

## 두경부암 병기 설정의 최신 변화: AJCC 암 병기설정 매뉴얼8판

홍현준\*

가톨릭관동대학교 의과대학 이비인후과학교실 부교수  
국제성모병원 이비인후과장, 두경부중양 센터장

### Update of Head and Neck Cancer Staging in the 8<sup>th</sup> Edition Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer

Hyun Jun Hong, MD, PhD\*

Associate Professor, Chairman and Director, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Catholic Kwandong University College of Medicine, International St. Mary's Hospital

#### = Abstract =

The recently released the 8<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual introduces significant modifications from the prior 7<sup>th</sup> edition. In this paper, the contents of the new changes in the decision of cancer of the head and neck is summarized except changes in staging of skin and thyroid cancer. In addition to the 8th edition, 1) Addition of extracapsular involvement in metastatic lymph nodes (N category) 2) Oral cancer T classification change, 3) Staging of the pharyngeal cancer was divided into 3 chapters: high-risk human papilloma virus (HR-HPV) associated oropharyngeal cancer (OPC), non HR-HPV associated OPC and hypopharynx cancer (HPC), and nasopharynx cancer (NPC) 4) Changes in T and N classification in NPC, 5) In the case of cancer of unknown primary, P16-positive case is defined as HR-HPV related OPC, and EBV-positive case is defined as NPC. The process that led to these changes highlights the need to collect high-fidelity cancer registry-level data that can be used to confirm prognostic observations identified in institutional data sets. Clinicians will continue to use the latest information for patient care, including scientific content of the 8th Edition Manual. All newly diagnosed cases through December 31<sup>st</sup> 2017 should be staged with the 7th edition. The time extension will allow all partners to develop and update protocols and guidelines and for software vendors to develop, test, and deploy their products in time for the data collection and implementation of the 8th edition in 2018. The 8th edition strikes a balance between a personalized, complex system and a more general, simpler one that maintains the user-friendliness and worldwide acceptability of the traditional TNM staging paradigm.

**Key Words** : American Joint Committee on Cancer (AJCC), head and neck cancer, human papillomavirus (HPV), oropharynx, extranodal extension, prognosis, staging

## 서론

적절한 임상 및 병리학적 병기를 결정하는 것은 암의

진단, 치료와 연구의 중요한 과정이다. 해부학적 구조와 함께 기타 예후를 결정하는 인자를 포함한 기준에 기초하여 유사한 그룹화를 통해 병기를 분류하고 치료계획을 수립하고 예후를 예측하는 것이 병기 결정의 목적이다. 수년간 대표적인 병기 결정 기준으로 the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 이 사용되어 왔다(Table 1).

2016년말 8판이 발표 (<https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>) 되면서 새로운 개념이 기존의 병기체계에 도

Received: October 13, 2017

Revised: November 3, 2017

Accepted: November 3, 2017

+Corresponding author: Hyun Jun Hong, MD, PhD  
25, Simgok-ro 100beon-gil, Seo-gu, Incheon, Republic of Korea, 22711  
Tel: Clinic +82-032-290-3051 Fax: +82-032-290-3050  
E-mail: hjhong@ish.ac.kr or hyunjun.hong@gmail.com

**Table 1.** Editions of the AJCC Cancer Staging Manual

Edition	Publication Year	Effective Year
1 <sup>st</sup>	1977	1978-1983
2 <sup>nd</sup>	1983	1984-1988
3 <sup>rd</sup>	1988	1989-1992
4 <sup>th</sup>	1992	1993-1997
5 <sup>th</sup>	1997	1998-2002
6 <sup>th</sup>	2002	2003-2009
7 <sup>th</sup>	2009	2010-2016
8 <sup>th</sup>	2016	2017- > 2018-

(<https://cancerstaging.org/references-tools/descriptions/Pages/default.aspx>)

입되었으며, 이로 인해 기존의 암 진료에 많은 변화가 생기게 되었다. 본 종설에서는 새롭게 변화된 사항 중에 두경부암 병기 결정에 관한 내용을 정리하고자 한다. 내용에서 두경부암 중, 피부암과 갑상선암의 병기 결정의 변화는 제외하였다.

