

헬리코박터 파일로리 감염이 위암의 예후인자인가?

Negative *Helicobacter pylori* Status Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Gastric Cancer. (Cancer 2009;115:2071-2080)

요약: 위암은 세계적으로 사망률이 가장 높은 암종의 하나이며, 수술이 주된 치료방법이다. 수술 후 예후인자로는 림프절 전이, 침윤 깊이, 연령, 종양의 위치 등이 알려져 있다. 최근 헬리코박터 파일로리 감염이 있는 경우에 위암 수술 후 예후가 좋다고 보고된 바 있으나 이를 검증할 수 있는 후속 연구는 발표된 바 없었다.¹ 이에 저자들은 1988년부터 2004년까지 원발성 위암으로 수술을 시행한 297명의 환자에서 얻은 비종양 동결 위점막 조직과 혈청을 조직은행으로부터 구하였다. 헬리코박터 파일로리 감염을 확인하기 위해 동결조직에서 *vacA* 유전자에 대한 polymerase chain reaction (PCR) 분석을 시행하였고, 혈청에서 헬리코박터 파일로리와 CagA에 대한 항체검사를 시행하였다. 단변량 및 다변량 분석을 통해 임상 및 병리학적인 변수와 장기간의 환자 예후와의 연관성에 대한 유효성을 검증을 하였다.² 총 297명의 환자 중 256명(86%)이 헬리코박터 파일로리균 양성이었으며, 41명(14%)이 *vacA*와 두 가지 혈청검사에서 모두 음성이었다. 헬리코박터 파일로리 음성은 위암의 분문부 위치, 높은 T병기, 비완치적 수술, R0 절제 후 낮은 5년 생존율(24% vs. 57%, p<0.001) 등 예후가 나쁜 특징들과 연관이 있었으며, 다변량 생존분석에서 T병기, 림프절 전이, 종양 위치 등의 예후인자를 보정한 후에도, 헬리코박터 파일로리는 유의한 예후인자로 나타났다(hazard ratio, 2.47, 95% 신뢰구간, 1.40-4.35). 생존기간에 대한 헬리코박터 파일로리의 영향은 T병기(pT1/pT2 vs. pT3/pT4), 위암의 분화도(장형 vs. 미만성 또는 혼합형)로 총화분석하였을 때에도 유의하게 나타났다. 결론적으로, 헬리코박터 파일로리 감염이 음성인 경우는 위암의 나쁜 예후인자인 것으로 생각되며, 이는 위암에 대하여 잘 알려진 임상 또는 병리학적인 예후 인자와는 독립적인 것으로 보인다.

해설: 1984년 Warran과 Marshall에 의해 헬리코박터 파일로리가 발견된 이후,³ 초반의 회의적 반응을 거쳐 이 그룹음성 나선형균 감염은 위암의 원인인자로 인정되었다.⁴ 그러나, 위암의 발생, 진행, 그리고 임상 결과에 있어 어디까지 영향을 미치는지에 대해서는 잘 알려지지 않았으며, 헬리코박터 파일로리 감염과 예후와의 관계에 대해서도 지금까지 연구가 드물다.

1995년 대만에서 시행된 연구⁵에서 128명의 위암 수술 환자 중 64%에서 헬리코박터 파일로리 감염이 양성이었으며, 이들에서 비분문부 암과 Borrmann 1, 2형 위암이 더 흔하다고 보고되었다. 단변량 분석에서는 헬리코박터 파일로리 양성인 환자군에서 더 예후가 좋았으나, 다변량 분석에서는 예후와 상관이 없어졌으며, 이러한 결과는 헬리코박터 파일로리 음성인 환자에서 위암이 더 진행된 경우가 많았기 때문이라고 추정되었다. 이와는 반대로 2006년 독일에서 시행된 연구¹에서는 위암으로 R0 절제술을 받은 166명의 위암환자에서 41명이 헬리코박터 파일로리 음성이었고, 125명이 헬리코박터 파일로리 양성이었다. 전체생존기간은 헬리코박터 파일로리 음성환자는 19.2개월(범위, 7.1-31.3)이었고, 헬리코박터 파일로리 양성환자는 61.9개월(범위, 13.0-110.9)로 차이가 있었다($p=0.0017$). 다변량 분석에서도 헬리코박터 파일로리 감염이 양성인 경우가 전체 생존율에서 독립적으로 좋은 예후인자(hazard ratio 2.16, 95% 신뢰구간, 1.33-3.49)였다.

위의 연구 결과에 대한 추시를 위하여 Marrelli 등²은 유럽에서 위암발생률이 비교적 높은 이탈리아에서 이 연구를 시행하였다. 297명의 위암환자들을 헬리코박터 파일로리 감염 시기에 따라 분류하였을 때, 67%는 현재 감염자(PCR 양성), 19%는 과거 감염자(PCR 음성, 혈청검사 양성), 그리고 14%는 비감염자(PCR 및 혈청검사 모두 음성)였다. R0 절제가 된 220명 중에서 헬리코박터 파일로리 양성자(현재 및 과거 감염자 196명)의 5년 생존율은 57%로, 헬리코박터 파일로리 음성자(24명)의 24%에 비해 유의하게 높았다(log-rank test, $p<0.001$). 생존곡선 분석에서 현재 감염자와 과거 감염자 사이에는 유의한 차이가 없었다($p=0.708$). 특히 저자들은 나쁜 위암 예후에 가장 중요한 T병기와 N병기에 대하여 총화 분석을 하였을 때, 낮은 T병기(pT1/pT2)와 높은 T병기(pT3/pT4) 모두에서, 그리고 림프절 침범이 있는 경우(pN+)에 헬리코박터 파일로리 음성환자가 나쁜 예후를 보인다고 증명하였다.

