

비인강 암의 병기 분류법과 예후 인자

Staging Systems and Prognostic Factors of Nasopharyngeal Carcinoma

연세대학교 의과대학 방사선종양학과학교실, 연세 암센터

김 귀 언

Geist and Portman(1952)이 제시한 바 있는 비인강 암의 최초의 staging system 이후 여러 가지 조직학적 병리 분류 체계 하에서 현재까지 적어도 약 18개에 달하는 각기 다양한 병기 분류법들이 개발되고 또 사용되어 왔다. 이런 점은 특히 staging system이 갖고 있는 여러 가지의 objectives,

- 1) Selection of primary and adjuvant therapy
- 2) Estimation of prognosis
- 3) Assistance in evaluation of the treatment results
- 4) Facilitation of the exchange of information among treatment centers
- 5) Contribution to the continuing investigation of human cancers

와 같은 병기 분류법의 기본적인 general rules에 많은 혼선을 가져 왔고, 또 서로 다른 지역에서 발표된 치료 결과 및 예후를 정확히 비교 분석하는 것 역시 용이하지 않게 하고 있다. 특히 비인강 암이 호발되고 있는 극동 아시아 지역 중에서는 몇 차례의 modifications을 거친 홍콩의 Ho 병기 분류법(Ho's classification)이 가장 널리 알려져 있으며, 중국 본토에서는 Changsha classification(1979), Guangzhou classification(1981), Min staging system(1992) 등의 다양한 병기 분류법들이 사용되고 있고, Taiwan이나 Singapore 등지에서도 자체적으로 개발 고안된 staging system을 권고하고 있는 실정이다. 그러나 우리나라를 비롯한 기타 많은 나라에서는 현재 1997년에 발표된 AJCC/UICC 병기 분류법을 기준으로 실제 임상에서 가장 많이 이용하고 있는데 사실상 각각의 분류체계를 자세히 살펴보면 T-staging이나 N-staging에서 상당한 차이가 있음을 알 수 있다. Table 1과 2는 이중 주요한 몇 가지 staging system을 발췌하여 서로간의 차이점을 비교할 수 있도록 나열해 본 도표이다.

일반적으로 TNM system이 적용되는 staging classifi-

cations에는

- 1) Clinical classification(cTNM)
- 2) Pathologic classification(pTNM)
- 3) Retreatment classification(rTNM)
- 4) Autopsy classification(aTNM)

이 있으나 수술보다 방사선 치료가 treatment of choice가 되고 있는 비인강 암의 경우에는 pTNM보다 cTNM이 주로 이용되고 있고, 여러 진단 방법에도 불구하고 TNM classification이 애매한 경우에는 less advanced, lower category를 선택하는 것을 원칙으로 하고 있다. 반면에 multiple, simultaneous tumors의 경우에는 highest T category를 기준으로 해야하며 T2(m)이나 T2(5)와 같이 tumor의 multiplicity나 number를 표기해야 한다.

또한 재발 병소의 retreatment가 시도될 때는 재치료를 시작하기 전에 다시 철저한 staging work-up을 통해 rTNM을 결정해야 하며 interval to recurrence가 중요한 예후 인자가 될 수도 있기 때문에 recur까지의 duration도 확실히 해둘 필요가 있다.

비인강 암에서 정확한 국소 부위 및 주변 부위의 침윤 정도를 파악하는 병기 결정을 위해서는, 임상적 및 내시경을 이용한 이학적 검사를 시행한 후, 전산화 단층 촬영(CT)이나 가능한 경우 자기 공명 영상(MRI)을 촬영하는 것이 필수적이다. 일반 방사선 사진(Plain film)은 단지 일부의 뼈의 미란 등의 변화만을 알아낼 수 있는 반면, 전산화 단층 촬영(CT)이나 자기 공명 영상(MRI)은 이러한 목적을 위해서 월등히 민감한 검사 방법이라 할 수 있다. 더욱이 비인강 주변의 parapharyngeal space이나 retropharyngeal space, 구개인두, 안와 등으로의 미세한 종양의 침범은 이런 진단 방법의 이용으로만 가능하다. 특히 자기 공명 영상(MRI)은 근육, 신경, 혹은 두 개내 중양침범이나 염증성 병변과 종양을 감별 진단하는데 있어 매우 탁월한 방법이라 할 수 있다. 보편적인 병기 분류법으로 AJCC TNM

