

# 진행성 위암 환자에서 복강 내 미세전이 진단을 위한 복강 세척액 ThinPrep® 세포진 검사의 임상적 의의

한국원자력의학원 원자력병원 외과, <sup>1</sup>병리과, <sup>2</sup>강원대학교 의과대학 외과학교실

유춘근 · 박종익 · 민재석 · 진성호 · 박선후<sup>1</sup> · 방호윤 · 채기봉<sup>2</sup> · 이종인

**목적:** 진행성 위암에서 복막 세포진 검사는 복강 내 미세 전이를 진단하는 유용한 방법으로 사용되고 있으나 아직 까지 국내외에서 액상세포검사를 사용한 복막 세포진 검사의 의의에 대한 연구가 보고되지 않고 있다. 본 연구는 수술 중 수집된 복막 세척액을 이용한 액상세포(ThinPrep®) 검사의 임상적 의의를 분석하기 위해 시행되었다.

**대상 및 방법:** 2001년부터 2006년까지 본원에서 위암 진단 하에 수술 중 위장막의 침범 또는 노출이 의심되어 복막 세포진 검사를 시행 받은 424예의 진행성 위암 환자의 임상 병리학적 자료와 세포진 검사 결과를 후향적으로 조사하여 분석하였다.

**결과:** 복막 세포진 양성률은 31%였으며, 복막 세포진 결과는 단변량 및 다변량 분석에서 T 병기, N 병기, P 병기와 밀접한 관계를 보였다. 3년 생존율은 복막 세포진 음성에서 68% 양성에서 26%였으며, 복막전이(P)와 복막 세포진(CY)을 기준으로 분류하였을 때 P0CY0 71%, P0CY1 39%, P1/2/3CY0 39%, 그리고 P1/2/3CY1 11%의 3년 생존율을 보였다. 그리고 단변량 및 다변량 생존분석 결과, 복막 세포진 결과가 성별, T 병기, N 병기, P 병기, 복막 외 원격 전이, 혈청 CEA와 함께 독립적인 예후 인자로 증명되었고, 또한 근치적 절제 군에서 복막 세포진 결과는 복막 재발의 위험 인자임이 밝혀졌다.

**결론:** 본 연구는 복막 세포진 검사가 복강 내 미세전이를 진단 할 수 있는 신뢰성 높은 진단 방법이며 진행성 위암에서 강력한 예후 인자이며 복막 재발의 위험 인자임을 증명하였다.

**중심 단어:** 복막 세척, 액상세포검사(ThinPrep®), 진행성 위암, 복강내 미세전이

## 서 론

복막 전이 및 복막 재발은 위암 환자의 가장 흔한 사망

책임저자: 이종인, 서울시 노원구 공릉2동 215-4번지  
한국원자력의학원 원자력병원 외과, 139-706  
Tel: 02-970-1217, Fax: 02-970-2419  
E-mail: jilee@kcch.re.kr

투고일(2008년 10월 4일), 수정일(1차: 2008년 10월 21일),  
재제정일(2008년 10월 22일)

본 논문의 요지는 2008년 제25차 대한위암학회 춘계학술대회에서  
포스터 발표되었음.

원인으로 알려져 있다.(1-3) 위암의 복막 전이는 대표적인 비 치유 인자로서 위암의 근치적 수술을 가로막는 중요한 장애물로 여겨진다. 또한 복막 재발은 위암의 가장 흔한 재발양상이며, 장막 노출이 있는 진행성 위암에서는 근치적 수술을 시행 받은 경우에도 약 50%에서 복막 재발이 발생한다.(4,5)

복막 미세전이 발견과 복막 재발 예측을 위하여 복강 세척액을 이용한 세포진 검사와 역전사중합효소연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)검사가 유용한 검사법으로 인정받아 임상에도 도입되고 있다. 복막 세포진 양성은 종양의 장막노출, 유리암세포, 복막과종, 그리고 암종종과 밀접한 관련이 있으며,(3,6,7) 복막 재발 및 예후의 강력한 예측 인자로 받아들여져 일본위암학회 제2 판 위암 치료 가이드라인에 위암의 비치유 인자 중 하나로 기재되었다.(8) 그리고 위암세포 특이 시동체(primer)인 암종배아항원(carcinoembryonic antigen, CEA)과 Cytokerain-20을 함께 사용하여 역전사중합효소연쇄반응검사를 시행하면 복강 세척액 내의 유리 위암세포의 mRNA를 증폭할 수 있어서 복막 미세전이를 복막 세포진 검사 보다 민감하게 진단할 수 있으며, 이 검사에서 양성인 위암 환자의 복막 재발의 빈도가 유의하게 높다는 연구 결과들이 최근 발표되었다.(9-11)

한편 세포진 검사 분야에서도 발전이 이루어졌고 기존의 세포도말법에 비하여 우수한 액상세포검사(Liquid-based Cytology)가 개발되었다. 액상세포검사는 검사 대상 세포들의 수집량을 증가시키고 혈구들과 삼출물을 제거해 주며 슬라이드 표면에 일정한 형태로 세포들을 모아서 단층으로 배열해 주므로, 기존보다 한정된 영역과 깨끗한 배경의 검체 슬라이드를 병리의사에게 제공하여 세포학적 평가의 정확도 및 용이성을 높였다고 평가받는다. 또한 일차 세포학적 검사 후에 면역조직화학검사 등의 추가 검사를 시행할 수 있다는 장점도 있다.(12-15) 국내에서도 액상세포검사를 많은 검사기관에서 도입하여 이용하고 있으며, 저자들의 기관에서도 2000년부터 ThinPrep® 액상세포검사를 도입하여 기존의 세포도말법을 대체한 바 있다. 그러나 아직까지 국내외에서 진행성 위암 환자의 ThinPrep® 액상세포검사를 사용한 복막 세포진 검사의 임상적 의의에 대한 연구가 보

고되지 않고 있다.