두경부암에서 AJCC 8판에서는 추가되거나, 변화된 내용을 정리하면 아래와 같다.

- 1) 전이성 림프절 (N 병기)에서 피막외 침범 (Extranodal extension, ENE)의 추가
- 2) 구강암 T분류 변화
- 3) 인두암의 병기 설정을 3개의 장으로 별도 분류하였다. 비인두암 (Nasopharynx cancer), high risk human papilloma virus (HR-HPV) 관련 구인두암 (HR-HPV-associated OPC), non HR-HPV 관련 구인두암 (non-HPV-associated OPC)과 하인두암 (Hypopharynx cancer)
- 4) 비인두암에서 T 분류, N 분류의 변화

- 5) 원인불명암 (cancer of unknown primary)의 경우 p16 양성인 경우는 HR-HPV related OPC로, EBV 양성인 경우는 비인두암으로 정의하고 원인불명암에서 제외.

## 본론

### 1. 피막외 침범: 전이성 림프절 병기 분류 Extranodal extension (ENE) in N Categorization

두경부암의 국소 림프절 상태는 예후에 중요한 영향을 미치므로 경부림프절을 각 환자마다 평가해야 한다.<sup>1)</sup> 최근에는 p16양성 구인두암을 제외하고 전이성 림프절의 피막외 침범 (ENE)이 두경부암의 예후에 중요한 인자라고 하는 것은 널리 알려져 있다.<sup>2,4)</sup> AJCC 8판부터 **두경부암의 진단에서 HR-HPV 연관성 구인두암, 비인두암 등을 제외한 구강암, 하인두암, HR-HPV 비연관성 구인두암은 같은 N 분류를 이용한다**(Table 2, 3).

전이성 림프절의 피막외 침범에 대한 임상적 결정을 위해서 영상검사 단독으로 판단하기 충분하지 않다. 신체 검사와 함께 (예를 들어 조직의 고정, 피부, 근육의 침범, 신경의 이상 등) 영상의학적 소견이 의해 뒷받침되는 명확한 ENE만을 ENE 양성으로 판단하도록 한다.<sup>5)</sup> 병리학적인 피막외 침범은 간질 반응(stromal reaction)의 존재 여부에 관계없이 림프절 내에서 섬유막을 뚫고 주변 결합 조직으로의 암이 전이된 경우로 정의된다. 병리학적으로 피막에서 2mm 이내의 침범으로 minor ENE (ENEmi), 2mm 이상의 침범을 Major ENE (ENEMA)로 정의한다.

**Table 2.** Clinical N Category for Non-Human Papillomavirus-Associated (p16-Negative) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual

N category	N criteria
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>N1</b>	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
<b>N2</b>	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>N3</b>	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3b	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)

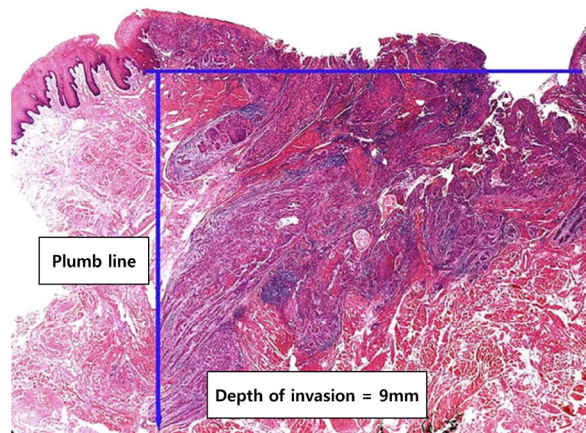
Abbreviations: ENE, extranodal extension.

