

위암에서 새로운 TNM 병기 체계에 따른 예후의 평가

영남대학교 의과대학 외과학교실

배정민 · 김세원 · 김상운 · 송선교

Evaluation of Prognostic Values according to the New TNM Classification in Gastric Cancer

Jung Min Bae, M.D., Se Won Kim, M.D., Sang Woon Kim, M.D., Sun Kyo Song, M.D.

Department of Surgery, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: In 2010, the new UICC/AJCC TNM classification for gastric cancer was declared. The new classification for gastric cancer has several changes from the 6th classification. We evaluated the prognostic values and differences according to the new UICC/AJCC TNM classification.

Methods: From 2000 to 2004, 1,196 patients who underwent curative resection with D1+ β or more lymph node dissection and with 15 or more lymph nodes retrieved were studied retrospectively. We analyzed clinical characteristics and survival outcomes retrospectively from medical records.

Results: According to UICC/AJCC 7th TNM classification, the 5-year survival rate (5YSR) of each group for depth of invasion and node metastasis were significantly different. The 5YSR of stage II in 6th classification was 82.4% and the 5YSR of stage IIa and IIb in 7th classification were 92.2% and 82.9%. The 5YSR of stage IIIa and IIIb in 6th classification were 56.3% and 33.0%. The 5YSR of stage IIIa, IIIb and IIIc in 7th classification were 72.7%, 48.4% and 26.1%. In our Cox regression multivariate analysis, N stage of the 6th UICC/AJCC TNM classification was the main independent prognostic factor.

Conclusion: N stage of the 6th UICC/AJCC TNM classification is a more reliable prognostic factor than N stage of the 7th UICC/AJCC TNM classification. Further study should be performed to confirm the appropriateness of N stage TNM classification for gastric cancer. (J Korean Surg Soc 2011;80:23-28)

Key Words: Gastric cancer, AJCC, Prognosis

중심 단어: 위암, AJCC, 예후

서 론

위암 환자들에서 병기 설정은 적절한 치료를 결정하고 향후 환자들의 예후를 예측하며 임상 의사와 의료 기관 사

이의 통합적인 연구를 가능하게 하는 중요한 분류 방법이다. 또한 이들 병기 체계는 진단 방법과 치료 방법의 발전에 따라 변화되어 왔고 병기 체계가 변화할 때마다 기존 병기 체계와 새로운 병기 체계 사이의 차이점에 대한 연구는 끊임없이 지속되어 왔으며 이런 연구들은 차후 개정될 새로운 병기 체계를 더욱 발전시키는 원동력이 되어 왔다.

2009년에 발표된 UICC/AJCC 7판(1)의 위암의 병기 체계는 기존 6판(2)에 비해 위벽 침윤도와 림프절 전이도를 분류하는 기준이 변화되었다. 따라서 그에 따른 병기 설정도 변화되었다. 대한위암학회에서는 2010년 4월 “위암 기재 사항을 위한 설명서”를 발간하여 UICC/AJCC 7판에서 변화된

책임저자: 김상운, 대구시 남구 대명동 317-1
☎ 705-030, 영남대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-620-3580, Fax: 053-624-1213
E-mail : swkim@med.yu.ac.kr

접수일 : 2010년 10월 18일, 게재승인일 : 2010년 12월 6일
본 논문의 요지는 2010년 대한위암학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

내용을 수록하였으며, 2010년 대한위암학회, 춘계 학술 대회에서는 UICC/AJCC 6판과 7판의 비교 연구와 위벽 침윤과 림프절 전이도 분류의 적절성에 대한 많은 논의가 있었다. 이에 저자들은 기존 UICC/AJCC 6판과 7판에 따른 병기 설정을 비교하여 그에 따른 예후의 변화 및 림프절 전이도 분류의 적절성을 평가하고자 하였다.

방 법

2000년 1월부터 2004년 12월 사이에 본원 외과에서 위암으로 진단받고 병기가 결정된 환자는 1,270명이었다. 이 중 74명은 수술전 원격 전이가 있거나, 복강내 원격 림프절 전이가 존재하였거나, 복막 전이, 간전이 등이 존재하여 연구에서 제외하였고, R0 위절제술과 D1+ β 이상의 림프절 광청술을 시행하였고, 수술후 병리 검사상 림프절 수가 15개 이상인 나머지 1,196명을 대상으로 연구를 시행하였다.