따라서 본 연구에서 저자들은 수술 소견 상 장막 침범 또는 노출이 의심되는 진행성 위암 환자에서 복강 내 미세 전이 진단을 위한 ThinPrep® 세포진 검사의 임상적 의의를 연구하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상 환자

2001년 1월부터 2006년 12월까지 6년 동안 원자력병원에서 진행성 위암으로 진단 받고 수술 중 육안적 소견 상 위장막 침범 또는 노출이 의심되어 복강 세척액을 수집하여 ThinPrep® 세포진 검사를 시행 받은 424예의 환자(남자 271예, 여자 153예, 남녀 성비 1.77 : 1, 중간 연령 60세)를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

### 2) 복강 세척액 수집

진행성 위암 환자의 위절제술을 시행하면서 복강 개복 후 종양의 위장막 침범이나 노출이 명확하거나 의심되는 경우 약 200 ml의 생리식염수를 복강 내에 붓고 약 30초간 복강 안을 끌고루 세척할 수 있도록 저어 준 뒤에 직장자궁오목(Douglas pouch)을 포함한 식염수 저류 부위에서 100 ml 이상의 복강 세척액을 주사기와 벨라톤 카테터를 이용하여 수집하였다. 표시 라벨을 부착한 후 즉시 병리과로 운반하였다.

### 3) ThinPrep® 액상세포검사

ThinPrep® 검사(Cytec, USA)는 액상에 기초한 얇은 도말법 슬라이드 제작시스템으로 진공필터 장치를 이용한 자동화된 장비를 기반으로 시행하였다. 복강 세척액 검체를 액상 고정액에 부유시키고 검사 장비에 장착시킨 후 적절한 수준의 음압을 가해 적혈구, 점액 등은 여과막을 통과시키고 검사 대상 세포들만 여과막에 부착시키도록 하였다. 적절한 세포수가 부착될 때까지 계속 수집을 진행하였고, 이후 여과막에 수집된 세포들을 슬라이드에 접촉시켜 세포층을 부착하였고, 95% 알코올로 고정한 후 Papanicolau 염색을 시행하여 지름 20 mm의 얇은 세포층 슬라이드를 제작하였다.(16,17) 세포학적 평가는 경험 있는 병리과 전문의에 의해 판독되었으며 Papanicolau 분류에 따라 정상, 양성변화, 비정형, 악성의심 그리고 악성으로 분류한 뒤 정상, 양성변화 및 비정형은 복막 세포진 음성군으로, 악성의심 및 악성은 복막 세포진 양성군으로 재분류하였다.(3,18,19)

### 4) 임상병리학적 변수

대상 환자의 연령, 성별, 종양의 위치, 종양의 육안적 분류, 종양의 장경, 위벽 침윤도, 림프절 전이, 원격 전이, UICC TNM 병기, 수술 방법, 수술 근치도, 종양의 병리조직

학적 분류(WHO 분류), Lauren 분류, Ming 분류, 림프관 침윤, 혈관 침윤, 신경초 침윤 등의 임상병리학적 변수들을 조사하였다. 병기는 제5판 UICC TNM 분류법을 따라 분류하였고,(20) 복막 전이는 일본위암학회 제1판 위암 분류 기준에 따라 P0, P1, P2, P3로 분류하였으며,(21) 복막 세포진 결과는 음성(CY0)과 양성(CY1)으로 분류하였다. 병리조직학적 분류는 유두상선암과 고분화 관상선암과 중분화 관상선암을 분화암으로 저분화 관상선암과 인환세포암과 점액성 선암을 미분화암으로 분류하였다.

수술의 종류는 육안적 잔류암이나 원격 전이 병소가 없으며 근치적 목적으로 광범위 림프절 절제술을 포함하여 위절제술을 시행 받은 경우 근치적 절제군(curative resection, 315예 74.3%)으로, 위절제술을 시행하였으나 전이 병소를 포함해서 육안적 잔류암이 남아있는 경우 비근치적 절제군(noncurative resection, 50예 11.8%)으로, 진단적 개복술이나 우회로 조성술 등 종양 절제수술을 받지 않은 경우 비절제군(no resection, 59예 13.9%)으로 분류하였다. 근치적 절제군에서는 재발 여부를 판단하여 무병생존기간을 조사하였다.

### 5) 환자 추적

환자의 추적 검사는 수술 후 2년간은 3~4개월마다 문진, 신체검사, 암표지자, 단순흉부사진, 복부전산화단층촬영 등을 시행하였고, 이후에는 6개월마다 추적 검사를 시행하였다. 그리고 식도위십이지장 내시경 검사나 상부위장관 조영술을 1년에 1회 이상 시행하였고, 그 외 복부 초음파검사, 흉부전산화단층촬영, 전신 뼈스캔, 그리고 전신 양전자방출 단층촬영은 필요에 따라 시행하여 재발 및 병의 진행을 평가하였다. 환자의 추적기간, 재발유무, 재발양상, 사망유무, 및 사망원인은 의무기록에 기재된 내용을 기준으로 조사하여 무병생존기간 및 전체생존기간을 조사하였고, 의무기록상 생존 여부가 확인되지 않은 환자들은 전화 조사와 통계청의 사망등록 자료를 참조하여 보충하였다.

