

## 위암에서 새로운 제8판 AJCC 병기 분류의 임상적, 조직 병리학적 시사점

고신대학교 의과대학 내과학교실

김 성 은

### Clinicopathologic Implication of New AJCC 8<sup>th</sup> Staging Classification in the Stomach Cancer

Sung Eun Kim

*Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea*

Stomach cancer is the fifth most common malignancy in the world. The incidence of stomach cancer is declining worldwide, however, gastric cancer still remains the third most common cause of cancer death. The tumor, node, and metastasis (TNM) staging system has been frequently used as a method for cancer staging system and the most important reference in cancer treatment. In 2016, the classification of gastric cancer TNM staging was revised in the 8<sup>th</sup> American Joint Committee on Cancer (AJCC) edition. There are several modifications in stomach cancer staging in this edition compared to the 7<sup>th</sup> edition. First, the anatomical boundary between esophagus and stomach has been revised, therefore the definition of stomach cancer and esophageal cancer has refined. Second, N3 is separated into N3a and N3b in pathological classification. Patients with N3a and N3b revealed distinct prognosis in stomach cancer, and these results brought changes in pathological staging. Several large retrospective studies were conducted to compare staging between the 7<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> AJCC editions including prognostic value, stage grouping homogeneity, discriminatory ability, and monotonicity of gradients globally. The main objective of this review is to evaluate the clinical and pathological implications of AJCC 8<sup>th</sup> staging classification in the stomach cancer.

**Key Words:** Stomach neoplasms, Neoplasm staging, prognosis

## 서 론

2018년 GLOBOCAN의 보고에 따르면, 위암은 전세계에서 5번째로 많은 암이며, 암사망률에 있어서도 3위를 차지하고 있다.<sup>1</sup> 몽골, 일본 등의 동아시아 지역은 전통적으로 위암의 발생률이 높은 것으로 알려져 있는데, 그 중에서도 우리나라의 위암 발생률은 남녀 모두 전세계에서 가장 높은 것으로 확인되었다. 우리나라에서는 남성에서 위암의 발생이 인구 100,000명당 61명, 사망이 100,000명당 24명으로 발생률 1위, 사망률 3위를 보였으며, 여성에서 위암의 발생은 인구

100,000명당 25명, 사망은 약 8명으로 발생률 4위, 사망률 3위를 기록하였다.<sup>2</sup>

위암은 병기에 따라 치료 방법이나 예후가 매우 다르다. 따라서, 병변의 깊이, 림프절의 전이 범위, 원격 전이 여부 등은 가장 중요한 예후인자라 할 수 있는데, 이를 체계적으로 분류한 TNM 병기분류는 암의 예후를 결정하고, 질병의 정도를 평가하여 치료 방향을 정하는데 있어 필수적이다. 예를 들어, stage I 위암의 경우에는 내시경적 절제술이나 수술만으로도 치료가 가능하지만, 위암 stage II 또는 III만 되더라도 치료를 위해 다학제적인 접근이 필요한 경우가 있다. 그리고, stage IV 위암은 지금도 완치가 거의 불가능하고 치료 역시 고식적으로 이루어지고 있다.

1980년대 중반부터 미국의 American Joint Committee on Cancer (AJCC)와 유럽의 International Union Against Cancer/Union Internationale Contre le Cancer (UICC)는 공동의 노력을 통해 주기적으로 고형암의 병기 설정을 제안하고 암의 병기

Received: Jun. 4, 2019, Accepted: Jun. 12, 2019  
Corresponding author: **Sung Eun Kim**, MD, PhD  
Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea  
Tel: +82-51-990-5205, Fax: +82-51-990-5055  
E-mail: solefiled@hanmail.net

분류를 제시하고 있다. AJCC/UICC 고형암 병기 분류는 1988년에 발표된 제4판부터 적용되었으며, 2009년 제7판이 발표되었고,<sup>3</sup> 7년이 지난 2016년 제8판 AJCC가 발표되어, 현재 임상에서는 AJCC 제8판을 적용하고 있다. 이에 본고에서는 위암의 병기 설정에 있어 제8판 AJCC의 내용을 요약하고, 제7판에 비해 개정된 점은 무엇인지, 그리고 이것이 임상적으로는 어떠한 의미가 있는지에 대해 정리해 보고자 한다.

