

ORIGINAL ARTICLE

## 알파 태아단백 생성 위암 환자들의 임상적, 병리학적 특성과 예후

유동훈<sup>1,3</sup>, 정운태<sup>1,3</sup>, 김홍준<sup>1,3</sup>, 민현주<sup>1,3</sup>, 하창윤<sup>1,3</sup>, 김현진<sup>1,3</sup>, 김태효<sup>1,3</sup>, 고경혁<sup>2,3</sup>

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>, 경상대학교 건강과학연구원<sup>3</sup>

### Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Alpha-fetoprotein Producing Gastric Cancer

Dong Hoon Lew<sup>1,3</sup>, Woon Tae Jung<sup>1,3</sup>, Hong Jun Kim<sup>1,3</sup>, Hyun Ju Min<sup>1,3</sup>, Chang Yoon Ha<sup>1,3</sup>, Hyun Jin Kim<sup>1,3</sup>, Tae Hyo Kim<sup>1,3</sup> and Gyung Hyuck Ko<sup>2,3</sup>

Departments of Internal Medicine<sup>1</sup> and Pathology<sup>2</sup>, Gyeongsang National University School of Medicine, Gyeongsang Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University<sup>3</sup>, Jinju, Korea

**Background/Aims:** Several studies reported a subgroup of gastric cancer patients showing elevated serum alpha-fetoprotein (AFP) at the time of diagnosis. We investigated the clinicopathological characteristics and prognostic factors of AFP producing gastric cancer (AFPPGC) by comparing with AFP non-producing gastric cancer (AFPNPGC).

**Methods:** A total of 909 patients were diagnosed with gastric cancer from January 2005 to March 2013 at Gyeongsang National University Hospital and their AFP levels were measured at the time of diagnosis. After excluding 138 patients with underlying liver diseases, 34 patients with elevated serum AFP level over 10 mg/mL were assigned to AFPPGC group and the remaining 737 patients with serum level of AFP below 10 ng/mL were assigned to AFPNPGC group.

**Results:** The median survival length was shorter in AFPPGC group than AFPNPGC group (18.3±25.5 months vs. 30.0±22.0 months,  $p=0.004$ ). The incidence of liver metastasis (47.1% vs. 3.3%,  $p<0.001$ ) and lymph node metastasis (91.2% vs. 31.6%,  $p<0.001$ ) was significantly higher in AFPPGC group. The probability of encountering metachronous liver metastasis after the operation was higher in AFPPGC group (44.4% vs. 2.0%,  $p<0.001$ ). Multivariate analysis revealed that patients in the AFPPGC group who received chemotherapy ( $p=0.037$ ) or underwent operation ( $p=0.001$ ) had a better survival rate.

**Conclusions:** AFPPGC behaves more aggressively and shows a worse prognosis. Therefore, serum AFP level should be routinely checked in all patients diagnosed with gastric cancer. (Korean J Gastroenterol 2013;62:327-335)

**Key Words:** Alpha-Fetoproteins; Stomach neoplasms; Prognosis

## 서론

알파 태아단백(alpha-fetoprotein, AFP)은 염색체 4번의 장완(q arm)에 위치한 AFP 유전자에 의하여 발현되는 분자량 72,000의 당단백질이다.<sup>1</sup> 태아의 간과 난황낭에서 정상적으로 분비되며, 출생 후에는 발현이 중단되어 생후 1세 이후에 혈청에서 증가되어 있는 경우 병적인 상태로 인식되고, 주로 간세포암과 태아 세포암의 특이적인 종양표지자로 잘 알려

져 있다.<sup>2</sup>

AFP 생성 위암은 1970년 Bourreille 등<sup>3</sup>이 처음 보고하였고, 위암 외 담낭, 자궁, 폐, 방광 등의 선암 일부에서도 AFP를 생성하는 것으로 알려져 있다.<sup>4-7</sup> AFP 생성 위암의 병리소견을 분석한 연구에서, 신혈관 생성을 잘하고 높은 종양세포 증식력과 낮은 세포소멸(apoptosis)의 특징을 지닌다고 보고하였다.<sup>8</sup> AFP 생성 위암 환자에서 간전이와 동반된 경우 높은 혈청 AFP 수치로 인해 간세포암으로 오진되어 원발암을 찾

Received August 19, 2013. Revised November 1, 2013. Accepted November 1, 2013.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 정운태, 660-702, 진주시 강남로 79, 경상대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Woon Tae Jung, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea. Tel: +82-55-750-8617, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: wtjung@gnu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

는 것이 쉽지 않을 수 있다.<sup>39</sup> 원발암을 빠르게 진단하고 그에 따른 신속하고 적절한 치료를 하는 것이 환자의 예후를 향상시키는 데 도움이 되므로 AFP 생성 위암과 간세포암을 구분하는 것이 중요하다.

병리학적 분류는 통일되어 있지 않으나 일반적으로는 간양 선암과 비-간양 선암으로 나눌 수 있으며, 비-간양 선암을 난황낭 종양(yolk-sac tumor), 태아 위장 종양(fetal gastrointestinal tumor) 등으로 더 세분할 수 있다.<sup>10</sup> 위의 간양 선암은 조직학적으로 간세포암과 유사한 분화를 보이는 암종으로, 1985년 Ishikura 등<sup>11</sup>이 유리질 소구체(hyaline globule)를 가지며 AFP를 생성하는 간세포암과 유사한 조직을 광학 및 전자현미경으로 증명하면서 처음 보고하였다. 이 연구에서 간양 선암은 조기 간전이로 예후가 좋지 않다는 것이 알려졌다.

현재까지 AFP 생성 위암과 위 외의 다른 장기에서 기원하는 AFP 생성 선암은 불량한 예후가 임상적 특징으로 보고되어 있으나 이에 대한 연구는 주로 병리학적인 증례 형식의 보고가 많은 반면, 임상적 특징과 예후 인자 등에 대한 포괄적인 연구는 많지 않다.<sup>12,13</sup>

저자들은 경상대학교병원에서 수년간 경험한 증례들을 토대로 AFP 생성 위암의 성별, 연령분포 및 병기와 수술 및 예후에 관련된 임상적 특징을 연구하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2005년 1월 1일부터 2013년 3월 31일까지 경상대학교병원에서 혈청 AFP가 측정되고 조직학적으로 위암으로 확진된 909명의 환자를 조사하여 환자의 음주력, 위암 진단 당시 혈

청 검사, 영상학적 검사를 시행하였으며, 알코올성 간질환, 바이러스성 간염, 자가면역성 간염 등 어떠한 원인에서든지 간질환이 있거나 간세포암 등 악성 종양을 가지고 있는 환자, 또는 치료를 거부하였거나 타 병원으로 전원한 138명을 제외한 771명을 연구 대상으로 선정하였다(Fig. 1).

