이나 재발율에 있어 더 좋지 않은 예후를 보임을 알수 있다. 따라서 진행된 직장암 환자에서 병기 설정시 N3 병기의 중요성이 고려되어야 한다



핵심되는 말 : 직장암, N3 림프절, 임상적 예후

# 직장암 환자에서 N3 림프절의 예후 인자로서의 의의

<지도교수 김남규>

연세대학교 대학원 의학과

## 강 상 옥

### I. 서론

1950년대 중부 및 하부 직장암에 있어 측방으로의 림프 배액의 임상적 중요성이 처음 소개된 이래로, 일본등의 외과의들을 중심으로 중, 하부 직장암 환자들에게 있어 측방 골반 림프절 절제술(lateral pelvic lymph node dissection, LPLD)이 시행되어져 왔으며 기존의 수술에 비해 LPLD를 시행받은 환자들의 군에서 국소 재발률이 낮음을 보고하였다<sup>1,2</sup>.

대장, 직장암에서 림프절 병기를 기술하는데 있어서, 이번 5번째 AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer, and International Union Against Cancer) TNM 분류에 따르면 기존의 방법은 전이된 림프절이 있는 해부학적인 위치에 따라서 N 병기를 나누던 것이 전이된 림프절의 개수에 따라서 N 병기를 나누는 것으로 바뀌었다<sup>34</sup>. 이와 같이 기존의 제 4판 TNM 병기체계에서 불량한 예후 인자로 사료되어 지던 N3 (the course of a named vascular trunk and/or apical node) 양성군이 새로운 TNM 분류 체계에서는 배제되어서 병기 설정이 되고 있으며, N3 림프절 양성군의 제외는 진행된 직장암 환자에서 병기 설정을 하는데 있어서 실제 병기보다 낮게 예측되는 결과를 초래할 수 있다.

이에 저자는 제 4판 AJCC/UICC 에 근거한 N3 림프절 양성군에 대동맥 주위 림프절과 측방 골반 림프절 양성인 군을 추가하여 저자들

만의 N3 양성군으로 정의하고, 이들 군과 N3 음성군, 원격 전이가 있는 병기 4기(anyT anyN M1), AJCC/UICC 제6판에 근거한 N1,2 군들과 생존률 및 재발률을 비교하여 N3 림프절 양성이 진행된 직장암에 있어서 의미가 있는 예후 인자인지 여부를 확인하고자 한다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

1998년 2월부터 2000년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학 교실에서 직장암으로 내원하여 수술을 시행 받은 총 1282명의 환자들 중 내원 당시 이미 원격 전이가 있는 142명(M1)의 환자들은 고식적인 직장 절제술을 시행 받았으며, 나머지 1140명의 환자들은 근치적 직장 절제술을 시행 받았다. 이 1140명의 환자들 중 710명이 림프절 음성이었으며, 나머지 430명의 환자들 중 N3 양성군이 68명, N3 음성군이 362명이었다.

### 2. 연구 방법

본 연구에서의 N3 양성군은 제 4판의 AJCC/UICC TMN 분류 체계에 근거한 N3(the course of a named vascular trunk and/or apical node)에 추가적으로 대동맥 주위 림프절, 측방 골반 림프절 양성을 범위에 포함시켜 정의 하였다. N3 양성군, 음성군 430명의 환자에서 임상 양상 및 수술 방법, 병리조직학적 소견, 수술후 보조치료, 국소 재발, 원격 전이, 생존율에 관한 정보들을 의무기록을 토대로 후향적으로 분석하였다.

