Helicobacter pylori 음성 위암

장진석

동아대학교 의과대학 내과학교실

Helicobacter pylori-negative Gastric Cancer

Jin Seok Jang

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Although *Helicobacter pylori* is considered the main etiological factor in gastric cancer, at least 5.4% of gastric cancer cases in South Korean patients are *H. pylori*-negative. However, false-negative *H. pylori* results should be considered. The definitions of *H. pylori* status in patients with atrophic gastritis but negative tests for *H. pylori* are variable. Inaccurate *H. pylori* detection systems can interfere with interpretation of the results. Even when *H. pylori* has been eradicated, gastric atrophy and intestinal metaplasia resulting from long-term colonization can occur. It is very difficult to determine whether patients with gastric cancer, who frequently have advanced gastric atrophy and intestinal metaplasia, have had previous *H. pylori* infection based on invasive tests. In addition, *H. pylori*-negative gastric cancers present with a more advanced pT classification and a more advanced stage than *H. pylori*-positive gastric cancers. Negative *H. pylori* status appears to be an indicator of poor prognosis in patients with gastric cancer, and is independent of other well-known clinical and pathologic prognostic variables. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:118-121**)

Key Words: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Negativity; Prognosis

서 론

지난 50년간 대부분의 나라에서 위암 발생률이 안정적으로 감소하고 있고, 지속적인 노력에 의해 연간 위암 발생률이 2% 가량 감소할 것으로 기대되지만, 환자의 나이가 증가할수록 위암의 발생률이 올라가는 것은 주지의 사실이다. 이미 알려진 바와 같이 위암 발생의 가장 중요한 원인은 *Helicobacter pylori* 감염으로 지금까지 발표된 12개의 전향적 메타분석에 따르면, *H. pylori* 감염과 위암 발생의 상대위험도를 2.4 (95% confidence interval, 2.0~2.8)로 보고하고 있다.¹ 1994년에 International Agency for Research on Cancer는 *H. pylori*를 group 1 carcinogen으로 규정하였고, 2009년에 여러 권위 있는 실험적, 역학적 연구 및 분석으로 이를 확정하였다.^{2,3} 임상적으로 *H. pylori* 제균을 통한 위암 발생의 예방효과는 70%에 이르고 있으나,⁴⁻⁶ 상당히 다양한 임상 양상을 가진 위암의 특성상 약 30%에서는 위암이 *H. pylori* 와 연관성이 없다는 보고도 있다.⁷

H. pylori 이외에 지정학적 특징, 생활 습관, 나이트레이트가 포함된 고염식이, 유전학적인 특징 등이 위암 발생과 연관이 있고, Epstein-Barr 바이러스 감염 또한 위암 발생과 관련이 있다.⁸ 이전 보고에 따르면 전체 위암 환자 중 *H. pylori*-negative gastric cancer (HPNGC)의 비율은 0.66~24.6%로 다양하지만, *H. pylori*-positive gastric cancer (HPPGC)와는 구별되는 HPNGC의 임상병리학적 및 예후에 대해서는 아직도 이론의 여지가 존재한다. 본고에서는 HPNGC와 구별되는 HPNGC의 임상, 병리학적 특징 및 예후 등에 대해 논의하고자 한다.

본 론

몇몇 보고에 의하면 HPNGC는 HPPGC와 다르게 근위부에 위치, 보다 미만성 조직학적 특징이 많고, 젊은 나이에 발병하는 경향이 있다.⁹⁻¹¹ 하지만 일부 연구에서는 이런 결과를 보이지는 않는데, 이는 나라마다 *H. pylori* 유병률의 차이가 있어서 생긴 결과로 생각된다.¹²⁻¹⁴ 또 다른 요인으로 위축성 위염이 심하게 존재하는 경우 혈청학적 검사, 조직검사, 요소호기검사 및 세균배양에서 위음성 소견을 보일 수가 있기 때문이다. 결국 위축성 위염이 존재하는 상태를 배제하고, 정확한 HPNGC를 정의하기 위해서는 혈청 pepsinogen (PG)을 측정하여 위축성 위

