

위암에서 병기결정을 위한 최소 절제 림프절 수

고려대학교 의과대학 외과학교실

민병욱 · 김완배 · 김승주 · 김종석 · 목영재

Minimum Number of Retrieved Lymph Nodes for Staging in Gastric Cancer

Byung Wook Min, M.D., Wan Bae Kim, M.D., Seung Ju Kim, M.D., Chong Suk Kim, M.D. and Young Jae Mok, M.D.

Department of Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The lymph node (N) classification in the International Union Against Cancer (UICC) TNM staging system for gastric adenocarcinomas has been revised from the anatomic sites of metastatic lymph nodes to the number of metastatic lymph nodes. The purpose of this study was to investigate the proper number of retrieved lymph nodes for applying the new TNM staging system.

Materials and Methods: We retrospectively studied 267 patients who had undergone a curative resection performed by one surgeon for gastric adenocarcinomas from March 1993 to December 1996 at Korea University Guro Hospital. We compared the old staging system to the new one and analyzed the number of retrieved and metastatic lymph nodes. We also analyzed the number of retrieved and metastatic lymph nodes according to the operative procedure and the extent of the lymphadenectomy, as well as the correlation of lymph-node metastasis to the number of retrieved lymph nodes.

Results: The mean number of retrieved lymph nodes was 34.27 ± 14.18 , of those 6.85 ± 6.24 were metastatic. According to the extent of the lymphadenectomy, these numbers were 17.8 ± 9.3 and 7.0 ± 5.3 in D1, 33.1 ± 14.6 and 3.0 ± 3.0 in D1+ α , 33.9 ± 13.8 and 7.5 ± 6.2 in D2, and 40.6 ± 13.3 and 7.9 ± 7.5 in D2+ α . There was no correlation between the percentage of the specimen with positive lymph nodes and the number of retrieved lymph nodes, but a logistic regression analysis showed that the probability of

lymph-node metastasis increased as the number of retrieved lymph nodes increased.

Conclusion: The mean number of retrieved lymph nodes was about 34. Although by logistic regression analysis, the probability of lymph-node metastasis increased as the number of retrieved lymph nodes increased, we failed to determine the minimum number of nodes retrieved during a lymphadenectomy needed for accurate staging in a gastric adenocarcinoma. Further study is required to identify the optimum number of lymph nodes that need to be retrieved. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2003;3:134-138)

Key Words: Gastric cancer, Retrieved lymph node, Metastatic lymph node

중심 단어: 위암, 절제 림프절, 전이 림프절

서 론

위암의 예후는 종양 관련 인자 및 치료 인자 등 많은 인자들이 관여하고 있으며, 예후인자들끼리 서로 상관 관계가 있으므로 가장 중요한 예후인자를 밝히는 것은 매우 힘든 일이다. 이 중 독립적이고 쉽게 이용할 수 있는 것은 암의 병기이다. 병기를 결정하는 인자 중 림프절의 전이 정도가 예후에 가장 중요한 영향을 미치는 인자 중의 하나로 알려져 있으며, (1-3) 전이된 림프절의 개수 또한 생존율에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. (4,5) 따라서 림프절의 광범도에 따른 생존율의 비교가 이미 여러 저자들에게 의해 보고되고 있으며 진행성 위암에 있어서 D2 이상의 광범위 림프절 절제가 생존율의 향상에 도움이 된다고 하였다. (6,7)

적출된 조직에서 림프절의 개수나 병리학적 검사로 확인되는 전이된 림프절의 개수는 각 기관마다 차이가 나며, 위암의 병기 분류 방법도 최근(1997년)에 개정된 제5판 International Union Against Cancer (UICC) TNM 분류에서는 전이 림프절의 해부학적 위치에 근거한 기존의 림프절 분류와는 달리, 전이된 림프절의 개수에 따라 림프절 전이 정도를 분류하고 있어 간편하고 보편성 있게 분류를 하도록 하였다. (8) 그러나 예후를 결정하는 정확한 림프절 범주(category) 결정을 위한 최소 절제 림프절 수에 대한 이견은 계속

책임저자 : 목영재, 서울시 구로구 구로동길 97번지
고려대학교 구로병원 외과, 152-703
Tel: 02-818-6676, Fax: 02-837-0815
E-mail: yjmok@korea.ac.kr

접수일 : 2003년 8월 14일, 게재승인일 : 2003년 8월 29일

되고 있으며, (9,15,16) 이에 저자들은 통계적인 분석을 통하여 위암의 림프절 절제술에서 최소한 몇 개의 림프절이 절제표본에 포함되어 있어야 하는지를 알아보코자 하였다.

