

위암에서 새롭게 개정된 제7판 UICC/AJCC N병기에 대한 제6판 N병기와의 비교평가

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 ¹외과학교실, ²내과학교실, ³암센터

김지훈^{1,3} · 김찬욱^{1,3} · 최남규^{1,3} · 박진호^{1,3} · 최건무^{1,3}
장혁재^{1,3} · 한명식^{1,3} · 이상진^{2,3} · 오호석^{2,3} · 최종수^{2,3}

The Comparison between 6th and 7th UICC/AJCC N Stage for Prognostic Significance in Gastric Cancer

Ji Hoon Kim, M.D.^{1,3}, Chan Wook Kim, M.D.^{1,3}, Nam Kyu Choi, M.D.^{1,3}, Jin Ho Kwak, M.D.^{1,3},
Kun Moo Choi, M.D.^{1,3}, Hyuk Jae Jang, M.D.^{1,3}, Myung Sik Han, M.D.^{1,3},
Sang Jin Lee, M.D.^{2,3}, Ho Suk Oh, M.D.^{2,3}, Jong Soo Choi, M.D.^{2,3}

Departments of ¹Surgery, ²Internal Medicine, and ³Cancer Center, Gangneung Asan Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

Purpose: The 7th edition UICC/AJCC TNM classification for gastric cancer has several changes from the previous edition. Especially, the classification of the number of lymph node metastases (LNM) is reorganized. According to the new TNM system, N stage was categorized to N0 (no LNM), N1 (1~2 LNM), N2 (3~6 LNM), N3 (7 or more LNM). The aim of our study was to compare the prognostic significance of the new (7th) UICC/AJCC N stage with the old (6th).

Methods: From 2000 to 2005 a total of 425 patients who underwent curative resections with D2 and with 15 or more lymph nodes retrieved were studied retrospectively.

Results: According to the 7th UICC/AJCC N stage, the 5-year cumulative survival rates (5YSR) of N0, N1, N2, N3 were 96.0%, 79.2%, 58.5% and 24.3%, respectively ($P < 0.001$). Using univariate analysis, the N stage of 7th and 6th UICC/AJCC TNM classification, 7th UICC/AJCC T stage, differentiation of tumor, type of gastrectomy (subtotal and total gastrectomy), size of primary tumor (≤ 5 , $5 < \leq 10$, $10 <$) were associated with 5YSR. However, Cox regression multivariate analysis showed the 7th UICC/AJCC N stage to be an independent factor for predicting the 5YSR instead of the 6th UICC/AJCC N stage ($P < 0.001$, hazard ratio (HR) 1.859, 95% confidence interval (CI) 1.576~2.194), including depth of tumor invasion ($P < 0.001$, HR 1.673, 95% CI 1.351~2.073).

Conclusion: The new (7th) UICC/AJCC N stage is a more reliable prognostic factor of gastric cancer than the old (6th) N stage. (J Korean Surg Soc 2010;79:202-206)

Key Words: 6th UICC/AJCC N stage, 7th UICC/AJCC N stage

중심 단어: 제6판 UICC/AJCC N병기, 제7판 UICC/AJCC N병기

서 론

책임저자: 오호석, 강원도 강릉시 사천면 방동리 415
☎ 210-711, 울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과
Tel: 033-610-3136, Fax: 033-610-4960
E-mail: hosukoh@gnah.co.kr

접수일 : 2010년 4월 8일, 게재승인일 : 2010년 5월 11일

원격전이 없는 위선암에서 림프절 전이 범위와 병변의 깊이는 가장 중요한 예후인자이며, 이를 체계적 분류한 TNM병기분류 시스템은 암 질환의 예후를 결정하고, 질병

의 정도를 평가하는 전 세계 공통의 언어라고 할 수 있다. 현재 제7판 UICC/AJCC TNM분류가 개정되어 2010년 1월부터 적용되고 있다. 특히 위선암에 있어서 이번 개정된 분류체계에서는 T분류가 식도, 소장, 대장에서의 T분류와 조화가 되어 변경되었으며, N분류는 전이 림프절 개수에 있어서 새롭게 개정되었다.(1,2)

위선암에서의 T분류, 특히 고유근층까지 침범한 경우인 T2a와 장막하층까지 침범한 T2b가 하나의 T2로 정의되었던 과거의 분류가 이번 개정판에서는 각각 T2, T3로 분리된 것이 특징이며, 이러한 분리 가능성을 제시한 여러 보고가 있었다. 그리고 N분류는 이전 5판과 6판 사이에서는 변화가 없었으나 새로운 개정판에서는 전이 림프절 개수가 없을 경우 N0, 1~2개인 경우 N1, 3~6개인 경우 N2, 7개 이상인 경우 N3 (7~15개이면 N3a, 15개 이상이면 N3b)로 좀 더 세분화 되었다.