### 6) 통계 분석

통계학적 비교분석은 SPSS for Windows (version 13.0, Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 단변량 분석은 카이검정, 독립 표본 T 검정, Kaplan-Meier 생존분석 및 Log 순위 검정을 이용하였고, 다변량 분석은 이분형 로지스틱 회귀분석과 후진 단계 선택법을 이용한 Cox 회귀모형 생존분석을 사용하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1) 위암 병기와 복막 세포진 결과의 관계분석

대상 환자 424예 중 복막 세포진 양성은 132예로 31.1%

였다. Table 1의 결과와 같이 TNM 병기에서는 T2 (8.7%)보다 T3/4 (38.4%)의 양성 비율이 높았고, N0 8.7%, N1 16.0%, N2 33.3%, 그리고 N3 44%로 N 병기가 진행될수록 양성 비율이 유의하게 증가하였다. 복막 전이와의 관계도 P0 (20.3%)에서 보다 P1/2/3 (69.1%)에서 복막 세포진 양성 비율이 높았다. 수술의 종류와의 관계는 근치적 절제군의 복막 세포진 양성 비율이 21.9%로, 비근치적 절제군이나 비절제군의 62.2%나 57.6%에 비해 낮았다. 그리고 다변량 분석에서도 T 병기, N 병기, 복막 전이, 수술의 종류 모두 복막 세포진 결과와 관련된 독립적인 인자들로 증명되었다.

2) 위암의 조직학적 특징과 복막 세포진 결과의 관계분석

근치적 절제군과 비근치적 절제군 365예를 대상으로 위암의 조직학적 특징과 복막 세포진 검사의 관계를 분석한 결과는 Table 2와 같다. 단변량 분석에서는 종양의 육안적

**Table 1.** Univariate correlation analysis between the results of peritoneal lavage ThinPrep® cytology in advanced gastric cancer patients and other clinical variables including T, N and P stage and the type of surgery

	No. of cases	Cytologic finding		P value
		Negative	Positive	
T stage				< 0.001*
T2	104	95 (91.3%)	9 (8.7%)	
T3	228	140 (61.4%)	88 (38.6%)	
T4	92	57 (62.0%)	35 (38.0%)	
N stage				< 0.001*
N0	46	42 (91.3%)	4 (8.7%)	
N1	119	100 (84.0%)	19 (16.0%)	
N2	99	66 (66.7%)	33 (33.3%)	
N3	116	65 (56.0%)	51 (44.0%)	
Nx	44	19 (43.2%)	25 (56.8%)	
Peritoneal dissemination				< 0.001*
P0	330	263 (79.7%)	67 (20.3%)	
P1	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	
P2	31	10 (32.3%)	21 (67.7%)	
P3	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	
Surgery type				< 0.001*
Curative resection <sup>†</sup>	315	245 (77.8%)	70 (22.2%)	
Noncurative resection	50	22 (44.0%)	28 (56.0%)	
No resection	59	25 (42.4%)	34 (57.6%)	
Total Number	424	292 (68.9%)	132 (31.1%)	

\*This variables were also significant in multivariate analysis (P < 0.05). <sup>†</sup>Curative resection indicates that there is no gross residual tumor after surgery irrespective of the result of peritoneal lavage cytology.

분류, 림프관 침윤, 그리고 혈관 침윤이 복막 세포진 양성과 유의한 상관관계를 보였으나 위암의 병기 변수를 포함하여 시행한 다변량 분석에서는 모두 유의하지 않았다.

3) 복막 세포진 결과와 Papanicolau 분류에 따른 예후 분석

대상 환자에서 ThinPrep® 검사를 이용한 복막 세포진 검사의 세포학적 평가 결과는 Papanicolau 분류에 따라 정상

**Table 2.** Univariate correlation analysis between the results of peritoneal lavage ThinPrep® cytology and other pathological variables in advanced gastric cancer patients underwent gastrectomy

	No. of cases	Cytologic finding		P value
		Negative	Positive	
Macroscopic type*	365	267	98	0.015 <sup>†</sup>
Type 0/1/2	80	67 (83.8%)	13 (16.3%)	
Type 3/4/5	285	200 (70.2%)	85 (29.8%)	
Histologic type <sup>†</sup>	362	264	98	0.056
Differentiated	113	90 (79.6%)	23 (20.4%)	
Undifferentiated	249	174 (69.9%)	75 (30.1%)	
Lauren classification	364	266	98	0.120
Intestinal	133	105 (78.9%)	28 (21.1%)	
Mixed	37	24 (64.9%)	13 (35.1%)	
Diffuse	194	137 (70.6%)	57 (29.4%)	
Ming classification	357	263	94	0.232
Expanding	49	38 (77.6%)	11 (22.4%)	
Mixed	17	15 (88.2%)	2 (11.8%)	
Infiltrative	291	210 (72.2%)	81 (27.8%)	
Lymphatic invasion	365	267	98	0.001 <sup>†</sup>
Absent	47	43 (91.5%)	4 (8.5%)	
Present	318	224 (70.4%)	94 (29.6%)	
Venous invasion	365	267	98	0.000 <sup>†</sup>
Absent	264	210 (79.5%)	54 (20.5%)	
Present	101	57 (56.4%)	44 (43.6%)	
Perineural invasion	365	267	98	0.073
Absent	89	72 (80.9%)	17 (19.1%)	
Present	276	195 (70.7%)	81 (29.3%)	
Total Number	365	267 (73.2%)	98 (26.8%)	

\*Five cases of Type 0, 5 cases of Type 1 and 70 cases of Type 2 were included in the Type 0/1/2 group, and 201 cases of Type 3, 69 cases of Type 4 and 15 cases of Type 5 were included in the Type 3/4/5 group. <sup>†</sup>One case of papillary adenocarcinoma, 20 cases of well differentiated tubular adenocarcinoma and 91 cases of moderately differentiated tubular adenocarcinoma were included in the differentiated type group, and 188 cases of poorly differentiated tubular adenocarcinoma, 42 cases of signet ring cell adenocarcinoma and 19 cases of mucinous adenocarcinoma were included in the undifferentiated type group, but 3 cases of specialized type were excluded. <sup>†</sup>This variables were not significant in multivariate analysis (P > 0.05).

또는 양성변화 217예(51.2%), 비정형 75예(17.7%), 악성의심 22예(5.2%) 그리고 악성 110예(25.9%)의 빈도를 보였다. 정상, 양성변화, 비정형을 포함하는 복막 세포진 음성군은 292예(68.9%)였으며 악성의심 및 악성을 포함한 복막 세포진 양성군은 132예(31.1%)였다.