방 법

1) 연구 대상

1993년 3월부터 1996년 12월까지 고려대학교 의과대학 부속 구로병원 외과에서 수술을 시행한 위암 환자 585명 중 수술자 및 수술 방법에서의 오차를 최소화하기 위해 동일한 수술자에 의해 근치적 절제술을 받은 267예를 대상으로 후향적 연구를 실시하였다. 267예 중 남성이 171예, 여성이 96예로 성비는 1.8 : 1이었으며, 평균 연령은 55.6+11.4세(22~82)이었다. 수술 방법은 위아전절제술이 204예, 위전절제술이 63예이었으며 림프절 광청도는 D1 절제가 6예, D1+α 절제 58예, D2 절제 166예, 그리고 D2+α 절제 37예였다.

2) 통계 분석

UICC TNM 분류에 따른 병기별 분포의 차이를 알아보고자 제4판(1992) 및 제5판(1997)에 따른 병기별 분포를 비교하였다. 대상 예에서 절제된 림프절 수 및 이종 전이된 림프절 수를 조사하였고, 수술 방법 및 림프절 절제도에 따른 절제 림프절 수 및 전이 림프절 수에 차이가 있는지를 Chi-Square를 통하여 통계적 검정을 실시하여 P<0.05 범위의 경우를 유의하다고 판정하였다. 절제 림프절 수에 따른 림프절 전이 양성예의 백분율을 구하였으며, 절제된 림프절 수와 림프절 전이 확률의 관계를 조사하는 분석으로 로지스틱 회귀 분석(Logistic regression analysis)을 이용하였다. 자료의 분석 및 통계처리는 Statistical Analysis System (SAS) 통계 프로그램을 이용하였다.

결 과

총 267예의 병기별 분포는 기존의 방법(UICC TNM, 1992)에 의한 분류에 있어서 0기 1예(0.4%), 1A기 82예(30.7%), 1B기 43예(16.1%), 2기 46예(17.2%), 3A기 46예(17.2%), 3B기 40예(15.0%), 4기 9예(3.4%)이었으나 개정된 분류방법(UICC TNM, 1997)에 의하면 0기 1예(0.4%), 1A기 82예(30.7%), 1B기 45예(16.9%), 2기 46예(17.2%), 3A기 43예(16.1%), 3B기 28예(10.5%), 4기 22예(8.2%) 등으로 2기부터 분포의 변화를 보였으며, 3A기 및 3B기에서 분포의 가장 많은 변화가 있었다(Table 1).

총 267예의 절제 표본에서 절제된 림프절 수는 최소 7개에서 최대 104개까지 총 9,151개이었으며 평균 절제 림프절 수는 34.3+14.2개이었다. 전이 양성 림프절 수는 총 959개(1~31개)로 평균 6.85+6.24개이었다(Table 2). 절제 림프절 당 전이 양성 림프절의 비율은 10.5%이었다. 수술방법에

Table 1. Stage distribution according to old and new UICC TNM systems

UICC TNM (1992)	UICC TNM (1997)							Total	
	0	IA	IB	II	IIIA	IIIB	IV		
0	1							1	
IA		82						82	
IB			43					43	
II				1	41	4		46	
IIIA					5	26	13	2	46
IIIB						12	15	13	40
IV				1		1		7	9
Total	1	82	45	46	43	28	22	267	

Table 2. The number of retrieved lymph nodes and metastatic lymph nodes

	Total	Range	Mean+SD
Retrieved lymph nodes (n=267)	9151	7~104	34.27+14.18
Metastatic lymph nodes (n=140)	959	1~31	6.85+6.24

Table 3. The number of retrieved and metastatic lymph nodes according to operative procedures

Operative procedures	Retrieved lymph nodes	Metastatic lymph nodes
Total gastrectomy	39.1+14.8 (16~77)	7.7+5.5 (1~27)
Subtotal gastrectomy	32.8+13.7 (7~104)	6.4+6.6 (1~31)
P value	>0.05	>0.05

Table 4. The number of retrieved and metastatic lymph nodes according to the extent of lymphadenectomy

Extent of lymphadenectomy	Retrieved lymph nodes	Metastatic lymph nodes
D1	17.8+9.3	7.0+5.3
D1+α	33.1+14.6	3.0+3.0
D2	33.9+13.8	7.5+6.2
D2+α	40.6+13.3	7.9+7.5
P value	<0.05	>0.05

