

절제 가능한 위암 환자에서 수술 전 혈청 알파태아단백치 측정의 의의

경북대학교병원 외과

김 태 봉 · 유 완 식

Prognostic Value of Preoperative Serum Alpha-Fetoprotein Level in Resectable Gastric Cancer

Taebong Kim, M.D. and Wansik Yu, M.D.

Department of Surgery, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

Purpose: Alpha-fetoprotein (AFP) is widely accepted as a useful tumor marker for diagnosis of hepatocellular carcinomas. On rare occasions, however, an abnormal elevation of serum AFP also has been reported in an adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. We evaluated the influence of preoperative abnormal elevation of serum AFP (AFP positivity) on the prognosis of resectable gastric cancers.

Materials and Methods: 812 gastric cancer patients, who were investigated for serum AFP before their operations and who underwent gastric resections with D2 or more extended lymph node dissection, were enrolled in the study. The survival rates were calculated by using the Kaplan-Meier method and were compared by using the log-rank test. A multivariate analysis was performed using the Cox proportional hazards model.

Results: Fifty patients (6.2%) were AFP positive (10.1~4322.6 ng/ml). The survival rate of the AFP positive group was significantly lower than that of the AFP negative group (46.6% vs. 67.0%; $P=0.0002$). The depth of tumor invasion, the degree of regional lymph node metastasis, distant metastases, the TNM stage, the gross type, differentiation, the extent of gastric resection, and the curability of the surgery also significantly influenced survival. Multivariate analysis revealed that the depth of tumor invasion, the degree of regional lymph node metastasis, the curability of the surgery, and AFP positivity were independent prognostic indicators.

Conclusion: Preoperative serum AFP can be used as an

independent prognostic factor of resectable gastric cancer. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2003;3:33-37)

Key Words: Gastric cancer, Prognostic factor, Serum alpha-fetoprotein level

중심 단어: 위암, 예후인자, 혈청 알파태아단백치

서 론

종양표지자는 암세포의 표면항원이며, 현재 임상에서 이용되는 종양표지자는 종양 특이 항원은 없고 모두 종양 관련 항원이다. 위암의 종양표지자들에 대한 연구는 많이 있어왔으나, 그 가운데 예후인자로 확립된 것은 아직 없다.(1)

알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP)은 1956년 Bergstrand 등이 발견한 당단백질이며 정상적으로는 포유류 태아의 간세포(hepatocyte)와 난황막 세포에서 주로 생산되고, 일부는 태아의 장세포에서 생산되는 태아혈청단백이며, 태생기 12주에서 15주 사이에 혈청치가 가장 높고 출생 후 빠르게 감소한다.(2) 임상에서는 간세포암의 혈청학적 진단에 유용한 종양표지자로 널리 인정받고 있으며(3) 드물게 소화기 선암을 포함한 인체의 다른 장기의 암에서도 증가할 수 있다고 한다.(4-6)

위암에 있어서도 1969년 Bourrelle 등이 혈청 AFP 치의 증가를 동반한 위선암에 대한 보고를 처음 하였으며, AFP 생산위암(AFP producing gastric carcinoma)이나,(6,7) 간세포암과 닮은 위암(hepatoid adenocarcinoma of the stomach)의 보고(8,9) 등 면역조직화학적 측면에서 연구가 있어왔으나, 위암환자에서 혈청 AFP치의 증가와 예후와의 관계를 연구한 논문은 많지 않다.(1) 이에 저자들은 위암환자에서 수술 전 혈청 AFP치의 증가가 예후에 어떤 영향을 미치는지를 밝히기 위해서 이 연구를 시행하였다.

방 법

경북대학교병원 외과에서 1991년부터 1999년까지 위암으로 위절제술과 D2 이상의 림프절 광청술을 받은 환자들 가운데서 수술 전 혈청 AFP치를 측정하여 812명을 대상으로

책임저자 : 김태봉, 대구시 중구 삼덕동 50

경북대학교병원 외과, 700-721

Tel: 053-420-5620, Fax: 053-421-0510

E-mail: tdimchr@wmail.knu.ac.kr

접수일 : 2003년 1월 22일, 게재승인일 : 2003년 3월 4일

하였다.