추적 방법은 의무 기록을 중심으로 하였고, 의무 기록상 60개월 미만의 환자는 유선상으로 생사 및 사망 원인 등을 조사하였다. 대상 환자들의 평균 추적 기간은 50.1개월(범위: 4~120)이었고 대상 환자들 중 9.4%인 120명의 환자가 추적후 60개월 이전에 추적 소실되어 중도 절단 자료(censored data)로 취급하였다.

대상 환자들의 의무 기록을 중심으로 후향적으로 임상 병리학적 특징을 분석하였고 UICC/AJCC 6판과 7판에 따른 위벽 침윤도, 림프절 전이도, TNM stage에 따른 5년 생존률을 비교하였다.

통계 분석은 SPSS 13.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 빈도 분석, 생존 분석을 시행하였다. 생존 분석은 Kaplan-Meier method를 이용하였고, 통계학적 유의성은 log-rank test를 이용하였다. 생존 분석에서 통계학적으로 유의한 변수들을 대상으로 Cox's proportional hazards 모델을 이용한 다변량 분석을 시행하였다. 모든 경우에서 P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

전체 환자는 1,196명으로 남자는 839명, 여자는 431명으로 남녀비는 1.94 : 1이었다. 연령은 22세부터 81세까지였으며, 중간 연령은 60세였다.

조기 위암이 652명이었으며, 진행 위암 중에서는 Borrmann III 형태가 가장 많았다. 조기 위암에서는 점막하암이 340명,

점막하암이 312명이었다. 진행 위암에서는 장막하암이 가장 많았다(Table 1).

위벽 침윤도에 따른 UICC/AJCC 6판과 7판의 5년 생존율은 각 군마다 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며, 5년 생존률 곡선은 Fig. 1, 2와 같다. UICC/AJCC 6판과 7판의 위벽 침윤도와 림프절 전이도에 따른 5년 생존률은 각군마다 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며, 생존률 곡선은

Table 1. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer patients

Patients characteristics	No of patients	%
Sex		
Male	790	66.1
Female	406	33.9
Cancer type		
Early gastric cancer	652	54.5
Borrmann type I	8	0.7
Borrmann type II	156	13.0
Borrmann type III	342	28.6
Borrmann type IV	24	2.0
Borrmann type V	14	1.2
Depth of invasion		
pT1a	340	28.4
pT1b	312	26.1
pT2	111	9.3
pT3	230	19.2
pT4a	180	15.1
pT4b	23	1.9
Number of node metastasis		
0	744	62.2
1~2	146	12.2
3~6	118	9.8
7~15	108	9.0
15<	80	6.7

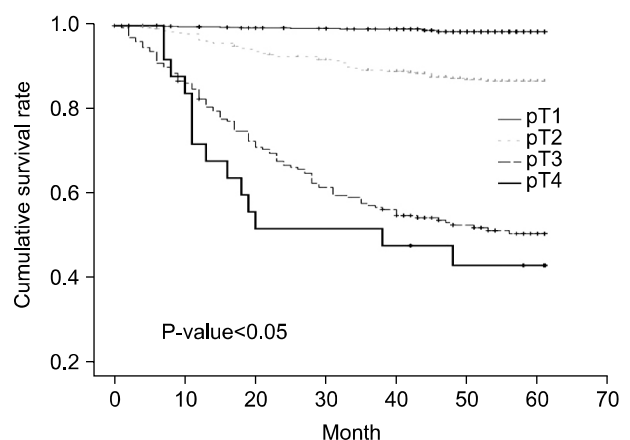


Fig. 1. Survival curves of patients according to T stage of UICC/AJCC 6th.

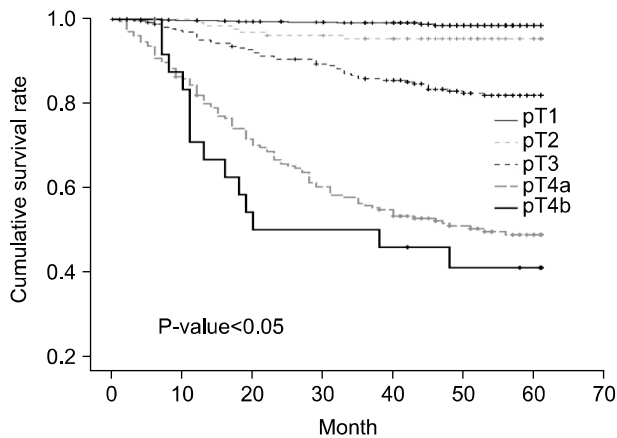


Fig. 2. Survival curves of patients according to T stage of UICC/AJCC 7th.