### 2. 방법

모든 대상 환자들의 조직검사 결과와 혈액검사 결과, 그리고 방사선 촬영 결과 등이 포함된 의무기록을 바탕으로 성별, 연령, 흡연력, 음주력, 진단 당시 동반 질환, 혈청 AFP, CEA, CA 19-9 수치, 총 빌리루빈 수치, ALP, AST, ALT 수치, 위암의 발생 부위, 위암 진단 당시 진행성 위암인지 조기 위암인

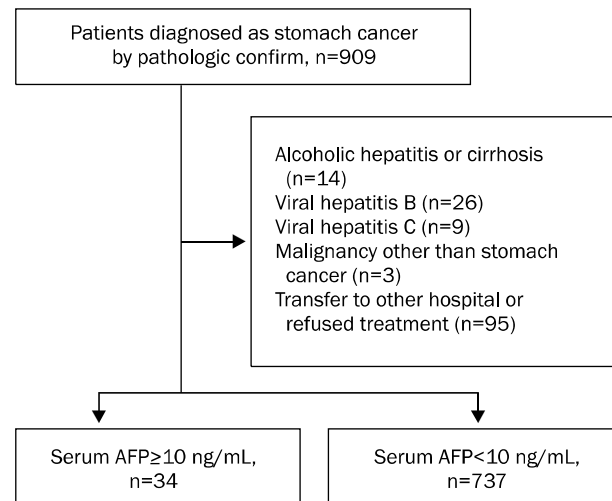


Fig. 1. Patient selection.

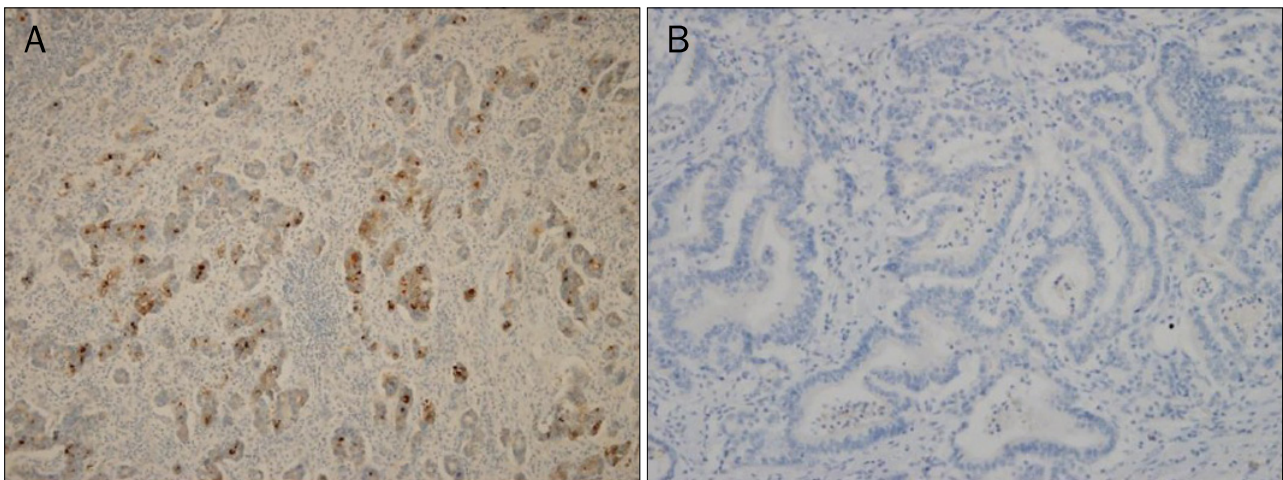


Fig. 2. (A) Immunohistochemical staining in AFP-producing gastric cancer. Gastric adenocarcinoma cells express AFP in the cytoplasm of some tumor cells and in the glandular lumina (AFP,  $\times 100$ ). (B) Immunohistochemical staining in AFP non-producing gastric cancer. Gastric adenocarcinoma in this case is negative for AFP ( $\times 100$ ).

지의 여부, 조직 검사 결과, 진단 당시 병기, 림프절 전이 여부, 진단 당시 간전이 여부, 환자의 생존여부, 생존기간, 수술 혹은 항암 치료력, 수술 후 간이나 간 외의 장기에 전이되기까지의 기간에 대하여 조사하였다.

진단 당시에 혈청 AFP가 10 ng/mL (Elecsys® AFP; Roche-diagnostics GmbH, Basel, Switzerland) 이상인 34예(4.4%)를 AFP 생성 위암군으로, 혈청 AFP가 10 ng/mL 미만인 737명을 AFP 비생성 위암군으로 선정하였다.

위암 세포에서 AFP 생성 여부를 확인하기 위하여 수술을 시행한 환자군을 AFP 비생성 위암군과 혈청 AFP 7-10 ng/mL인 군, AFP 10 ng/mL 이상으로 증가한 군으로 나누어 각각 무작위로 5명을 추출하였고, 원발 조직에 대한 AFP 면역화학염색(AFP rabbit polyclonal antibody®; Cell mar-

que, Rocklin, CA, USA)을 시행하였다(Fig. 2).