혈청 AFP치의 측정은 Abbott사(Illinois, U.S.A.)의 micro-particle enzyme immunoassay (MEIA) kit을 이용한 효소면역 검사로 하였고, 측정치가 10 ng/ml를 넘을 때 양성으로 하였다.

혈청 AFP 양성률을 임상 및 병리학적인 인자들에 대해서 비교하였고, 각 인자들에 따른 생존율과 각 인자들의 예후 인자로서의 가치를 평가하였다. 비교 인자들 가운데 환자 관련인자는 성별 1개이며 남녀로 구분하였다. 종양 관련인자는 6개로 종양의 침윤깊이, 림프절전이 정도, 원격전이의 유무 및 병기는 1997년 UICC의 TNM 기준(10)을 따랐고, 조기 위암과 진행위암의 육안적 분류는 각각 일본 내시경학회의 분류법(11)과 Borrmann형(12)을 기준으로 하였으며, 조직학적 분화도는 분화암과 미분화암(11)으로 구분하였다. 치료 관련인자는 3개이며, 위절제 범위는 유문 및 미주 신경보존 근위절제술, 위아전절제술, 위전절제술 및 Whipple 수술로 구분하였고, 림프절 광청 범위는 D2와 D3로(11) 수술의 근치성 여부는 대한위암학회의 기준에 따라서 근치적 절제와 교식적 절제로 구분하였다.(13)

각 인자들에 대한 양성률의 비교는 chi-square 방법을 이용하였으며, 평균의 비교는 Student's *t*-test으로 하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 산출하여 log-rank 방법으로 비교하였다. 다변량 분석은 Cox의 비례위험모형을 이용하였으며, P-value < 0.05를 유의한 것으로 하였다.

결 과

1) 임상 및 병리학적 인자에 따른 양성률

수술 전 혈청 AFP 양성인 경우는 812명 가운데 50명으로 6.2%이었고, 양성 환자의 측정치는 10.1 ng/ml부터 4322.6ng/ml까지였다.

이 가운데 조기 위암 환자에서 수술 전 혈청 AFP 양성률은 2.5% (6/240)이었으며, 진행위암에서는 7.7% (44/572)이었다. 각 인자에 따른 수술 전 혈청 AFP 양성률은 암의 침윤깊이(P=0.043), 림프절전이 정도(P=0.003), 병기(P=0.009), 및 수술의 근치도(P=0.002)에 따라서 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나, 성별, 원격전이 유무, 종양의 육안형, 조직학적 분화도, 위절제 범위, 림프절 광청 범위에 따라서는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2) 생존율

추적기간 중에 793명의 경과관찰이 가능하여 추적률은 97.7%이었다. 수술 전 혈청 AFP 음성인 경우의 5년 생존율은 67.0%, 양성인 경우의 5년 생존율은 46.6%로 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(Fig. 1; P-0.0002). 또한 생존율은 침윤깊이, 림프절전이 정도, 원격전이 유무, 병기, 종양의 육안형, 조직학적 분화도, 위절제 범위 및 근치적 절제 여부에 따라서 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다

