

최종보고서 [기관고유연구사업]

과제고유번호	1310280 -3	연구분야 (코드)	첨단 암 진료기술 및 의료기기 개발(1-2)	지원 프로그램	창의과제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	위암 고위험군에서 헬리코박터 감염과 위암 발생						
과제책임자	성명	최 일 주	소속	위암연구과	직위	책임연구원	
세 부 과 제	구분	과제명			과제책임자		
					성명	소속(직위)	전공
	(1세부)	위암환자의 가족에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과- 전향적무작위대조군 연구			최 일 주	위 암 연구 과 (책임연구원)	소화기내과
	(2세부)	위암으로 위아전절제술 또는 점막절제술을 받은 환자에서 헬리코박터 파이로리 제균이 점막위축과 장상피화생에 미치는 영향			최 일 주	위 암 연구 과 (책임연구원)	소화기내과
(3세부)							
총 연구기간	2003년 6월~ 2017년 12월 (총 14년)		해당단계 참여 연구원 수	총: 9명 내부: 7명 외부: 2명	해당단계 연구개발 비	연구비: 200,000천원 민간: 0 원 계: 200,000천원	
			총 연구기간 참여 연구원 수	총: 9명 내부: 7명 외부: 2명	해당단계 연구개발 비	연구비: 200,000천원 민간: 0 원 계: 200,000천원	
연구기간 및 연구비 (단위:천 원)	구분	연구기간	계	국립암센 터	기업부담금		
	계	2013.01.01~ 2015.12.31	600,000	600,000	소계	현금	현물
	제1차	2013.01.01~ 2013.12.31	200,000	200,000			
	제2차	2014.01.01~ 2014.12.31~	200,000	200,000			
	제3차	2015.01.01~ 2015.12.31~	200,000	200,000			
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:				상대국 연구기관명:		
위탁연구	연구기관명:				연구책임자:		

성과 요약(연구개발성과를 중심으로 개조식으로 작성하되, 500자 이내로 작성합니다)

1. 제 1세부과제

1) 위암환자의 가족 3100명을 2004년부터 2011년에 걸쳐 헬리코박터 감염을 평가하여 그 중에 1837명을 헬리코박터 치료군과 위약군으로 무작위 배정하고 2년 간격으로 내시경검사를 시행하여 위암 발생여부를 추적관찰 중에 있음.

2) 전체 연구 기간 중 2, 4, 6, 8, 10년 내시경검사 추적 관찰률은 79.7%, 65.4%, 58.6%, 50%, 42.7% 였고, 전화 추적 포함 4년, 6년, 8년, 10년 추적률은 83.5%, 80%, 88.9%, 89.7% 의 높은 비율을 보임.

3) 관찰기간중 위암 발견환자는 20명, 위선종 14명에서 발견됨.

2. 제 2세부과제

1) 내시경절제를 받은 헬리코박터 감염이 확인된 조기위암환자 470명에 대하여 2003년부터 2012년에 걸쳐 헬리코박터 치료군과 위약군으로 무작위배정하였고, 이후 매년 내시경검사를 통해 추적관찰 중에 있음.

2) 전체 연구기간 중 2, 3, 5, 7, 10년 내시경 추적관찰률은 90.3%, 87.3%, 74.6%, 47.4%, 47.7%로 나타났음. 5년 이후에 전화 추적을 포함하는 경우 전 기간동안에 80% 이상의 추적률을 보임.

4) 관찰 기간 중 이소성 위암 발견환자는 43명이었고, 위선종은 31명에서 발견됨.