수술방법은, 430명의 환자 모두 근치적 직장 절제술(Autonomous nerve preserving total mesorectal excision)과 하 장간막 동맥의 고위 결찰(IMA high ligation)을 시행 받았으며, 수술 전 영상 검사(복부-골반 전산 단층화 촬영, 골반 자기 공명 영상, 경 직장 초음파)를 통해 대동맥 주위 림프절과 측방 골반 림프절이 커져 있는 경우는 대동맥 주위 림프절 절제와, 또는 측방 골반 림프절 절제술을 선택적으로 시행 받았다. 수술을 시행 받은 모든 환자에서 수술 후 보조적 항암 화학 요법 (5-FU 45mg/m<sup>2</sup> + leucovorin 20mg/m<sup>2</sup> ; 5일간 6cycle)과 방사선 치료(5400cGy)를 시행하였다.

추적 관찰기간은 수술일부터 직장암으로 인한 사망일 혹은 2000년 12월말까지로 한정하여 생존율을 산출하였으며 무병기간은 수술일부터 국소 재발과 원격 전이를 포함한 최초 재발 발견일 혹은 마지막 추적일까지로 한정하여 무병생존율을 구하였다. 전 예에서 추적 관찰

율은 98.1%였으며, 평균 추적 관찰 기간은 59.0개월(22~96)이었다.

통계분석은 컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS 11.0을 이용하였다. 전체 대상군의 생존율 및 무병 생존율 곡선은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며, 비교는 log rank test를 이용하였다. 각 대상 군간의 임상 양상 및 수술 방법, 병리조직학적 소견, 수술 전,후 혈중 CEA 농도, 재발 양상 등의 비교는 Chi-square, Student's *t*-test를 이용하여 단 변량 분석을 하였으며, Cox regression hazard model을 이용하여 생존율에 영향을 미치는 인자들을 다변량 분석을 하였다. 통계학적 유의수준은 95%이상( $P < 0.05$ )으로 정하였다

### III. 결과

#### 1. N3 양성군과 N3 음성군의 임상적, 병리적 특징 비교

총 430명중 N3 음성군에 속하는 환자가 362명, N3 양성군에 속하는 환자는 68명이었다. N3 음성군의 남.여의 비는 5.6/4.4(202/160)였으며, 평균나이는 57±12.7세, 평균 F/U 기간은 59.0±37.0개월이었다. N3 양성군의 남.여의 비는 5.3/4.7(36/32)였고, 평균 나이는 54±12.2세, 평균 F/U 기간은 51.7±34.7개월이었다. 두 군간의 나이, 성별, 병변의 위치, 수술 전,후 혈중 CEA 농도, 추적 관찰 기간, 수술 방법 등에 있어서 통계학적인 유의한 차이는 없었다.(표1, 2)

Table 1 : Patients characteristics

	<b>N3- (n=362)</b>	<b>N3+ (n=68)</b>	<b>P value</b>
<b>Age (years)</b>	55.1±12.7	52.4±12.2	0.098
<b>Sex (M/F)</b>	202/160	36/32	0.663
<b>Tumor location (cm)</b>			
<b>(from AV)</b>	6.1±3.7	5.2±3.4	0.087
<b>Pre op. s-CEA</b>	15.4±45.9	12.2±31.8	0.582
<b>POD #7 s-CEA</b>	6.1±31.3	6.3±24.7	0.957
<b>F/U duration (months)</b>	59.0±37.0	51.7±34.7	0.131

F/U rate : 98.1%, s-CEA : serum carcinoembryonic antigen level.

Table 2 : Type of operation

	<b>N3- (n=362)</b>	<b>N3+ (n=68)</b>	<b>P value</b>
<b>APR</b>	147	28	0.420
<b>Low anterior resection</b>	183	35	
<b>Hartmann</b>	14	5	
<b>Anterior resection</b>	8	0	
<b>CAA(straight)</b>	7	0	
<b>CAA(J pouch)</b>	3	0	