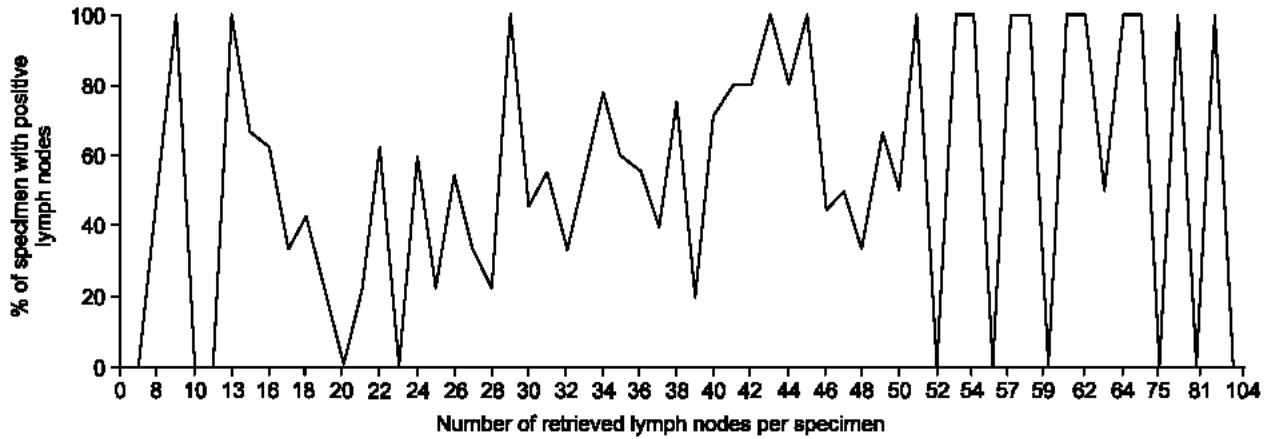


Fig. 1. The percentage of specimen with positive nodes vs. the number of retrieved lymph nodes in the specimen.

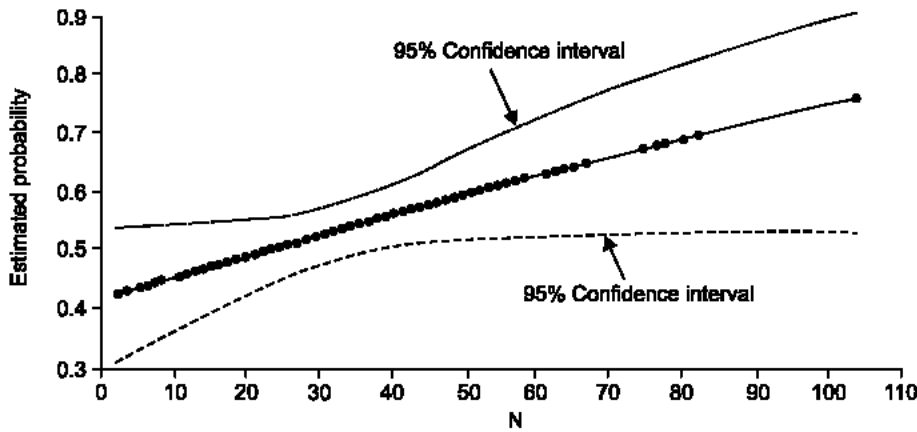


Fig. 2. Statistical analysis of lymph node metastasis probability to the number of retrieved lymph nodes-Logistic regression analysis.

따른 평균 림프절 절제수는 위전절제술의 경우 39.1+14.8개, 위아전절제술의 경우 32.8+13.7개였고, 두 군 간에 통계학적인 의의는 없었으며 평균 전이 양성 림프절 수는 각각 7.7+5.5개, 6.4+6.6개이었다(Table 3).

림프절 절제도에 따른 평균 림프절 절제수는 D1 17.8+9.3개, D1+a 33.1+14.6개, D2 33.9+13.8개, D2+a 40.6+13.3개로 절제도가 증가할 수록 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 평균 전이 양성 림프절 수는 각각 7.0+5.3개, 3.0+3.0개, 7.5+6.2개, 7.9+7.5개로 통계학적인 차이는 없었다(Table 4).

절제 림프절 수에 따른 림프절 전이 양성률의 백분율은 일정한 양상 없이 분산되어 나타났으며(Fig. 1), 절제 림프절 수에 따른 림프절 전이 확률을 조사하고자 로지스틱 회귀 분석을 실시한 결과 절제한 림프절 수는 전이 양성 림프절의 포함 확률에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났으며, 그 관계는 절제한 림프절 수가 증가할 수록 그 중에 전이 양성 림프절의 포함 확률이 증가하는 것으로 나타났다(Fig. 2).