Table 1. Stage classifications for nasopharyngeal carcinoma

Stage-classification	Ho (1978)	Kyoto conference (1978)	Changsha conference (1979)
T-stage	<p>T₁ Tumor confined to the nasopharynx (space behind the choanal orifices and nasal septum and above the posterior margin of the soft palate in the resting position)</p> <p>T₂ Extension to the nasal fossa, oropharynx, or adjacent muscles or nerves below the skull base</p> <p>T₃ Beyond T₂ limits</p> <p>T_{3a} bone involvement below the base of the skull. This includes floor of the sphenoid sinus</p> <p>T_{3b} Involvement of the base of the skull</p> <p>T_{3c} Involvement of the cranial nerve(s)</p> <p>T_{3d} Involvement of the orbits, laryngopharynx, or infratemporal fossa</p>	<p>T₁ Tumor confined to the nasopharynx</p> <p>T₂ Extension to nasal fossa, oropharynx or adjacent muscles or nerves below the base of the skull</p> <p>T₃ Beyond T₂ limits</p> <p>T_{3a} Bone involvement below the base of the skull</p> <p>T_{3b} Involvement of cranial nerve(s)</p> <p>T_{3c} Involvement of orbit, laryngopharynx or infratemporal fossa</p>	<p>T₀ Subclinical primary</p> <p>T₁ Tumor confined to one wall or to a corner between two walls</p> <p>T₂ Tumor involving two or more walls</p> <p>T₃ Tumor extends to nasal fossa, oro-pharynx or adjacent muscles or nerve(s) below the skull base or involvement of cranial nerve(s)</p> <p>T₄ Two or more T₃ features</p>
N-stage	<p>N₀ No cervical lymph nodes palpable</p> <p>N₁ Node(s) wholly in the upper cervical level bounded below by the skin crease extending laterally and backward from or just below and thyroid notch (laryngeal eminence)</p> <p>N₂ Node(s) palpable between the crease and the supraclavicular fossa, the upper limit being a line joining the upper margin of the sternal end of the clavicle and the apex of an angle formed by the lateral surface of the neck and the superior margin of the trapezius</p> <p>N₃ Node(s) palpable in the supraclavicular fossa and/or skin involvement in the form of carcinoma en cuirasse or satellite nodules above the clavicles.</p>	<p>N₀ No cervical lymph nodes palpable</p> <p>N₁ Node(s) wholly in the upper cervical level bounded below by a line joining the upper margin of the sternal end of the clavicle on the opposite side to the apex of an angle between the lateral surface of the neck and the superior margin of the trapezius on the same side</p> <p>N₂ Node(s) extending below the lower boundary line of N₁</p>	<p>N₀ No cervical cervical nodes</p> <p>N₁ Mobile node(s) less than 3cm in diameter above supraclavicular fossa</p> <p>N₂ Fixed or partially fixed node(s) or node(s) between 3-8cm in diameter above the supraclavicular fossa</p> <p>N₃ Node(s) larger than 8cm in diameter or supraclavicular node(s)</p>
M-stage	<p>M₀ No hematogeneous metastases</p> <p>M₁ Hematogenous metastases present, and/or lymph nodal metastases below the clavicle</p>	<p>M₀ No distant metastases</p> <p>M₁ with distant metastases, or nodal or skin involvement below the clavicle</p>	<p>M₀ No hematogeneous metastases</p> <p>M₁ Hematogenous metastases present, and/or lymph nodal metastases below the clavicle</p>
Stage grouping	<p>I T₁N₀</p> <p>II T₂ and/or N₁</p> <p>III T₃ and/or N₂</p> <p>IV N₃(any T)</p> <p>V M</p>	<p>A T₁N₀</p> <p>B T₁N₁, T₂N₀, T₂N₁</p> <p>C T₃(any N), N₂(any T)</p> <p>D M₁</p>	<p>I T₁N₀</p> <p>II T₂N₀, T₀₋₂N₁</p> <p>III T₃N₀₋₁, T₀₋₃N₂</p> <p>IV N₃N₀₋₂, T₀₋₄N₃, M₁</p>

system이 전세계에서 가장 광범위하게 통용되고 있으므로 이 staging system을 중심으로 T-system 및 N-system의 임상적 의미와 이에 따른 예후와의 관계를 간단히 살펴보고자 한다.