## 본 론

### 1. AJCC 제8판의 병기

AJCC 제8판에서는 병기를 크게 세가지, 임상적 병기(clinical stage, cTNM), 병리학적 병기(pathological stage, pTNM), 그리고 선행치료후 병기(postneoadjuvant therapy stage, ypTNM)로 제시하였다.<sup>4</sup>

실제 병원에서 위암 환자를 진료할 때에는 여러 가지 검사들을 통해 임상적인 병기 설정이 먼저 이루어지고, 임상적인 병기가 정해지면 이에 따른 치료 방침이 결정된다. 기존의 제7판 AJCC에서는 임상적 병기가 제공되지 않았지만, 제8판 AJCC에서는 임상적 병기를 제공하여 치료 방향을 결정하는데 있어 도움을 주고자 하였다. 임상적 병기는 병리학적 병기나 선행치료후 병기와는 다르다. 그래서, 임상적 병기로 예후를 예측하였다는 한계를 극복하기 위해 미국 암 데이터베이스(National cancer data base, NCDB)와 시즈오카 암 센터 데이터셋(Shizuoka Cancer Center dataset)에 있는 4,091명의 위암 환자 정보를 근거로 이용하였다. 주목할 만한 것은, cT4bNXM0의 환자들의 경우 실제로는 예후가 매우 나쁜 경우가 많기 때문에, 임상 환경을 반영하여 임상적 병기는 stage IV로 정하였다(병리학적 병기를 적용하면 pT4bNXM0는 stage IIIA, IIIB, 또는 IIIC에 해당한다.).

병리학적 병기는 국제 위암 협회(International Gastric Cancer Association, IGCA) 데이터베이스에 있는 수술을 받은 위암 환자들 중 적어도 5년 이상의 경과 관찰이 가능했던 환자들의 정보를 이용하였고, 약 25,000명 이상의 환자들을 분석하였다.<sup>5</sup> 여기에는 동양과 서양의 위암 환자들이 모두 포함되어 있다.

또한, 최근 위암의 선행치료(preoperative [neoadjuvant] therapy)에 대한 인식이 증가하고 있고, 국소 진행성 위암에서는 선행치료의 이득이 보고되기도 하였다.<sup>6</sup> 비록 수는 적지만 약 700명의 선행치료를 받은 위암 환자들의 정보를 분석하였으며, 이를 통해 선행치료를 받은 위암 환자들의 병기를 따로 설정하고 예후에 대한 정보를 제공하여 임상에서 치료

방침을 결정하는데 있어 유용한 정보가 될 수 있도록 하였다.

### 2. AJCC 제8판에서 개정된 점

#### 1) 위암의 해부학적 범위 확대

이번 AJCC 제8판에서는 식도위 접합부 암(esophagogastric junction cancer)과 분문부 위암(gastric cardia cancer)의 위치에 대한 정의를 수정하였다(Fig. 1).

기존의 제7판 AJCC에서는 식도위 접합부에서 하방 5 cm 이내의 위에서 발생하고 식도위 접합부를 침범하는 암은 식도암으로 간주하여 병기 분류를 하였다. 하지만, 제8판 AJCC에서는 식도위 접합부의 하방 2 cm 이내의 위에서 발생하고 식도위 접합부를 침범한 암인 경우에만 식도암의 병기 분류를 이용하고, 식도위 접합부에서 하방 2 cm를 초과한 범위의 위에서 발생한 암에서는 식도위 접합부를 침범했다고 하더라도 위암의 범위에 포함시켜 병기 분류를 할 것으로 제안하였다. 분문부 암의 경우에는, 분문부에서 발생한 암 중에서 식도위 접합부를 침범하지 않았다면 위암의 병기 분류를 따를 것을 제안하였다. 즉, 위에서 발생한 암은 식도위 접합부를 침범하지 않았다면 모두 위암의 범위에 포함된다는 의미이다. 따라서, 식도위 접합부의 정확한 위치를 설정하고, 암이 식도위 접합부 부위를 침범하였는지 여부를 확인하는 것은 위암의 진단 및 치료의 접근에 있어 매우 중요하다고 하겠다.

#### 2) 위암 병기의 변화

제7판 AJCC에서도 위암 N 병기의 분류는 보다 세분화하였다. 즉, 전이 림프절의 개수에 따라, 전이 림프절이 없을 때는 N0, 전이 림프절 개수가 1-2개일 때는 N1, 3-6개일 때는 N2, 7개 이상일 때는 N3로 구분하였고, 이를 다시 세분화하여 전이 림프절 개수가 7-15개일 때는 N3a, 16개 이상인 경우에는 N3b로 정의하였다. 하지만, N3a와 N3b는 전체 병리학적 병기를 설정할 때에는 반영되지 않았고, N3로 묶어서 병기를 설정하였다.