헬리코박터 파일로리 감염자에서 예후가 좋다는 이 논문의 예상을 벗어난 결과는 두 가지로 해석할 수 있다. 첫째는 헬리코박터 파일로리 감염으로 발생하는 위암과 헬리코박터 파일로리와 관계없는 위암의 발암과정 자체가 다를 가능

성이 있다. 헬리코박터 파일로리 음성인 위암환자에서 분문부암이 많았고, T병기가 진행되어 있으며, R0 절제율이 낮았다는 것은 헬리코박터 파일로리 음성인 환자에서 위암의 악성도가 더 높을 가능성을 시사하며, 헬리코박터 파일로리 감염은 더 중요한 예후인자에 동반된 epiphenomenon일 가능성이 있다. 두 번째는 헬리코박터 파일로리에 지속적으로 감염되었을 때 면역기전이 바뀌어 예후에 영향을 줄 가능성 있다.^{1,6} 헬리코박터 파일로리 음성환자에서 종양특이 면역반응이 저하되기 때문에 OX40 (regulatory T-cell)에 의한 면역억제를 조절하는 tumor necrosis factor receptor의 일종) 면역조직화학염색이 헬리코박터 파일로리 음성환자의 종양조직에서 많이 발현되는 것을 근거로 제시된 바도 있었다.¹ 또한, 헬리코박터 파일로리가 위점막세포에 대한 교차면역반응을 일으켜서 헬리코박터 파일로리 양성환자가 더 좋은 예후를 가진다는 이전의 보고도 있다.⁶

이 연구의 제한점으로는 첫째, 헬리코박터 파일로리 검사의 정확성이다. 헬리코박터 파일로리 검출을 위해 이 연구의 경우에는 비종양 동결 위점막 조직의 *vacA* 유전자에 대한 PCR 분석과 혈청에서 헬리코박터 파일로리와 CagA 항체에 대한 혈청검사를 사용하였다.² 혈청검사는 위음성과 위양성률이 비교적 높은 검사방법이며, 이 연구에서와 같이 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구에서 부정확한 헬리코박터 파일로리 분류는 심각한 오류를 초래할 수 있다. 둘째, 이 연구는 297명의 위암환자를 대상으로 하였으나, 헬리코박터 파일로리 감염 음성환자는 41명으로 적었다. 특히 연구집단의 기저특성을 보면, 최종병기에서 헬리코박터 파일로리 양성환자와 음성환자의 T2 병기가 각각 100명(39%)과 8명(19%)이고, T3 병기가 각각 123명(48%)과 27명(66%)으로 차이를 보이며, R0 절제 비율이 양성환자에서 196명(77%), 음성환자에서 24명(59%)으로 매우 적었다. 이러한 대상자의 숫자는 병기 또는 감염시기에 따른 subgroup 분석을 하기에는 더욱 부족할 것으로 생각한다. 셋째, 이 연구에서는 T, N 병기에 따른 생존곡선이 우리나라의 보고에 비하여 낮았다.⁷ 서구에서 시행된 이 연구에서는 일본이나 우리나라에서 표준으로 여기는 D2 립프절 박리술 등이 시행되지 않았을 가능성이 높고, 이로 인해 생존율에 영향을 주었을 가능성이 있을 것으로 생각한다.

이 논문의 결과를 증명하기 위해서는 헬리코박터 파일로리 감염 음성자 수를 충분히 확보할 수 있고, subgroup 분석이 가능한 대규모 연구를 시행하여야 한다. 또한 위암 진단 시점에 헬리코박터 파일로리 유무를 평가하고, 예후를 관찰하는 전향 연구가 중요할 것으로 생각한다. 최근 전향 연구에서 조기위암의 내시경절제 후 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 이소성위암 재발예방에 도움이 된다는 보고가 있었

는데,⁸ 만약 지속적인 헬리코박터 파일로리 감염에 의한 면역기전의 변화가 중요하다면, 위암 치료 시점에서의 제균치료가 오히려 나쁜 영향을 미칠 수 있다. 이를 증명하기 위해서는 헬리코박터 파일로리 감염이 있는 위암환자를 대상으로 수술 전후에 제균치료에 대한 무작위 배정을 하는 전향 연구가 필요할 것이다. 이 논문은 헬리코박터 파일로리 감염이 예후와는 연관이 없을 것이라는 기존의 예상과는 상치되는 결론을 보이고, 연구 방법과 규모에 있어서 약점이 있지만, 지난 몇 년간 헬리코박터 파일로리에 의한 위암 발생에의 관심을 예후에까지 넓혔다는 점에서 향후 임상연구가 추구해야 할 방향을 의미있게 제시하고 있다.

(정리: 국립암센터 위암센터 조수정, 최일주)

참고문헌

- Meimarakis G, Winter H, Assmann I, et al. *Helicobacter pylori* as a prognostic indicator after curative resection of gastric carcinoma: a prospective study. Lancet Oncol 2006;7:211-222.
- Marrelli D, Pedrazzani C, Berardi A, et al. Negative *Helicobacter pylori* status is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. Cancer 2009;115:2071-2080.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-1315.
- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
- Lee WJ, Lin JT, Shun CT, et al. Comparison between resectable gastric adenocarcinomas seropositive and seronegative for *Helicobacter pylori*. Br J Surg 1995;82:802-805.
- Xue LJ, Su QS, Yang JH, Lin Y. Autoimmune responses induced by *Helicobacter pylori* improve the prognosis of gastric carcinoma. Med Hypotheses 2008;70:273-276.
- Park SR, Kim MJ, Ryu KW, et al. Prognostic value of preoperative clinical staging assessed by computed tomography in resectable gastric cancer patients: a viewpoint in the era of preoperative treatment. Ann Surg 2010;251:428-435.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:392-397.