이번 연구는 새롭게 개정된 제7판 UICC/AJCC TNM분류, 특히 전이된 림프절 개수와 생존율과의 관계를 통해서 새로운 N병기의 예후 인자로서의 의의를 평가하였다.

방 법

2000년 1월부터 2005년 3월까지 울산대학교 의과대학 강릉아산병원에서 위선암으로 진단되어 근치적 수술을 받은 환자 425명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 예후에 있어 전이 림프절 개수에 영향을 받지 않는 원격 전이가 있거나, 현미경적(R1) 혹은 육안적 암세포가 남은 (R2) 위절제 수술을 한 경우와, D1 림프절절제술과 획득된 림프절 개수가 15개 미만인 경우는 대상군에서 제외하였다.

추적관찰 기간의 중앙값은 65.8개월(범위 0.53~122.2개월)이었으며, 추적관찰이 소실된 환자 및 사망원인이 불명확한 환자 34명은 생존분석에서 중도절단자료(censored data)로 취급하였다. 통계분석은 SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 생존율 곡선은 Kaplan-Meier법으로 구하여 log-rank test로 유의성을 검정하였고, 각각의 예후인자에 영향을 미칠 수 있는 변수로 성별, 나이(65세 이하, 65세 초과), 종양의 크기(5 cm 이하, 5 cm 초과 10 cm 이하, 10 cm 초과), 위절제 범위(위아전절제술, 위전절제술), 제6판 UICC/AJCC N병기, 제7판 UICC/AJCC N병기와 종양의 깊이 등을 분석하였으며, Cox regression test로 검증하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자군 425명의 평균 나이는 61.01 ± 11.33 세 (범위 24~82)였으며, 남자가 314명, 여자가 111명이었다. 림프절 전이 음성의 비율은 52.2% (222명), 양성 비율은 47.8% (203명)였으며, 전이 림프절 개수는 평균 4.83 ± 9.03 (범위 0~58)개이고, 획득된 림프절 개수는 평균 28.48 ± 11.59 개(범위 15~72)였다. 위선암의 원발 부위를 상부, 중부, 하부로 나누었을 때 상부 위치가 87명(20.1%), 중부 위치는 103명(24.2%), 하부 위치가 235명(55.3%)이었다. 수술의 합병증으

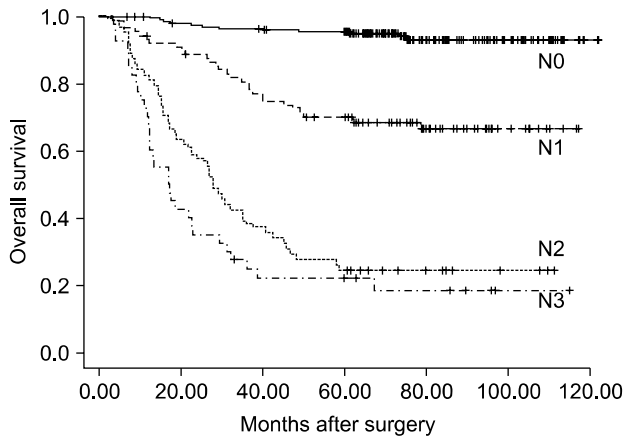
Table 1. Univariate analysis of clinicopathological features affecting 5-year survival rates