**Table 3.** Regional Lymph Nodes Pathologic Category Criteria (pN)

N category	N criteria
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>N1</b>	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE(-)
<b>N2</b>	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE(+); or more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, ENE(-)
N2a	Metastasis in a single ipsilateral or contralateral lymph node 3 cm or less in greatest dimension and ENE(+); or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>N3</b>	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE(-)
N3a	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node more than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE(+)

## 2. 구강암 T분류 변화 Changes to the T Category in Oral Cavity Cancer

AJCC 8판에서 구강암(oral cavity cancer; OCC)에서 원발 종양 (T) 분류 (원발 종양의 크기와 범위)가 개정되었다. 최근 많은 연구에서 알려져 있었지만, 7판까지는 적용되지 않았던 부분을 반영하여, 종양의 침입깊이(depth of invasion; DOI)가 병기에서 중요한 의미를 가지게 되었는데, 침입깊이는 지난 수십 년 동안 구강암의 예후에 영향을 주는 것으로 인식되었던, 종양이 두께보다도 훨씬 중요하다고 대두되었다.<sup>6)</sup> 종양의 침입깊이는 종양의 두께와는 구별되는 개념이지만, 정의가 모호하여 그동안 병리학자 간에도 견해의 차이가 존재하여 논란이 되었기에 AJCC 8판에서 종양의 침입깊이에 대하여 통일된 기준을 제시하였다. 즉 병리학적으로 종양의 침입깊이는 종양



**Fig. 1.** To Measure Depth of Invasion, Establish the Horizon That is at the Level of the Basement Membrane Relative to the Closest Intact Squamous Mucosa. The greatest invasion is measured by dropping a “plumb line” from the horizon. (Adopted from CA CANCER J CLIN 2017;67:122-137)

**Table 4.** T Category for Oral Cavity Cancer, 8th Edition Staging Manual

T category	T criteria
<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	<b>Tumor ≤2cm, ≤ 5mm depth of invasion (DOI)</b>
<b>T2</b>	<b>Tumor ≤2cm, DOI &gt;5mm and ≤10mm</b> or <b>tumor &gt;2cm but ≤4 cm, and ≤10 mm DOI</b>
<b>T3</b>	Tumor >4cm or <b>any tumor &gt;10 mm DOI</b>
<b>T4</b>	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease: (lip) tumor invades through cortical bone or involves the inferior alveolar nerve, floor of mouth, or skin of face (ie, chin or nose); (oral cavity) tumor invades adjacent structures only (eg, through cortical bone of the mandible or maxilla, or involves the maxillary sinus or skin of the face); note that superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4
T4b	Very advanced local disease; tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery

(DOI is depth of invasion and not tumor thickness)

**Table 5.** Clinical T Category for Nasopharyngeal cancer, 8th Edition Staging Manual

T category	T criteria
<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>T0</b>	No tumor identified, but EBV-positive cervical lymph node(s) involvement
<b>T1</b>	Tumor confined to nasopharynx, or extension to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal involvement
<b>T2</b>	Tumor with extension to parapharyngeal space and/or <b>adjacent soft tissue involvement (medial pterygoid, lateral pterygoid, prevertebral muscles)</b>
<b>T3</b>	Tumor with infiltration of bony structures at skull base cervical vertebra, pterygoid structures, and/or paranasal sinuses
<b>T4</b>	Tumor with intracranial extension and/or involvement of cranial nerves, hypopharynx, orbit, parotid gland and/or extensive soft tissue infiltration beyond the lateral surface of the lateral pterygoid muscle

**Table 6.** Clinical N Category for Nasopharyngeal cancer, 8th Edition Staging Manual

N category	N criteria
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>N1</b>	Unilateral metastasis in cervical lymph node(s), and/or and/or unilateral or bilateral retropharyngeal lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension, <b>above the caudal border of cricoid cartilage</b>
<b>N2</b>	Bilateral metastasis in cervical lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension, <b>above the caudal border of cricoid cartilage</b>
<b>N3</b>	Unilateral or bilateral metastasis in cervical lymph node(s), larger than 6 cm in greatest dimension, and/or extension <b>below the caudal border of cricoid cartilage</b>

과 인접한 정상점막의 가장 가까운 기저막을 기준으로 평행선을 그리고, 이 평면에서 수직선 (plumb line)을 중앙 침입의 가장 깊은 지점으로 연결하여 그 거리를 측정하여 정한다(Fig. 1).

