

대장암의 AJCC 병기분류법의 재평가

울산대학교 의과대학 외과학교실 및 서울아산병원 대장항문클리닉

유창식 · 김희철 · 유장학 · 김정량 · 조영규 · 남궁환 · 김진천

Reappraisal of AJCC Staging System in Colorectal Cancer

Chang Sik Yu, M.D., Hee Cheol Kim, M.D., Jang Hak Ryu, R.N., Jung Rang Kim, R.N., Young Kyu Cho, M.D., Whan Namgung, M.D., Jin Cheon Kim, M.D.

Colorectal Clinic, Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: The TNM classification for carcinoma of the colon and the rectum provides more detail than other staging systems. This study was performed to evaluate the effectiveness of AJCC staging system (5th ed., 1997) for the colorectal cancer in predicting prognosis.

Methods: We analyzed a data base of 1,233 colorectal cancer patients (M : F=673 : 560) who underwent surgery in Asan Medical Center during July 1989~December 1996. Survival analysis was performed between the stages and the subgroups in same stage by using Kaplan-Meier method and log rank test. Borderline subgroup comparison between the stages was performed, also. Significance was assigned to a P value of <0.05.

Results: Mean age of the patients was 57 (19~90) years old. Median follow-up period was 42 (6~129) months. The number of patients in each stage were 0: 15, I: 152, II: 390, III: 465, IV: 199. The 5 year overall & disease free survival rates of each stage were 100%, 100% (in stage 0), 96.4%, 93.6% (in stage I), 82.7%, 82.2% (in stage II), 59.9%, 55.3% (in stage III), and 7.3%, 24.9% (in stage IV), respectively (P=0.000). Subgroup analysis in stage I (T1N0 vs. T2N0) and II (T3N0 vs. T4N0) revealed no differences. However, in stage III, N1 (n=246) group showed better survival than N2 (n=219) group (70.3%, 65.5% vs. 49.2%, 44.6%: P=0.000). Borderline survival analysis between stage I and II (T2N0 vs. T3N0) was significantly different (96.6%, 95.7% vs 82.7%, 82.3%: P=0.006). However, between stage II and III (T4N0 vs. T1N1), appropriate analysis was impossible due to small number of cases.

Conclusions: AJCC staging system for colorectal cancer was reliable and effective in predicting prognosis. However,

substages are needed in stage III. J Korean Soc Coloproctol 2002;18:262-267

Key Words: Colorectal carcinoma, Staging, Survival

대장암, 병기분류, 생존율

서 론

대장암을 비롯한 모든 악성종양의 병기는 환자의 치료방법을 결정하고 예후를 미리 가늠할 수 있으며 결과를 평가하고 여러 가지 임상 연구에 중요한 역할을 한다.

1977년 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 에서 원발종양의 진행 정도, 림프절 전이 정도, 원격전이 유무를 사용하여 병기분류법을 소책자로 제시하였으며 1997년 현재 사용 중인 5판을 발표하였다.

본 연구는 대장암 환자에서 사용되는 AJCC 병기분류법의 임상적 유용성과 문제점을 재평가해 보고자 하였다.

방 법

1989년 7월부터 1996년 12월까지 본원에서 대장암으로 수술 받은 1,233명의 환자를 대상으로 추적기간의 중앙값 42 (6~129)개월 동안 외래 관찰결과를 토대로

Table 1. AJCC staging system (5th ed, 1997)

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stage III	Any T	N1	M0
	Any T	N2	M0
Stage IV	Any T	Any	M1

책임저자: 유창식, 서울시 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 외과(우편번호: 138-736)
Tel: 02-3010-3494, Fax: 02-474-9027
E-mail: csyu@amc.seoul.kr

본 논문의 요지는 2002년 4월 International Society of University Colon and Rectal Surgeon 학회에서 발표되었음.