### 3. 통계 분석

모든 통계 분석은 PASW Statistics (version 18.0; IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 평균의 비교는 독립 표본 t-test를 이용하였고, 진단 당시 진행성 위암 비율, 간전이 비율 등은 chi-square test를 이용하였다. 생존기간에 대한 분석은 생존표, Kaplan-Meier 생존분석을 사용하였으며, 생존율에 영향을 미칠 것으로 생각되는 연령, 성별, 흡연력, 위암의 위치, 위암의 병기, 전이여부, 수술, 항암치료, AFP 수치 등의 다변량 분석과 상대위험도는 Cox proportional hazards model을 이용하여 AFP 생성 위암군과 AFP 비생성 위암군의 생존분석을 비교하였다. 같은 병기 내에서 AFP 생성

**Table 1.** Case Series of Patients with Alpha-fetoprotein-producing Gastric Cancer

No.	Sex	Age (yr)	Serum AFP (ng/mL)	Stage		Metastasis	Treatment	Recurrence after operation (duration, mo)	Survival (mo)	
1	M	50	215,444.0	IV	M1	Liver	CTx	-	12	
2	M	74	60,500.0	IV	T2N2M1	Liver	CTx	-	2	
3	F	73	60,500.0	IV	T2N1M1	Liver	-	-	2	
4	M	63	60,500.0	IV	M1	Liver	CTx	-	17	
5	F	79	3,587.0	IV	T2N1M1	Liver	CTx	-	5	
6	M	53	2,420.0	IV	M1	Liver	CTx	-	21 (alive)	
7	M	54	1,064.0	II	T2N1M0	-	OP	Liver, pancreas, jejunum, peritoneum (48)	50	
8	M	69	663.2	IV	T4N1M1	Liver, pancreas	CTx	-	11	
9	M	59	604.0	IV	M1	Liver	-	-	1	
10	M	75	501.0	IV	M1	Liver	-	-	6	
11	M	63	298.0	IIIa	-	-	CTx	-	6	
12	M	60	149.6	IIIa	T3N1M0	-	OP+CTx	Liver (15)	24	
13	M	68	107.1	IIIa	T3N1M0	-	OP+CTx	-	18 (f/u loss)	
14	M	76	100.4	IV	T4N1M1	Liver, pancreas	CTx	-	6	
15	M	63	88.0	IIIa	T2N2M0	-	OP+CTx	Liver (29)	30	
16	F	78	80.5	IV	M1	Liver	CTx	-	7 (alive)	
17	M	56	80.0	IV	M1	Liver	-	-	5	
18	M	59	78.3	IV	T3N2M1	Liver	CTx	-	11	
19	F	67	73.0	IV	M1	-	-	-	3	
20	M	51	71.0	IV	M1	-	CTx	-	2	
21	M	72	66.1	II	T3N0M0	-	OP+CTx	-	74 (alive)	
22	M	56	62.9	II	T2N1M0	-	OP+CTx	Liver (13)	22	
23	F	71	56.4	Ia	T1N0M0	-	OP	-	123 (alive)	
24	F	59	46.6	IV	M1	-	CTx	-	22 (alive)	
25	M	46	40.6	IV	M1	-	CTx	-	4	
26	M	60	38.7	IIIa	-	-	OP+CTx	-	13	
27	M	61	34.4	IV	M1	Liver	CTx	-	19	
28	M	64	30.2	IIIa	-	-	OP+CTx	-	13	
29	M	53	27.1	IV	M1	-	CTx	-	7	
30	M	51	21.3	Ia	T1N0M0	-	OP	-	70	
31	M	72	20.5	IV	M1	Liver	-	-	2	
32	M	53	17.9	IV	M1	Liver	CTx	-	10	
33	M	55	17.4	IV	M1	-	CTx	-	6	
34	M	80	14.7	IV	M1	-	CTx	-	2	
Average		64	11,982.4							18.3

M, male; F, female; CTx, chemotherapy; OP, operation; f/u, follow up.

**Table 2.** Comparison between AFP-producing Gastric Cancer Patients and AFP Non-producing Gastric Cancer

	AFPPGC (n=34)	AFPNPGC (n=737)	p-value
Age (yr)	64.0±10.3	61.6±11.7	0.244
Sex (Male : female)	3.25 : 1	2.19 : 1	0.360
Location of tumor			0.002
Cardia	0	48 (6.6)	
Body	10 (29.4)	277 (38.3)	
Antrum	13 (38.2)	330 (45.6)	
Antrum to body	8 (23.5)	56 (7.7)	
Antrum to cardia	2 (5.9)	6 (0.8)	
Cardia to body	1 (2.9)	7 (1.0)	
Advanced gastric carcinoma	32 (94.1)	323 (43.8)	< 0.001
Early gastric carcinoma	2 (5.9)	414 (56.2)	
Metastasis to lymph nodes	31 (91.2)	229 (31.6)	< 0.001
Stage			
Ia	2 (5.9)	392 (54.1)	
Ib	1 (2.9)	80 (11.0)	
II	7 (20.6)	114 (15.7)	
IIIa	5 (14.7)	33 (4.6)	
IIIb		19 (2.6)	
IIIc		21 (2.9)	
IV	19 (55.9)	65 (9.0)	
Operation	9 (26.5)	648 (89.6)	< 0.001
Survival length (mo)	18.3±25.5	30.0±22.0	0.004
Liver metastasis			
Pre operation	16 (47.1)	24 (3.3)	< 0.001
Post operation	4 (44.4)	13 (2.0)	< 0.001
Metastasis to other organs			
Pre operation	21 (61.8)	73 (9.9)	< 0.001
Post operation	2 (5.9)	22 (3.0)	0.286
Time to recurrence after operation (mo)			
Liver	22.0±16.9	14.2±9.7	0.373
Other organs	32.5±11.6	26.7±4.0	0.771
Pathologic finding			< 0.001
Well-differentiated	0	223 (30.3)	
Moderately-differentiated	14 (41.2)	176 (23.9)	
Poorly-differentiated	17 (50.0)	196 (26.6)	
Signet ring cell carcinoma	3 (8.8)	142 (19.3)	
Patients who underwent resection	n=9	n=648	
Tumor size (cm)			0.006
< 1	0 (0)	100 (15.4)	
≥ 1, < 5	2 (22.2)	385 (59.4)	
≥ 5, < 10	7 (77.8)	141 (21.7)	
≥ 10	0 (0)	22 (3.3)	
Lymphatic invasion	6 (66.7)	44 (6.7)	< 0.001
Vessel invasion	1 (11.1)	3 (0.5)	0.053
Neural invasion	4 (44.4)	44 (6.7)	< 0.001

Values are presented as mean±SD or n (%).

AFPPGC, AFP-producing gastric cancer (serum AFP ≥ 10 ng/mL); AFPNPGC, AFP non-producing gastric cancer (serum AFP < 10 ng/mL).

위암군과 비생성 위암군을 비교할 때, stage Ib, IIIb, IIIc는 AFP 생성 위암군의 수가 부족하여 생존분석을 할 수 없었다.  $p < 0.05$ 를 유의한 값으로 간주하였다.