임상의사들은 종양 병변의 미묘한 차이를 반영하기 위해 영상의학검사를 참조하여 철저한 신체 검사를 시행하여, 두껍고 돌출되어있으나 비교적 덜 침습적인 병변과 궤양성이면서 깊게 침범되어있는 병변을 구분해야 하며, 이를 통해 미세침습성 병변 (<5 mm)과 중등도 (5~10 mm) 또는 심한 침윤성 병변 (> 10 mm)을 확인하고자 노력해야 한다. 종양의 침습깊이가 전체적으로 반영이 되면서, 개정된 구강암의 T분류에서는, 기존의 T4분류에서, 임상적 혹은 병리학적으로 판단하기 어려운 혀의 외인성 근육 (extrinsic tongue muscle) 침범은 분류 결정 기준에서 제외되었다(Table 4).

### 3. 비인두암 Nasopharyngeal cancer

AJCC 8판에서는 T 분류(Table 3)과 N 분류(Table 4)의 세부 변화가 있다. 원인미상의 경부림프절에서 EBV-encoded RNA (EBER) in Situ hybridization (EBER-ISH)을 통해 확인된 경우 T0 비인두암으로 분류하기로 하였다. 비인두에 인접한 근육 침범 (medial pterygoid, lateral pterygoid, and prevertebral muscles)은 T2로 하향 조정되었다(Table 5). 쇄골상와(supraclavicular fossa)의 상징적이고 전통적인

**Table 7.** Clinical Stage for Nasopharyngeal cancer, 8th Edition Staging Manual

	N0	N1	N2	N3
<b>T0</b>	NA	II	III	IVA
<b>T1</b>	I	II	III	IVA
<b>T2</b>	II	II	III	IVA
<b>T3</b>	III	III	III	IVA
<b>T4</b>	IVA	IVA	IVA	IVA

Stage IVB: any T, any N, M1

설명은 명확한 영상의학적, 해부학적 구조에 일치시키고자 운상연골(cricoid cartilage)의 위치로 기준을 변경하였다. 경부 하부 침범(low neck involvement)과 6cm 이상의 크기의 림프절 전이 (이전 N3a 및 N3b)는 N3로으로 단독으로 병합되었다(Table 6). T4와 N3은 이전의 IVA와 IVB 분류에서 IVA 로 모두 변경하였다. 이에 함께 변화된 전체 병기는 Table 7 와 같다.

### 4. Staging in HR-HPV-Associated OPCs 인간유두종바이러스와 연관된 구인두암

1990년대 이후로 HR-HPV와 관련된 편도선암, 설근부암의 암 발병율은 미국 및 기타 지역에서 연간 5 % 씩 놀라운 수준으로 증가하고 있다.<sup>7-11)</sup> 인간유두종바이러스 16형, 18형은 두경부암에서 가장 일반적으로 검출되는 HR-HPV 유형이다.<sup>11)</sup> 인구통계학적으로 인간유두종바이러스와 연관된 구인두암은 흡연과는 거의 또는 전혀

관계없는 젊고 건강한 사람들에게 더 자주 발생하는 새로운 질병으로 인식되고 있다.<sup>12)</sup> 이 군의 구인두암은 치료에 반응이 좋고 예후도 비교적 좋은 것으로 알려져 있다. AJCC 8판에서는 이런 성격의 HR-HPV관련 구인두암을 따로 분류하여 병기설정에 반영하였다.

HR-HPV 검출은 in situ hybridization (ISH)에 의해 조직에서 수행할 수 있지만, 현재까지 비용효율적이지 못하다는 점, 많은 나라들에서 검사가 가능하지 않은 점, 그 외 다양한 문제로 보편적으로 사용하지는 않는다. 이에 종양 억제 단백질 p16 (cyclin-dependent kinase 2A)의 과발현이 HPV 관련 발암기전을 간접적으로 나타내 주는 지표 (biosurrogate marker)로 알려져 있어 이에 대한 면역조직화학염색검사(immunohistochemistry)가 널리 이용되고 있다. 이런 논리로 p16 과발현(over expression)의 정도를 기준으로 구인두암을 분류한다.<sup>13-16)</sup> 면역조직화학염색검사 상 p16 양성 기준(cutoff point)은 양성으로 염색된 종양세포의 핵이 최소한 중등도 (+2/3) 이상으로 전체의 75 % 이상 발현되는 것이다. p16은 일반적으로 종양 세포의 핵과 세포질이 동시에 염색되며, 세포질만 염색되는 경우는 비특이적인 염색으로 판단하여 음성으로 판독한다.