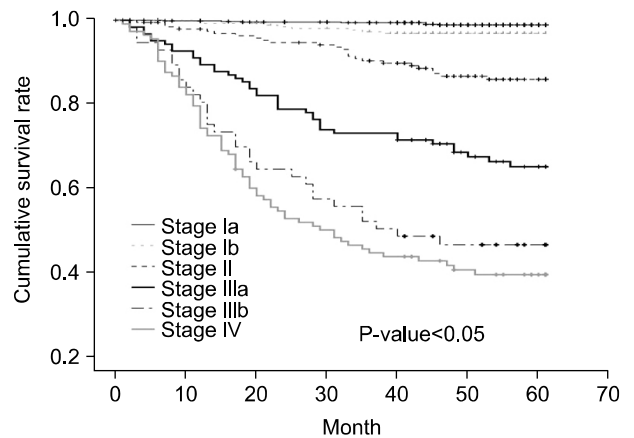


Fig. 5. Survival curves of patients according to TNM stage of UICC/AJCC 6th.

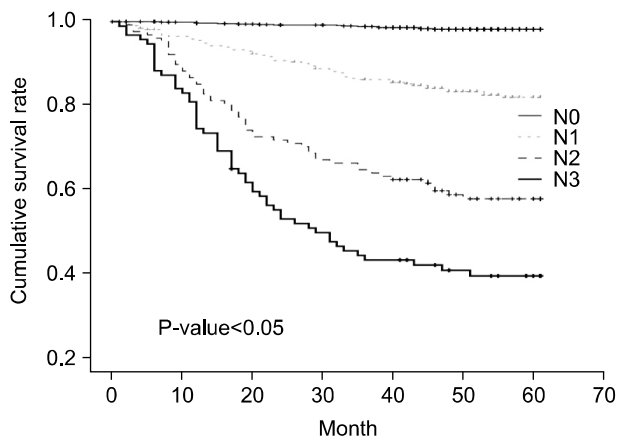


Fig. 3. Survival curves of patients according to N stage of UICC/AJCC 6th.

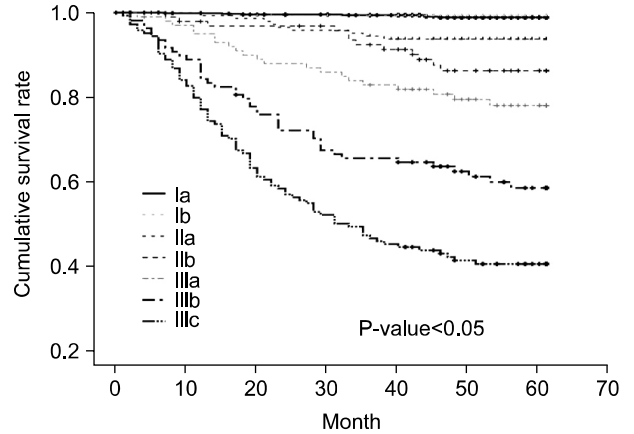


Fig. 6. Survival curves of patients according to TNM stage of UICC/AJCC 7th.

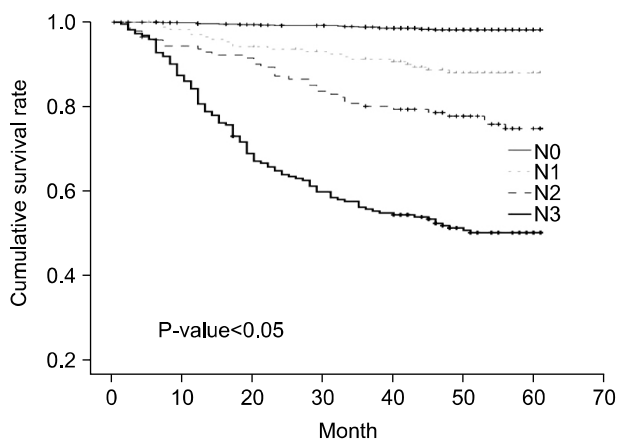


Fig. 4. Survival curves of patients according to N stage of UICC/AJCC 7th.

Fig. 3, 4와 같다.

UICC/AJCC 6판과 7판의 병기에 따른 5년 생존률에서 6판의 경우에는 각 병기마다 통계학적으로 유의한 생존률의 차이를 보였으나, 7판에서는 Ia와 Ib, IIa와 IIb, IIb와 IIIa 병기간에 생존률의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. 6판과 7판의 병기에 따른 생존률 곡선은 Fig. 5, 6과 같다.

