

위암에서 수술 전 혈액학적 검사의 예후인자로서의 가치

한양대학교 의과대학 외과학교실

김 형 주 · 권 성 준

목적: 위암 환자에 있어 치료시작 전 환자의 전반적 상태를 평가하기 위해 시행하는 혈액학적 검사 소견이 예후를 예측하는데 유용한가를 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 2000년 12월부터 2003년 12월까지의 기간 동안 위암으로 한양대학교병원 외과에서 위절제술을 받은 환자 중 수술 전 혈액학적 검사결과 및 생존여부를 확인할 수 있었던 357명의 환자를 대상으로 하였다. 침윤성 처치가 혈액학적 검사 결과에 미칠 수 있는 영향을 배제하기 위해 외래 및 입원직후 어떤 처치도 시행하기 전에 채취한 혈액만을 이용하였다. 대상환자들의 기록을 통해 혈청 알부민, 혈색소, 혈소판 수, 백혈구 수, 림프구 수, 병기, 수술 후 생존여부 및 생존기간 등을 조사하였다. 혈청 알부민은 3.5 g/dl 이상, 혈색소는 12 g/dl 이상을 정상으로 정의하였고, 혈소판 증가증은 $400 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이상이라 정의하였다. 비정상적인 검사 결과가 한 가지라도 있는 경우(제 1군), 세 검사 결과 모두 정상인 경우(제 2군) 등의 두 군으로 나누어 나이, 성별, 종양의 크기, 위치, 병기분포의 차이 및 생존율 차이의 통계적 유의성을 비교, 검토하였다.

결과: 각 군 간에 연령, 종양의 크기 등에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. TNM 병기가 진행할수록 혈청 알부민과 혈색소가 감소하고 혈소판 수가 증가하였으며 이는 모두 통계적 유의성을 보였다($P=0.000$). 병기 분포에 있어서 제 1군에서 제 3군에 비해 진행된 경우가 유의하게 많았다. 종양의 위벽 침윤도 및 림프절 전이에 있어서 제 1군과 제 2군 사이에 유의한 차이가 있었으나($P=0.001$, $P=0.000$) 원격전이의 경우 각 군 사이에 통계적인 차이는 없었다($P=0.125$). 3년 생존률에 있어서 제 1군과 제 2군 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.0375$). 다변량 생존분석결과, 혈액학적 검사는 독립적인 예후 관련인자는 아니었다.

결론: 위암 환자에 있어서 수술 전 시행한 혈액학적 검사는 비교적 저렴하고 간편한 검사로 환자의 일반적인 상태를 반영하며, 특히 혈소판 증가증, 혈청 알부민 감소, 빈혈 등이 나타난 경우 병의 예후가 나쁠 것임을 예측하는데 유용한 것으로 판단된다.

중심 단어: 위암, 예후인자, 저알부민혈증, 빈혈, 혈소판 증가증

책임저자: 권성준, 서울시 성동구 행당동 17번지
한양대학교 의과대학 외과학교실, 133-792
Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224
E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr

접수일: 2004년 12월 31일, 게재승인일: 2005년 2월 11일

서 론

위암에서 중요한 예후 인자로는 종양의 침윤도, 림프절 전이여부, 원격장기 전이여부 등을 들 수 있다. 그러나 이러한 인자들은 절제술 후의 조직학적 검사 등을 통해서만 확인이 가능하며 위암에 있어서 종양 표지자(Tumor marker)는 수술 전 진단에 있어서 민감도와 특이도가 떨어진다 단점을 가지고 있다.(1) 타 장기의 악성종양에 있어서 혈액학적 검사 결과가 예후인자로서 가치를 가진다는 보고가 꾸준히 이루어지고 있으며 특히 일부 혈액종양, 유방암, 신세포암, 부인과암에서는 혈소판 증가증이 동반된 환자에서 예후가 불량하다는 보고들이 있다.(2-5) 또한 저알부민혈증이 동반된 경우 악성종양의 예후가 불량하고 이는 통계적으로 의미가 있다고 한다.(6-8) 이러한 검사들은 특히 수술 치료 전에 환자의 전반적인 상태를 평가하기 위하여 필수적으로 시행하며 그 시행이 쉽고 간편하며 비용이 저렴하며 결과를 빠르게 확인할 수 있다는 장점을 가지고 있는데, 이들이 위암환자의 예후를 예측하는데 유용한가를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법