특별히, p16 양성 구인두암의 T 분류에서는 Tis와 T4b가 제외된 것을 확인할 수 있다. p16 양성 구인두암이 비침습성 양상을 가지는데다가 Waldeyer's ring의 상피에서 뚜렷하게 in situ 결정의 기준인 기저막을 명확하게 찾는다라는 것이 어렵기 때문에 Tis가 병기에서 제외되었으며, T4b는, T4a와 T4b의 생존곡선의 차이가 명확히 나타나지 않아서 해부학적 구조의 침범이 예후에 차이를 미치지 않는다는 근거로 AJCC 8판에서는 제외되었다(Tables 8, and 9).

임상적인 N분류(Clinical N category)에서 개수에 관계없이 동측의 크기 6 cm 미만인 림프절은 생존율에 유사한 영향을 미치므로 동일한 N1 범주에 포함되었다(Table 10). 병리학적 N분류(pN)은 수술을 시행한 환자에게만 적용한다. 병리학적 림프절 크기 또는 반대쪽 목의 전이 림프절은 생존률의 차이를 정확히 예측하지 못했으며 오히려 병리학적으로 확인된 림프절 수에 따라서 예후에 차이를 보였는데, 4개의 림프절을 기준으로 pN1 (4개 이하)과 pN2 (5개 이상)으로 분류되었다(Table 11). AJCC 8판에서는 임상적 TNM 병기와 병리학적 병기 설정이 변화되어 확연한 차이를 보인다(Table 12, 13 14).

**Table 8.** Clinical and Pathologic T Category for Human Papillomavirus-Associated (p16-Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual

T category	T criteria
<b>T0</b>	No primary identified
<b>T1</b>	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
<b>T2</b>	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
<b>T3</b>	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
<b>T4</b>	<b>Moderately advanced local disease Tumor invades any of the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond*</b>

\*Mucosal extension to lingual surface of epiglottis from primary tumors of the base of the tongue and vallecula does not constitute invasion of the larynx

**Table 9.** Clinical and Pathologic T Category for Non-Human Papillomavirus-Associated (p16-Negative) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual

T category	T criteria
<b>T0</b>	No primary identified
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
<b>T2</b>	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
<b>T3</b>	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
<b>T4</b>	<b>Moderately advanced or very advanced local disease</b>
T4a	<b>Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible*</b>
T4b	<b>Very advanced local disease; tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery</b>

\*Mucosal extension to lingual surface of epiglottis from primary tumors of the base of the tongue and vallecula does not constitute invasion of the larynx.

**Table 10.** Clinical N Category Human Papillomavirus-Associated (p16-Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual

N category	N criteria
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>N1</b>	<b>One or more ipsilateral lymph nodes, none larger than 6cm</b>
<b>N2</b>	<b>Contralateral or bilateral lymph nodes, none larger than 6cm</b>
<b>N3</b>	Lymph node(s), larger than 6cm

**Table 11.** Pathologic N Category Human Papillomavirus-Associated (p16-Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual

N category	N criteria
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>pN0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>pN1</b>	<b>Metastasis in 4 or fewer lymph nodes</b>
<b>pN2</b>	<b>Metastasis in more than 4 lymph nodes</b>

**Table 12.** Anatomic Stage and Prognostic Groups for Clinical TNM Grouping of Human Papillomavirus-Associated (p16-Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual

T category	N category			
	N0	N1	N2	N3
<b>T0</b>	NA	I	II	III
<b>T1</b>	I	I	II	III
<b>T2</b>	I	I	II	III
<b>T3</b>	II	II	II	III
<b>T4</b>	III	III	III	III