**Table 3.** Univariate Survival Analysis of All Gastric Cancer Patients according to Clinical Factors

Variable	Cases (n)	5-year survival rate (%)	p-value
Sex			0.919
Male	528	74	
Female	230	80	
Smoking			0.037
Smoker	234	71	
Non smoker	524	79	
Location			< 0.001
Cardia	48	62	
Body	287	78	
Antrum	343	79	
Antrum to body	64	71	
Antrum to cardia	8	0	
Cardia to body	8	0	
Stage			< 0.001
Ia	394	95	
Ib	81	89	
II	121	66	
IIIa	38	48	
IIIb	19	85	
IIIc	21	90	
IV	84	0	
Age (yr)			0.012
30-39	31	62	
40-49	103	83	
50-59	159	76	
60-69	251	78	
70-79	185	82	
80-	29	0	
Pathologic finding			< 0.001
Well-differentiated		98	
Moderately-differentiated		88	
Poorly-differentiated		86	
Signet ring cell carcinoma		89	
AFP (ng/mL)			< 0.001
≥ 10		18	
< 10		79	

## 결 과

전체 위암 환자 중 AFP 생성 위암 환자의 빈도는 4.4% (34/771)였다(Table 1). 남녀비는 AFP 생성 위암군에서 3.25 : 1 (26 : 8), AFP 비생성 위암군에서 2.19 : 1 (501 : 228)로 ( $p=0.360$ ), 두 군 모두 남자가 더 많았으나 유의한 차이는 없었다(Table 2). 평균연령은 AFP 생성 위암군에서 64.0±10.3세, AFP 비생성 위암군에서 61.6±11.7세였다( $p=0.244$ ). AFP 생성 위암 환자군에서 위암의 발생 위치는 전정부 13예 (38.2%), 위체부 10예(29.4%), 위체부-전정부 동시 8예(23.5%), 전정부-위체부-분문부 2예(5.9%), 분문부-체부 1예(2.9%)가 있었고, AFP 비생성 위암 환자에서는 전정부 330예(45.6%), 위체부 277예(38.3%), 분문부 48예(6.6%), 위체부-전정부 동

**Table 4.** Independent Prognostic Factors in Multivariate Analysis by Cox Proportional Hazard Model in All Patients with Gastric Cancer

	Hazard ratio	95% CI	p-value
AFP	1.773	1.074-2.927	0.025
Smoking	1.646	1.111-2.437	0.013
Stage			
Ia			
Ib	1.292	0.353-4.726	0.442
II	5.382	2.427-11.934	<0.001
IIIa	17.327	7.358-40.801	<0.001
IIIb	2.348	0.295-18.704	0.420
IIIc	2.636	0.330-21.050	0.361
IV	76.464	36.677-159.414	<0.001

시 56예(7.7%), 전정부-위체부-분문부 6예(0.8%), 분문부-체부 7예(1.0%) 순이었다( $p=0.002$ ). 진행성 위암의 비는 AFP 생성 위암 환자군 94.1% (32/34)와 AFP 비생성 위암군 43.8% (323/737)로 AFP 생성 위암군에서 유의하게 높았다( $p<0.001$ ). 진단 당시 간전이는 AFP 생성 위암군에서 47.1% (16/34), AFP 비생성 위암군에서 3.3% (24/737)로 AFP 생성 위암군에서 유의하게 더 높았다( $p<0.001$ ). 수술 후 간전이 비율은 AFP 생성 위암 환자군 55.6% (5/9)와 AFP 비생성 위암군 2.0% (13/648)로 AFP 생성 위암군에서 유의하게 더 높았다( $p<0.001$ ).

진단 당시 간전이가 있던 AFP 생성 위암군에서 항암치료를 하였던 11예와 항암치료를 거부한 5예는 각각 유의한 평균 생존율의 차이가 있었다(11.3 vs. 3.0개월,  $p=0.012$ ).

AFP 생성 위암군에서 근치적 수술을 시행한 9예를 분석하였을 때, 5예(55.5%)에서 간전이(평균 22개월 후)가 발생하였고, 이 중 1예는 간 이외에도 췌장, 공장, 그리고 복막으로의 전이도 동반되었다. AFP 비생성 위암군에서 근치적 수술을 시행한 648예를 분석하면, 13예(2.0%)에서 간전이(평균 14.2개월 후)가 발생하였다. 1년, 2년, 5년 생존율은 AFP 생성 위암군에서 각각 36%, 24%, 18%, AFP 비생성 위암군에서 각각 90%, 87%, 79%로 AFP 생성 위암군에서 유의하게 낮았다( $p<0.001$ ).

모든 환자를 대상으로 단변량 분석을 하였을 때, 흡연군에서 생존율이 유의하게 낮았고 종양의 부위와 병기에 따라 통계적으로 유의하게 생존율의 차이가 있었다(Table 3). 다변량 분석을 하였을 때, AFP 생성 위암군에서 AFP 비생성 위암군에 비하여 1.7배 사망위험도가 증가하였고( $p=0.025$ ), 흡연을 하고 병기가 증가할수록 사망위험도가 증가하였다(Table 4). 수술을 받은 환자군에 대한 다변량 분석에서 유의한 예후인자는 병기뿐이었다( $p<0.001$ ).