| Clinicopathological features | No. of patients (%) | 5-YSR* (%) | P-value |
|------------------------------|---------------------|------------|-----------|
| Gender | | | 0.173 |
| Male | 314 (73.9) | 69.2 | |
| Female | 111 (26.1) | 76.5 | |
| Age (year) | | | 0.243 |
| ≤ 65 | 265 (62.4) | 73.5 | |
| > 65 | 160 (37.6) | 66.9 | |
| Depth of tumor invasion | | | < 0.001 |
| Mucosa | 96 (22.6) | 100 | |
| Submucosa | 84 (19.8) | 94.7 | |
| Proper muscle | 47 (11.1) | 82.6 | |
| Subserosa | 130 (30.6) | 55.7 | |
| Serosa exposure | 68 (16.0) | 27.7 | |
| The 6th UICC/AJCC N stage | | | < 0.001 |
| N0 | 222 (52.2) | 96.0 | |
| N1 | 98 (23.1) | 69.7 | |
| N2 | 64 (15.1) | 25.4 | |
| N3 | 41 (9.6) | 22.5 | |
| The 7th UICC/AJCC N stage | | | < 0.001 |
| N0 | 222 (52.2) | 96.0 | |
| N1 | 52 (12.2) | 79.2 | |
| N2 | 46 (10.8) | 58.5 | |
| N3 | 105 (24.7) | 24.3 | |
| Type of surgery | | | < 0.001 |
| Subtotal gastrectomy | 339 (79.8) | 76.0 | |
| Total gastrectomy | 86 (20.2) | 51.3 | |
| Size of primary tumor (cm) | | | < 0.001 |
| ≤ 5 | 288 (67.8) | 83.3 | |
| 5~10 | 113 (26.6) | 50.9 | |
| > 10 | 24 (5.6) | 22.7 | |
| Histologic type | | | 0.003 |
| Differentiated | 218 (51.3) | 77.4 | |
| Undifferentiated | 207 (48.7) | 64.6 | |

*5-YSR = 5-year survival rates.

Table 2. Multivariate analysis for prognostic factors by Cox proportional hazards model

| Prognostic factors | P-value | HR* | 95% CI [†] |
|---------------------------|---------|-------|---------------------|
| Depth of tumor invasion | <0.001 | 1.673 | 1.351~2.073 |
| The 7th UICC/AJCC N stage | <0.001 | 1.859 | 1.576~2.194 |

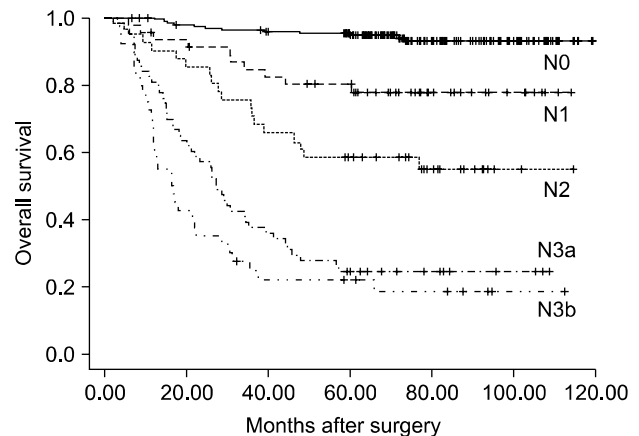
*HR = hazard ratio; [†]95% CI = 95% confidence interval.**Fig. 1.** Disease-specific survival for patients with gastric cancer following curative resection according to the 6th UICC/AJCC N stage.

로 수술 후 1개월 이내 사망한 건수는 4건이었다.

단일변수 분석을 통해 종양침범의 깊이, 조직학적 분화도, 종양의 크기, 위절제 범위, 6판 UICC/AJCC N 병기, 7판 UICC/AJCC N 병기가 통계학적으로 생존율에 영향을 미치는 요인으로 분석되었다(Table 1).

이러한 생존율에 영향을 미치는 단일 변수들의 상호간 영향을 multivariate Cox proportional hazards model을 적용하여 분석한 결과 종양의 깊이(hazard ratio (HR)=1.673; $P < 0.005$)와 제7판 UICC/AJCC N 병기(HR=1.859; $P < 0.005$)가 근치적 위절제술 후 생존율에 영향을 미치는 독립인자로 확인되었다. 제6판 UICC/AJCC N 병기는 단일변수 분석에서는 생존율에 영향을 미치는 인자로 분석되었으나, 제7판 UICC/AJCC N 병기와 함께 분석되었을 경우에는 그렇지 못하였다(Table 2).