2015 년 11 월 3 일

과제책임자 : 최 일 주 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 > :

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p><연구의 목적></p> <ul style="list-style-type: none"> - 위암환자의 가족에서 헬리코박터 감염되어 있는 경우에 위암 발생률이 감소하는 지 확인함 - 위암으로 내시경적 위 점막절제술을 받은 환자에서 <i>Helicobacter pylori</i>를 제균하여 위암의 전암성 병변의 호전 여부를 조직학적으로 평가하여 <i>H. pylori</i> 제균 치료 필요성에 대하여 검증함. <p><연구 내용></p> <p>-세부과제 1.</p> <p>제목: 위암환자의 직계 가족에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과 내용 및 방법</p> <p>A. 위암환자의 가족에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과-전향적무작위대조군연구</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 연구대상 - 위선암으로 확진된 환자의 형제, 자매, 자녀 중 40세 이상 65세 미만으로 2004년부터 2011년 사이에 본 연구의 선행연구에 참여하여 헬리코박터 제균 또는 위약 복용후 2년 마다 추적검사를 받고 있는 대상자 3,100 명 2) 연구방법 <ol style="list-style-type: none"> ① 전향적무작위대조군 연구 ② 참여하기로 동의한 경우에 내시경 검사, 채혈, 설문, 식습관 조사를 시행 ③ 내시경 검사- 위암 존재 여부 평가하고 <i>H. pylori</i> 감염 여부 검사 ④ <i>H. pylori</i> 감염진단 및 조직검사(H&E stain, Wright Giemsa stain, CLO test) : Updated Sydney system에 의하여 평가 ⑤ 혈액채취: Immunoblot (Helicoblot 2.1 kit) 사용하여 <i>H. pylori</i>검사와 CagA, VacA항체검사, 유전자 검사(IL-1β, IL-1RN, IL-8, MUC, NAT, GST 및 암과 연관된 유전자 등) ⑥ 연구대상자의 무작위 배정 및 추적 <ul style="list-style-type: none"> - 치료군(active treatment group): <i>H. pylori</i> 박멸을 위한 3제 요법 - 위약군(placebe group): 위약 복용 - 추적 관찰: 매 2년마다 마지막 등재 환자의 6년째까지 내시경추적검사: --> 위암발생 여부 검사 ⑦ 통계 <ol style="list-style-type: none"> i) 최종평가 항목 <ul style="list-style-type: none"> - 주 평가 항목: <i>H. pylori</i> 치료군과 대조군 사이의 위암발생률 차이 - 이차 평가: 전암성 병변 유무에 따라 <i>H. pylori</i> 박멸에 따른 위암발생률 차이 <p>추적검사 완료 시점에서 최종 헬리코박터 감염 유무에 따른 사망률 차이 헬리코박터 제균 치료 여부에 따른 위축성위염과 장상피화생의 호전여부 최종 헬리코박터 감염 유무에 따른 위축성위염과 장상피화생의 호전여부</p>
------------------------	--

ii) 통계분석

- 위암누적발생률 비교: Kaplan-Meier method & log-rank test
- 위암의 발암 요인 분석: Cox regression analysis

-B. 위암의 가족에서 헬리코박터 감염 치료법의 비교 연구 -전향적 무작위 대조군 연구

- 1) 연구대상
 - 선택기준
 - 위암의 가족력(1st degree)이 있는 18세 이상 대상자
- 2) 연구방법
 - ① 전향적 무작위 대조군 연구
 - ② PPI-기반 삼제요법 7일(1차요법)과 비스무스포함 4제요법 10일(2차요법) 비교
 - ③ 통계분석: 제균을 평균 비교.

-세부과제 2.

내시경적 위 점막절제술을 받은 조기위암환자에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과

1. 연구대상(선택기준)
 - 위내시경으로 조기위암으로 진단된 환자
 - 조직학적으로 위선암으로 진단된 환자
 - rapid urease test와 조직학적검사로 *H. pylori* 감염이 확인된 환자
 - 수술전 병기가 IA 환자(UICC TNM)
 - 연령: 18 - 75세
 - 내시경적 점막절제술의 대상이 되는 환자
 - 본 연구에 참여하기로 동의를 한 환자
2. 연구방법
 - 1) prospective randomized double-blind study
 - 2) 내시경 검사에서 *H. pylori* 감염이 확인되고, 점막절제술을 시행한 환자 중에서 서면 동의 한 환자를 두 군으로 무작위 배정함. 장상피화생 정도에 따라 stratification함. (Grade 0-1& 2-3)
 - 3) *H. pylori* 감염진단 및 조직검사 :
 - 조직검사 (H&E stain, Wright Giemsa stain), rapid urease test, urea breath test
 - 4) *H. pylori* 치료법
 - 치료약제 proton pump inhibitor (PPI) + two antibiotics for 1 wk
 - 치료군 (A군)으로 배정된 환자: 치료 약제를 복용, 비치료군(B군)으로 배정된 환자: 위약복용
 - 5) 내시경 추적검사 및 조직 검사- 수술 후 3개월, 1년 째, 3년 째
 - 6) 조직학적 소견: Updated sydney system에 의하여 평가
 - glandular atrophy & intestinal metaplasia grading: 0, 1, 2, 3