후향적으로 환자들의 생존과 재발유무를 조사하였다. 병기분류는 1997년 AJCC 병기분류 소책자 제5판에 따라 시행하였으며(Table 1) 각 병기 간, 경계부위 세 분

류 간, 동일 병기 내 세 분류 간의 생존곡선을 Kaplan-Meier법에 의해 작성하고 log rank test로 검증하였다. 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

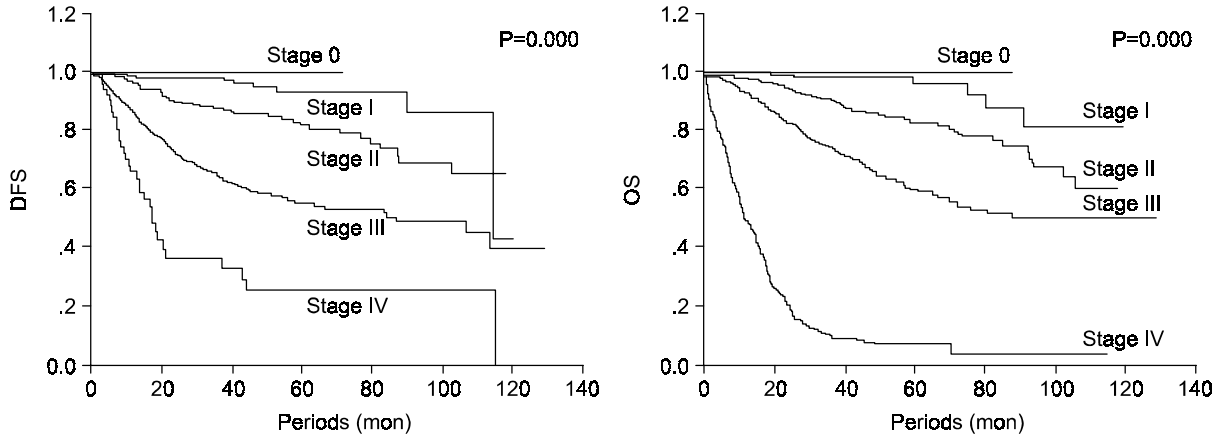


Fig. 1. Disease free and overall survival curves according to stage. mon = month; DFS = disease free survival, OS = overall survival.