예후 분석에서 복막 세포진 음성군의 3년 생존율은 68.1%로 양호한 경과를 보였으나 복막 세포진 양성군은 25.9%로 매우 불량한 예후를 보였다(Fig. 1). 한편 복막 세포진 양성군에서는 악성의심군과 악성군이 각각 30.1%와 22.5%의 유사한 5년 생존율 및 생존곡선을 보였고 요인 비교 검정에서도 유의한 차이를 보이지 않아 복막 세포진 양성군으로 분류하는 것이 타당하였다. 하지만 복막 세포진 음성군으로 분류된 정상군과 비정형군은 5년 생존율이 68.5%와 51.9%로 상당한 차이를 보였고, 요인 비교 검정에서도 P값이 0.007로 양 군 간의 예후는 유의한 차이를 보였다. 일반적으로 비정형군은 복막 세포진 음성으로 분류되지만 본 연구에서는 비정형군의 예후가 정상군에 비해서는 불량하나 복막 세포진 양성군에 비해서는 양호하였다(Fig. 2).

4) 복막 전이 유무와 복막 세포진 결과에 따른 예후 분석

복막 전이의 유무(P0, P1/2/3)와 복막 세포진 결과(CY0, CY1)를 기준으로 대상 환자를 P0CY0 (263예, 62.0%), P0CY1 (67예, 15.8%), P1/2/3CY0 (29예, 6.8%), P1/2/3CY1 (65예, 15.3%) 네 군으로 구분하여 예후를 분석하였다(Fig. 3). 각 군의 3년 생존율과 중간생존기간은 P0CY0군 71.1%와 60개월 초과, P0CY1군 38.9%와 21개월, P1/2/3CY0군 38.5%와 25개월, P1/2/3CY1군 11.0%와 11개월이었다. P0CY0군이 가장 양호한 예후를 보인 반면에 P1/2/3CY1군이 가장 불량한 예후를 보였고 다른 두 군과의 요인 비교 검정에서는 각각 유의한 차이를 보였다.

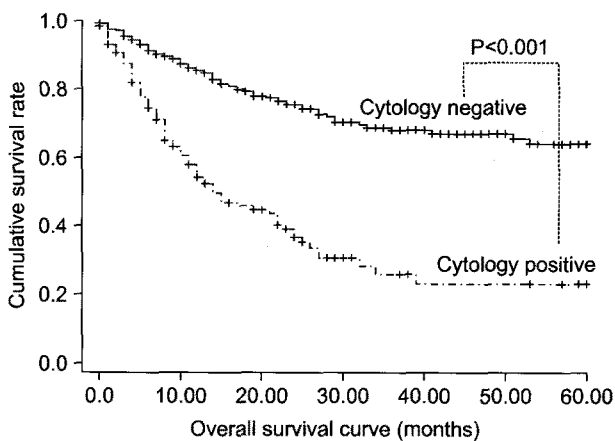


Fig. 1. Survival curves of the advanced gastric cancer patients according to the peritoneal lavage ThinPrep® cytology findings.

5) 진행성 위암의 예후 인자 분석

대상 환자의 예후 분석을 위하여 임상병리학적 인자들을 사용하여 생존분석을 시행하였다. 대상 환자의 성별(남, 여), 위벽 침윤도(T2, T3/4), 림프절 전이(N0/1, N2/3/X), 복막 세포진 검사(CY0, CY1), 복막 전이(P0, P1/2/3), 복막의 원격 전이(Other metastasis, OM0, OM1), 종양의 육안적 분류(Type 0/1/2, Type 3/4/5), 종양의 위치(Upper/Lower, Middle/Whole), 종양의 횡적 위치(Other locations, Encircling), 종양의 장경(6 cm 이하, 6 cm 초과), 조직학적 분류(분화암, 미분화암), 림프관 침윤(음성, 양성), 혈관 침윤(음성, 양성), CEA (5 ng/ml 이하, 5 ng/ml 초과), CA19-9 (37 U/ml 이하, 37 U/ml

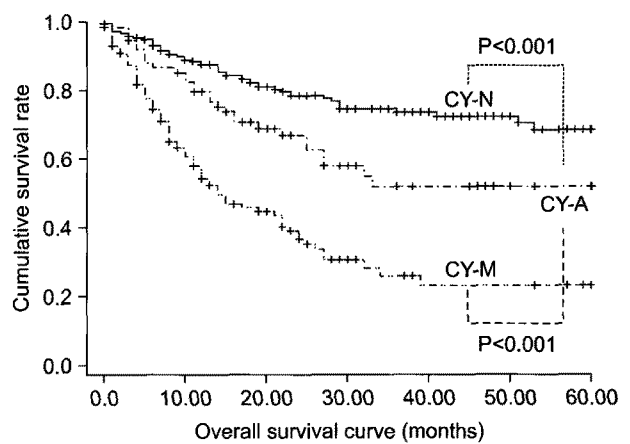


Fig. 2. Survival curves of the advanced gastric cancer patients according to the peritoneal lavage ThinPrep® cytology classified by Papanicolaou classification (CY-N; normal and benign cellular changes vs. CY-A; atypical cells vs. CY-M; suspicious malignancy and malignancy).