AFP 생성 위암군만을 대상으로 단변량 분석을 하였을 때,

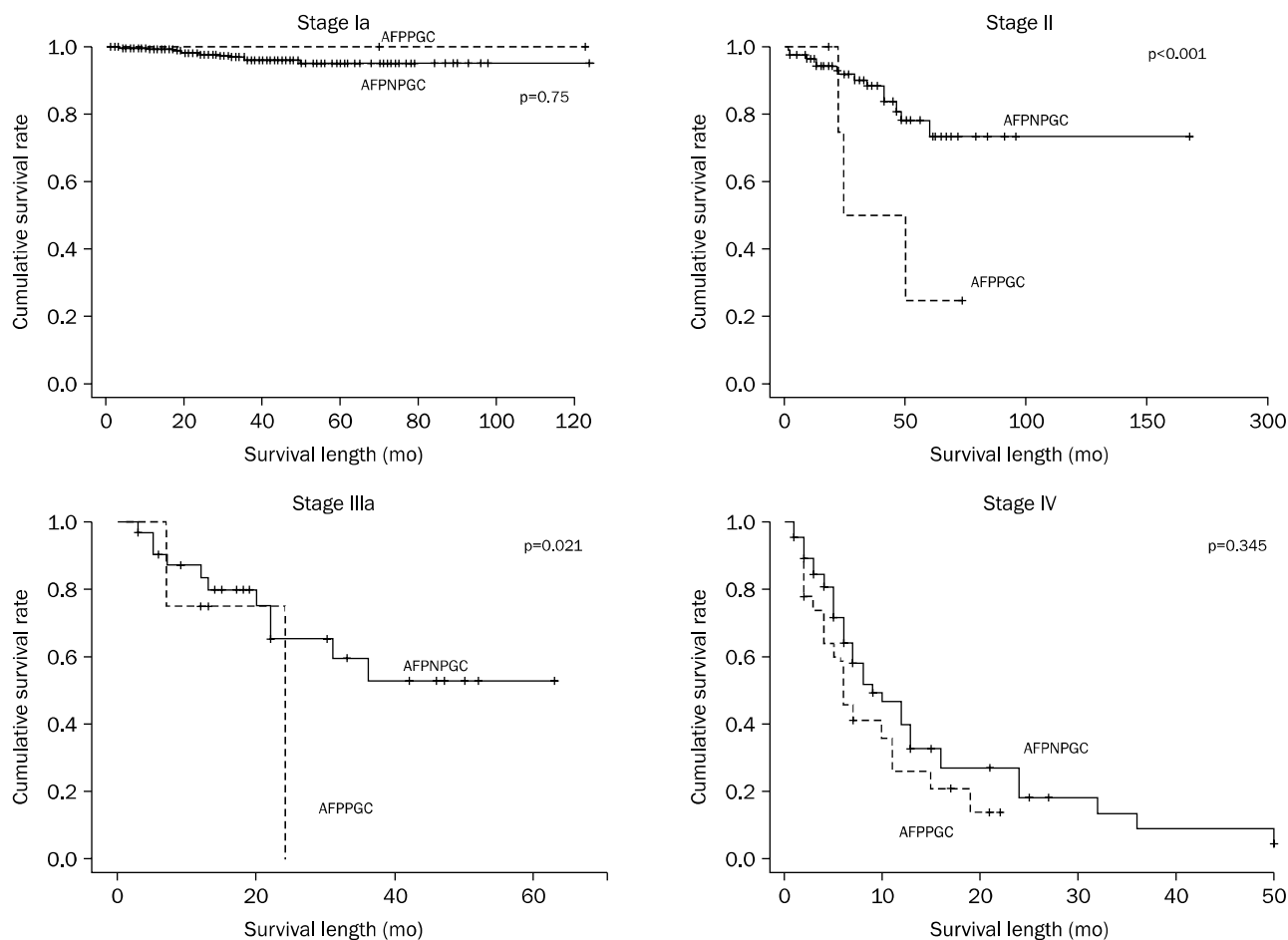
**Table 5.** Univariate Analysis of Factors Affecting Survival in Patients with AFP-producing Gastric Cancer

Factor	Case (n)	Survival (mo)	p-value
Smoker	18	32.1	0.096
Non-smoker	16	23.6	
Alcohol drinker	23	15.9	0.579
Non-drinker	11	33.3	
Location			0.686
Body	10	22.6	
Antrum	13	22.1	
Cardia	8	46.1	
Antrum to cardia	2	2.0	
Body to cardia	1	22.0	
AGC or EGC			0.193
AGC	32	13.5	
EGC	2	96.5	
Chemotherapy			0.377
Yes	22	13.0	
No	12	44.5	
Operation			<0.001
Yes	9	69.9	
No	25	9.4	
Lymph node metastasis			0.044
Yes		19.3	
No		90.0	
Stage			-
Ia	2	96.5	
Ib	1	24.0	
II	7	27.9	
IIIa	5	8.0	
IIIb	0	-	
IIIc	0	-	
IV	19	8.9	

AGC, advanced gastric cancer; EGC, early gastric cancer.

평균 생존기간은 근치적 절제술을 시행한 군에서 69.9개월이었고, 근치적 절제술이 불가능하였던 군에서는 9.4개월이었다( $p<0.001$ ). 진단 당시 림프절 전이가 있는 경우 평균 생존율은 19.3개월, 없었던 경우는 90개월 이상으로 통계적으로 유의하게( $p=0.044$ ) 차이가 있었다(Table 5). 다변량 분석을 하였을 때, 생존율에 유의하게 영향을 주는 요인은 근치적 절제 시행 여부(hazard ratio [HR], 0.02; 95% CI, 0.002-0.207;  $p=0.001$ )와 항암치료 시행 여부(HR, 0.283; 95% CI, 0.086-0.929;  $p=0.037$ )였다. 각 병기별로 그리고 간전이가 있는 환자군에서 AFP 생성 여부에 따른 생존기간을 분석하였을 때, AFP 생성 위암군에서 생존기간이 짧은 것을 볼 수가 있었다(Fig. 3, Table 6).

수술을 받은 환자들 중 일부 환자를 추출하여 원발 조직에 대한 AFP 면역화학염색을 시행하였는데, AFP 비생성 위암군은 염색을 시행한 5명 모두에서 면역염색 음성이었고, AFP가 7-10 ng/mL인 5명 중에서는 1명이, AFP가 10 ng/mL 이



**Fig. 3.** Survival of gastric cancer patients compared with those of the same stage according to AFP production. Survival of AFPPGC is shorter than that of AFPNPGC with same stage.

AFPPGC, AFP producing gastric cancer; AFPNPGC, AFP non-producing gastric cancer.

**Table 6.** Survival of Gastric Cancer Patients with Liver Metastasis according to AFP Production

	AFPPGC	AFPNPGC	p-value
Age (yr)	67.8±10.9	67.3±10.3	0.901
Sex (male : female)	3 : 1	5.25 : 1	0.689
Pathologic finding			0.245
Well-differentiated	0	4 (16)	
Moderately-differentiated	8 (50)	13 (52)	
Poorly-differentiated	8 (50)	8 (32)	
Signet ring cell carcinoma	0	0	
Survival length (mo)	8.7	14.6	0.080

Values are presented as mean±SD, n (%), or number only.