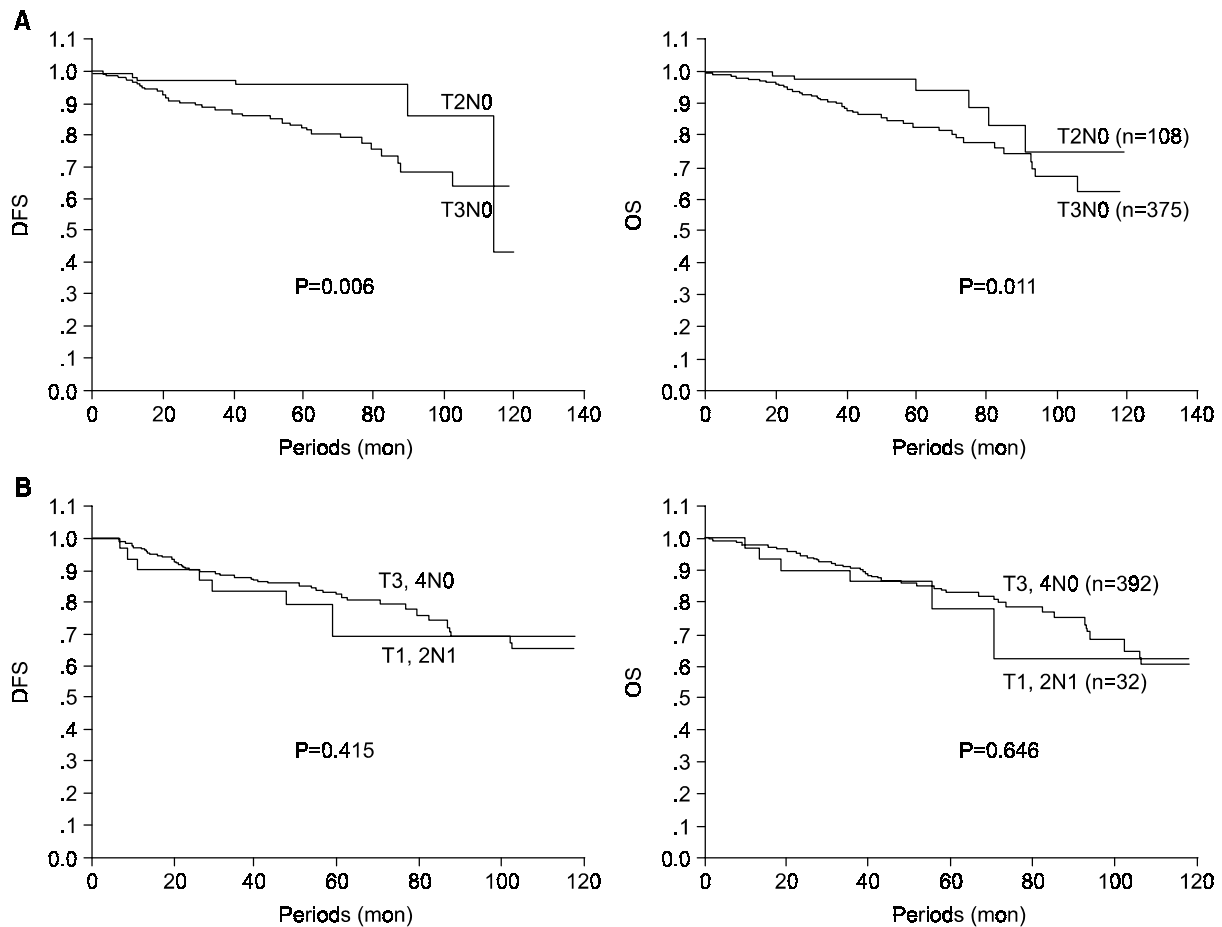


Fig. 2. Borderline survival analysis. A) between stage I and II, B) between stage II and III. mon = month; DFS = disease free survival, OS = overall survival.

결 과

대상환자 1,233예의 남녀비는 673 : 560 (1.2 : 1)이
있으며 평균연령은 57 (19~90)세였다. 병기별로는 0
기 15예, I기 162예, II기 392예, III기 465예, IV기 199예
로 진행암이 많았다.

1) 병기간 생존율 분석

각 병기별 5년 생존율과 무병생존율은 0기 100%,
100%, I기 96.4%, 93.6%, II기 82.7%, 82.2%, III기
59.9%, 55.3%였으며 IV기의 경우 전체 5년 생존율은
7.3%였으며 전이부위 절제를 포함한 상대적 근치수술
군의 경우 24.9%의 무병생존율을 보여 각 군 간 생존
율의 유의한 차이를 나타내었다(P=0.000)(Fig. 1).

I기와 II기의 경계부위인 T2N0군과 T3N0군의 생존분
석에서 5년 생존율과 무병생존율은 각각 96.6%, 95.7%와

82.7%, 82.3%로 유의한 차이를 보였다(P=0.011,
0.006)(Fig. 2A).

II기와 III기의 경계부위는 T4N0군과 T1N1군인데
증례 수가 16예, 4예로 너무 적어 T3N0, T2N1군을 함
계 포함시켜 분석한 결과 5년 생존율과 무병생존율이
각각 82.7%, 82.2%와 77.7%, 69.1%로 차이가 없었다
(Fig. 2B)

2) 각 병기내 세 분류 간 생존율 분석

I기 내의 T1N0, T2N0의 5년 생존율과 무병생존율은
100%, 95.7%와 96.6%, 95.7%로 차이가 없었고(Fig.
3A), II기 내의 T3N0, T4N0도 82.7%, 82.4%와 83.3%,
77.9%로 유의한 차이가 없었다(Fig. 3B).

III기 내 분석에서는 N1군(림프절 전이 3개 이하)에
서 각 T병기에 따른 5년 생존율과 무병생존율이 T1
100%, 100%, T2 74.8%, 65.0%, T3 69.6%, 64.9%, T4
63.6%, 62.5%로 차이가 없었으며(Fig. 4A) N2군(림프