APR : Abdomino-perineal resection, CAA : Colo-anal anastomosis

병리 조직학적인 특징에서도 병변의 크기, 근,원위부 절제연의 길이, T 병기, 조직학적 아형에 있어서 두 군간의 유의한 차이는 없었으나, 수집된 림프절의 개수나 전이가 있는 림프절의 개수는 N3 양성군에서 유의하게 많은 것으로 나왔으며, 이는 N3 양성군에서 좀더 광범위한 림프절 절제가 이루어 졌기 때문으로 사료된다.(표3, 4)

Table 3 : Pathologic characteristics

	<b>N3- (n=362)</b>	<b>N3+ (n=68)</b>	<b>P value</b>
<b>Tumor size</b>			
<b>mass<math>\geq</math>5cm / mass&lt;5cm</b>	219/143	42/26	0.893
<b>DRM (cm)</b>	3.6 $\pm$ 2.4	3.3 $\pm$ 2.2	0.269
<b>PRM (cm)</b>	15.3 $\pm$ 11.2	16.5 $\pm$ 9.7	0.382
<b>T2/T3/T4</b>	38/316/8	4/61/3	0.306
<b>LN (harvested)</b>	23.7 $\pm$ 14.6	29.6 $\pm$ 14.3	0.0002
<b>LN positive</b>	4.2 $\pm$ 5.9	9.3 $\pm$ 11.0	0.000

DRM distal resection margin, PRM proximal resection margin, LN lymph node

Table 4 : Distribution of histology

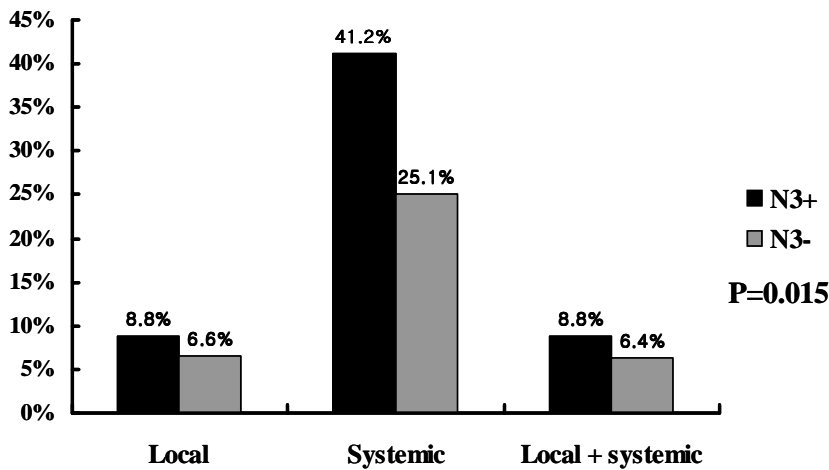
	<b>N3- (n=362)</b>	<b>N3+ (n=68)</b>	<b>P value</b>
<b>WD</b>	45(11.9%)	3(4.4%)	0.242
<b>MD</b>	255(70.4%)	47(69.1%)	
<b>PD</b>	19(5.2%)	7(10.3%)	
<b>Mucinous</b>	33(9.1)	9(13.2%)	
<b>Signet ring cell</b>	5(1.4%)	1(1.5%)	
<b>Others</b>	5(1.4%)	1(1.5%)	

WD : well-differentiated, MD : moderately-differentiated,  
PD : poorly-differentiate

## 2. N3 양성군과 N3 음성군의 재발 양상 비교

추적 관찰 기간 동안 재발 양상은 N3 음성군에서는 국소 재발은 24명(6.6%), 전신 재발 91(25.1%), 국소 및 전신 재발 23(6.4%)였으며, N3 양성군에서는 국소 재발이 6명(8.8%), 전신 재발 28(41.2%), 국소 및 전신 재발 6(8.8%)로 두 군간의 유의한 차이가 있었다( $P=0.015$ ).  
(그림 1)