AJCC T 병기

최근 대부분의 연구에서 비인강 구조 내에서의 종양의

침습 정도는 환자의 예후에 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 알려지고 있다. 따라서, 1992년의 staging system, 즉 anatomic subsite의 involved 수와 관계가 있는 T1 병기(AJCC)와 T2 병기(AJCC)는 동시에 고려해도 될 것으로 보여 1997년 AJCC system에서는 “Tumor confined to the nasopharynx”의 경우에는 모두 T1 lesion으로 구분하고 있다. 특히 비인강 암에서 인접한 parapharyngeal space의 extension의 정도가 환자의 예후에 밀접한 관계

Table 2. Comparison of different systems for staging of nasopharyngeal carcinoma

	Chinese staging (1992)-Min	AJCC/UICC (1992)	AJCC/UICC (1997)
T-stage			
T1	Limited to nasopharynx	1 site within nasopharynx	Confined to nasopharynx
T2	Nasal cavity, oropharynx, parapharyngeal extension before SO line	>1 sites within nasopharynx	Nasal fossa, oropharynx a. without parapharynx b. with parapharynx
T3	Extension over SO line, anterior or posterior cranial nerves, base of skull, pterygoprocess zone, pterygopalatine fossa	Nasal fossa, oropharynx	Bony erosion, paranasal sinuses
T4	Both cranial nerves, PNS, carvenous sinus, orbit, infratemporal fossa, direct invasion of C1 & C2 spine	Bony erosion, cranial nerve	Cranial nerve, intracranial extension, orbit, infratemporal fossa, hypopharynx
N-stage			
N0	None	None	None
N1	Upper neck movable, ≤4cm	Homolateral, single, ≤3cm	One side, ≤6cm, above supraclavicular fossa
N2	Lower neck 4-7cm	a. Homolateral, single, 3-6cm ;	Two sides, ≤6cm, above supraclavicular fossa
N3	a. Supraclavicular fossa b. >6cm c. fixed, skin	b. homolateral, multiple, ≤6cm ; c. bilateral/contralateral, ≤6cm >6cm	a. >6cm ; b. in the supra-clavicular fossa
Group			
I	T1N0M0		I : T1N0M0
II	T2N0-1M0, T0-2N1M0	T1N0M0 T2N0M0	II a : T2aN0M0 II b : T2bN0-1M0 T1-2aN1M0
III	T3N0-2M0, T0-3N2M0		III : T3N0-2M0, T1-2bN2M0
IV	IVa : T4N0-3M0 T0-4N3M0 IVb : Mi	T3N0-1M0, T1-2N1M0 a. T4N0-2M0, T1-3N2M0 b. T1-4N3M0 c. T1-4N0-3M1	IVa : T4N0-2M0 IVb : N3

가 있다는 것이 규명된 이후로, new staging system에서는 parapharyngeal extension이 없으면 T2a, parapharyngeal extension이 있으면 T2b로 구분하고 있다. 또한 nasal fossa로의 extension이 동반되어 있으면 1997년 AJCC에서는 T2로 규정하고 있는데 Lin(1999) 등은 nasal involvement의 patterns, 즉 mucosal infiltration(MI) type과 exophytic protruding(EP) component가 있는 type에 따라 서로 다른 예후를 나타내고 있기 때문에 독립적인 예후 인자로 밝혀진 MI type 만을 staging system에서 고려해야 한다고 주장하고 있다. 한편 T3 병기와 T4 병기에서는 T1-2 병변에 비해 공통적으로 국소 재발율이 확연히 높고, 침범한 주변 조직의 종류에 따라 매우 다른 예후를 나타내고 있다. 한편 bony structures나 paranasal sinuses invasion이 있는 T-3 lesion이나 intracranial extension 과 함께 뇌신경마비를 보이는 T-4의 경우 두경부 골미란의 동반여부에 관계없이 국소제어 및 생존율 측면 모두에

서 지대한 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 또 infratemporal fossa나 hypopharynx 또는 orbit의 침범이 있으면 아주 불량한 예후를 나타낸다. 그러나 몇몇의 연구에서 지적된 바와 같이 T4 병기의 병변에서 원격 전이율이 증가된다는 결과는 아직까지 논란의 여지가 있는 것으로 간주되고 있다.

AJCC N 병기

대부분의 두경부 암에서와 마찬가지로 림프절 전이의 존재는 생존율에 영향을 미치는 가장 중요한 종양 관련 예후 인자로 알려져 있으나 비인강 암에서 림프절 전이 양상은 다른 두경부 종양에 비해 약간 unique한 다른 측면이 있다. 해부학적으로 정중앙에 위치하면서 비교적 rich한 lymphatic plexus를 형성하고 있는 비인강 암에서 림프절 전이의 빈도가 높고 양측성 림프절 전이가 흔하다는 것은 쉽게