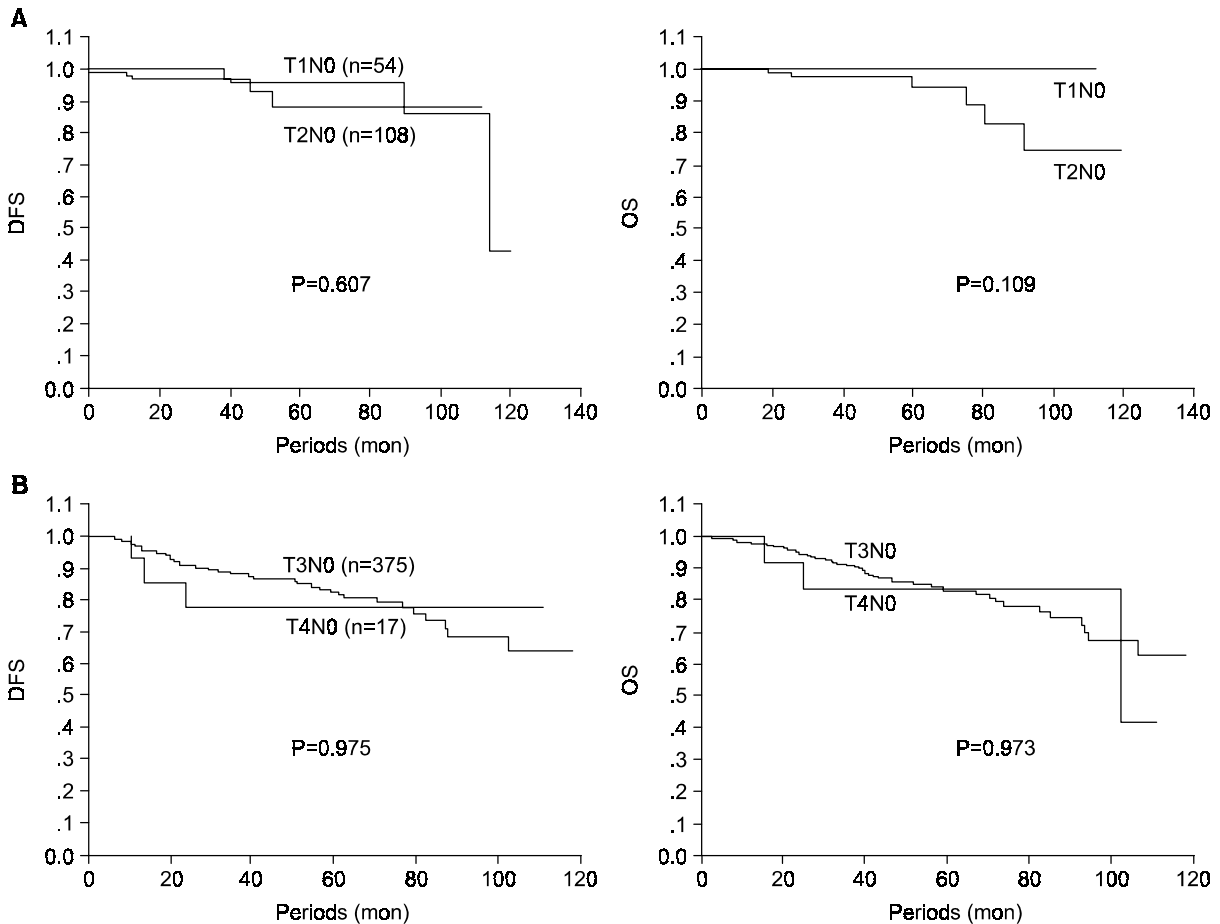


Fig. 3. Subgroup survival analysis. A) in stage I (T1N0 vs T2N0), B) in stage II (T3N0 vs T4N0). mon = month; DFS = disease free survival, OS = overall survival.