Figure 1 : Recurrence pattern



## 3. N3 양성군과 N3 음성군의 생존율 및 무병 생존율 비교

두 군의 5년 생존율은 N3 음성군이 59.9%, N3 양성군이 39%로 유의하게 차이가 있었으며( $p=0.029$ ), 두 군간의 5년 무병 생존률 N3 음성군이 51.2%, N3 양성군이 30.1%로 차이가 있었다( $P=0.0065$ ).  
(그림 2, 3)



Figure 2 : Overall survival

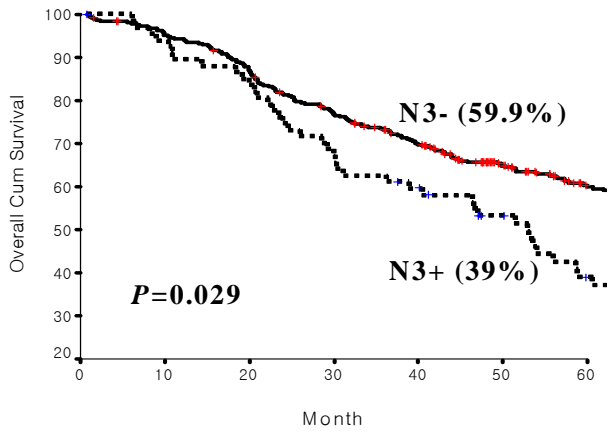
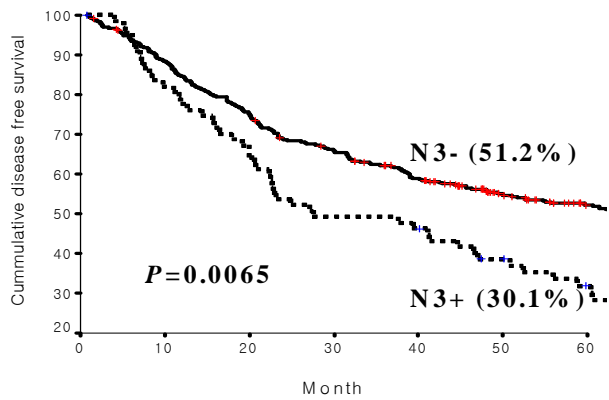


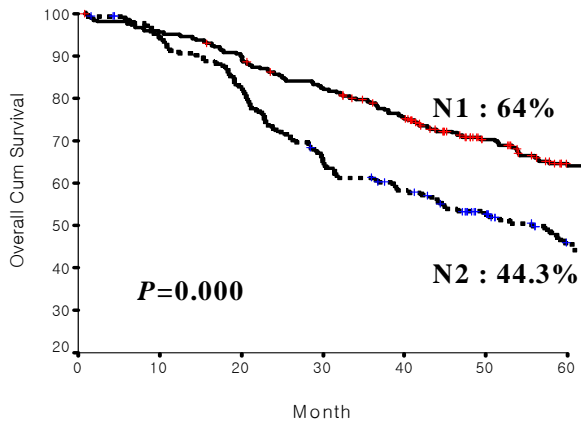
Figure 3 : Disease free survival



4. N3 양성,음성군과 AJCC/UICC 6th system에서의 N1, N2 군 및 M1군과의 생존율 비교

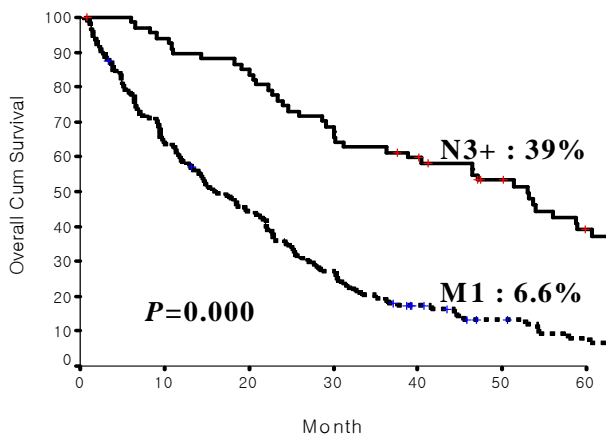
본 연구의 동일한 대상 집단을 AJCC/UICC 제 6판에 근거하여 전이가 있는 림프절의 개수를 이용해 N1, N2로 나누어서 생존율을 구하였을 때 N1 군이 64%, N2 군이 44.3%로나와 본 연구의 N3 음성, 양성군 보다 좀더 높은 생존율을 나타 내었다.(그림 4)