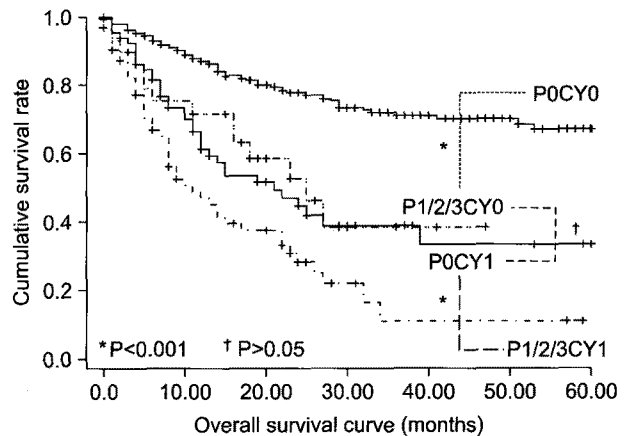
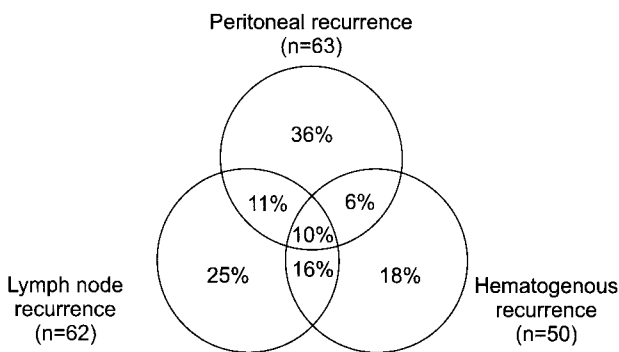


Fig. 3. Survival curves of the advanced gastric cancer patients according to the findings of peritoneal metastasis (P0 vs. P1/2/3) and peritoneal lavage ThinPrep® cytology (CY0 vs. CY1).

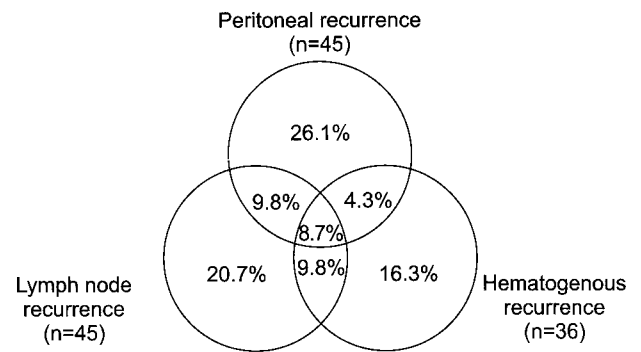
**Table 3.** Univariate and multivariate analysis for prognostic factors in advanced gastric cancer patients

Clinicopathologic factors	Univariate analysis		Multivariate analysis			
	Chi square	P value	Hazard ratio	P value	95% CI*	
					Lower	Upper
Sex (Male vs. Female)	8.613	0.003	1.735	0.001	1.255	2.396
T stage (T2 vs. T3/4)	19.695	<0.001	1.736	0.024	1.075	2.801
N stage (N0/1 vs. N2/3/X)	55.178	<0.001	2.735	<0.001	1.813	4.125
Cytology (CY0 vs. CY1)	66.471	<0.001	2.041	<0.001	1.412	2.951
Peritoneal dissemination (P0 vs. P1/2/3)	53.024	<0.001	1.713	0.005	1.176	2.495
Other metastasis (OM0 vs. OM1)	10.869	0.001	3.106	0.002	1.518	6.356
CEA ( $\leq 5$ vs. $> 5$ ng/ml)	4.537	0.033	1.931	0.002	1.271	2.934

\*Confidence interval.



**Fig. 4.** Mode of recurrences in advanced gastric cancer patients.



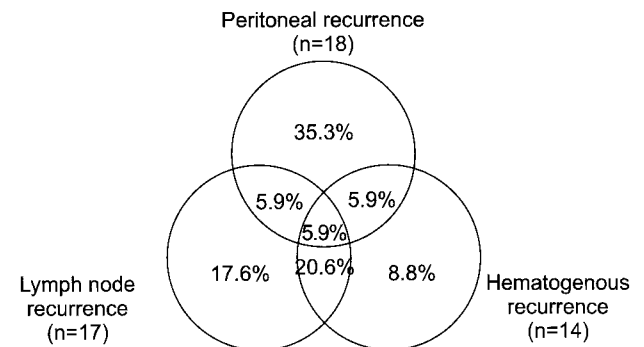
**Fig. 5.** Mode of recurrences in the advanced gastric cancer patients with peritoneal lavage ThinPrep® cytology negative.

초과) 인자들이 단변량 분석에서 유의하였다.

그리고 단변량 분석에서 유의한 예후 인자들을 대상으로 다변량 분석을 시행한 결과는 Table 3과 같으며, 성별, 위벽 침윤도, 림프절 전이, 복막 세포진 검사, 복막 전이, 복막 전이 외 원격 전이, CEA 수치가 독립적인 예후인자들로 증명되었다. 복막 세포진 검사 양성 of 상대위험도가 2.041로 복막 전이의 1.713보다 높게 나타났고, 복막의 원격 전이와 림프절 전이의 상대위험도가 각각 3.106과 2.735로 가장 강력한 예후인자들이었다.

**6) 재발 양식 및 복막 재발의 위험인자 분석**

근치적 절제군 315예 중 복막 전이가 있었던 18예와 재발여부를 알 수 없는 4예를 제외한 293예를 대상으로 복막 재발의 위험인자를 분석하였다. 293예의 중간 추적기간은 24개월이었고, 이 기간 동안 126명(42.4%)의 환자에서 재발이 발견되었고, 재발 양식은 복막 재발 63예, 림프절 재발 62예, 혈행성 재발 50예, 기타 6예의 순이었다(Fig. 4). 그리고 복막 세포진 음성군의 전체 재발은 92예이며 복막 재발 45예, 림프절 재발 45예, 혈행성 재발 36예, 기타 6예의 순이었다(Fig. 5), 복막 세포진 양성군은 전체 재발 34예이며 복막 재발 18예, 림프절 재발 17예, 혈행성 재발 14예의 순이



**Fig. 6.** Mode of recurrences in the advanced gastric cancer patients with peritoneal lavage ThinPrep® cytology positive.

었고(Fig. 6), 양 군 간의 차이는 유의하지 않았다.