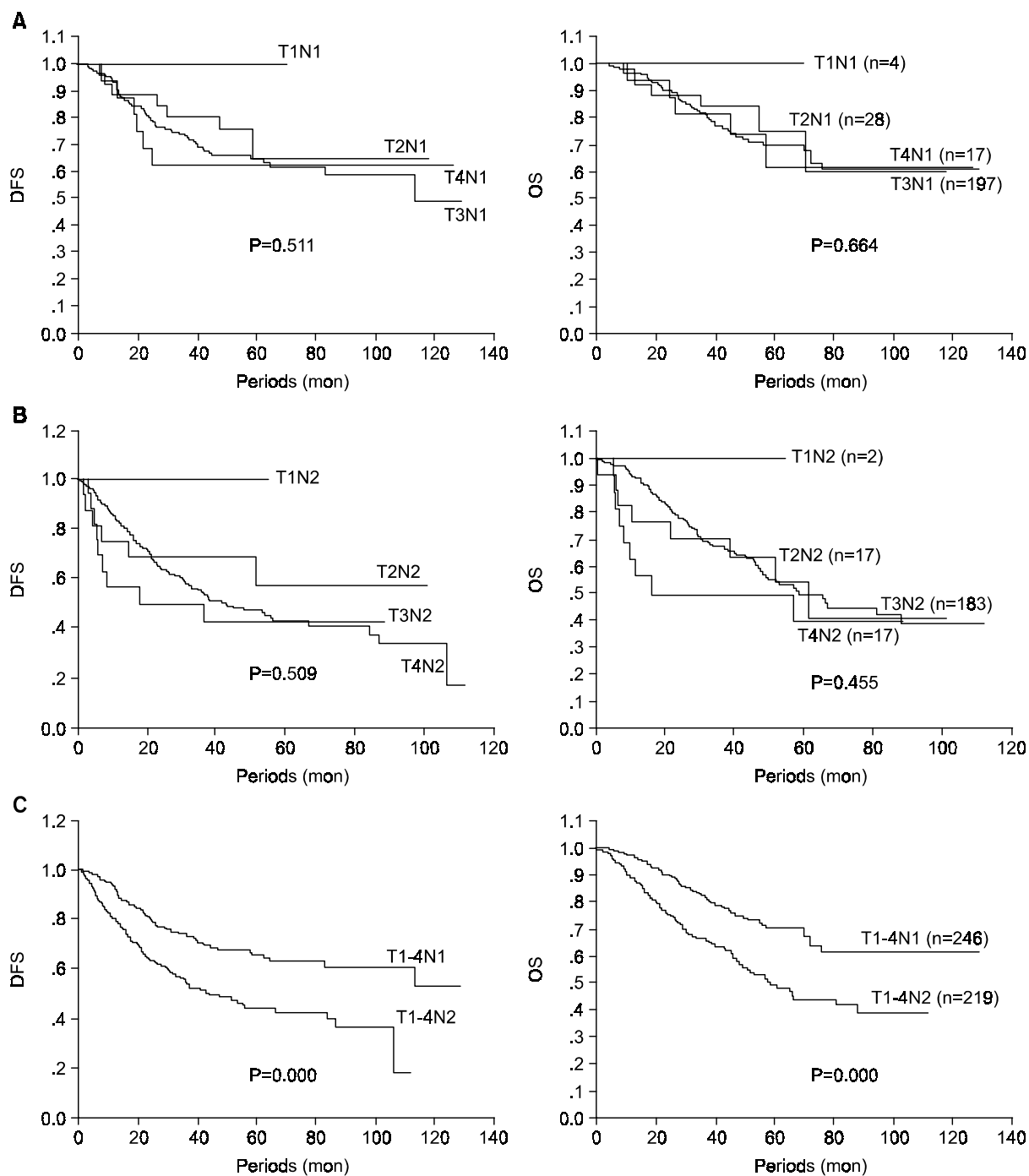


Fig. 4. Subgroup survival analysis in stage III. A) N1 according to T stage, B) N2 according to T stage, C) N1 vs N2. mon = month; DFS = disease free survival, OS = overall survival.

절 전이 4개 이상)에서의 각 T병기의 5년 생존율과 무병생존율도 T1 100%, 100%, T2 56.0%, 55.6%, T3 49.4%, 42.8%, T4 43.4%, 42.5%로 역시 차이가 없었다 (Fig. 4B). 그러나 N1과 N2군의 5년 생존율과 무병생존율은 70.3%, 65.5%와 49.2%, 44.2%로 현저한 차이를

나타내었다(P=0.000)(Fig. 4C).

고 찰

암환자의 진료에 있어서 병기 결정은 환자의 치료

계획을 수립하고 예후를 알 수 있으며 수술 후 보조요법 사용결정, 치료의 결과에 대한 평가, 치료기관 간의 연구결과 비교 등 여러 분야에서 중요한 자료로 활용된다.^{1,2}

대장암 분야에서 최초로 병리소견을 근거로 병기분류를 시도했던 것은 1926년 Lockhart-Mummery³였으나 1932년 이를 기초로 하여 장벽침윤 정도, 림프절 전이 유무 등으로 A, B, C 3병기로 구분한 Dukes 분류법⁴이 수십 년간 표준분류로 널리 사용되었고 1949년 Kirkin,⁵ 1954년 Astler와 Collier⁶가 좀더 세분화하여 현재까지도 애용되고 있다.⁷ 한편 Jass 등^{8,9}은 Dukes 분류법의 제한성을 강조하며 보다 확실하게 예후를 알 수 있는 병기분류의 방법으로 Cox regression을 이용한 다변량 분석과 447예의 직장암 환자의 장기 추적결과를 토대로 중앙주위 림프구 침윤도와 중앙성장형태 등이 새로운 중요한 예후인자임을 밝히고 기존의 예후인자들과 함께 점수화하여 5개의 병리학적 예후범주(Pathological prognostic category)를 나누고 그에 따른 장기 생존율의 차이를 보여주어 새로운 병기분류의 하나로 여러 연구에 인용이 되고 있다.¹⁰⁻¹²