제6판 UICC/AJCC N 병기에 따른 5년 생존율 곡선의 대응별 비교에서 N0와 N1 (96.0% vs. 69.7%; $P < 0.005$), N1와 N2 (69.7% vs. 25.4%; $P < 0.005$), N2와 N3 (25.4% vs. 22.5%; $P = 0.187$)로 나타났으며(Fig. 1), 제7판 UICC/AJCC N 병기에 따른 5년 생존율 곡선의 대응별 비교에서는 N0와 N1 (96.0% vs. 79.2%; $P < 0.005$), N1와 N2 (79.2% vs. 58.5%;

**Fig. 2.** Disease-specific survival for patients with gastric cancer following curative resection according to the 7th UICC/AJCC N stage.

$P = 0.051$), N2와 N3(58.5% vs. 24.3%; $P < 0.005$)이었다. 추가로 N3병기를 N3a, N3b로 분류하여 생존을 분석을 하였다 (25.4% vs. 22.5%; $P = 0.187$)(Fig. 2).

고 찰

1980년대 이후부터 International Union for Cancer Control (UICC)와 American Joint Committee on Cancer (AJCC)는 공동으로 TNM분류를 발표하면서, 현재 제7판 UICC/AJCC TNM분류가 2010년 1월 1일자로 적용되고 있다. 특히, 1987년 제4판 TNM분류에서는 원발병소 부위와 전이 림프절간의 거리에 기초한 N분류를 하였으며,(3) 1997년 제5판 TNM 위암 병기의 가장 큰 특징은 림프절 전이 상태를 평가하는데 있어서 전이 림프절의 위치보다는 전이 림프절 개수에 따른 N분류를 하는 것이었으며,(4) 2002년 제6판 TNM분류까지 그대로 유지되었다.(5) 이러한 전이 림프절 개수에 의한 분류법이 예후를 보다 더 정확히 반영한다고 여러 연구에서 보고하였다.(6-9) 하지만 적절한 N분류의 전이 림프절 개수의 cutoff에 대해서는 다양한 기준을 제시하고 있다.(10,11)

이번에 개정된 제7판 TNM분류의 특징은 고유근층까지 침범한 경우와 장막하층까지 침범한 경우를 따로 분류하여, T2와 T3병기로 한 것과, 전이 림프절 개수를 조금 더 세분화하여 N0, N1 (전이 림프절 1~2개), N2 (전이 림프절 3~6개), N3 (전이 림프절 7개 이상)로 하였다. 이러한 특징적인 변화는 개정판이 발표되기 전부터 개정의 가능성을 보여주는 몇몇 보고들이 있었다.(12-14) 특히 제6판 분류에

서 N2와 N3 사이의 의미 있는 생존율 차이를 발견하지 못하였다는 보고가 있었다.(7,8) 본 연구에서도 제6판 N분류의 N2 5년 생존율이 25.4%였으며, N3는 22.5%로 통계학적 유의성은 없었다($P=0.187$).

이번 개정된 제7판 N분류는 전이 림프절 개수의 기준을 이전 N분류 기준보다 낮게 한 것이 특징인데, 제6판 N1분류가 제7판에서는 N1, N2로 세분화되었으며, 과거 N2분류가 새로운 N3로 변하였으며, 그 아분류로 N3a, N3b를 두었다. 이번 연구에서 새롭게 개정된 N분류에 따른 5년 생존율을 보면, N0는 96.0%, N1은 79.2%, N2는 58.5%, N3는 24.3%이었다. 각 N분류에 따른 대응별 생존율 분석에서 N0와 N1, N2와 N3 사이의 5년 생존율에서는 통계학적 유의성을 보였으나($P<0.001$), N1과 N2 사이의 5년 생존율에서는 P 값이 0.051로 나타났다. 그리고 N3의 아분류인 N3a, N3b의 5년 생존율은 각각 25.4%와 22.5%로 통계학적 유의성이 없었다($P=0.187$). 더 많은 환자수의 생존율을 분석해야 할 것으로 생각된다.