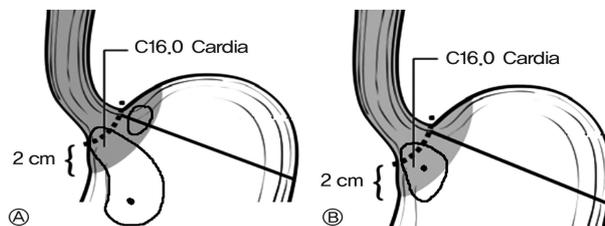


Fig. 1. Anatomic subsites of the stomach. (A) Stomach cancer, (B) Esophageal cancer.

하지만, 제8판 AJCC에서는 N3를 세분화한 N3a, N3b를 적용하여 병리학적 병기를 정하도록 하였다. 이는 병리학적 병기의 변화를 가지고 왔는데, 예를 들면 T2N3M0의 경우 제7판 AJCC를 기준으로 하면 stage IIIA이지만, 제8판 AJCC를 적용시키면 T2N3aM0과 T2N3bM0가 되고, 각각 stage IIIA와 stage IIIB로 나누어진다(Fig 2). 위암 병기에 따른 전체 생존(overall survival) 곡선을 확인한 결과에서는 특별히 stage III 위암에서 제8판 AJCC를 적용하였을 때 제7판과 비교하여 곡선들의 간격이 넓어지는 경향이 나타났다.

### 3. AJCC 제8판 정리

#### 1) T 병기의 분류

T 병기는 정의에 있어 기존의 제7판 AJCC와 큰 차이는

없다. T1은 T1a(고유판 또는 점막근관 침윤)와 T1b(점막하층 침윤)으로 나누었고, T2는 고유근층까지 침범한 경우, T3는 인접 장거나 장막층의 침범이 없이 장막하층 까지만 침범한 경우로 하였다. 그리고, T4는 T4a와 T4b로 나누어서 T4a는 장막층을 관통한 경우, T4b는 인접 장거나 구조물을 침범한 경우로 하였다.

#### 2) N 병기의 분류

N 병기는 앞서 언급한 바와 같이 전이 림프절 개수에 따라 N0, N1, N2, 그리고 N3a와 N3b로 나누었다. 적절한 N 병기 설정을 위해서는 수술을 할 때 30개 이상의 림프절을 박리하여 확인하는 것이 바람직하며, 적어도 16개 이상의 위 주위 림프절(regional lymph nodes) 박리 및 평가는 시행되어야 한다고 권고하였다. 위 주위 림프절의 정의는 다음과 같다.