복막 재발의 위험인자 분석에서 성별(남, 여), 위벽 침윤도(T2, T3/4), 림프절 전이(N0/1, N2/3/X), 복막 세포진 검사(CY0, CY1), 종양의 위치(하부/상부, 중부/전체), 육안적 분류(Type 0/1/2, Type 3/4/5), Lauren 분류(Intestinal, Mixed, Diffuse), Ming 분류(Expanding, Mixed, Infiltrative), 림프관

Table 4. The analysis of risk factors associated with peritoneal recurrence

Clinicopathologic factors	Univariate analysis		Multivariate analysis			
	Chi square	P value	Hazard ratio	P value	95% CI*	
					Lower	Upper
Sex (Male vs. Female)	5.159	0.023				
T stage (T2 vs. T3/4)	9.354	0.002				
N stage (N0/1 vs. N2/3/X)	26.024	<0.001	3.362	<0.001	1.815	6.227
Cytology (CY0 vs. CY1)	11.823	0.001	1.909	0.023	1.093	3.333
Tumor location (L/U vs. M/W) <sup>†</sup>	9.126	0.003	2.570	0.003	1.383	4.774
Macroscopic type (Type 0/1/2 vs. 3/4/5)	4.988	0.026				
Lauren classification (Intestinal vs. Diffuse)	11.213	0.001	2.190	0.018	1.145	4.189
Ming classification (Expanding vs. Infiltrative)	5.857	0.016				
Lymphatic invasion (Absent vs. Present)	5.423	0.020				
Perineural invasion (Absent vs. Present)	5.957	0.015				

\*Confidence interval; <sup>†</sup>L = lower third; M = middle third; U = upper third; W = whole stomach.

침윤(음성, 양성), 신경초 침윤(음성, 양성)이 단변량 분석에서 유의한 예후 인자들이었고, 다변량 분석을 시행한 결과는 Table 4와 같으며, 림프절 전이, 복막 세포진 양성, Lauren 분류 상 Diffuse형이 복막 재발의 유의한 위험인자들로 증명되었다.

## 고 찰

위암 환자의 생존율이 최근 들어 점차 향상되는 추세를 보이는데, (22) 이는 진단 기술의 발달과 건강검진의 활성화로 조기 발견이 증가되었고, (23,24) 또한 수술과 항암화학요법의 발전 및 적극적 시행에 기인하는 바가 큰 것으로 생각된다. (1,2,25,26) 그렇지만 현재도 진행성 위암 중에는 진단 시에 이미 근치적 절제가 불가능한 고도 진행성 위암이 상당수를 차지하며, 근치적 절제가 불가능한 환자들의 3년 생존율은 10% 미만으로 매우 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다. 제2판 일본위암학회 위암 치료 가이드라인에서는 타장기 침윤(T4), 고도 림프절 전이(N3/Bulky N2), 간전이(H1), 복막과종(P1/2/3), 복막 세포진 양성(Cy1) 그리고 원격전이(M1)를 위암의 비치유 인자들로 기술하고 있다. (8)

위암의 전이 방법은 혈행성 전이와 림프관 전이 그리고 복막 전이로 구분할 수 있다. 복막 전이의 대부분은 종양이 위벽을 직접 침윤하여 위장막에 노출되거나 절단된 림프관으로부터 종양 세포가 누출되거나 또는 수술 중 직접적인 종양 세포의 오염 등으로 인해 위암 세포가 복강 내로 유리되면서 시작되고, 복강 내에서 생존한 유리세포들은 복막에 부착되고 정착하여 복막 미세전이로 진행되며, 이후 임상적으로 명확한 복막 전이나 암성 복수를 형성하고 결국에는 암종증으로 악화되는 경과를 보인다. (27,28) 본 연구의 결과에서도 종양의 위벽 침윤도에 따라 복막 세포진 양성

률이 T2에서 8.7%, T3에서 38.6%, T4에서 38.0%로 T2에 비하여 T3, T4에서 유의하게 높게 나타났다. 한편 16예의 T2a 고유근층 침범 위암에서는 복막 전이나 복막 세포진 양성 예가 없었으나, 88예의 T2b 장막하 침범 위암에서는 4예(4.5%)의 복막 전이와 9예(10.2%)의 복막 세포진 양성율을 보여 T2b로 진단된 위암의 일부는 T3가 T2b로 오진된 것으로 보이며, 이러한 결과는 기존의 문헌들과 유사한 수치였다. (3,28)

위암에서 복막 전이는 임상적 의의나 예후 인자로서의 중요성이 이미 잘 알려져 있지만, 복강 내 유리암세포의 임상적 의의는 아직까지 불명확한 점이 있다. (29) 먼저 복강 내 유리암세포의 진단에 있어서 세포진 검사, 면역조직화학염색, 역전사중합효소연쇄반응 검사 등이 일반적으로 사용되는 검사법들이지만 이러한 방법들로 도출된 결과들이 일치하지 않는 경우가 많아서 표준 진단법에 대한 합의가 이루어지지 않고 있다. 저자들도 이전 연구에서 복강 세척액을 이용하여 고식적 세포진 검사와 역전사중합효소연쇄반응 검사를 비교하였고, 진행성 위암에서 역전사중합효소연쇄반응 검사가 보다 높은 민감도를 보이지만 검사의 정확도는 세포진 검사가 더 높다는 결과를 발표한 바 있다. (30)

복강 내 유리암세포의 존재는 위암의 미세전이의 일종으로 이해되고 있으며 복막 과종이나 암종증의 전단계로 간주되고 있다. 하지만 복막 전이가 있는 군에서도 복막 세포진 양성인 경우 보다 불량한 예후를 보인다는 보고가 있으며, (3) 본 연구에서도 복막 세포진 결과가 복막 전이 여부와 상관없는 위암의 독립적인 예후인자로 증명되었다. 따라서 수술 중 복막 전이가 발견된 경우라도 복막 세포진 검사를 생략하지 않는 것이 바람직하다.