제5판 이후의 TNM분류에서 전이 림프절 개수가 N분류의 결정 요인으로 적용되면서 절제된 림프절 개수가 늘어날수록 전이 림프절 개수의 빈도가 높아질 수 있는 병기 이동 현상(stage migration phenomenon)을 배제하기 위해서 최소한 15개 이상의 림프절이 절제되어야 한다.(15-17) 이번 연구 대상 환자들의 획득된 평균 림프절 개수는 28.48 ± 11.59 개였으며, 모두 D2 림프절 절제술을 시행하여 이 현상을 배제할 수 있었다. 그리고 이번 연구에서 종양의 크기, 조직학적 분화도, 위 절제 범위, 종양침범의 깊이, N 병기 등과 같은 5년 생존율에 영향을 미치는 여러 요인들을 분석하였으며, 이들 모두 각각 생존율에 영향을 미치는 인자였다. 특히 제5판과 제6판 TNM분류에 적용하던 N병기와 새롭게 개정된 제7판 N병기 모두 5년 생존율에 영향을 미치는 인자였다. 이렇게 생존율에 각각 영향을 줄 수 있는 단일 인자들을 multivariate Cox proportional hazards model를 적용하여 분석한 결과에서는 개정된 제7판 N병기가 종양의 깊이와 더불어 5년 생존율에 영향을 미치는 독립인자로 예측되었다. 이번에 새롭게 개정된 N병기가 과거의 N병기 분류 보다 나은 예후 인자임을 확인할 수 있었다.

결 론

근치적 위암수술을 시행 받은 환자들에게 있어서 2010년 새롭게 개정된 제7판 UICC/AJCC N병기가 종양침범의 깊

이와 더불어 제6판 UICC/AJCC N병기보다 더 나은 예후 인자임을 확인하였다.

REFERENCES

- 1) Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C; International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
- 2) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- 3) Hermanek P, Sobin LH; International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 4th ed. Berlin: Springer; 1987.
- 4) Sobin LH, Wittekind C; International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997.
- 5) Greene FL, Page AL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. editors; American Joint Committee on Cancer; American Cancer Society. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
- 6) 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;23:492-8.
- 7) Ikeguchi M, Murakami D, Kanaji S, Ohro S, Maeta Y, Yamaguchi K, et al. Lymph node metastasis of gastric cancer: comparison of Union International Contra Cancer and Japanese systems. ANZ J Surg 2004;74:852-4.
- 8) D'Ugo D, Pacelli F, Persiani R, Pende V, Ianni A, Papa V, et al. Impact of the latest TNM classification for gastric cancer: retrospective analysis on 94 D2 gastrectomies. World J Surg 2002;26:672-7.
- 9) Hayashi H, Ochiai T, Suzuki T, Shimada H, Hori S, Takeda A, et al. Superiority of a new UICC-TNM staging system for gastric carcinoma. Surgery 2000;127:129-35.
- 10) Huang B, Zheng X, Wang Z, Wang M, Dong Y, Zhao B, et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes: is UICC/TNM node classification perfectly suitable for early gastric cancer? Ann Surg Oncol 2009;16:61-7.
- 11) Gunji Y, Suzuki T, Hori S, Hayashi H, Matsubara H, Shimada H, et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in early gastric cancer. Dig Surg 2003;20:148-53.
- 12) Park DJ, Kong SH, Lee HJ, Kim WH, Yang HK, Lee KU, et al. Subclassification of pT2 gastric adenocarcinoma according to depth of invasion (pT2a vs pT2b) and lymph node status (pN). Surgery 2007;141:757-63.
- 13) Lu Y, Liu C, Zhang R, Li H, Lu P, Jin F, et al. Prognostic significance of subclassification of pT2 gastric cancer: a retrospective study of 847 patients. Surg Oncol 2008;17:317-22.
- 14) Choi BH, Kim JH, Kwak JH, Jang HJ, Han MS. The analysis

- of clinical characteristics of pT2a and pT2b gastric cancer. J Korean Surg 2009;77:257-61.
- 15) 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.
- 16) Roder JD, Bonenkamp JJ, Craven J, van de Velde CJ, Sasako M, Bottcher K, et al. Lymphadenectomy for gastric cancer in clinical trials: update. World J Surg 1995;19:546-53.
- 17) 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;78:825-7.