UICC/AJCC 7판의 병기에 따른 5년 생존률은 Ia가 99.2%, Ib는 98.6%, IIa는 92.2%, IIb는 82.9%, IIIa는 72.7%, IIIb는 48.4%, IIIC는 26.1%이었다(Table 2). 각 환자들이 속한 UICC/AJCC 6판과 7판의 병기를 비교해보면 Ia군은 UICC/AJCC 6판과 7판이 동일한 집단이었고, UICC/AJCC 6판의 Ib는 7판에서 Ib와 IIa로 분리되었다. UICC/AJCC 6판의 II는 UICC/AJCC 7판에서 IIa, IIb, IIIa의 3가지 병기로 분리되었다(Table 2).

병기 분류에 관계없이 위벽 침윤도와 림프절 전이도에 따른 집단의 5년 생존율은 Table 3과 같다. pT3이면서 림프절 전이가 없는 경우는 78명으로 이 집단이 속하는 병기는 UICC/AJCC 6판에서는 Ib로 96.1%, 7판에서는 IIa로 92.2%이지만, 이들 환자의 5년 생존율은 88.1%이었다. pT4a이면서 림프절 전이가 없는 환자들의 5년 생존율은 88.9%이었으나, 이 집단이 속하는 병기는 UICC/AJCC 7판에서 IIb이므로 5년 생존율이 82.9%이었다. pT4a이면서 UICC/AJCC 7판의 N2에 속하는 환자들은 UICC/AJCC 7판에서 IIIb이므로 48.4%이지만, 이 집단만의 5년 생존율이 31.1%이었다.

Cox's proportional hazards 모델을 이용한 다변량 분석 결

Table 2. Comparison of 5 year survival rate of gastric cancer patients according to the AJCC stages

UICC/AJCC 6th edition	5 year survival rate	UICC/AJCC 7th edition	5 year survival rate
Ia	99.2	Ia	99.2
Ib	96.1	Ib	98.6
		IIa	92.2
II	82.4	IIb	82.9
		IIIa	72.7
IIIa	56.3	IIIb	48.4
IIIb	33.0	IIIc	26.1
IV	24.1		

Table 3. Distribution of patients according to the T and N stages: the number of patients and 5 year survival rate were specified

Depth of invasion		Metastatic node				
		0	1~2	3~6	7~15	15<
pT1	No.	580	52	17	3	0
5 year survival rate		99.2	97.8	90.0		
pT2	No.	65	24	12	8	2
5 year survival rate		98.1	92.3	81.8		
pT3	No.	78	45	53	38	16
5 year survival rate		88.1	82.1	75.3	69.1	37.5
pT4a	No.	21	21	34	49	55
5 year survival rate		88.9	71.4	31.1	40.0	26.9
pT4b	No.	0	4	2	11	6
5 year survival rate					20.0	

5 year survival rate was calculated if number of gastric cancer patient were more than 10.

과 UICC/AJCC 6판의 림프절 전이도 분류가 가장 중요한 예후 인자이었다(Table 4).

고찰

1977년에 AJCC 1판이 출판된 이래로 2010년에 7판이 출판되었다.(1) 국제적인 암 병기 분류 체계는 의사로 하여금 환자들을 계층화하여 더 나은 치료를 제공하고 국제적인 임상 시험 수행에 있어 공통의 언어와 같다고 하였고 가장 좋은 병기 체계를 만드는 과정은 끝이 없는 과정이라고 하였다.(1) 그러나, 위암 UICC/AJCC 7판의 병기 분류의 실제 적용에 있어 몇가지 논란이 제기되고 있다. 이에 저자들은 위암 환자에서 UICC/AJCC 6판과 7판의 병기 분류를 적용하여 차이점 및 예후의 변화를 평가해 보고자 하였다.