<정량적 성과 ¹⁾ >		
SCI 논문 편수 ²⁾	IF 합 ²⁾	기타 성과 ³⁾
연구개발성과	1차년도(2013) :5/4 (125%) 2차년도(2014) :5/4 (125%) 3차년도(2015) :6/4 (150%)	세부과제 1. -2015년 성과: - 10년 추적검사: 41.5% (154명/370명) [전화확인포함 82.9%(307/370명)] - 8년 추적검사: 38.4% (209명/543명) [전화확인포함 72.3%(393명/543명)] - 6년 추적검사: 46.8% (151명/322명) [전화확인포함 80% (258명/322명)] - 4년 추적검사: 48.4% (109명/225명) [전화확인포함 83.5%(188/225명)] - 연구기간 전체 성과 - 2년 : 79.7% (2383명/2989명) - 4년 : 65.4% (1950명/2981명) - 6년 : 58.6% (1415명/2416명) - 8년 : 50% (741명/1484명) - 10년 : 42.7% (195명/427명) - 전체 위암발견 환자수 : 20명 - 전체 adenoma 발견 환자수:14명 - 전체 MALT 림프종 발견자수: 1명 1차년도(2013) :19.044/16.0 (119%) 2차년도(2014) :19.395/16.0 (121%) 3차년도(2015) :21.689/16.0 (135%) 세부과제2. - 2년 추적검사 완료 90.30% (354명/470명) D/O(78명)제 - 3년 추적검사 완료+예정 87.26% (329명/455명) D/O(78명)제외 - 4년 추적검사 완료+예정 80.80% (261명/392명) D/O(69명)제외 - 5년 추적검사 완료+예정 74.64% (212명/353명) D/O(69명)제외 - 6년 추적검사 완료+예정 54.00% (128명/300명) D/O(63명)제외 - 7년 추적검사 완료+예정 47.36% (90명/240명) D/O(50명)제외 - 8년 추적검사 완료+예정 44.21% (65명/189명) D/O(42명)제외 - 9년 추적검사 완료+예정 43.43% (43명/125명) D/O(26명)제외 - 10년 추적검사 완료+예정 47.69% (31명/81명) D/O(16명)제외 - 11년 추적검사 완료+예정 48.71% (19명/45명) D/O(6명)제외 - 12년 추적검사 완료+예정 60% (6명/10명) D/O(0명)제외 -전체 위암발견 환자수 : 43명 -전체 adenoma 발견 환자수 : 31명