고 찰

위암은 국내에 발생하는 모든 악성종양 중 그 빈도가 가장 높은 암이며, 이에 따른 사망률도 아직까지 높은 것으로 알려져 있다. 현재까지 위암에 대한 임상 및 병리 생리학적 연구, 수술법의 발달 등에 의해 그 치료 효과가 많이 향상되어 왔다. 최근 위내시경의 발달에 따른 조기위암 발견율이 높아지면서 위암 치료의 완치율도 높아졌지만, 아직까지 진행성 위암의 치료는 병소와 함께 광범위 림프절 절제술이 치료 후 생존에 많은 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.(6,7) 위암의 예후인자에 대해서도 많은 연구가 이루어지고 있으며, 림프절의 전이 정도와 암의 침윤 정도가 가장 중요한 예후인자라고 하였다.(1)

림프절 전이 정도를 평가할 수 있는 전이 림프절의 수와 해부학적인 위치에 따른 분류는 림프절 절제의 범위와 조직 병리학적 검사에 따라 각 의료기관마다 틀릴 수 있으며, 종양의 위치에 따른 림프절의 numbering과 grouping은 매우

복잡하여 수술을 시행한 모든 병원에서 공통적으로 사용하기에는 제한이 있어 위암 수술의 결과를 평가하기 위해 보다 간편하고 쉬운 병기 체계가 필요하다. 위암의 예후를 예측할 수 있는 병기 분류 방법으로 가장 신뢰할 수 있고, 보편적인 방법인 UICC TNM 분류 방법 중 1992년도에 발표된 제4판 2nd revision에서는 종양으로부터 전이 림프절의 거리에 따라 림프절 병기를 분류하였으나,(10) 1997년도 개정된 제5판 분류에서는 림프절 병기를 전이 림프절의 수에 따라 분류하는 것으로 개정되었으며,(8) 최근 많은 저자들의 연구에서 전이 림프절의 수에 따른 분류가 보다 간편하고 신뢰할 수 있는 방법이라고 보고하였다.(11-13) 본 연구에서도 동일한 환자에 대하여 위암의 병기를 제4판 분류방법과 제5판 분류방법으로 분류한 결과 II기부터 분포의 변화를 보이는 것으로 나타났다. 이는 림프절 분류방법이 개정됨에 따른 것으로 보이며, 해부학적인 위치에 따라 분류한 기존의 방법이 수술자 및 병리학자에 따라 다르게 판정될 수 있는 요인이 많은 반면 개정된 방법인 전이 림프절 수에 따른 분류방법이 보다 객관적인 방법이라고 할 수 있다.

단순히 전이 림프절의 수 뿐만 아니라 절제된 림프절 수에 따른 전이 림프절의 비율도 위암 치료의 예후에 영향을 끼치는 것으로 보고되고 있다.(14) 절제된 림프절 수가 증가하면 할수록 전이 림프절의 발견도 증가할 것으로 생각하며, 절제 림프절 수가 pN 분류의 신뢰도를 반영한다고 할 수 있다. 최소 절제 림프절 수에 대한 논쟁도 계속되어 왔다. D2 림프절 절제술을 시행한 경우 최소 27개의 림프절을 얻어야 하며, D3 림프절 절제술을 시행한 경우 43개 이상의 림프절을 얻어야 한다고 하나(15,16) 15개 이상의 림프절을 제거한 경우 전이 림프절 수의 증가는 더 이상 절제 림프절 수와 상관관계가 없다는 보고도 있다.(15,17) 1993년 UICC TNM Supplement에서 위암의 병기분류에 적절한 절제 림프절 수는 15개 이상이라고 발표되었으며, 이는 적절한 병기 분류를 위한 최소한의 림프절 절제수라고 하였다.(18)

림프절 절제도에 따른 절제 림프절 수는 D1 17.8+9.3, D1+α 33.1+14.6, D2 33.9+13.8, D2+α 40.6+13.3으로 절제도가 증가할수록 통계학적으로 의미 있게 증가하는 소견을 나타내었으나 절제도에 따른 전이 림프절의 수는 각각 7.0+5.3, 3.0+3.0, 7.5+6.2, 7.9+7.5로서 절제도가 증가함에 따라 비례적으로 증가하는 양상은 보이지 않았으며, D1+α의 경우 조기 위암의 빈도가 다른 경우에 비해 높아서 전이 림프절의 수가 적었다고 생각한다.