Received: July 19, 2017 Revised: August 23, 2017 Accepted: August 23, 2017

Corresponding author: Jin Seok Jang

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 32 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

Tel: +82-51-240-2609, Fax: +82-51-240-2687, E-mail: jsjang@dau.ac.kr

Copyright © 2017 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Predictive Factors for Overall Survival in Multivariate Cox Proportional-Hazard Analysis in Patients with Gastric Cancer

Prognostic factor	Model 1 (n=567)		Model 2 (n=567)		Model 3 (n=510)	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age	1.01 (1.00~1.02)	<0.001	1.01 (1.00~1.02)	<0.001	1.01 (1.00~1.02)	<0.001
Negative <i>Helicobacter pylori</i> status	1.34 (1.04~1.71)	0.019	1.19 (0.95~1.50)	0.12	1.28 (0.98~1.67)	0.06
Diffuse histologic type	1.19 (1.03~1.36)	0.013	1.19 (1.04~1.37)	0.011	1.15 (0.99~1.33)	0.06
Proximal tumor location	1.32 (1.00~1.73)	0.044	1.34 (1.03~1.76)	0.033	1.28 (0.95~1.72)	0.09
Invasive depth (T3/4 vs. T1/2)	4.02 (2.39~6.76)	<0.001	4.05 (2.41~6.82)	<0.001	4.19 (2.42~7.24)	<0.001
Nodal metastasis (N1/2/3 vs. N0)	2.98 (2.08~4.25)	<0.001	2.92 (2.05~4.16)	<0.001	3.10 (2.13~4.51)	<0.001
Non-curative resection	2.59 (2.05~3.27)	<0.001	2.54 (2.01~3.21)	<0.001	2.61 (2.03~3.35)	<0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

염의 존재를 확인하는 것이 필요하다. 혈청학적 검사로, *H. pylori* 감염의 증거 없이, 혈청 PG I <70 ng/dL, 그리고 PG I/II ratio <3.0인 경우 위축성 위염이 있다고 할 수 있다. Tsai 등¹⁵은 567명 위암 환자 중 Kaplan-Meier 생존분석을 통해 HPPGC 환자의 전체 생존율(overall survival)은 35.8%, HPNGC 환자의 전체 생존율은 24.0%로 유의한 차이를 보고하였고(log-rank test, $P=0.035$), 무재발생존율(relapse-free survival)은 각각 52.6%, 48.5%로 큰 차이를 보이지 않았다(log-rank test, $P=0.43$). 환자의 예후와 관련해서, 3가지 모델로 나누어 분석을 하면, 모델 1은 *H. pylori*에 대한 혈청학적 및 조직검사에서 모두 음성으로 나타난 환자군 중 위축성 위염이 동반된 경우, 이전 *H. pylori* 감염이 있었던 것으로 간주하여 HPPGC로 분류하여 분석하였고, *H. pylori* 음성 상태가 불량한 예후를 시사하고, 환자의 나이, 임파선 전이, 불완전 절제, 근위부 위치, 그리고, 미만형 조직형태가 불량한 예후를 시사하는 독립인자로 나타났다. 모델 2는 상기 환자군을 HPNGC로 분류하여 분석하였고, *H. pylori* 음성 상태가 예후에 차이를 보이지 않았다(Table 1).¹⁵ 특히, 병기가 1, 2, 3기인 경우 모델 1에서 *H. pylori* 음성 상태가 독립적인 불량한 예후인자임을 확인할 수 있다(hazard ratio, 1.62; 95% confidence interval, 1.05~2.51; $P=0.026$) (Table 2).¹⁵

이미 많은 연구에서 HPPGC와 구별되는 HPNGC의 특징으로 1) 근위부에 종양 위치, 2) 미만형 조직형태, 3) 젊은 나이에 발병, 4) 4기 암이 많은 것으로 보고되고 있다. 일반적으로 HPNGC는 전체 위암 중 10~40%를 차지하고 있는데^{16,17} *H. pylori* 존재에 대한 정의의 차이 및 유병률의 차이가 결과의 상이함을 보여준다. 서양에서는 *H. pylori*의 유병률이 낮기 때문에, HPNGC 비중은 13.8~24.6%로 비교적 높다.¹⁸ 위축성 위염을 가지면서 *H. pylori* 검사가 음성인 경우는 과거 감염으로 분류를 해서 HPNGC의 비중이 낮아지는 경향이 있다. 이런 연구¹⁹에서는 보통 HPNGC에서 미만형 위암이 많이 발생하는 것을 보여준다. 일반적으로 장형 위암은 주로 연령이 증가할수록