Figure 4 : Overall survival - N1; N2(AJCC 6th)



또한, 본 연구의 N3 양성군과 진단당시 원격 전이가 있었던 M1 군과 생존율을 비교하였을 때 각각 39%, 6.6%로 상당한 차이를 보였으며 통계학적으로 의미가 있었다( $P=0.000$ ). (그림 5)

Figure 5 : Overall survival of N3+, M1 (n=142)



5. 생존율에 영향을 미치는 요인 분석

전체 대상군에서 생존율에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위해 cox regression hazard model을 이용하여 다변량 분석을 하였을 때 수술 전 혈중 CEA 농도와 T 병기, 병리 조직상 혈관 침윤 여부가 각각의 독립적인 인자로 유의하게 작용하였으며, N3 음성, 양성여부도 독립적인 예후인자로 작용함이 확인 되었다(RR 1.742, CI(95%) 1.141~2.662,  $P=0.010$ ). (표 5)

Table 5 : Multivariate analysis of clinicopathological parameters

	<b>RR</b>	<b>CI (95%)</b>	<b>P value</b>
<b>Male : female</b>	0.952	0.669~1.356	0.787
<b>Pre op. s-CEA</b> ( $\geq 5$ ng/mL: $< 5$ ng/mL)	1.727	1.159~2.575	0.007
<b>POD #7 s-CEA</b> ( $\geq 5$ ng/mL: $< 5$ ng/mL)	1.501	0.862~2.613	0.151
<b>T2,3 : T4</b>	3.130	1.547~6.333	0.002
<b>N3- : N3+</b>	<b>1.742</b>	<b>1.141~2.662</b>	<b>0.010</b>
<b>Histology</b> (WD, MD : PD, Mucinous, signet ring cell, others)	1.144	0.732~1.788	0.556
<b>VI- : VI+</b>	1.544	1.037~2.297	0.032

VI : vascular invasion

#### IV. 고찰

직장암 환자에서 생존률 및 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 인자로 원격 전이 여부와 림프절 전이 여부를 들수 있으며 이중 림프절 전이 여부를 생각할 때, 중부 및 하부 직장암에 있어 림프절 배액은 두가지 경로를 통하여 이루어 지는데, 하나는 하부 장간막 동맥(IMA, inferior mesenteric artery)를 따라 위쪽 방향으로의 배액이고 또 다른 하나는 내 장골 동맥 (internal iliac artery)를 따라 측방으로의 배액이다<sup>356</sup>. 림프관이나 림프절에 전이된 암세포의 부적절한 절제는 직장암에 있어서 국소 재발의 가능성을 높일수 있으며, 이러한 점을 감안할 때 중부 및 하부 직장암 환자에 있어서 적절한 림프절 절제술의 범위를 결정하는 문제가 생기게 된다<sup>7</sup>.