병리학적인 림프절 분류를 적용하는데 필요한 최소 절제 림프절 수를 통계적인 분석을 통하여 구하려 하였으나, Fig 1, 2와 같이 절제된 림프절 수와 이에 따른 림프절 전이 양성률의 백분율은 절제 림프절 수가 증가 할수록 전이 양성률의 증가를 보이지 않고 분산되어 나타나 통계학적인 상관관계는 보이지 않았으나, 로지스틱 회귀분석 결과 절제된 림프절 수가 많을수록 전이 양성 림프절의 포함 확률에

유의한 영향을 주는 것으로 나타났다.

본 연구를 통하여 위암 수술에 있어서 얻어야 하는 최소 절제 림프절 수는 산술적으로 알아내지는 못하였다. 최근 보고에 따르면 stage II 진행성 위암의 치료에 있어 절제 림프절 수가 15개 미만인 경우보다 15개 이상인 경우 5년 생존율이 더 높으며 평균 생존기간도 더 연장된다고 한다.(19) 따라서 앞으로 절제 림프절 수에 따른 생존율의 비교와 개정된 TNM 병기의 림프절 분류에 필요한 최소 절제 림프절 수에 대한 지속적인 연구 및 통계학적인 분석이 필요하리라 생각한다.

결 론

위암의 수술적 치료에 있어 각 기관마다 림프절 절제술의 정도와 병기 분류방법이 차이가 나고 있으며, UICC TNM 분류가 개정되어 보다 객관적인 병기분류가 가능해졌지만 림프절 절제술에서의 최소한 몇 개의 림프절이 절제되어야 하는지에 대해서는 아직도 이견이 많다. 본 연구 결과 림프절 절제술로 얻어지는 평균 림프절 수는 34개 정도였으며, 로지스틱 회귀 분석에서 절제된 림프절이 많을수록 그 중에 전이된 림프절이 포함될 확률이 증가하는 결과를 얻었으나 병기결정을 위한 최소 절제 림프절 수는 얻지 못하였다. 병기결정을 위한 최소 절제 림프절 수의 연구는 많은 예에서 다기관 공동연구가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;133:63-68.
2. Kim JP, Kim YW, Yang HK, Noh D. Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3,926 gastric cancer patients. *World J Surg* 1994;18:872-877.
3. Manfe AZ, Segalina P, Maffei Faccioli A. Prognostic factors in gastric cancer. Our experience and review of literature. *Minerva Chir* 2000;55:299-305.
4. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. The number of metastatic lymph nodes: a promising prognostic determinant for gastric carcinoma in the latest edition of the TNM classification. *J Am Coll Surg* 1998;187:597-603.
5. Adachi Y, Suematsu T, Shiraishi N, Tanimura H, Morimoto A, Kitano S. Perigastric lymph node status as a prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1998;85:1281-1284.
6. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragon-Sanchez R, Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7:210-217.

7. Ikeguchi M, Oka S, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Prognostic benefit of extended radical lymphadenectomy for patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2000;20:1285-1289.
 8. Sobin LH, Wittekind CH, eds. TNM classification of malignant tumors. International Union Against Cancer. 5th edition. New York: John Wiley & Sons, 1997:59-62.
 9. Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, Kawabata T, Sugawara H, Mochizuki H. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM Classification of gastric carcinoma *World J Surgery* 2003;27:3:330-333.
 10. Hermanek P, Sobin LH, eds. TNM classification of malignant tumors. International Union Against Cancer. 4th edition. 2nd revision. Berlin: Springer, 1992;45-48.
 11. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Kimura M, Uchida T, Morita D, Mochizuki H. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer* 1999;86:553-558.
 12. Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T. Evaluation of the new International Union Against Cancer TNM staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000;88:1796-1800.
 13. Yoo CH, Noh SH, Kim YI, Min JS. Comparison of prognostic significance of nodal staging between old (4th edition) and new (5th edition) UICC TNM classification for gastric carcinoma. *World J Surg* 1999;23:492-498.
 14. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM classification? Tumor node metastasis. *J Surg Oncol* 1998;69:15-20.
 15. Wagner PK, Ramaswamy A, Ruschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg* 1991;78:825-827.
 16. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma: German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993;80:1015-1018.
 17. Roder JD, Bonenkamp JJ, Craven J, van de Veide CJH, Sasako M, Bottcher K, Stein HJ. Lymphadenectomy for gastric cancer in clinical trials: update. *World J Surg* 1995;19:546-553.
 18. Hermanek P. pTNM and residual tumor classification: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg* 1995;19:184-190.
 19. Volpe CM, Driscoll DL, Douglass HO Jr. Outcome of patients with proximal gastric cancer depends on extent of resection and number of resected lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:139-44.
-