본 연구의 예후 분석에서 흥미롭게도 복막전이가 없으면서 복막 세포진 양성인(POCY1)군과 복막전이가 있으면서

세포진 음성인(P1/2/3CY0)군이 유사한 생존율 및 생존곡선을 보였고, 요인 비교 검정에서도 P값이 0.667로 양 군 간의 예후는 유의한 차이를 보이지 않았고 복막 전이가 있으면서 복막 세포진 양성인 환자의 예후가 가장 불량하였다. 또한 복막 세포진 양성인 환자의 상대위험도가 2.014로 복막 전이의 상대 위험도 1.713 보다 높은 것은 복막 세포진 검사가 진행성 위암 환자에서 복막전이와 대등하거나 오히려 보다 강력한 예후 인자임을 보여주는 것이라고 할 수 있다. 다만 본 연구가 후향적 분석이므로 대상 환자의 선택에 있어서 복막 전이가 매우 심한 경우 복막 세포진 검사를 생략하는 등의 편견이 존재할 수 있으므로 본 연구의 결과를 단정적으로 수용할 수 없다는 제한점은 고려해야 한다. 그리고 본 연구에서 성별이 독립적인 예후인자로 나타났는데 여성의 상대위험도가 남성 보다 1.735배 높게 나타났다. 하지만 일반적으로는 성별이 위암 환자에서 독립적인 예후인자로 인정받지 못하고 있고(1,2) 기존의 복막 세포진에 대한 연구들에서도 성별이 독립적인 예후인자로 증명되지 않았으므로(3,4) 본 연구의 결과와 상충된다. 따라서 저자들은 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다.

현재까지 진행성 위암에서는 복막 세포진 검사법으로 기존의 세포도말법과 액상세포검사를 직접적으로 비교한 연구가 보고된 바 없으므로, 액상세포검사가 기존의 세포도말법을 대체할 수 있는지 또는 액상세포검사가 기존의 세포도말법에 비해 우수한 결과를 보이는데 대하여 평가를 내릴 수는 없는 상황이다. 본 연구 또한 두 가지 검사법을 직접적으로 비교하지 못하였기에 확실한 결론을 도출할 수 없다는 한계점을 갖고 있다. 다만 본 연구에서 액상세포검사를 사용한 복막 세포진 검사의 결과가 T 병기, N 병기 그리고 P 병기와 밀접한 관계를 갖고 있으며, 진행성 위암에서 성별, T 병기, N 병기, P 병기, 기타 원격전이 그리고 CEA 수치와 함께 독립적인 예후인자로 증명된 것과 이러한 결과들이 세포도말법을 사용하여 연구된 기존의 결과들과 일치하는 것을 참고로 할 때, 액상세포검사를 이용한 복막 세포진 검사법이 기존의 세포도말법을 대체할 수 있으리라 유추할 수 있다.

또한 액상세포검사서 Papanicolau 분류에 따른 비정형군은 복막 세포진 음성으로 분류되지만 본 연구에서는 비정형군의 예후가 정상군에 비해서는 불량하나 복막 세포진 양성군에 비해서는 양호하였는데 이러한 결과를 바탕으로 비정형군을 복막 세포진 결과 분석에서 독립적인 항목으로 설정하는 것도 고려해 볼 수 있지만, 비정형군의 빈도가 17.7%로 낮으며 복막 세포진 검사를 시행하는 기관에 따라 빈도 및 예후가 다를 수 있으므로 일반화하기는 어렵다. 또한 복막 세포진 결과를 분석하거나 이를 기준으로 환자의 예후를 예측할 때 음성과 양성으로 분류하는 것이 보다 유용하며, 비정형군에 실질적으로는 복막 세포진 음성예와 양성예가 혼재되어 있다고 보는 것이 옳은 해석이라 할 수

있다. 그러므로 복막 세포진 검사를 시행하여 진행성 위암 환자의 예후를 정확히 예측하기 위해서는 비정형군의 비율을 낮추는 것이 바람직하다. 이를 위하여 표준화된 복강 세척액 수집 방법을 철저히 준수해야 하고, 또한 복막 세포진 검사의 세포학적 평가 과정에서 면역조직화학염색을 시행하는 등 보다 정확한 판독을 위한 노력이 필요하다.

## 결론

본 연구에서 저자들은 ThinPrep® 액상세포검사를 사용한 복막 세포진 검사 결과가 진행성 위암 환자에서 독립적인 예후인자이며 복막 재발의 독립적인 위험인자임을 증명되었다.

따라서 저자들은 복막 세척액을 이용한 액상세포검사가 복강 내 미세전이를 발견할 수 있는 유용한 검사이며 진행성 위암 환자의 예후와 복막 재발을 잘 예측할 수 있는 신뢰성 높은 예측 인자라고 평가한다. 그러므로 복막 미세전이의 위험성이 높은 진행성 위암에서 액상세포검사를 이용한 복막 세포진 검사를 국내에서도 병기 설정을 위한 기본적인 검사로 적용할 것을 추천한다.