IMLN (inferior mesenteric lymph node) 의 양성율은 병변의 위치와는 상관없이 0.7~18%정도로 상대적으로 낮은 것으로 나타나고 있으며, 이는 S자 결장암과 직장암에 있어서 하 장간막 동맥의 고위 결찰에 대한 반론의 여지를 보이고 있다<sup>7-10</sup>. 그러나 림프절의 전이 여부가 일반적으로 대장. 직장암에 있어서 가장 중요한 예후 인자로 사료되는 상황에서<sup>89</sup>, Grinnell 등은 IMLN 양성인 환자 19명에서 불량한 치료 경과를 보고하였으며, 그외 다른 연구자들도 IMLN 양성인 환자에서 하 장간막 동맥 고위 결찰과 대동맥 주위 및 측부 골반 림프절 절제술을 같이 시행하였음에도 불구하고 생존율이 13~18%로 좋지 않은 결과를 보고 하였다<sup>101112</sup>. 최근 Kim 등도 5년 무병 생존율에 있어 IMLN 양성군이 31%인데 반하여 IMLN 음성군이 50%로, IMLN 양성군이 의미 있는 예후 인자임을 보고하였다<sup>13</sup>.

1950년대, 복막 반전 이하의 중부 및 하부 직장암에 있어 10~15% 정도의 환자에서 측방 골반 림프절로의 전이가 있는 것이 발견되었으며, 측방으로의 림프 배액의 임상적 중요성이 처음 소개되었다<sup>2</sup>. 이후 일본 등의 외과의들을 중심으로 중, 하부 직장암 환자들에게 있어 측방 골반 림프절 절제술(lateral pelvic lymph node dissection, LPLD)이 시행되어져 왔으며 기존의 수술에 비해 LPLD를 시행 받은 환자들의 군에서 국소 재발율이 낮음을 보고 하였다<sup>11415</sup>. 그러나 Nagawa 등에 의하면 LPLD가 통상적인 수술법에 비해 생존율이나 예후에 큰

차이가 없으며 단점이 더 많은 것으로 나타나고 있다<sup>16,17</sup>. 이에 더하여 LPLD 시행시, 골반 내 자율 신경의 손상에 의해 배뇨 장애 및 남성에서의 성기능 장애를 유발할 수 있으며, 통상적인 수술에 비해 수술 시간이 더 오래 걸리고 출혈이 더 많이 되는 단점이 있다<sup>18</sup>. 이러한 연유로 많은 연구자들에 의해 진행된 중, 하부 직장암에 있어 LPLD를 시행받은 군과 통상적인 수술(Autonomic nerve-preserving TME)을 시행 받은 군과의 생존율과 장, 단점을 비교하는 결과가 아주 다양하게 나오게 되었다. 그러나 아직까지는 LPLD의 장단점에 대한 논쟁이 진행 중이며, 일본의 일부 외과의들은 여전히 진행된 중, 하부 직장암에서의 LPLD의 효용성에 대하여 많은 결과를 발표하고 있다<sup>1,15,18</sup>.

이상의 내용에 근거하여 본 연구에서는 진행된 직장암 환자에 있어서 N병기를 설정하는데 단순히 전이된 림프절의 개수가 아닌 전이된 림프절의 해부학적인 위치(anatomic site)가 중요하리라는 가정하에 N3 양성군과 음성군을 나누어서 연구를 진행하였으며, 그 결과 N3 양성군에서 음성군에 비해 전체 재발율이 더 높았으며, 특히 전신 재발이 더 흔히 나타남을 알 수 있었다. 또한 생존율에서도 두 군간에 유의한 차이가 존재하였다. 본 연구의 동일한 대상 집단을 AJCC/UICC 제 6판에 근거하여 전이가 있는 림프절의 개수를 이용해 N1, N2로 나누어서 생존율을 구하였을 때 본 연구의 N3 음성, 양성군 보다 좀더 높은 생존율을 나타 내어, 림프절 전이 개수에 따른 N 병기의 설정은 전이된 림프절의 해부학적인 위치에 따른 N 병기의 설정보다 환자의 병기를 저 평가(understaging)의 가능성이 있음을 생각하게 되었다.