1954년 프랑스의 Denoix¹³는 야심적인 계획으로 모든 악성종양의 병기분류에 적용할 수 있는 tumor/node/metastasis (TNM) 분류법을 선보였으며 이는 Union Internationale Contre Cancer (UICC)와 American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC)에 채택되었으며 1977년 AJCC에서 제1판의 소책자를 내놓게 되고 1987년 3판부터는 UICC와 동일하게 병기분류법을 사용하고 있다.¹² 대장암의 TNM 병기분류도 다른 부위의 종양과 마찬가지로 종양의 원발부위, 국소영역, 원격부위의 질병의 상태를 표현하기에 매우 유용하여 종양의 병리학적 진행정도를 다른 어떠한 병기분류법보다 상세하게 나타낼 수 있다는 장점이 있다. 약 5년마다 수 차례의 consensus conference를 거쳐 이전 분류법을 재평가하여 새로운 병기분류법을 발표하는데 현재 사용되고 있는 AJCC 분류법은 1997년에 발표된 5판이며 이전의 분류법과 큰 차이는 없으나 림프절 전이 정도의 N병기 분류가 4개 미만과 이상으로 단순화된 것이 특징이었다.¹

이외에도 국가별, 기관별로 세계적으로 널리 사용되고 있는 분류법 이외에 자신들만의 분류법을 사용하여 대장암의 예후와의 일치도를 평가한 연구들¹⁴⁻¹⁶이 있으나, 현재까지는 사용이 간편하면서 대장암의 병리소견을 비교적 상세히 반영하고 예후와도 잘 일치하는 AJCC 분류법이 가장 보편적으로 사용되고 있다.

본 연구에서는 AJCC 병기분류의 타당성을 검증하기 위하여 생존분석을 실시한 바 각 병기 간의 생존율의 차이는 매우 현저하여 예후와의 일치도가 높음을 나타내었다. 한편 각 병기 내에 수 개의 세 분류가 존재하므로 이들간의 생존율을 비교하여 한 병기 내에서 아분류를 할 것인가 아니면 병기 간 경계부위의 세 분류를 비교하여 새로이 병기분류를 해야하는가는 대장암 병기분류법의 타당성을 검증하는 기본적인 방법일 것이다. 본 연구 결과 I기와 II기 내의 세 분류에서는 생존율의 차이가 없었고 III기 내에서 N1군과 N2군 사이에는 유의한 차이를 발견하였다. 따라서 AJCC 대장암 III기의 경우 전이된 림프절 개수에 따라 IIIa, IIIb로 아분류를 두는 것이 타당하다 생각되며 이 같은 연구결과는 Tang 등¹⁷의 연구를 비롯한 다수의 논문에서 보고된 바 있다. 병기간 경계부위 세 분류의 생존율 분석에서 I기와 II기의 경계부위는 유의한 차이를 보였으나 II기와 III기의 경계부위 중 T4N0군과 T1N1군이 증례가 각각 16예와 4예로 매우 적어 통계적 비교가 어려워 T3N0와 T2N1을 함께 포함시켜 분석한 결과에서도 통계적인 차이를 발견할 수 없었다. 추후 증례가 더 누적되면 다시 분석을 해 보아야 하겠으나 위암의 경우 T1N1은 Ib 병기로 매우 예후가 좋아 조기위암의 정의를 따로 할 정도인데 반하여 대장암의 경우 점막하층 암이면서 림프절 전이 3개 이하인 T1N1군이 과도하게 예후가 불량한 III기로 분류된 것이 아닌가 하는 의구심이 들기도 한다. 본원의 T1N1 병기 4예는 현재 모두 재발 없이 생존 중이다.