2000년 12월부터 2003년 12월까지 위암으로 한양대학교 병원 외과에서 위절제술을 받은 환자 가운데 수술 전 혈액학적 검사결과 및 생존여부를 확인할 수 있었던 357명의 환자를 대상으로 하였다. 침윤성 처치가 혈액학적 검사 결과에 미칠 수 있는 영향을 배제하기 위해 외래 및 입원 직후 어떤 처치도 시행하기 전에 채취한 혈액만을 이용하였다. 대상환자들의 기록을 통해 혈청 알부민, 혈색소, 혈소판 수, 백혈구 수, 림프구 수, 병기, 수술 후 생존여부 및 생존기간 등을 조사하였다. 혈청 알부민은 3.5 g/dl 이상, 혈색소는 12 g/dl 이상을 정상으로 정의하였고, 혈소판 증가증은 $400 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이상이라 정의하였다. 비정상적인 검사 결과가 한 가지라도 있는 경우(제 1군), 세 검사 결과 모두 정상인 경우(제 2군) 등 대상자를 두 군으로 나누어 양군 간의 나이, 성별, 종양의 크기, 위치, 병기분포의 차이 및 생존율 차이의 통계적 유의성을 비교, 검토하였다. 제 1군에 속하는 환자

는 127명, 제2군은 230명이었다. 통계분석을 위하여 SPSS 12.0 for Windows program을 이용하였고 혈액학적 검사 소견과 병기 사이의 관계는 one-way ANOVA test, 종양의 침윤도 및 림프절 전이, 병기와 혈액학적 검사 소견의 교차검정에는 independent T-test를, 혈청 알부민치, 혈색소, 혈소판 수치 사이의 관계는 linear regression을 이용하였다. 각 군간의 누적생존율은 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하였고 log rank test로 생존율 간의 차이를 검증하였다. P value가 0.05 이하일 때 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

제 1군은 제 2군에 비하여 평균 연령치가 높았으며, 상대적으로 여자의 비율이 높았다. 또한 종양의 크기가 유의하

Table 1. Clinicopathological profiles between two groups

	Group 1 (n=127)	Group 2 (n=230)	P-value
Age (mean) (yr)	58.4+13	55.6+11	0.036
Sex			0.000
Male	63	172	
Female	64	58	
Tumor size (mean) (cm)	5.8+4	4.3+3	0.000
Location			NS
Lower third	56	118	
Middle third	49	80	
Upper third	17	29	
Whole	5	3	
T classification			0.001
T1	43	121	
T2	36	62	
T3	37	41	
T4	11	6	
N classification			0.000
N0	50	138	
N1	33	52	
N2	21	29	
N3	23	11	
M classification			NS
M0	118	222	
M1	9	8	
TNM stage			0.000
Ia	36	105	
Ib	16	42	
II	21	34	
IIIa	16	13	
IIIb	8	17	
IV	30	19	

게 컸으나 종양의 위치는 양군간에 차이가 없이 모두 위하부 1/3에 가장 많은 분포를 하고 있었다. 종양의 침윤도 및 림프절 전이에 있어서 제 1군과 제 2군 사이에 유의한 차이가 있었다(P=0.001 및 P=0.000). 즉 제 1군은 제 2군에 비하여 위벽 침윤도가 심한 경우가 많았으며, 림프절 전이가 양성이거나 N2, N3인 경우의 비율이 높았다. 그러나 원격전이의 경우 양 군 사이에 통계적인 차이는 없었다. 병기 분포에 있어서 제 1군은 제 2군에 비해 진행된 경우가 유의하게 많았다(P=0.000)(Table 1).