## REFERENCES

1. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820.
2. Maekawa S, Saku M, Maehara Y, Sadanaga N, Ikejiri K, Anai H, Kuwano H, Sugimachi K. Surgical treatment for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1996;43:178-186.
3. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Miwa K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999;178:256-262.
4. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:436-439.
5. Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K, Nose Y. Risk factor which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol* 1992;1:341-346.
6. Hirono M, Matsuki K, Nakagami K, Niimoto M, Hattori T. Comparative studies on cytological and histological evaluations of disseminating peritoneal metastasis in gastric cancer. *Jpn J Surg* 1981;11:330-336.
7. Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anti-*

- cancer Res 1994;14:2131-2134.
8. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002;5:1-5.
  9. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Nakao A. Clinical significance of isolated tumor cells and micrometastases in patients with gastric carcinoma. *Gan To Kafaku Ryoho* 2007;34:817-823.
  10. Wang JY, Lin SR, Lu CY, Chen CC, Wu DC, Chai CY, Chen FM, Hsieh JS, Huang TJ. Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: PR-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels. *Cancer Lett* 2005;223:129-135.
  11. Wang Z, Zhang X, Xu H, Zhou X, Jiang L, Lu C. Detection of peritoneal micrometastasis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for heparanase mRNA and cytology in peritoneal wash samples. *J Surg Oncol* 2005;90:59-65.
  12. Linder J, Zahniser D. The ThinPrep Pap test. A review of clinical studies. *Acta Cytol* 1997;41:30-38.
  13. Scimia M. ThinPrep pap test: a platform for gynecological diagnosis. *Adv Clin Path* 2001;5:183-184.
  14. Linder J. Recent advances in thin-layer cytology. *Diagn Cytopathol* 1998;18:24-32.
  15. Leung CS, Chiu B, Bell V. Comparison of ThinPrep and conventional preparations: nongynecologic cytology evaluation. *Diagn Cytopathol* 1997;16:368-371.
  16. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997;90:278-284.
  17. Koh JS, Cho SY, Ha HJ, Kim JS, Shin MS. Cytologic evaluation of CellPrep liquid-based cytology in cervicovaginal, body fluid, and urine specimens - comparison with ThinPrep. *Korean J Cytopath* 2007;18:29-35.
  18. Papanicolaou GN. Cytologic diagnosis of uterine cancer by examination of vaginal and uterine secretions. *Am J Clin Pathol* 1949;19:301-308.
  19. Papanicolaou GN, ed. *Atlas of Exfoliative Cytology*. Cambridge: Harvard University Press, 1963.
  20. Union International Contre la Cancrum, ed. *UICC TNM Classification of Malignant Tumors*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
  21. Nishi M, Omori Y, Miwa K, eds. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*. Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC). 1st ed. Tokyo: Kanehara, 1995.
  22. Korean Gastric Cancer Association. Nationwide gastric cancer report in Korea. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2002;2:105-114.
  23. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki, Tsugane S; JPHC Study Group. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large-scale population-based cohort study, with 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer* 2006; 118:2315-2321.
  24. Kong SH, Park DJ, Lee HJ, Jung HC, Lee KU, Choe KJ, Yang HK. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:1-7.
  25. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-1447.
  26. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;335:11-20.
  27. Sugatbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21:233-248.
  28. Marutsuka T, Shimada S, Shiomori K, Hayashi N, Yagi Y, Yamane T, Ogawa M. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a porpylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clin Cancer Res* 2003;9:678-685.
  29. Kienle P, Koch M. Are "micrometastases" of the peritoneum equivalent to distant metastases? *Dig Surg* 2002;19:453-458.
  30. Lee SY, Lee JI, Moon NM, Paik NS, Choi DW, Bang HY, et al. Free cancer cell detection in peritoneal cavity of gastric cancer patients by RT-PCR for CEA. *Korean Gastric Cancer Assoc* 1999;31:24-30.



= Abstract =

**The Clinical Significance and Detection of Intraperitoneal Micrometastases by ThinPrep<sup>®</sup> Cytology with Peritoneal Lavage Fluid in Patients with Advanced Gastric Cancer**

**Chun-Kun Ryu, M.D., Jong-Ik Park, M.D., Jae-Seok Min, M.D., Sung-Ho Jin, M.D., Sun-Hoo Park, M.D.<sup>1</sup>, Ho-Yoon Bang, M.D., Gi-Bong Chae, M.D.<sup>2</sup> and Jong-Inn Lee, M.D.**

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, <sup>2</sup>Department of Surgery, Kangwon National University College of Medicine, Chuncheon, Korea

**Purpose:** Peritoneal lavage cytology is regarded as a useful diagnostic test for detecting intraperitoneal micrometastasis. However, there are currently no reports about cytological examination with ThinPrep<sup>®</sup> (CY), a newly introduced fluid-based diagnostic system, in patients with advanced gastric cancer (AGC). This study was performed to analyze the clinical significance of intraoperative peritoneal lavage for CY in AGC patients.

**Materials and Methods:** 424 AGC patients were suspected to have serosal exposure macroscopically during surgery and they underwent intraoperative peritoneal lavage for CY between 2001 and 2006 at Korea Cancer Center Hospital. The clinical data, pathological data and CY results were collected and analyzed retrospectively.

**Results:** The percentage of cytology positive results was 31.1%, and this was well correlated with the T-stage, N-stage and P-stage. The 3-year survival rates of CY0 and CY1 were 68.1% and 25.9%, respectively. According to the P-stage and CY, the 3-year survival rates were 71.1% in P0CY0, 38.9% in P0CY1, 38.5% in P1/2/3CY0 and 11.0% in P1/2/3CY1. Interestingly, both the P0CY1 and P1/2/3CY0 survival curves were similar figures, but they were significantly different from those of the other groups. Multivariate analysis indicated that CY was an independent, strong prognostic factor for survival, as well as sex, the T-stage, N-stage, P-stage, other metastasis and the serum CEA. CY1 was revealed as a risk factor for peritoneal recurrence in the curative resection group.

**Conclusion:** The results certify indirectly that cytological examination using ThinPrep<sup>®</sup> is a very reliable diagnostic method for detecting intraperitoneal micrometastasis from the fact that it is not only a strong prognostic factor, but it is also a risk factor for peritoneal recurrence in AGC patients. Therefore intraoperative peritoneal lavage should be included in the routine intraoperative staging workup for AGC, and its result will provide a good target for the treatment of peritoneal micrometastasis. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2008;8:189-197**)

**Key Words:** Peritoneal lavage, ThinPrep<sup>®</sup>, Liquid-based cytology, Advanced gastric cancer, Intraperitoneal micrometastasis