AFPPGC, AFP-producing gastric cancer (serum AFP ≥ 10 ng/mL); AFPNPGC, AFP non-producing gastric cancer (serum AFP < 10 ng/mL).

상인 5명 중에서는 2명의 조직에서 AFP가 암세포의 세포질 (cytoplasm)이나 샘관(glandular lumen)내에서 염색되는 것을 확인하였다(Fig. 2).

## 고 찰

1세 이후 AFP의 상승은 간세포암(hepatocellular carcinoma)이나 난황낭 종양(yolk sac tumor)의 가능성을 시사한다. 간세포암 환자의 75-90%의 환자에서 AFP 상승이 알려져 있다.<sup>14</sup> 특히 AFP는 알코올 중독자, 만성 바이러스성 간염, 간경화 등과 같이 간세포가 손상되었다가 회복되는 과정에서 오를 수 있기 때문에,<sup>15</sup> 이번 연구에서는 간질환을 가진 환자들을 제외하는 것이 중요하였다. AFP 생성 위암 환자 34명 중 5명에서 총 빌리루빈이 상승된 소견을 보였으나 (1.88-7.2 mg/dL) 이것은 간전이 혹은 원발암의 총담관 침범에 의한 것으로 보이며, 2명의 환자에서 ALP 상승소견을 보였는데(757-1,386 mg/dL) 이는 원발암의 골수 침범과 간전이에 의한 것으로 추정된다. 무작위로 선정한 15명의 환자에서 AFP에 대한 면역화학염색을 시행하였는데 AFP 비생성 위암 환자군(<7 ng/mL)에서 선정된 5명에서는 모두 염색이 되지 않았고, AFP가 7-10 ng/mL인 5명 중에서는 1명, AFP가 10

ng/mL 이상인 5명 중에서는 2명의 조직에서 AFP가 염색되는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 AFP가 위암조직에서 직접 생성되었음을 시사한다.

AFP는 구조적인 아형이 존재하며 항체에 대하여 다양한 반응을 보일 수 있어, 면역화학 염색법에 사용되는 시약과 측정시기에 따라 혈청 AFP값은 차이를 보일 수 있다.<sup>16</sup> 면역화학 염색법의 민감도가 증가함에 따라 혈청 AFP의 정상 상한치는 점차 감소하여, 현재 국제 표준 기준은 7 ng/mL를 정상 상한값으로, >200 ng/mL를 간세포암의 선별기준으로 제시하고 있으며, 특히 간경변 환자에서 혈청 AFP가 높고 간에 종양이 발견될 경우 간세포암으로 진단을 할 수 있다.<sup>3</sup> AFP는 간세포암 이외에도 급성 혹은 만성 간염, 간경변, 임신 등 양성 질환에서도 상승할 수 있다고 알려져 있고, 용혈이나 정맥 염화칼륨 사용, 식습관은 혈청 AFP 농도에 영향을 주지는 않는다.<sup>16</sup>

AFP 생성 위암의 정의는 연구자마다 다르다. 위암의 진단 당시 혈청 AFP값이 7 ng/mL,<sup>13</sup> 10 ng/mL,<sup>12</sup> 혹은 20 ng/mL<sup>17</sup> 이상인 경우로 정의한 연구가 있으며, 50 ng/mL 이상인 경우로 정의하기도 하였다.<sup>18</sup> 또한 위암조직에서 AFP에 대한 면역 조직 화학염색에 양성인 경우로만 정의하기도 하였다.<sup>19</sup> 이번 연구에서는 AFP가 면역화학염색법에 사용되는 시약에 따라서 2.8-19.0%까지 차이가 날 수 있고 정상인에서는 AFP가 생성되지 않는다는 사실에 근거하여<sup>16</sup> 민감도와 특이도에서 가장 적절하다고 판단되는 10 ng/mL 이상인 경우를 AFP 생성 위암으로 정의하였으나, 향후 이 부분에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

AFP 생성 위암의 빈도는 한국에서 6.2-6.3%,<sup>10</sup> 일본에서 1.3-5.0%,<sup>19</sup> 중국에서 2.3%,<sup>12</sup> 미국에서 15%<sup>20</sup> 정도로 알려져 있다. 이런 차이는 인종적 환경적 차이도 있겠지만, 나라마다 AFP를 측정하는 방법이 다르고 연구마다 AFP 생성 위암의 기준이 같지 않은 것이 원인일 것이다. 한국의 연구는 대부분 혈청에서 AFP를 측정하는 반면, 대만의 한 연구에서는 수술 전 AFP가 상승된 111명의 환자들의 조직에 면역화학염색을 시행하여 104명(93.7%)의 환자에서 AFP 생성 위암의 존재를 확인하였다.<sup>8</sup> 하지만 혈청 AFP의 측정이 비교적 정확한 검사로서 비용대비 효과와 환자의 편의 면에서 더 효율적이라 생각된다. 이번 연구에서 AFP 생성 위암의 비율은 4.4%였고, 앞선 연구들과 큰 차이를 보이지 않았다. 하지만 이 종양들에 대한 이해가 아직 충분하지 않아 광학현미경적 근거가 뚜렷하지 않으면 위암종의 간세포암종성 분화를 파악하기 힘든 경우도 있기 때문에, 위암 환자에서 혈청 CEA 이외에도 혈청 AFP 증가 여부 확인이 AFP 생성 위암은 물론 간양 위선암의 진단율을 높여줄 것으로 판단된다. 그러기 위해서는 AFP 생성 위암에 있어서 충분한 의미를 가지는 혈청 AFP의 수치에

대한 정립이 필요할 것이다.

이전의 연구들에서 AFP 생성 위암은 조기에 간전이를 보이며 예후가 나쁘다고 보고했듯이,<sup>12,21</sup> 이번 연구에서도 위암 진단 당시 이미 간전이가 발견되는 경우가 많았고, 진단 당시에 간전이가 없었던 경우도 수술 후 많은 경우(44.4%)에서 간전이가 발생하였다. AFP 생성 위암군의 경우 예후가 좋지 않았던 것은 AFP 생성 위암군에게서 진행 위암의 비율이 유의하게 높고 병기도 더 높기 때문으로 분석할 수도 있다. 하지만 이번 연구의 stage II, IIIA 위암에서 AFP 생성 위암군의 경우 AFP 비생성 위암군보다 예후가 더 나쁘며(Fig. 3), 간전이가 있는 위암인 경우에도 AFP 생성 위암군의 경우 예후가 더 나쁘다는 점을 보여주었다는 점에서(Table 6) AFP 생성 위암의 임상적 의미가 있다고 하겠다.