TNM 병기에 따른 혈액학적 검사 소견을 분석한 결과, 병기가 진행할수록 혈청 알부민과 혈색소는 감소하고 혈소판 수는 증가하였으며 이러한 분포는 모두 통계적 유의성을 보였다(P=0.000, P=0.002, P=0.001)(Table 2).

혈청알부민, 혈색소 수치는 상관관계들, 혈소판 수치는 Spearman rank correlation coefficient가 -0.329이고 P=0.000의 결과를 보였다. 두 군 사이의 3년 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P=0.037)(Fig. 1).

그러나 다변량 생존분석결과, 혈액학적 검사는 독립적인

Table 2. Mean value of hematologic parameters according to TNM stages

TNM stage	No.	Platelet count (10 ³ /μl)	s-albumin (gm/dl)	Hb count (gm/dl)
Ia	141	245+76	4.1+0.4	12.9+1.7
Ib	58	246+68	4.0+0.4	12.5+1.9
II	55	246+68	3.8+0.4	12.0+2.4
IIIa	29	278+83	3.9+0.4	11.8+2.4
IIIb	25	224+77	3.9+0.5	12.9+1.4
IV	49	289+65	3.7+0.5	11.9+2.1
P-value		0.001	0.000	0.002

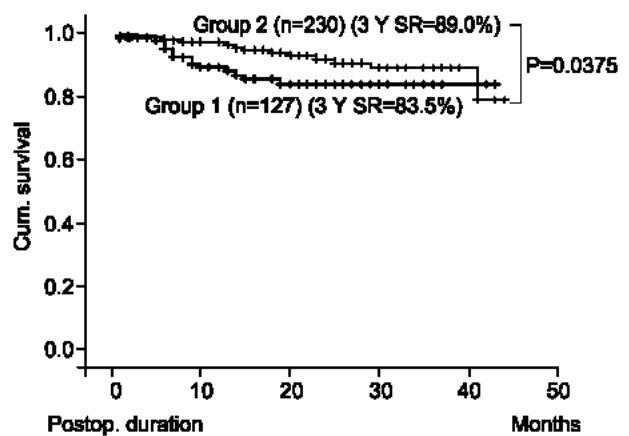


Fig. 1. Survival rate between two groups.

Table 3. Multivariate survival analysis

	Relative risk (95%CI)	P value
T classification	1.807 (1.049~3.115)	0.033
N classification	1.831 (1.195~2.807)	0.005
Size of tumor	1.112 (0.999~1.238)	0.053
Hematologic parameters	1.175 (0.546~2.529)	0.680

예후 관련인자는 아니었다(Table 3).

고 찰

악성종양환자에 있어 진행된 병기의 경우 주요 혈액학적 지표들이 비정상적 수치를 보이는 수가 있다. 그 중에서도 혈소판 증가증은 폐암, 신장암, 자궁경부암 등의 예후와 관련이 있다고 보고된 바 있다(2,4). 악성 종양에서 혈소판 증가증이 나타나는 기전에 대해서는 아직도 추론단계일 뿐이지만 여러 가지 가설들이 제기되고 있는데, 그 중 하나의 가능성은 종양에 대한 개체의 반응으로써 골수기능을 촉진하는 cytokines, 특히 Interleukin-6 (IL-6)나 macrophage colony-stimulating factor 등의 작용이 제시되었다.(9) 위암 환자에서 혈청 IL-6와 IL-1 수치가 의미있게 증가하였다고 Kabir 등(10)과 Wu 등(11)은 보고한 바 있고, IL-6는 강력한 megakaryocytopoiesis의 자극제이기도 하다. 또한 위장관암에서 macrophage colony-stimulating factor 역시 증가하는 소견을 보인다.(12) 그 외에도 혈소판 증가증은 종양 세포의 침범과 전이를 촉진시키는 작용을 하게 된다. 그 기전으로 혈소판이 종양세포를 안정화시키고 감싸게 되어 개체면역반응으로부터 세포를 보호하게 된다는 것이다.(13) 동시에 혈소판은 종양혈전을 형성하면서 종양과 혈소판간의 리간드작용에 의해 종양세포가 혈관 내 벽에 침착하는 것을 촉진한다. 부착 후에도 혈소판은 thrombospondin이나 vascular endothelium growth factor (VEGF)와 같은 종양성장인자들과 혈관신생인자를 분비하여 종양의 증식과 전이를 촉진하기도 한다.(14)