이해할 수 있다. 연세 암센터에서도 121 명의 비인강 암 환자에서 경부 림프절 전이 분포를 조사해본 바 있는데 약 70%의 환자에서 경부림프절 전이를 확인할 수 있었고 그 중 13명이 advanced N3 stage에 해당함을 알 수 있었다. 그러나 N-staging에서 AJCC/UICC 병기 분류법처럼 node size를 기준으로 할 것인지, 아니면 Ho system에서 처럼 node의 level을 중요시해야 할지는 아직까지도 논란이 많은 부분이고 그밖에 imaging 상에서 보이는 central necrosis나 또는 extracapsular extension을 동반한 node의 fixation 정도를 staging system에서 전혀 무시해도 좋을지 아직 해결해야 할 부분이 상당히 많다. 더욱이 lateral wall의 primary echelon node라 할 수 있는 lateral retropharyngeal node로의 전이는 현재 어떤 staging system에서도 고려대상이 되지 않고 있다는 것도 문제점의 하나라 할 수 있다. 사실상 현재의 AJCC/UICC 병기 중 N 병기의 기준이 되는 전이된 림프절의 크기는 저조한 생존율과 주변 림프절 재발의 증가 양쪽 모두와 관련이 있다는 것이 잘 알려져 있으나, 과거 N-staging에서는 3cm 이하의 size일 경우 만 N-1으로 구분되었으나 현재는 최대 직경이 6cm 미만의 unilateral metastasis가 supraclavicular fossa 상부에 있으면 N-1으로 규정하고 있다. 한편 Ho 병기에서는 전이 림프절의 위치를 더욱 중요시하고 있는데 Ho의 N3 병기에서와 같이 쇄골상부 림프절에 전이된 림프절이 있는 경우 림프절의 전이 상태와 원격전이의 관계는 매우 높다고 알려지고 있다. 또한 몇몇의 연구에서는 1978년 발표된 UICC 병기의 N3 병기에서와 같이 전이된 림프절이 주변조직에 고착되어 있는 경우 저조한 생존율과 밀접한 연관이 있다는 보고도 있다. 림프절 전이가 양측성을 보이는 것은 비인강의 위치가 정중선에 위치한 때문이기도 하지만 광범위한 양측성 전이양상이 동반되면 상당히 불량한 예후 인자의 하나로 볼 수 있다.

결 론

아직까지도 비인강 암에서 international agreement가 있는 a single "best" staging system은 없다. 사실상 생존율과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있는 tumor differentiation이나 serologic titer와 같은 어떤 factor들은 현재의 staging system에서는 전혀 고려되지 않고 있다. 따라서 ADCC level이나, 환자의 symptoms, symptom duration도 참고할 필요가 있으며 각 환자에서 node의 level이나 primary tumor의 extent도 더욱 더 세분화할 가치가 있고 또 예후를 정확히 예측할 수 있는 "prognostic scoring system"이 필요할지 모른다. 더욱이 현재 발전을 거듭하고 있는 분자 생물학이 molecular staging system에 적용될 수 있다면 tumor angiogenesis, c-erbB2, p53, interleukin-19, nm23-H1, serum VEGF, COX-2와 같은 biologic marker들이 비인강 암의 staging을 위한 새로운 기준으로 부각될 가능성도 있기 때문에 향후 이 분야에 대한 더 많은 연구가 요구된다고 하겠다.

References

- 1) Geist RM Jr, Portman UV : *Primary malignant tumors of the nasopharynx. Am J Roentgenol.* 1952 ; 68 : 202-271
- 2) Min H, Hong M, Ma J, Zhang E, Zheng Q, Chang F, et al : *A new staging system for nasopharyngeal carcinoma in China. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 ; 30 : 1037-1042
- 3) Teo M, Psao SY, JHC Ho, Yu P : *A proposed modification of the Ho's stage classifications for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol.* 1991 ; 21 : 11-23
- 4) American Joint Committee for Cancer : *AJCC Cancer Staging Manual (2nd-5th Edition)* JB Lippincott, Philadelphia, (1983, 1988, 1992, 1997)
- 5) International Union Against Cancer(UICC) : *TNM classification of malignant tumor (2nd-5th Edition), UICC Geneva, Switzerland, (1974, 1982, 1987, 1992, 1997)*
- 6) Lee AWM, Foo W, Law SCK, Poon YF, O SK, Tung SY et al : *Staging of nasopharyngeal carcinoma : From Ho's to the UICC system. Int J Cancer.* 1999 ; 84 : 179-187
- 7) Teo PML, Leong SF, Yu P, Psao SY, Foo W, Shiu W : *A comparison of Ho's, UICC and AJC stage classifications for nasopharyngeal carcinoma. Cancer* 1991 ; 67 : 434-439
- 8) Lu TX, Mai WY, Teh BS, Hu YH, Lu HH, Chiu JK, et al : *Important prognostic factors in patients with skull base erosion from nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 ; 51 : 589-598