본 연구에서는 N3 양성군을 제 4판의 AJCC/UICC TMN 분류 체계에 근거한 N3(the course of a named vascular trunk and/or apical node)에 추가적으로 대동맥 주위 림프절, 측방 골반 림프절 양성을 범위에 포함시켜 정의 하였다. 현재 AJCC/UICC 분류에 따르면 이러한 대동맥 주위 림프절과 측방 골반 림프절의 양성은 M 병기로 사료되고 있으나, Fujita등에 의하면 측방 골반 림프절에 전이가 있는 환자에서도 수술에 의한 근치적인 절제를 하게 되면 추가적인 보조 치료

없이도 충분한 생존율의 향상이 있음을 보여주면서 측방 골반 림프절을 단순히 M 범주로 생각하기는 어려우며 국소 림프절로 사료할 수도 있음을 언급하였다<sup>1</sup>, 이는 본 연구에서도 N3 양성군과 진단 당시 원격전이 발견된 환자군(M1)과의 생존율을 비교 하였을 때 상당한 차이를 보였으며, 본 연구의 N3 양성군을 단순히 M 군과 같은 범주에서 생각하기는 어려우며 M군 보다는 향상된 생존율을 갖는 독자적인 영역이 있으리라 사료 되었다.

본 연구에 의하면, 생존율에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위해 Cox regression hazard model을 이용하여 다변량 분석을 하였을 때 수술 전 혈중 CEA 농도가 5ng/mL 이상과 T 병기, 병리 조직상 혈관 침윤 여부가 각각의 독립적인 인자로 유의하게 작용하였으며, N3 음성, 양성여부도 독립적인 예후인자로 작용함이 확인 되었다. 이중 수술전 혈중 CEA 농도와 T병기, 혈관 침윤 여부는 이미 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 예후인자로 밝혀져 있던 내용이었으며, 환자의 나이가 젊을수록 진행된 병기와 조직학적으로 낮은 등급으로 나와 독립적인 예후 인자로 작용 할 수 있는 것으로 보고 되었으나, 본 연구에서는 의미가 없는 것으로 나왔다<sup>9,19-22</sup>.

## V. 결론

본 연구에서 N3 양성군은 N3 음성군에 비해 재발율이나 생존율에서 더 좋지 않은 예후를 보였으며, AJCC/UICC 6th TMN 분류로 보정한 군과 진단 당시에 원격 전이가 있던 M1 군과 비교 하였을 때 두 군 들과는 각각이 차별이 되는 중간값의 생존율을 나타내었다. 이를 통해 N3 양성군 만의 차별화된 생존율을 가지는 독자적인 영역으로서 분류를 할 필요성이 있으며, 진행된 직장암 환자에서 병기 설정 시 반드시 고려되어야 한다고 사료된다

## 참고문헌

- [1] Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced low rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1580-1585.
- [2] Sauer I, Bacon HE. Influence of lateral spread of cancer of the rectum on radicality of operation and prognosis. *Am J Surg* 1951; 81: 111-120.
- [3] American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1988.
- [4] American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer 5th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1997.
- [5] Ueno H, Yamauchi C, Hase K, Ichikura T, Mochizuki H. Clinicopathological study of intrapelvic cancer spread to the iliac area in low rectal adenocarcinoma by serial sectioning. *Br J Surg* 1999; 86: 1532-1537.
- [6] Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: S59-S68.
- [7] Steup W.H., Moriya Y, van de Velde C.J.H. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer; A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38: 911-918.
- [8] Adachi Y, Inomata M, Miyazaki N, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Distribution of lymph node metastasis and level of inferior mesenteric artery ligation in colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:179-182.
- [9] Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hase K. Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann Surg* 2001;234:190-197.