UICC/AJCC 6판과 7판에서 pT1은 변화가 없으나, 6판의 pT2는 변화가 있었다. pT2는 UICC/AJCC 6판에서는 고유 근육층과 장막하층을 포함하였으나, 7판에서는 pT2의 고유 근육층과 pT3의 장막하층으로 분리되었다. 5년 생존율에 있어서도 고유 근육층은 92.6%, 장막하층은 78.4%이며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 여러 저자들이 UICC/

Table 4. Multivariate analysis according to Cox proportional hazard model

		P-value	Exp (B)
Step 2	6 th N stage	0.000	
	N1	0.000	10.476
	N2	0.000	19.289
	N3	0.000	35.408

AJCC 6판의 pT2 위암에서 고유 근육층과 장막하층 위암에서 통계학적으로 유의한 예후의 차이가 존재함을 주장하였다.(3-5) 더 나아가 Ishigami 등(6)은 고유 근육층을 3부분으로 세분화하여 생존율의 차이를 보고하기도 하였다. UICC/AJCC 6판(2)에서는 고유 근육층과 장막하층을 pT2a, pT2b로 분류는 하였으나 병기 결정에는 포함하지 않았는데, 이번 UICC/AJCC 7판에서는 고유 근육층과 장막하층의 생존율의 차이를 고려하여 병기 설정에 적용한 것으로 생각되며 따라서 UICC/AJCC 7판에서 고유 근육층과 장막하층을 pT2와 pT3로 분리한 것은 6판보다는 적절한 것으로 생각된다.

UICC/AJCC 7판에서는 6판과 달리 림프절 전이도의 분류도 변화되었다. 6판에서는 N1이 전이된 림프절의 개수가 1개에서 6개, N2는 7개에서 15개, N3는 16개 이상으로 정의하였다. 그러나, UICC/AJCC 7판에서는 N1이 1개에서 2개, N2가 3개에서 6개, N3는 7개 이상인 경우이며, 병기 설정과는 관계가 없으나, N3a를 7개에서 15개, N3b는 16개 이상인 경우로 정의하였다. UICC/AJCC 7판의 림프절 전이도 분류는 저자들의 연구에서 각 군마다 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보였고, Deng 등(7)과 Ha 등(8)도 통계학적으로 유의하다고 하였다. 그러나, 림프절 전이도의 분류에 있어 전이 림프절 개수의 기준에 대해서는 많은 주장이 있어 왔다.(9-13) 또한 UICC/AJCC 7판(1)에서도 림프절 전이도를 분류하는 전이 림프절 개수에 대한 명확한 근거는 제시하지 않고 있다. Deng 등(7)은 UICC/AJCC 7판의 림프절 전이도 분류가 6판보다 예후를 반영하는데 더 우월하다고 주장하였다. 그 근거로 Cox proportional hazard model을 이용한 다변량 분석 결과를 제시하였다. 그러나, 다변량 분석의 경우 다변량 분석을 할 때 포함되는 변수에 따라 그 결과가 달라질 수 있는데, Deng 등(7)의 연구에 따르면 다변량 분석을 시행할 때 위절제술 종류가 포함되었는데, 위절제술의 종류는 예후에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있어 통계 방법이 부적절한 것으로 생각된다. 저자들의 Cox proportional hazard model을 이용한 다변량 분석에 의하면 UICC/AJCC 6판의 림프절 전이도가 7판에 비해 예후에 더 많은 영향을 주는 것으로 나타났다(Table 4). 따라서 UICC/AJCC 6판과 7판의 림프절 전이도에서 예후를 반영하는데 어느 방법이 더 적절한지는 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

UICC/AJCC 6판의 병기에 따른 5년 생존율은 각 병기마다 통계학적으로 유의한 생존율의 차이를 보였으나, 저자들의 연구 결과에 의하면 UICC/AJCC 7판에서는 전체적인

병기간의 5년 생존율은 통계학적으로 유의하였으나, 병기간의 대응에 따른 생존율의 차이는 유의하지 않았는데, Ia와 Ib, IIa와 IIb, IIb와 IIIa 사이의 인접 병기간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Ha 등(8)도 Ia와 Ib, Ib와 IIa, IIa와 IIb, IIb와 IIIa 사이에 통계학적으로 유의한 생존율의 차이가 없다고 하였다. 이런 인접 병기간의 생존율의 통계학적인 문제는 대규모 연구가 필요할 것으로 생각되며 UICC/AJCC 7판의 문제점으로 생각된다.

UICC/AJCC 6판의 IV는 UICC/AJCC 7판에서 원격 전이가 존재하는 경우에만 IV로 분류하였다. UICC/AJCC 6판의 IV 구성에 대해 여러 저자들이 문제점을 제기했다.(14-17) 본 연구에서 제외된 74명의 환자의 경우 UICC/AJCC 6판과 7판에서 IV로 분류되며 이들 환자들의 5년 생존율은 11.3%이었다. 이들 환자들을 고려하면 UICC/AJCC 6판의 IV의 5년 생존율은 20.4%가 되어 본 연구 결과인 24.1%보다 생존율이 불량해지게 된다. 그러나, UICC/AJCC 7판에서는 이들 환자들을 분리하였고, UICC/AJCC 7판의 IIIC와 IV 간의 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하였다. 따라서 UICC/AJCC 7판의 IV 분류는 UICC/AJCC 6판의 IV 보다 개선된 것으로 생각된다.