Table 1. Preoperative serum AFP level according to clinico-pathological factors

	AFP negative (%)	AFP positive (%)	p-value
No. of patients	762 (93.8)	50 (6.2)	
Gender			0.489
Female	268 (93.1)	20 (6.9)	
Male	494 (94.3)	30 (5.7)	
Age (mean±s.d)	56.40±10.64	56.52±10.55	0.939
Depth of invasion			0.043
T	234 (97.5)	6 (2.5)	
T2	269 (92.4)	22 (7.6)	
T3	242 (92.4)	20 (7.6)	
T4	17 (89.5)	2 (10.5)	
Lymph node			0.003
N0	418 (96.5)	15 (3.5)	
N1	189 (92.2)	16 (7.8)	
N2	86 (87.8)	12 (12.2)	
N3	69 (90.8)	7 (9.2)	
Distant metastasis			0.109
M0	704 (94.2)	43 (5.8)	
M1	58 (89.2)	7 (10.8)	
Stage			0.009
IA	213 (98.2)	4 (1.8)	
IB	150 (94.3)	9 (5.7)	
II	135 (94.4)	8 (5.6)	
IIIA	107 (89.2)	13 (10.8)	
IIIB	32 (94.1)	2 (5.9)	
IV	125 (89.9)	14 (10.1)	
Tumor size (mean±s.d)	4.720±3.076	5.514±2.827	0.076
EGC type			0.249
I	21 (100)	0	
IIa	43 (95.6)	2 (4.4)	
IIb	79 (95.2)	4 (4.8)	
IIc	84 (100)	0	
III	7 (100)	0	
Borrmann type			0.323
I	19 (86.4)	3 (13.6)	
II	210 (90.5)	22 (9.5)	
III	256 (94.1)	16 (5.9)	
IV	43 (93.5)	3 (6.5)	
Differentiation			0.060
Differentiated	338 (92.1)	29 (7.9)	
Undifferentiated	424 (95.3)	21 (4.7)	
Extent of gastric resection			0.115
PVPG	7 (100)	0	
Subtotal	555 (94.5)	32 (5.5)	
Total	198 (92.1)	17 (7.9)	
Whipple	2 (66.7)	1 (33.3)	
Extent of lymph node dissection			0.222
D2	388 (94.9)	21 (5.1)	
D3	374 (92.8)	29 (7.2)	
Curability of surgery			0.002
Curative	644 (95.0)	34 (5.0)	
Palliative	118 (88.1)	16 (11.9)	

AFP = alpha-fetoprotein; EGC = early gastric cancer; PVPG = pylorus and vagus preserving gastrectomy; Subtotal = subtotal gastrectom; Total = total gastrectomy; Whipple = Whipple's operation.

Table 2. Summary of univariate analyses

Variable	5-year survival rate (%)	P-value
Gender		0.9660
Female (288)	65.1	
Male (524)	66.2	
Depth of invasion		<0.0001
T1 (240)	95.7	
T2 (291)	67.9	
T3 (262)	40.1	
T4 (19)	24.6	
Lymph node		<0.0001
N0 (433)	89.0	
N1 (205)	62.6	
N2 (98)	19.9	
N3 (76)	3.6	
Distant metastasis		<0.0001
M0 (747)	70.0	
M1 (65)	16.7	
Stage		<0.0001
IA (217)	98.8	
IB (159)	87.7	
II (143)	68.2	
IIIA (120)	53.9	
IIIB (34)	21.5	
IV (139)	11.2	
Gross type		<0.0001
EGC (240)	95.7	
Borrmann type		
I (22)	55.3	
II (232)	62.8	
III (272)	51.6	
IV (46)	14.6	
Differentiation		<0.0001
Differentiated (367)	75.4	
Undifferentiated (445)	57.7	
Gastric resection		<0.0001
PVP (7)	100	
Subtotal (587)	74.5	
Total (215)	42.1	
Whipple (3)	0	
Lymph node dissection	0.0817	
D2 (409)	68.5	
D3 (403)	63.1	
Surgery		<0.0001
Curative (678)	76.4	
Palliative (134)	13.3	
AFP		0.0002
Negative (762)	67.0	
Positive (50)	46.6	

Values in parentheses are number of patients. EGC = early gastric cancer; PVP = pylorus and vagus preserving gastrectomy; Subtotal = subtotal gastrectomy; Total = total gastrectomy; Whipple = Whipple's operation; AFP = alpha-fetoprotein.