1999년 미국 병리학회는 Consensus statement¹⁸로 대장암의 예후인자 중 여러 연구에서 통계학적으로 검증된 가장 중요한 것들로 기존 TNM 이외에 맥관침윤 유무, 수술 후 잔존암 유무, 수술 전 혈청 CEA 수치 상승 등을 보고하였으며 2000년 AJCC consensus conference¹⁹에서는 기존 원발암 분류인 T 범주 중 상피내 암인 Tis를 Tie (intraepithelial carcinoma)와 Tim (intramucosal carcinoma)으로 나누고 T1은 맥관침윤 유무에 따라 T1a, T1b로 분류하자 하였으며 T4도 암세포의 절단면 침윤유무에 따라 T4a, T4b로 나누자고 주장하였다.²⁰ 또한 수술 전 혈청 CEA 값 상승유무에 따라서도 병기분류를 따로 하자고 제안하였다. 또한 중앙세포의 DCC, K-ras, MSI, p53, p27, Bcl-2 등의 분자생물학적 표지자 등이 예후와 관련이 있다는 연구 결과들이 양산되고 있어 향후 새로운 예후인자로 주목을 받고 있다.²⁰⁻²⁵

결 론

대장암의 AJCC 병기분류는 예후와 연관성이 높은 임상적으로 유용한 병기분류법이나 III기 대장암은 아분류가 필요할 것으로 생각하며 향후 새로운 예후 인자들을 반영하는 보다 세밀한 병기분류법이 나오기를 기대한다.

REFERENCES

1. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
2. Northover JMA. Staging and management of colorectal cancer. World J Surg 1997;21:672-7.
3. Lockhart-Mummery JP. Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. Br J Surg 1926; 14:110-24.
4. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. J Path Bact 1932;35:323-32.
5. Kirklin JW, Dockerty MB, Waugh JU. The role of the peritoneal reflection in the prognosis of carcinoma of the rectum and sigmoid colon. Surg Gynecol Obstet 1949; 88:326-31.
6. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 1954;139:846-52.
7. Raraty MG, Winstanley JHR. Variation in the staging of colorectal carcinomas: a survey of current practice. Ann R Coll Surg Engl 1998;80:180-91.
8. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJR, Morson BC, Northover JMA, et al. Histopathology 1986;10:437-59.
9. Jass JR, Love SB, Northover JMA. A new prognostic classification of rectal cancer. Lancet 1987;1:1303-6.
10. Williams NS, Jass JR, Harcastle JD. Clinicopathological assessment and staging of colorectal cancer. Br J Surg 1988;75:649-52.
11. Fisher ER, Robinsky B, Sass R, Fisher B. Relative prognostic value of the Dukes and the Jass systems in rectal cancer. Dis Colon Rectum 1989;32:944-9.
12. Harrison JC, Dean PJ, El-Zerky F, Zwaag RV. From Dukes through Jass: Pathological prognostic indicators in rectal cancer. Hum Pathol 1994;25:498-505.
13. Denoix P. Monograph No. 4 Paris, French Ministry of Public Health National Institute of Hygiene, 1954.
14. Chapuis PH, Fisher R, Dent OF, Newland RC, Pheils MT. The relationship between different staging methods and survival in colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1985;28:158-61.
15. Payne JE. International colorectal carcinoma staging and grading. Dis Colon Rectum 1989;32:282-5.
16. Onodera H, Maetani S, Nishikawa T, Tobe T. The reappraisal of prognostic classification for colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1989;32:609-14.
17. Tang R, Wang J, Chen J, Chang CC, Tang S, Lin S, et al. Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum. J Am Coll Surg 1995;180:705-12.
18. Compton CC, Fielding P, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-94.
19. Compton CC, Fenoglio-preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. Cancer 2000;88:1739-57.
20. Hermanek P, Sobin LH, Wittekind C. How to improve the present TNM staging system. Cancer 1999;86:2189-91.
21. O'Connell MJ, Schaid DJ, Ganju V, Cunningham J, Kovach JS, Thibodeau SN. Current status of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. Can molecular markers play a role in predicting prognosis? Cancer 1992;70:1732-9.
22. Cerottini JP, Caplin S, Sarage E, Givel JC, Benhattar J. The type of *K-ras* mutation determines prognosis in colorectal cancer. Am J Surg 1998;175:198-202.
23. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin JP. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. Gastroenterology 1997;110:682-7.
24. Kern SE, Fearon ER, Tersmette KWF. Clinical and pathological associations with allelic loss in colorectal carcinoma. JAMA 1989;261:3099-103.
25. Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, et al. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor *p27* in aggressive colorectal carcinomas. Nat Med 1997;3:231-4.
26. Ofner D, Riedmann B, Maier H, Hittmair A, Rumer A, Totsch M, et al. Standardized scanning and analysis of argyrophilic nucleolar organizer region associated proteins (AgNORs) in radically resected colorectal adenocarcinoma-correlation with tumour stage and long-term survival. J Pathol 1995;175:441-8.