각 병기를 구성하는 위벽 침윤도와 림프절 전이도의 교차표를 살펴보면 실제 동일한 위벽 침윤도와 림프절 전이도로 구성된 환자들의 5년 생존율과 그 환자들 분류되어 있는 병기의 생존율과 비교할 수 있다(Table 3). pT3이면서 림프절 전이가 없는 경우는 이 집단이 속하는 병기는 7판에서는 IIa로 92.2%이지만, 이들 환자의 5년 생존율은 88.1%이었고, pT4a이면서 UICC/AJCC 7판의 N2에 속하는 환자들은 UICC/AJCC 7판에서 IIIB이므로 48.4%이지만, 이 집단만의 5년 생존율이 31.1%이었다. 따라서 이런 환자군에서는 UICC/AJCC 병기에 의한 생존율보다 더 불량한 예후를 가질 수 있음을 주의해야 할 것으로 생각된다.

또한, Table 3에서 보면 pT3와 pT4a에서 N3a와 N3b의 경우 같은 병기에 속하지만, 실제 5년 생존율은 많은 차이가 있음을 알 수 있다. 따라서 UICC/AJCC 7판에서 7개 이상의 전이 림프절을 가질 때 일률적으로 N3로 분류한 것이 부적절할 수도 있으므로 림프절 전이도 분류하기 위한 적절한 전이 림프절 개수의 기준에 대해 향후 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

결론

UICC/AJCC 7판은 6판에 비해 고유 근육층과 장막하층을 분리하고 IV의 분류 등에서 위암 환자의 예후를 자세하게 세분화한 것은 적절하다고 생각된다. UICC/AJCC 6판과 7판의 림프절 전이도 분류에서 예후를 반영하는데 어느 분류 방법이 더 적절한지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 림프절 전이도 분류하기 위한 적절한 전이 림프절 개수의 기준에 대해 향후 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- 2) Greene FL, American Joint Committee on Cancer., American Cancer Society. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
- 3) 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.
- 4) Choi BH, Kim JH, Kwak JH, Jang HJ, Han MS. The analysis of clinical characteristics of pT2a and pT2b gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2009;77:257-61.
- 5) 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.
- 6) Ishigami S, Natsugoe S, Miyazono F, Hata Y, Uenosono Y, Sumikura S, et al. Clinical merit of subdividing gastric cancer according to invasion of the muscularis propria. *Hepatogastroenterology* 2004;51:869-71.
- 7) Deng J, Liang H, Sun D, Wang D, Pan Y. Suitability of 7th UICC N stage for predicting the overall survival of gastric cancer patients after curative resection in China. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1259-66.
- 8) Ha TK, Kim HJ, Kwon SJ. Does the New UICC/AJCC TNM Staging System (7th Edition) Improve Assessing Prognosis in Gastric Cancer Compared to the Old System (6th Edition)? *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2009;9:159-66.
- 9) 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.
- 10) Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C, et al. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol* 2006;94:275-80; discussion 4.
- 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) Zhang X, Watson DI, Jamieson GG. Lymph node metastases of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:2268-70.
- 13) Deng JY, Liang H, Sun D, Zhan HJ, Wang XN. The most appropriate category of metastatic lymph nodes to evaluate overall survival of gastric cancer following curative resection. *J Surg Oncol* 2008;98:343-8.
- 14) Seo YJ, Bae JM, Kim SW, Kim SW, Song SK. Different clinical outcomes of stage IV gastric cancer according to the curability of surgery. *J Korean Surg Soc* 2009;77:170-6.
- 15) Ha TK, Kwon SJ. Subclassification of stage IV gastric cancer according to the presence of distant metastasis (IVa and IVb). *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2006;6:173-80.
- 16) An JY, Ha TK, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Proposal to subclassify stage IV gastric cancer into IVA, IVB, and IVM. *Arch Surg* 2009;144:38-45; discussion 45.
- 17) Li C, Yan M, Chen J, Xiang M, Zhu ZG, Lin YZ. Prognostic influence of sub-stages according to pTNM categories in patients with stage IV gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009;99:324-8.