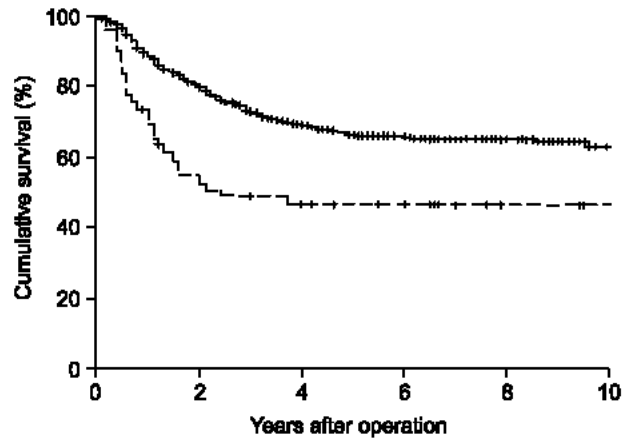


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves of patients with resectable gastric cancer. Solid line, AFP negative group; broken line, AFP positive group (p=0.0002).

Table 3. Major site of recurrence*

Recurrence	AFP negative (%)	AFP positive (%)
No recurrence	513 (96.1)	21 (3.9)
Recurrence		
Peritoneal	41 (95.3)	2 (4.7)
Hematogenous	29 (82.9)	6 (17.1)
Local	25 (100)	0
Retroperitoneal LN	17 (85.0)	3 (15.0)
Unknown	19 (90.5)	2 (9.5)

*p = 0.005 (Fisher's exact test).

(Table 2). 그러나 환자의 성별 및 림프절 광침 정도에 따른 생존율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

근치적 절제술 후의 재발부위에 따른 사망원인은 Table 3와 같으며, 수술 전 혈청 AFP 양성 여부에 따라서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(P=0.005).

3) 다변량 분석

다변량 분석에서 유의한 인자로 나타난 암의 침윤깊이, 림프절전이 정도, 원격전이 유무, 병기, 종양의 육안형, 조직학적 분화도, 위절제 범위, 근치적 절제여부 및 수술 전 혈청 AFP 치의 증가 여부에 대한 다변량 분석에서 수술 전 혈청 AFP이 양성이면 대응위험도가 1.7136으로써(P=0.0111) 암의 침윤깊이, 림프절전이 정도 및 수술의 근치도와 함께 독립적인 예후인자로 나타났다(Table 4).

Table 4. Multivariate analysis by the Cox proportional hazards model

Variable	Risk ratio	95% confidence interval	P-value
Depth of invasion			<0.0001
T1	1		
T2	4.7387	2.0945~10.7208	0.0002
T3	6.9703	3.0157~16.1111	<0.0001
T4	7.9755	2.9760~21.3743	<0.0001
Lymph node metastasis			<0.0001
N0	1		
N1	2.3426	1.5740~3.4866	<0.0001
N2	4.6176	3.0144~7.0734	<0.0001
N3	7.3924	4.5986~11.8833	<0.0001
Curability	1.9955	1.3822~2.8809	0.0002
AFP	1.7136	1.1306~2.5971	0.0111

고 찰

예후인자로 확립된 위암의 종양표지자는 아직 없지만 이들 가운데 CA 19-9, CEA, CA 72-4 및 AFP 등 예후와 상당한 상관관계가 있을 것으로 사료되는 표지자도 있으며 위암의 종양표지자에 대한 다양한 연구가 진행 중이다.(1,14,15)