AFP 생성 위암이 침습적인 모습을 보이는 기전은 정확하게 알려져 있지 않다. 장상피세포의 성장과 분화에서 중요한 역할을 하는 CD10 항원의 과 발현과, 전사인자의 한 종류인 CDX의 발현 저하가 연관이 있을 것이라는 주장과 연구가 있다.<sup>22</sup> 간세포의 성장인자와 결합하여 세포 증식을 조절하는 단백질인 c-MET가 AFP 생성 위암에서 빈번하게 발견되었고, 역배열 c-MET 올리고 핵산을 처리한 위암세포에서 성장이 억제된다는 연구도 있다.<sup>23</sup> 위암에서 AFP 생성의 기전은 AFP 생성을 억제하는 전사인자 AT motif binding factor 1 (ATBF1)가 AFP 생성 위암에서 결핍되어 있기 때문으로 생각되며, AFP 생성 위암이 침습적인 원인 중 하나일 가능성이 제시되고 있다.<sup>24</sup> 또한 간세포양 샘암종은 AFP 뿐만 아니라 alpha-1 antitrypsin과 alpha-1 antichymotrypsin을 분비하는데 이것이 면역억제작용과 함께 protease 억제 작용을 하여 종양의 침습력(invasiveness)을 항진시키고 AFP도 림프구의 전환을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>25</sup>

간양 위선암에서 혈청 AFP가 증가되지 않은 경우가 있고 혈청 AFP는 증가되었지만 위선암이 간세포분화를 보이지 않는 경우도 있어 AFP 생성위암과 간양 선암은 중복되는 점이 있지만 구분되어야 할 것이다.<sup>26</sup> 또한 간에서 종양이 발견된 경우, 간세포암과 AFP 생성 위암의 간전이에 대한 구분도 중요하다. 2013년, Su 등<sup>21</sup>은 간양 선암(hepatoid adenocarcinoma)과 간세포암(hepatocellular carcinoma)을 감별 진단하는 방법으로 위의 간양 선암에 대한 AFP 면역화학 염색의 유용성을 제시하였다. 이 연구에서 간양 선암은 90% 이상이 AFP 면역화학 염색 양성이었으며, 간세포암은 37% 미만에서, 일반적인 위선암은 1% 미만에서 AFP 면역화학 염색에서 양성이었다. 추가적으로 Hep Par 1, CK19 면역화학염색이 간세포암과 간양 선암의 감별진단에 도움이 될 수 있다고 보고하였다. 최근 연구에서는 AFP 생성 위암의 80% 이상에서 SALL4 gene이 표현이 되었고, 간세포암의 55% 정도에서 표

현이 되며, 간세포암-담관암이 같이 있는 경우 대부분에서 표현되지 않는 것이 확인이 되어, AFP 생성 위암과 간세포암-담관암의 구별을 위해 SALL4 gene에 대한 면역화학적 검사가 도움이 될 수 있을 것이다.<sup>27,28</sup>

이번 연구에서 stage IIIB, IIIC인 환자의 경우 5년 생존율이 높게 측정이 되었는데, 여기에는 예후가 좋지 않은 AFP 생성 위암 환자가 없었고 상대적으로 최근에 위암을 진단받아 누적 생존율이 짧은 환자들도 많이 포함되어 있었던 것이 변수로 작용했을 것으로 생각한다. 나이의 경우 연령에 따른 생존율의 차이가 통계적으로 유의하기는 하였으나 연령이 증가할수록 5년 생존율이 상승되는 소견을 보였는데, 이는 30대 위암 환자에서 높은 병기의 위암 비율이 다른 연령대에 비하여 높았기 때문으로 추정된다.

다른 연구의 다변량 분석에서 AFP 생성 위암군의 생존율에 유의하게 영향을 미치는 요인은 항암치료의 여부와 진단 당시 병기였는데,<sup>29</sup> 이번 연구에서는 근치적 절제 여부와 항암치료의 여부로 나타났다. 현재 진행된 AFP 생성 위암의 항암치료는 정형화되지 않았는데, S-1 또는 paclitaxel/cisplatin 항암화학요법을 시행하여 부분반응을 보였다는 보고가 있으며,<sup>30</sup> 반복적인 간절제를 통하여 생존율을 크게 향상시켰다는 보고도 있었다.<sup>31</sup> 병기가 비교적 낮더라도 수술 전 혈청 AFP가 증가되어 있는 경우나 수술 후에도 빠르게 진행하여 간전이를 보이는 경우라면 간세포양 선암종에 대한 의심을 가지고 혈청 AFP에 대한 선별검사를 진행하여 이런 증례들에 대한 보다 효과적인 항암요법 및 수술 치료를 고려해야 할 것이다.

이번 연구의 제한점은 후향적인 연구였고, AFP가 측정된 환자들만을 포함시켰으며, 모든 환자의 조직에서 AFP 염색을 시행하지 못하였고, 항암치료의 종류와 기간 및 방법에서 선택적 편견이 작용했을 가능성이 있다는 점이다. 또한 모든 환자가 위절제를 받지 않아 정확한 조기암과 진행암의 구별, 림프절 전이 여부, 병기 결정에서 오차가 있을 수 있다.

결론으로, AFP 생성 위암은 빠른 간전이를 보이고 수술 후에도 간전이 발생률이 높아 예후가 좋지 않다. 따라서 AFP 생성 위암으로 진단된 경우 비록 그 병기가 낮다 하더라도 더욱 적극적인 항암 약물치료와 수술 치료를 요하며, 보다 철저한 추적 관찰이 필요하다. 또한 조직학적으로 전형적인 간세포양 분화를 보이지 않는 경우도 있으므로 위암 환자에 있어서 혈청 AFP 수치가 증가되었을 경우에 이 암종을 의심하고 조직학적 진단의 재확인 및 간전이 여부 확인이 필요하다.