Any M1 is stage IV

**Table 13.** Anatomic Stage and Prognostic Groups for Clinical and Pathologic TNM Grouping of Non-Human Papillomavirus-Associated (p16-Negative) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual

T category	N category			
	pN0	pN1	pN2	pN3
<b>pT0</b>	NA	I	II	III
<b>pT1</b>	I	I	II	III
<b>pT2</b>	I	I	II	III
<b>pT3</b>	II	II	II	III
<b>pT4</b>	III	III	III	III

Any M1 is stage IV

**Table 14.** Anatomic Stage and Prognostic Groups for Clinical and Pathologic TNM Grouping of Non-Human Papillomavirus-Associated (p16-Negative) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual

T category	N category			
	N0	N1	N2a,b,c	N3a,b
<b>T1</b>	I	III	IVA	IVB
<b>T2</b>	II	III	IVA	IVB
<b>T3</b>	III	III	IVA	IVB
<b>T4a</b>	IVA	IVA	IVA	IVB
<b>T4b</b>	IVB	IVB	IVB	IVB

Any M1 is stage IVC

## 5. 원인불명암 (carcinoma of unknown primary: CUP)

원발부위가 확인되지 않은 경우(unknown primary) 발견된 경부림프절에서 편평세포암종 (squamous cell carcinoma)이 진단되는 것은 두경부암의 특징 중 하나이다. 두경부 영역의 신체검사, 영상검사 및 조직검사 등의 진단 과정을 거치고도 원발부위가 발견되는 않는 경우를 원인불명암(CUP)으로 정의한다. 이 경우 T0로 정의하고 특정 두경부영역의 진단명을 표기하지 않는다. 최근 많은 연구자들이 두경부 원인불명암의 90% 정도가 HR-HPV-associated cancers 와 관련이 있다고 보고하고 있다.<sup>17,18)</sup>

HPV-ISH, p16 면역조직화학염색검사 및 EBER-ISH는 원인이 알려지지 않은 암을 가진 모든 경부 임파선 종양에 권장된다. 병력청취, 신체 검사, 영상의학검사를 통해 확인된 원발 종양이 없는 HR-HPV ISH 양성 / p16 양성인 경부 림프절 전이는 p16 양성인 HR-HPV 관련 구인두암으로 분류하고 T0 로 정의한다.<sup>19,20)</sup> 따라서 TNM 병기의 중요한 변화는 비인두, HR-HPV 관련 구인두암 이외의 (구강, 후두, 하인두 및 부비동과 같은 HR-HPV 연관되지 않) 부위에서 더 이상 T0 범주를 포함하지 않는다.<sup>17)</sup> 혼하지 않게 다른 부위의 암이 p16을 고발현하여 잠재적으로 전이된 림프절을 일으킬 수 있다. 따라서 림프절에서 p16 양성인 경우 해부학적 1차 원발 부위 확인을 위해 구인두의 추가 확인 검사(HPV-ISH) 가 필요하다.

비인두암의 대부분은 Epstein-Barr encoded RNA (EBER) by Epstein-Barr virus (EBV) 에 대한ISH에서 양성반응을 보인다.<sup>21)</sup> 원발종양이 발견되지 않은 경부 림프절에서 발견된 EBV 양성 두경부암은 비인두암 T0로 분류된다.

최종적으로 HPV-ISH음성, p16 면역조직화학염색 음성, EBER음성인 경부 림프절에서 발견된 편평상피암은 두경부영역의 특정 원발암으로 분류될 수 없으며, 원인 불명암 (CUP)으로 진단한다(Table 15).