AFP 양성 위암은 전체 위암에서 1.3~15% 정도로 평균 5~6% 정도이며(2,7,9,16) 이 연구에서는 절제 가능한 위암 환자들을 대상으로 수술 전에 혈청 AFP치를 측정하여 양성률이 6.2%로 나타났다. 또 조기 위암에서 AFP 양성 위암의 비율은 2.1~2.2% 정도로 보고되고 있으며,(7,17) 이 연구에서는 2.5%로 나타났다. AFP 생산 위암의 진단을 위해서는 위암세포 내에서 AFP의 존재를 면역조직화학적 방법으로 증명하기도 하는데(6,8,18) 양성률은 연구자에 따라서 많은 차이가 있다. 즉, 수술 전 혈청 AFP 양성인 위암을 대상으로 수술 후 위암조직에서 면역조직화학적 염색으로 AFP를 확인한 연구에서 양성률은 54~100%로 다양하게 보고되어 있어서(7,8,17,20) 반드시 면역조직화학적 검사를 동반해야 할 필요성이 적었고 따라서 본 연구에서는 위암조직에서 면역조직화학적 방법으로 AFP를 염색하기보다는 환자의 혈청에서 직접 측정하는 방법만 사용하였다.

AFP 음성 위암과의 임상 및 병리학적인 인자들에 대한 비교에서 장막침윤 정도, 림프절전이 정도, 간전이, 병기에 따라서 유의한 차이가 있다는 보고(7)가 있고, 이 연구에서도 각 인자에 따른 수술 전 혈청 AFP 양성률은 암의 침윤깊이, 림프절전이 정도, 병기 및 수술의 근치도에 따라서 통계학적으로 유의한 차이가 있어서 암이 진행할수록 양성률이 높았다.

수술 후 AFP 양성 위암 환자의 5년 생존율은 11.6%, AFP 음성 위암 환자의 5년 생존율은 52.8%로 유의한 차이가 있

다고 하며,(7) 이 연구에서도 수술 후 5년 생존율이 각각 46.6%와 67.0%로 나타나서 유의한 차이가 있었다. AFP 양성 위암 환자의 예후가 더 불량한 이유로는 AFP를 생산하는 위암세포 내에 alpha-1 antitrypsin (AAT)과 alpha-1 antihymotrypsin (ACT)도 존재하기 때문이라고도 하는데, AFP은 AAT 및 ACT와 함께 면역억제기능이 있어서 이로 인해 암의 발육, 림프관 및 혈관 침습이 용이하고 간으로의 전이도 잘 일어난다고 한다.(9,21) 또한 AFP 생산 위암은 조기위암을 포함하여(22) 조기에 림프관 침범 및 혈행성 전이에 의한 간전이가 동시성 혹은 이시성으로 빈번하게 나타나며, 동시성 및 이시성 간전이가 각각 31.8%와 40.9%에서 있었고, 광범위 위절제술 후 이시성 간전이가 75.0%에서 있었다고 한다.(23) 이 연구에서도 재발에 의한 사망에 있어서 AFP 양성인 경우에 혈행성 전이 및 후복막 림프절 전이가 유의하게 많았다.

확립된 위암의 독립적 예후인자 가운데(1) 종양 관련 인자인 종양의 침윤깊이와 림프절전이 정도, 그리고, 치료관련 인자인 수술의 근치성은 이 연구에서도 예후에 독립적으로 영향을 주는 인자로 나타났다. 그러나 원격전이 유무는 단변량 분석에서는 유의한 차이를 나타내었으나 다변량 분석에서는 유의하지 않은 인자로 나타났는데 이는 이 연구가 절제 가능한 위암을 대상으로 하였기 때문으로 추정된다. 또한 기존의 연구결과(24)와는 다르게 위절제 범위는 예후와 상관이 없는 것으로 나타났는데 이는 다수의 조기 위암(240예, 29.6%)이 포함되었고 종양의 위치가 절제 범위의 선택에 영향을 주었기 때문으로 추정된다. 수술 전에 측정된 혈청 AFP의 증가도 예후에 독립적으로 영향을 주는 인자로 나타났다.

결 론

수술 전에 측정된 혈청 AFP 치가 정상인 경우에 비해 혈청 AFP 치가 증가한 위암 환자는 위절제술 및 광범위 림프절 광청술 후에도 유의하게 예후가 좋지 않으므로, 수술 전 혈청 AFP 치는 종양의 침윤깊이, 림프절전이 정도, 그리고 수술의 근치도와 함께 절제 가능한 위암의 예후인자로 이용될 수 있겠다.