## 요 약

**목적:** AFP 생성 위암은 조기 간전이 및 이에 따른 불량한 예후가 몇몇 연구에서 보고되어 있다.

**대상 및 방법:** 이번 연구에서는 단일 기관에서 2005년 1월부터 2013년 3월까지 혈청 AFP가 측정되고 조직학적으로 위암으로 확진된 909명의 환자에 대하여 임상적 특징과 예후를 조사하였다. 혈청 AFP가 10 ng/mL 이상인 경우를 AFP 생성 위암으로 정의하였으며, 간질환이 있는 환자는 제외하였다.

**결과:** AFP 생성 위암은 진단 당시 진행성 위암인 경우가 많고, 수술 후 간전이 발생률이 높으며, 생존기간이 유의하게 짧았다. 다변량 분석에서 생존율에 유의하게 영향을 미치는 요소는 AFP 생성 위암 여부와 병기 및 흡연력이었다. 같은 병기 내에서 AFP 생성 위암 환자군과 AFP 비생성 위암 환자군을 비교하였을 때 AFP 생성 위암 환자군에서 유의하게 생존율이 짧은 것을 확인할 수 있었으며, 간전이가 있는 경우에도 통계적으로 유의하지는 않았지만 AFP 생성 위암 환자군에서 생존율이 짧은 것을 확인할 수 있었다. 이번 연구는 후향적 연구라는 점과 몇 가지 제한점이 있었으며, 향후 AFP 생성 위암에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

**결론:** AFP 생성 위암은 빠른 간전이를 보이고 수술 후에도 간전이 발생률이 높아 예후가 좋지 않다. 위암 환자에 있어서 혈청 AFP 수치가 증가되었을 경우에 이 암종을 의심하고 조직학적 진단의 재확인 및 간전이 여부 확인이 필요하다.

**색인단어:** 알파태아단백; 위암; 예후

## REFERENCES

1. Harper ME, Dugaiczky A. Linkage of the evolutionarily-related serum albumin and alpha-fetoprotein genes within q11-22 of human chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1983;35:565-572.
2. Fujii H, Ichikawa K, Takagaki T, et al. Genetic evolution of alpha fetoprotein producing gastric cancer. *J Clin Pathol* 2003;56:942-949.
3. Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Matray F, Fondimare A. Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary cancer of the liver. *Presse Med* 1970;78:1277-1278.
4. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
5. Karayiannakis AJ, Kakolyris S, Giatromanolaki A, et al. Hepatoid Adenocarcinoma of the Gallbladder : Case Report and Literature Review. *J Gastrointest Cancer* 2011. [Epub ahead of print]
6. Liu Q, Bannan M, Melamed J, Witkin GB, Nonaka D. Two cases of hepatoid adenocarcinoma of the intestine in association with inflammatory bowel disease. *Histopathology* 2007;51:123-125.
7. Mokrim M, Belbaraka R, Allaoui M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: a case report and literature review. *J Gastrointest Cancer* 2011. [Epub ahead of print]
8. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010;102:249-255.



9. Koide N, Nishio A, Igarashi J, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: histochemical analysis of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1658-1663.
10. Joo YH, Jung HY, Kang GH, et al. Clinico-Pathologic Characteristics of the Alpha-fetoprotein Producing Gastric Carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2000;36:54-60.
11. Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer* 1985;56:840-848.
12. Liu X, Sheng W, Wang Y. An analysis of clinicopathological features and prognosis by comparing hepatoid adenocarcinoma of the stomach with AFP-producing gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012;106:299-303.
13. Chun H, Kwon SJ. Clinicopathological characteristics of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2011;11:23-30.
14. Ramsey WH, Wu GY. Hepatocellular carcinoma: update on diagnosis and treatment. *Dig Dis* 1995;13:81-91.
15. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996;77:2217-2222.
16. Christiansen M, Høgdall CK, Andersen JR, Nørgaard-Pedersen B. Alpha-fetoprotein in plasma and serum of healthy adults: pre-analytical, analytical and biological sources of variation and construction of age-dependent reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:205-215.
17. Uefuji K, Ichikura T, Tamakuma S. Roles of histological findings and serum AFP levels in the prognosis of AFP-producing gastric cancers. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24:135-140.
18. Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, Fukase M, Saito K. Alpha-fetoprotein producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:654-661.
19. Chang YC, Nagasue N, Kohno H, et al. Clinicopathologic features and long-term results of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1480-1485.
20. McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, Go VL. Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1975;35:991-996.
21. Su JS, Chen YT, Wang RC, Wu CY, Lee SW, Lee TY. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19:321-327.
22. Kumashiro Y, Yao T, Aishima S, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: histogenesis and progression in association with intestinal phenotype. *Hum Pathol* 2007;38:857-863.
23. Kaji M, Yonemura Y, Harada S, Liu X, Terada I, Yamamoto H. Participation of c-met in the progression of human gastric cancers: anti-c-met oligonucleotides inhibit proliferation or invasiveness of gastric cancer cells. *Cancer Gene Ther* 1996;3:393-404.
24. Kataoka H, Miura Y, Joh T, et al. Alpha-fetoprotein producing gastric cancer lacks transcription factor ATF1. *Oncogene* 2001;20:869-873.
25. Jeong SH, Shim HJ, Hwang JE, et al. A case of gastric hepatoid adenocarcinoma misdiagnosed as an extragonadal germ cell tumor. *Korean J Med* 2007;73:107-111.
26. Kang GH, Kim YI. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a pathologic analysis of 14 cases. *Korean J Pathol* 1994;28:620-628.
27. Yong KJ, Gao C, Lim JS, et al. Oncofetal gene SALL4 in aggressive hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2013;368:2266-2276.
28. Ikeda H, Sato Y, Yoneda N, et al.  $\alpha$ -Fetoprotein-producing gastric carcinoma and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma show similar morphology but different histogenesis with respect to SALL4 expression. *Hum Pathol* 2012;43:1955-1963.
29. Zhang JF, Shi SS, Shao YF, Zhang HZ. Clinicopathological and prognostic features of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1470-1476.
30. Usuba T, Toyama Y, Watanabe K, Kashiwagi H, Yanaga K. Combination chemotherapy using TS-1, Paclitaxel and cisplatin for multiple lung metastases from AFP-producing gastric cancer: a case report. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1302-1304.
31. Inamoto O, Maki A, Araki H, et al. A case of long-term surviving AFP-producing gastric cancer with liver metastases treated by three liver resections. *Jpn J Gastroenterol Surg* 2013;46:7-15.