Table 2. Predictive Factors for Overall Survival in Multivariate Cox Proportional-Hazard Analysis of Patients with Stage I, II, or III Gastric Cancer

Prognostic factor	Hazard ratio (95% CI)	P value
Age	1.01 (1.01~1.03)	<0.001
Negative <i>Helicobacter pylori</i> status	1.62 (1.05~2.51)	0.026
Diffuse histologic type	4.29 (2.46~7.46)	<0.001
Proximal tumor location	3.03 (2.05~4.46)	<0.001
Invasive depth (T3/4 vs. T1/2)	1.12 (0.85~1.49)	0.007
Nodal metastasis (N1/2/3 vs. N0)	1.76 (1.16~2.67)	0.002
Non-curative resection	2.14 (1.32~3.45)	<0.001

CI, confidence interval.

선종에서 암으로의 진행을 통해 발생하는 것으로 알려져 있고,²⁰ *H. pylori* 음성이면서 위축성 위염을 가진 환자에서 나이가 들면서 장형 위암이 발생하는 것과 연관이 있다. Lee 등¹⁷은 고령의 환자에서 발생한 위암에서 4기암이 많은 경향이 있다는 보고를 한 바가 있고, 위축성 위염을 가지면서 *H. pylori* 검사는 음성을 보이는 위암은 HPPGC에 포함되어야 한다고 볼 수 있다. 그리고 위 부분부에서 발생한 위암의 경우는 식도선암과 유사하게 역류에서 기인하는 장상피 화생 변화에서 암이 발생하는 것으로 알려져 있는데, *H. pylori* 감염과 독립적으로 위암 발생요인인 고염식, 대사작용, 흡연 등이 영향을 주었을 것으로 생각된다.²¹

Kwak 등²²은 HPNGC 환자에서 더 많은 원격전이를 보인다고 하였고(9.3% vs. 1.2%, $P=0.003$), 또 다른 보고에서는 비A형 혈액형이 우세한 것으로 보고 하였는데, A형 혈액형을 가진 환자에서 위축성 위염의 발생이 증가하였고, 결과적으로 HPPGC로 진행되는 경향을 보였다고 한다.^{23,24}

*H. pylori*의 존재 여부가 위암에서 독립적인 예후인자인지에 대한 논쟁은 이미 많은 보고에서 이루어지고 있는데, 이는 존재에 대한 정의의 차이, 상대적으로 작은 샘플수에서 기인한다고 할 수 있다. 그래서 혈청 PG를 측정하여 *H. pylori* 음성이 독립

적인 불량한 예후인자라는 것을 보이기도 한다. 각기 다른 위암의 병기에서 *H. pylori* 존재 여부가 예후에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 보고자에 따라 차이를 보여주고 있는데, Meimarakis 등¹¹은 *H. pylori* 음성에 따른 예후변화가 조기위암에서는 두드러지지만, 진행성 암에서는 변화가 적었다고 하였다(hazard ratio, 2.00; confidence interval, 1.22±3.27; $P=0.0057$). 다른 보고²⁵에서는 조기암에 대한 언급이 없어서 진행성 암에서도 *H. pylori* 음성인 경우 항암치료에 대한 반응성이 낮고, 그것이 예후에 영향을 미쳤다.