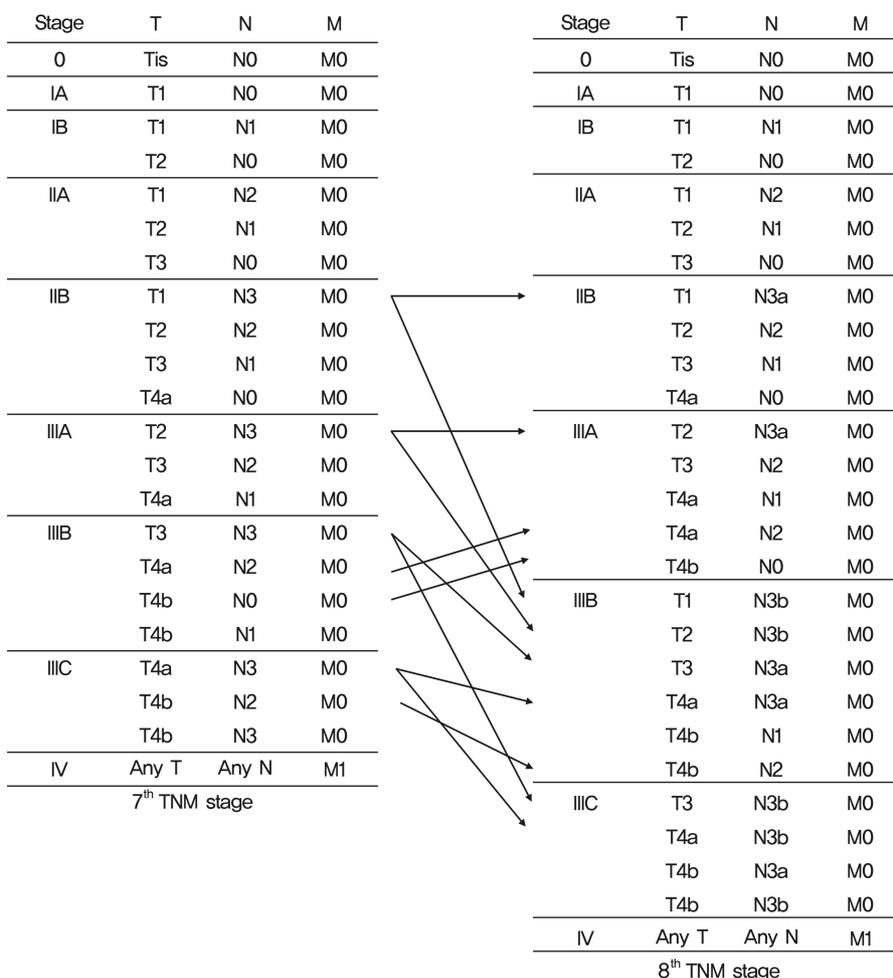


Fig. 2. The change of stage in the 7<sup>th</sup> edition and the 8<sup>th</sup> edition of the AJCC staging system for stomach cancer.

- Perigastric along the greater curvature (including greater curvature, greater omental)
- Perigastric along the lesser curvature (including lesser curvature, lesser omental)
- Right and left paracardial (cardioesophageal)
- Suprapyloric (including gastroduodenal)
- Infrapyloric (including gastroepiploic)
- Left gastric artery
- Celiac artery
- Common hepatic artery
- Hepatoduodenal (along the proper hepatic artery, including portal)
- Splenic artery
- Splenic hilum

### 3) M 병기의 분류

M 병기 역시 정의에 있어 기존의 제7판 AJCC와 큰 차이는 없었으며, 원격 전이 여부에 따라 원격 전이가 없는 경우에는 M0, 원격 전이가 있는 경우에는 M1으로 정의하였다. 진단적 복강경 검사는 영상에서 보이지 않는 위암의 미세전이를 확인하는데 유용한 것으로 알려져 있다. 따라서, 영상학적 검사에서는 확인되지 않았다고 할지라도 복강경 검사에서 림프절 전이가 의심되는 경우 또는 위암의 침윤이 cT3 이상인 경우에는 복막 세척을 통해 복막 세포진 검사(peritoneal fluid cytology)를 시행하여 전이 여부를 확인하는 것이 필요하며, 복막 세포 검사에서 양성이면 M1으로 하였다.

그리고, 위 주위 림프절이 아닌 다른 림프절에 전이가 있는 경우에도 전이로 간주하는데, 이에 해당하는 림프절에는 retropancreatic, pancreaticoduodenal, peripancreatic, superior mesenteric, middle colic, para-aortic, 또는 retroperitoneal 림프절 등이 있다.

### 4. AJCC 제8판의 임상적 의미

국내에서도 2017년 1월부터는 제8판 AJCC를 적용하여 위암의 병기를 설정하고 있다. 매년 AJCC에서 고형암 병기 개정안이 발표될 때마다 의사들은 개정된 내용이 얼마나 실제 환자들을 반영하고 있는지, 그리고 이것을 이용하여 질병의 예후를 예측하고 치료 방향 등을 설정하는 것이 가능한지 등에 대해 분석하여 확인한 바 있다. 이번에도 위암과 관련하여 AJCC 제7판과 제8판을 비교한 몇몇 연구들이 보고되었는데, 이러한 연구는 특히 우리나라, 중국 등 위암의 유병률이 높은 국가들을 중심으로 시행되었다.<sup>7,8</sup>

국내에서 시행된 연구를 살펴보면, Kim 등<sup>7</sup>은 1989년 1월

부터 2013년 1월까지 위암으로 진단받은 5,507명의 환자들을 대상으로 각각 제7판 AJCC와 제8판 AJCC를 적용하여 병기를 분류한 후 환자들의 예후를 분석하였다. 환자들의 중위 연령(median age)는 59세(범위, 18-92세)였고, 남성의 비율이 66.9%였다. 환자들의 55.6%에서 전체 생존을 분석하였고, 중앙 생존 기간(median overall survival)은 74.6개월이었다.