**Table 15.** Clinical and Pathologic TNM Grouping of Unknown Primary Tumor, 8th Edition Staging Manual

T	N	M	Stage
T0	N1	M0	<b>III</b>
T0	N2	M0	<b>IVA</b>
T0	N3	M0	<b>IVB</b>
T0	Any N	M1	<b>IVC</b>

## 결론

AJCC 암 병기진단 매뉴얼8판 (The eighth edition Head and Neck AJCC Cancer Staging Manual) 은 종양학 및 조직학적 특성에 대한 연구의 발전에 기초한 변화를 포함하고

있다. HPV 관련 구인두암의 독립적인 병기설정, 구강암, 비인두암의 T병기 변화, N병기에서 ENE중요성 변화 등을 포함하고 있다. 이러한 변화는 각 기관마다 수집된 환자자료에서 차별화된 예후를 확인하기 위해 새로운 암 등록 자료 수집의 필요성이 강조되고 있다. 2017년 12월 31일까지 진단된 환자들은 제 7 판의 기준으로 기록하며 2018년부터는 제 8 판의 기준에 의해 정보를 수집하여야 한다. 2018년부터 적용하기로 한 제8판의 사용으로 보다 세분화되고 개인맞춤형 치료를 기대해본다.

**중심 단어** : AJCC, 두경부암, 병기결정, 인간유두종바이러스, 구인두암, 피막의 침범

## References

- 1) Doescher J, Veit JA, Hoffmann TK. [The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual : Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery]. *HNO*. 2017.
- 2) Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2012;122 Suppl 2:S13-33.
- 3) Crescenzi D, Laus M, Radici M, Croce A. TNM classification of the oral cavity carcinomas: some suggested modifications. *Otolaryngol Pol*. 2015;69:18-27.
- 4) Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, Montero PH, Migliacci JC, Gonen M, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1192-1199.
- 5) Prabhu RS, Magliocca KR, Hanasoge S, Aiken AH, Hudgins PA, Hall WA, et al. Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:122-129.
- 6) Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg*. 1986;152:345-350.
- 7) Faraji F, Eisele DW, Fakhry C. Emerging insights into recurrent and metastatic human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017;2:10-18.
- 8) Husain ZA, Chen T, Corso CD, Wang Z, Park H, Judson B, et al. A Comparison of Prognostic Ability of Staging Systems for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2017;3:358-365.
- 9) Kwon HJ, Brasch HD, Benison S, Marsh RW, Itinteang T, Titchener GW, et al. Changing prevalence and treatment outcomes of patients with p16 human papillomavirus related oropharyngeal squamous cell carcinoma in New Zealand. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54:898-903.
- 10) Rettig EM, Wentz A, Posner MR, Gross ND, Haddad RI, Gillison ML, et al. Prognostic Implication of Persistent Human Papillomavirus Type 16 DNA Detection in Oral Rinses for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015;1:907-915.
- 11) Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29:4294-4301.
- 12) Mehanna H, Jones TM, Gregoire V, Ang KK. Oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus. *BMJ*. 2010;340:c1439.
- 13) Thomas J, Primeaux T. Is p16 immunohistochemistry a more cost-effective method for identification of human papilloma virus-associated head and neck squamous cell carcinoma? *Ann Diagn Pathol*. 2012;16:91-99.
- 14) Dufour X, Beby-Defaux A, Agius G, Lacau St Guily J. HPV and head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012;129:26-31.
- 15) Schlecht NF, Brandwein-Gensler M, Nuovo GJ, Li M, Dunne A, Kawachi N, et al. A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol*. 2011;24:1295-1305.
- 16) Lassen P, Eriksen JG, Kroghdahl A, Therkildsen MH, Ulhoi BP, Overgaard M, et al. The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. *Radiother Oncol*. 2011;100:49-55.
- 17) Keller LM, Galloway TJ, Holdbrook T, Ruth K, Yang D, Dubyk C, et al. p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary. *Head Neck*. 2014;36:1677-1684.
- 18) Motz K, Qualliotine JR, Rettig E, Richmon JD, Eisele DW, Fakhry C. Changes in Unknown Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at Initial Presentation in the Era of Human Papillomavirus. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142:223-228.
- 19) Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:122-137.
- 20) Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18:40.
- 21) Mirzamani N, Salehian P, Farhadi M, Tehran EA. Detection of EBV and HPV in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization. *Exp Mol Pathol*. 2006;81:231-234.