빈혈은 종양에 동반되는 합병증에 의해 발생하는데, 위암에 있어서 종양 내의 궤양 형성 및 괴사와 동반된 장관 내 출혈에 의해서 유발될 수 있다. 저알부민혈증이 진행된 악성종양에서 불량한 예후와 연관이 있다는 보고는 많은데(6-8,15) 이는 종양으로 인한 장관폐쇄와 동반된 경구섭취 저하 등이 원인이 될 수 있지만 또한 종양 자체의 염증반응으로 인해 다른 급성반응단백질의 증가와 동반하여 혈청 알부민이 감소한다고 보고된 바 있다. 즉 악성종양환자에서의 염증 반응은 혈청 알부민 파피의 증가를 통한 수치의 감소뿐 아니라 body cell mass의 손실과도 연관이 있다고 할 수 있다.(16,17) 그러므로 염증반응에 의한 급성 반응 단백

질 합성 및 면역계, 항산화 방어기전 등에서의 특정 아미노산의 요구량 증가는 체내 단백질의 분해를 유발하고 여기에는 알부민과 body cell mass가 포함된다.(18) 이러한 body cell mass의 손실은 초기에는 골격근대사를 통한 골격근의 손실을 반영하는 것이라 할 수 있다. 이러한 변화가 계속 진행된다면 영양부족으로 인해 암환자의 사망을 유발하게 되는 것이다. 이는 알부민의 감소 자체가 악성종양으로 인한 염증반응을 반영하여 병의 진행을 나타내는 하나의 지표가 될 수 있음을 시사한다고 할 수 있다.(16,17,19)

본 연구에서는 비정상적인 검사 결과가 한가지라도 있는 경우(제 1군), 세 검사 결과 모두 정상인 경우(제 2군) 등 대상자를 두 군으로 나누어 양군 간의 나이, 성별, 종양의 크기, 위치, 병기분포의 차이 및 생존율 차이의 통계적 유의성을 비교, 검토하였다. 혈청 알부민 수치, 혈청 혈색소 수치는 병기가 진행할수록 감소되었으며 혈소판 수는 증가하는 소견을 보였고 이는 모두 통계적인 유의성을 보였다. 상관관계 분석에서도 혈청알부민, 혈색소 수치는 서로 상관관계를, 혈소판 수치는 다른 두 검사결과와 역상관관계를 보였다.

다변량 분석에서는 통계적인 의미를 가지지 못했으나 단변량 생존 분석에서는 비정상적인 검사 결과가 한가지라도 있는 경우는 모두 정상인 군보다 통계적으로 예후가 나빴다. 이는 혈액학적 검사 결과, 그 중에서도 혈소판 수, 혈색소, 혈청 알부민치가 하나의 독립적인 예후인자로서의 의미를 가지지는 못하였으나 수술 전 환자의 상태를 평가하는 단계에서는 다른 방사선학적 검사 및 종양 표지자 검사, 내시경검사의 소견 등과 함께 병의 예후를 예측하는데 보조적인 도구로서의 가치가 있을 것으로 생각된다.

결 론

위암 환자에 있어서 술 전 시행한 혈액학적 검사는 비용이 저렴하고 시행이 쉽고 간편하며, 빠른 결과를 얻을 수 있는 검사로 환자의 일반적인 상태를 반영한다. 특히 혈소판 증가증, 혈청 알부민 감소 및 빈혈 등이 있는 경우는 모든 검사가 정상치를 보이는 경우에 비하여 병의 예후가 불량할 것임을 예측하는데 유용할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Kwon SJ, Lee WS, Kim HJ. Prognostic significance of tumor markers in sera and peritoneal washing in gastric cancer patients. *J Korean Surg Soc* 2000;58:58-66.
2. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost* 1990;64:501-505.
3. Symbas NP, Townsend MF, El GR, Keane TE, Graham SD,

- Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000;86:203-207.
4. Rodriguez GC, Clarke PD, Soper JT, Berchuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1994;83:445-448.
 5. Hernandez E, Donohue KA, Anderson LL, Heller PB, Stehman FB. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;78:137-142.
 6. Chao FC, Efron B, Wolf P. The possible prognostic usefulness of assessing serum proteins and cholesterol in malignancy. *Cancer* 1975;35:1223-1229.
 7. Lis CG, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Is serum albumin an independent predictor of survival in patients with breast cancer. *JPEN* 2003;27:10-15.
 8. Rey-Ferro M, Castano R, Orozco O, Serna A, Moreno A. Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition* 1997;13:878-881.
 9. Lidor YJ, Xu FJ, Martinez MO, et al. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 by human ovarian surface epithelial cells. *Exp Cell Res* 1993;207:332-339.
 10. Kabir S, Daar GA. Serum levels of interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with gastric carcinoma. *Cancer Lett* 1995;95:207-212.
 11. Wu CW, Wang SR, Chao MF, et al. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1417-1422.
 12. Nakazaki H. Preoperative and postoperative cytokines in patients with cancer. *Cancer* 1992;59:709-713.
 13. Karpatkin S, Pearlstein E. Role of platelets in tumor cell metastasis. *Ann Intern Med* 1981;95:636-641.
 14. Tuszynski GP, Gasic TB, Rothman VL, Knudsen KA, Gasic GJ. Thrombospondin, a potentiator of tumor cell metastasis. *Cancer Res* 1987;47:4130-4133.
 15. Vigono A, Bruera E, Jhangri GS, et al. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160:861-868.
 16. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, et al. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001;39:1210-1213.
 17. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Factors predicting survival of advanced gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2000;37:36-40.
 18. Fearon KCH, Falconer JS, Slater C, et al. Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute phase protein response. *Ann Surg* 1998;227:249-254.
 19. Simons JPFHA, Schols AMWJ, Buurman WA, Wouters EFM. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci* 1999;97:215-223.

= Abstract =**Prognostic Values of Preoperative Hematologic Parameters in Gastric Cancer**

Hyung-Ju Kim, M.D. and Sung Joon Kwon, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose: To determine the prognostic values of the hematologic parameters checked preoperatively in gastric cancer patients, we evaluated and compared the relationship between hematologic parameters and clinicopathologic factors of gastric cancer patient.

Materials and Methods: The medical records of 357 consecutive patients who had undergone surgery for gastric cancer at the Department of Surgery, Hanyang University Hospital, between Dec. 2,000 and Dec. 2003 were reviewed. To exclude any adverse effect of invasive procedures to hematologic parameters, the samples taken immediately at outpatient department was used. The normal range of serum albumin was defined above 3.5 g/dl, serum hemoglobin above 12 g/dl, and serum platelet count under $400 \times 10^3/\mu\text{l}$. Patients were defined as group 1 when any of these parameters was abnormal, and defined as group 2 when all parameters were normal. The relationships between hematologic parameters and survival rate were investigated.

Results: The mean values of platelet count increased, but level of serum albumin and serum hemoglobin decreased significantly according to the advancement of the disease stage ($P=0.000$). The differences of depth of tumor invasion and lymph node metastasis between the group 1 and the group2 was statistically significant ($P=0.001$). Three-year survival difference between group 1 and group 2 was significant ($P=0.037$).

Conclusion: The hematologic parameters checked preoperatively in patients of gastric cancer are simple and cheap, meanwhile reflect the general condition of the patients. Any presence of anemia, hypoalbuminemia, or thrombocytosis can predict the progression of the disease and poor survival rates. (*J Korean Gastric Cancer Assoc* 2005;5:29-33)

Key Words: Gastric cancer, Prognosis, Hypoalbuminemia, Anemia, Thrombocytosis