- [10] Grinnell RS. Results of ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resection of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:1031-1036.
- [11] Bacon HE, Dirbas F, Myers TB, Ponce de Leon F. Extensive lymphadenectomy and high ligation of the inferior mesenteric artery for carcinoma of the left colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1958;1:457-465.
- [12] Surtees P, Ritchie JK, Phillips RK. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg* 1990;77:618-621.
- [13] Kim J.C, Lee K.H, Yu C.S, Kim H.C, Kim J.R, Chang H.M, Kim J. H, Kim J. S, Kim T. W. The clinicopathological significance of inferior mesenteric lymph node metastasis in colorectal cancer. *Eur J Cancer Surgery* 2004;30:271-279.
- [14] Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 1989;32:307-315.
- [15] Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Patterns of recurrence after nerve-sparing surgery for rectal adenocarcinoma with special reference to loco-regional recurrence. *Dis ColonRectum* 1995;38:1162-1168.
- [16] Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K, Maruyama, Okuno K, Shindo K. Does lateral lymph node dissection improve survival in rectal carcinoma? Examination of node metastases by the clearing method. *J Am Coll Surg* 1997;184:475-480
- [17] Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection versus nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1274-1280

[18] Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Importance of extended lymphadnectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 1997;21:728-732.

[19] Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-163.

[20] Roncucci L, Fante R, Losi L et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer* 1996;32A:295-302.

[21] Watine J, Miedouge M, Friedberg B. Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastases: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1791-1799.

[22] Farrington SM, McKinley AJ, Carothers AD et al. Evidence for an age-related influence of microsatellite instability on colorectal cancer survival. *Int J Cancer* 2002;98:844-850.

## Abstract

### The Prognostic Significance of N3 node in Rectal cancer

Sang-Wook Kang

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Nam Kyu Kim)

**Objective.** The description of nodal staging for colorectal cancer was changed in the fifth edition of the AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer, and International Union Against Cancer) TNM classification from the anatomic sites of metastatic lymph nodes to the number of metastatic lymph nodes. Thus the N3 (the course of a named vascular trunk and/or apical node) positive group that has been used as a parameter for poor prognosis in previous fourth edition of TNM staging system was excluded in the new TNM classification. Such exclusion of N3 positive group in the determination of nodal staging with the new TNM staging system can cause down-staging of advanced rectal cancer patients comparing to actual staging. So we investigated the prognosis of N3 positive group patient and predicted the implication of N3 positive group as a significant prognostic factor in the rectal cancer patients.

**Patients and Methods.** February 1989 to December 2000, total 1240 patients who were admitted Severance hospital for rectal cancer underwent operation. Initially, through the preoperative evaluations (Abd.-pelvic CT, Rectal MRI, TRUS), all the patients had no evidence of distant metastasis. Of these patients N3 positive group underwent radical resection with paraortic lymph node dissection or lateral pelvic lymph node dissection, and N3 negative group underwent conventional operation (total mesorectal excision and IMA high ligation). The data were analyzed retrospectively.

**Results.** A total of 430 patients, 362 patients were belonged to N3

negative group and 68 patients were N3 positive group. In the N3 negative group, sex ratio was 5.6/4.4 (male/female; 202/160), mean age was  $57 \pm 12.7$  years, and the average follow up period was 53.8 months. In N3 positive group, sex ratio was 5.3/4.7(36/32), mean age was  $54 \pm 12.2$  years, and the average follow up period was 46.7 months. In the recurrence patterns, local recur was found in 6.6%, systemic recur in 25.1%, concurrent local and systemic recur was found in 6.4% of N3 negative group. In the N3 positive group, the recurrence rate was 8.8%, 41.2%, 8.8% respectively, and there was significant differences between the two groups( $P=0.015$ ). There were also significant differences in the 5-year survival and disease free survival. 5-year survival was 59.9% in N3 negative group and 39% in N3 positive group( $P=0.029$ ). Disease free survival was 51.2% in N3 negative group and 30.1% in N3 positive group( $P=0.0065$ ).

**Conclusions.**Patients with positive N3 lymph node have showed poorer prognosis than N3 negative lymph node group in the 5-year survival and recurrence rate. Therefore, based on this study, we suggest the significance of N3 stage should be considered for nodal staging in advanced rectal cancer patients.



Key Words : Rectal cancer, N3 node, Prognosis