REFERENCES

- Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-1664.
- Gitlin D, Pericelli A, Gitlin GM. Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 1972;32:978-982.
- Cho KS. Current status and classification of tumor markers. *J Kor Med Assoc* 1993;36:793-797.
- Tsuchida Y, Saito S, Ishida M, Ohmi K, Urano Y. Yolk sac

- tumor (endodermal sinus tumor) and alpha-fetoprotein. A report of three cases. *Cancer* 1973;32:917-921.
5. Okita K, Noda K, Komada T, Takenami T, Fukumoto Y, Fujii R, Odawara M, Iida Y, Hayakawa M, Shigeta K, Okazaki Y, Takemoto T. Carcino-fetal proteins and gastric cancer: the site of alpha-fetoprotein synthesis in gastric cancer. *Gastroenterol Jpn* 1977;12:400-406.
 6. Ooi A, Nakanishi I, Sakamoto N, Tsukada Y, Takahashi Y, Minamoto T, Mai M. Alpha-fetoprotein (AFP)-producing gastric carcinoma. Is it hepatoid differentiation? *Cancer* 1990;65:1741-1747.
 7. Chang YC, Nagasue N, Abe S, Taniura H, Kumar DD, Nakamura T. Comparison between the clinicopathologic features of AFP-positive and AFP-negative gastric cancers. *Am J Gastroenterol* 1992;87:321-325.
 8. Roberts CC, Colby TV, Batts KP. Carcinoma of the stomach with hepatocyte differentiation (Hepatoid Adenocarcinoma). *Mayo Clin Proc* 1997;72:1154-1160.
 9. Inagawa S, Shimazaki J, Hori M, Yoshimi F, Adachi S, Kawamoto T, Fukao K, Itabashi M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2001;4:43-52.
 10. Sobin LH, Wittekind CH. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997;59-62.
 11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma-2nd English edition. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
 12. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Volume IV, Part 1. Berlin: Springer, 1926;812.
 13. 대한위암학회. 위암 기재사항을 위한 설명서. *대한위암학회지* 2002;2:33-42.
 14. 김승주, 中島總聰. 위암 환자에서 수술 전 측정된 혈청 CA 19-9치의 의미. *대한외과학회지* 1997;53:198-204.
 15. 권성준. 위암의 종양표지자. *대한위암학회지* 2002;2:191-194.
 16. 봉진구, 유완식, 황일우. 각종 종양 표지자를 이용한 위암의 병기진단. *대한소화기병학회지* 1994;26:899-906.
 17. Kubota H, Tabara H, Kotoh T, Kumar DD, Monden N, Watanabe R, Kohno H, Nagasue N. Prognostic factors and rational approach in the treatment of submucosal cancer of the stomach. *J Surg Res* 1998;80:304-308.
 18. Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. *Cancer* 1985;56:840-848.
 19. Takahashi Y, Mai M, Ogino T, Ueda H, Sawaguchi K, Ueno M. Clinicopathological study of AFP producing gastric cancer-significance of AFP in gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1987;88:696-700.
 20. Kodama T, Kameya T, Hirota T, Shimosato Y, Ohkura H, Mukojima T, Kitaoka H. Production of alpha-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analyses of 35 cases. *Cancer* 1981;48:1647-1655.
 21. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiwa H, Itoh T, Aizawa M. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 1986;58:119-126.
 22. Chang YC, Nagasue N, Abe S, Kohno H, Yamanoi A, Uchida M, Nakamura T. The characters of AFP-producing early gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990;91:1574-1580.
 23. Chang YC, Nagasue N, Kohno H, Taniura H, Uchida M, Yamanoi A, Kimoto T, Nakamura T. Clinicopathological features and long-term results of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1480-1485.
 24. 정호영, 유완식. 위암의 근치적 절제수술 후의 재발양상. *대한외과학회지* 2000;59:765-770.