결과를 살펴보면, 5,507명 환자들 중 5,157명(93.6%)은 병기가 동일하였다. 하지만, 6.4%에서는 AJCC 제8판을 적용하였을 때 제7판에 비해 병기가 달라졌는데, 192명(3.5%)에서는 병기가 올라갔으나, 158명(2.9%)에서는 병기가 낮아졌다. 5년 전체 생존율을 확인한 결과에서는 stage IA, stage IB, stage IIA, stage IIB, stage IV까지는 AJCC 제7판과 제8판의 병기에 따른 전체 생존율은 동일하거나 거의 차이가 없었다. 하지만, stage III에서는 이와 다른 결과를 보여주었는데, stage IIIA는 52.7% (제7판) vs. 58.4% (제8판), stage IIIB는 37.6% (제7판) vs. 40.8% (제8판), stage IIIC에서는 33.2% (제7판) vs. 20.2% (제8판)로 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다( $p < 0.001$ ). 이것은 stage IIIB와 stage IIIC 환자들에게 있어 더욱 유용할 것으로 생각되었는데, 이번 연구에서도 AJCC 제7판을 적용하면 stage IIIB와 IIIC의 5년 전체 생존율은 37.6%와 33.2%로 두 군 사이에 의미있는 차이는 없었다( $p = 0.381$ ). 하지만, AJCC 제8판을 적용하면 T3N3aN0는 stage IIIB, T3N3bN0는 stage IIIC로 분류되면서, stage IIIB와 IIIC의 5년 전체 생존율은 40.8와 20.2%로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다( $p < 0.001$ ). 따라서, 제8판 AJCC는 특히 stage III 위암 환자들에서 생존율을 보다 잘 구분할 수 있어 위암 환자들에게 도움이 될 수 있을 것으로 생각되었다.

중국에서도 1,663명의 위암 환자들을 대상으로 위암의 병기 설정에 있어 각각 제7판과 제8판 AJCC를 적용한 후 비교 분석한 연구가 보고되었다.<sup>8</sup> AJCC 제8판을 적용하였을 때에는 같은 병기 그룹 내의 환자들 사이에서 5년 생존율의 차이는 없었으나, AJCC 제7판을 적용하였을 때에는 병기가 IIB ( $p < 0.001$ ), IIIB ( $p = 0.004$ ), IIIC ( $p < 0.001$ )인 경우 같은 병기에 속한 환자들이라고 할지라도 5년 생존율에서 통계학적으로 차이가 있는 것으로 나타났다. 이 외에도 병기 그룹간의 균질성(stage grouping homogeneity)이나 병기 그룹간의 생존율의 차이(discriminatory ability), 병기 그룹간의 순위 유지(monotonicity of gradients) 등에 대해서도 분석하였는데, AJCC 제8판이 제7판에 비해 우월한 것으로 나타나서, 저자들은 AJCC 제8판이 위암의 예후 평가에 있어 AJCC

제7판에 비해 효율적이라고 하였다.

## 결론

제8판 AJCC는 기존의 제7판 AJCC에 비해 여러 가지로 개선된 점이 많다고 하겠다. Siewert III형 위암이나 분문부 암이 기존에는 식도암으로 분류될 가능성이 높았다면 현재는 위암으로 분류되어 임상적 입장에서는 치료를 할 수 있는 선택의 폭이 넓어졌다. 그리고, 제7판에서는 N3로만 적용하던 것을 제8판에서는 N3a, N3b로 나누어 병기 설정에 반영함으로써 위암의 병기에 있어 stage IIIA, stage IIIB, stage IIIC가 실제 환자들의 임상 경과 및 예후를 더 잘 구분하게 하였다. 지금까지는 AJCC 제8판에 대한 긍정적인 연구 결과들이 상대적으로 많이 보고되고 있다. 하지만, 위암의 병기 설정이 위암의 치료 방향을 결정하고 예후를 예측하는데 있어 보다 현실적인 도움을 제공할 수 있도록 위암 환자들을 대상으로 한 지속적인 연구가 시행되어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Shim BY. Cancer screening guidelines in Korea. *Korean J Med* 2016;90:224-230.
3. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-1474.
4. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York (NY): Springer, 2016.
5. Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer* 2017;20:217-225.
6. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol* 2015;21:7343-7348.
7. Kim SG, Seo HS, Lee HH, Song KY, Park CH. Comparison of the differences in survival rates between the 7th and 8th editions of the AJCC TNM staging system for gastric adenocarcinoma: a single-Institution study of 5,507 patients in Korea. *J Gastric Cancer* 2017;17:212-219.
8. Ji X, Bu ZD, Yan Y, et al. The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system for gastric cancer is superior to the 7th edition: results from a Chinese mono-institutional study of 1663 patients. *Gastric Cancer* 2018;21:643-652.