HPNGC 환자에서 HPPGC 환자보다 불량한 예후를 보이는 것은 HPNGC에서 더욱 공격적인 생물학적 경과를 보이고, 젊은 환자에서 *de novo* 경로를 통해 미만형 위암이 더 많이 생김으로 인한 것으로 볼 수 있다. E-cadherin이나 genetic microsatellite instability와 같은 유전적인 혹은 후생적인 변화가 국소적인 원격전이와 연관성이 있다고 알려져 있다.^{26,27} 그리고 혈관 기저막의 구조적 변형을 유발하는 matrix metalloproteinases는 암의 침습 및 전이에 관여한다.²⁸ 종양세포가 만들어내는 vascular endothelial growth factor와 같은 혈관형성인자는 전이와 연관된 신생혈관의 형성에 관여한다.²⁹ 이런 다양한 인자들 역시 HPNGC의 발생과 연관성이 있을 것으로 생각하지만 발병기전에 대한 좀 더 연구가 필요하다.

결론

HPNGC는 HPPGC와 비교할 때 미만형 위암이 많고, 젊은 나이에 발병하며, 근위부 암이 많고, 4기 암이 많아서 불량한 예후를 보이게 된다. 하지만 진정한 *H. pylori* 음성의 정의는 위축성 위염의 여부, 혈청 PG의 활용 등을 통하여 정확하게 세균의 존재 여부를 확인하는 것이 필요하고, 추후 위암의 전이 및 혈관생성에 관여하는 유전적 혹은 후생적 요인과 HPNGC와의 연관성에 대한 연구도 필요하다.

REFERENCES

1. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353.
2. 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.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100:1-441.
4. Fock KM, Ang TL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:479-486.
5. Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1978-1985.
6. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
7. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607-615.
8. Wu MS, Shun CT, Wu CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to *H. pylori* infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000;118:1031-1038.
9. 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.
10. Matsuo T, Ito M, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011;16:415-419.
11. 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.
12. Yoon H, Kim N, Lee HS, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer in South Korea: incidence and clinicopathologic characteristics. *Helicobacter* 2011;16:382-388.
13. Kakinoki R, Kushima R, Matsubara A, et al. Re-evaluation of histogenesis of gastric carcinomas: a comparative histopathological study between *Helicobacter pylori*-negative and *H. pylori*-positive cases. *Dig Dis Sci* 2009;54:614-620.
14. Ono S, Kato M, Suzuki M, et al. Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. *Digestion* 2012;86:59-65.
15. Tsai KF, Liou JM, Chen MJ, et al. Distinct clinicopathological features and prognosis of *Helicobacter pylori* negative gastric cancer. *PLoS One* 2017;12:e0170942.
16. Kang SY, Han JH, Ahn MS, et al. *Helicobacter pylori* infection as an independent prognostic factor for locally advanced gastric cancer patients treated with adjuvant chemotherapy after curative resection. *Int J Cancer* 2012;130:948-958.
17. Lee SR, Kim HO, Yoo CH. Impact of chronologic age in the elderly with gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2012;82:211-218.
18. Wroblewski LE, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: mechanisms. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:285-298.
19. Noto JM, Peek RM. The role of microRNAs in *Helicobacter pylori* pathogenesis and gastric carcinogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;1:21.
20. Crowe SE. Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;11:1-4.

- 21:32-38.
21. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196-201.
22. Kwak HW, Choi IJ, Cho SJ, et al. Characteristics of gastric cancer according to *Helicobacter pylori* infection status. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1671-1677.
23. Wang Z, Liu L, Ji J, et al. ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2012;13:13308-13321.
24. Nakao M, Matsuo K, Ito H, et al. ABO genotype and the risk of gastric cancer, atrophic gastritis, and *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20: 1665-1672.
25. Choi IK, Sung HJ, Lee JH, Kim JS, Seo JH. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and the effects of chemotherapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:555-558.
26. Wu MS, Lee CW, Shun CT, et al. Distinct clinicopathologic and genetic profiles in sporadic gastric cancer with different mutator phenotypes. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;27:403-411.
27. Graziano F, Arduini F, Ruzzo A, et al. Prognostic analysis of E-cadherin gene promoter hypermethylation in patients with surgically resected, node-positive, diffuse gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:2784-2789.
28. Sampieri CL, León-Córdoba K, Remes-Troche JM. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in gastric cancer as molecular markers. *J Cancer Res Ther* 2013;9:356-363.
29. Mohri Y, Miki C, Tanaka K, et al. Clinical correlations and prognostic relevance of tissue angiogenic factors in patients with gastric cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:610-616.