	<p><정성적 성과></p> <p>- 헬리코박터 감염과 위축성위염/장상피화생의 연관연구의 기본 database를 구축 및 위암 발생 위험도에 관한 OLGA [Operative link on gastritis assessment] staging system에 대한 유용성 검증함.</p>				
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<p>1. 위암고위험군에서 헬리코박터 제균이 위암 예방에 효과 있는지에 관한 근거를 제시하기 위한 연구로 2004년에 위암가족에 대한 과제 (세부과제1)와 2003년 조기위암 내시경 치료후 환자에 대한 과제(세부과제2)가 시작 되었으며 2015년까지 각각 2년과 1년 간격의 내시경 추적검사를 시행하여 왔음.</p> <p>2. 2017년까지 위암가족력 환자에 대한 추적관찰 (세부과제 1) 및 2016년까지 위암 내시경치료 후 환자에 대한 (세부과제2) 추적관찰 후 연구 종료할 예정이며, 현재까지 연구성과 (추적 성과)는 후속 연구에 대한 자료로 사용할 예정임.</p> <p>3. 후속연구 3차 년도인 2018년 연구 종료 시점까지 도출되는 근거는 헬리코박터에 관한 전 세계 guideline에서 level IA근거로 사용 될 수 있을 것으로 기대함.</p> <p>4. 우리나라 헬리코박터 치료에 관한 의료보험 정책 변경을 위한 근거로 사용 가능함.</p> <p>5. 국립암센터 미션인 “국민의 암 발생률과 사망률을 낮추고 암 환자의 삶의 질 향상” 을 기하며, 국립암센터의 비전인 “세계 최고의 암센터” 에 걸맞는 연구 결과를 향후 3년 이내 도출 할 수 있을 것으로 기대함.</p>				
<p>중심어</p>	<p>위암</p>	<p>가족력</p>	<p>헬리코박터</p>	<p>예방</p>	<p>내시경절제</p>

< SUMMARY >

<p>Purpose& Contents</p>	<p>A. <i>Helicobacter pylori</i> eradication to prevent gastric cancer in subjects with family history of gastric cancer: a randomized controlled study</p> <p>* Purpose</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The primary objective of this study is to evaluate whether treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection reduces the incidence of gastric cancer in subjects with family history of gastric cancer. 2. The secondary objectives are as followings: <ol style="list-style-type: none"> 1) To evaluate whether <i>H. pylori</i> treatment reduces gastric dysplasia 2) Comparison of gastric cancer incidence between <i>H. pylori</i> treatment group and <i>H. pylori</i> uninfected group 3) Comparison of gastric cancer incidence between <i>H. pylori</i> eradicated group and <i>H. pylori</i> persistent group 4) Comparison of all-cause mortality between <i>H. pylori</i> treatment group and placebo group <p>* contents</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Study design: Prospective, randomized, placebo-controlled double blind study 2. Recruit subject from family members of gastric cancer patients visiting gastric cancer center 3. EGD, blood sampling (SST 5mL and EDTA 10mL), questionnaire after informed consent, 4. EGD evaluation <ul style="list-style-type: none"> - 7 pieces of biopsy (2 at antrum LC, 2 at upper body LC, 2 at upper body GC for histology and 1 for CLO test at upper body GC side) - <i>H. pylori</i> and histology evaluation 5. Randomization and treatment <p>After randomization, patients will receive the following medication.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Treatment arm <ul style="list-style-type: none"> - Proton pump inhibitor (PPI) + two antibiotics for 1 week - PPI: Lansoprazole 30 mg bid
----------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiotics: clarithromycin 250 mg and amoxicillin 1,000 mg bid <p>2) Placebo arm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo for PPI and antibiotics for 1 week Placebo: Same shape and number in case of tablet or capsule <p>6. <i>H. pylori</i> uninfected group</p> <p>: <i>H. pylori</i> uninfected participants are defined as negative results of both CLO and histology for <i>H. pylori</i>.</p> <p>: <i>H.pylori</i> uninfected participants do not receive treatment or placebo, but follow-up will be done the same as for randomized patients.</p> <p>7. Follow up</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 week after medication: telephone interview for compliance and side-effect - EGD: every 2 years (2, 4, 6th year), both randomized patients and <i>H. pylori</i> uninfected - Biopsy for rapid urease test at antrum LC and high body GC side (2 pieces) - Biopsy for histology at antrum and high body LC& GC side at last year (2016~2017) exam - Peptic ulcer detection at EGD: treat <i>H. pylori</i> if positive and drop out - Cancer detection at EGD: censor biopsy at the lesion and appropriate treatment - Cancer development, treatment and survival data will be obtained from national registries (National Cancer Registration, HIRA, Statistics Korea) - In all participants who have positive results of CLO or histology for <i>H. pylori</i> at last follow up, <i>H. pylori</i> eradication will be recommended. - In participants included in the <i>H. pylori</i> uninfected group, a urea breath test will be done to detect new <i>H. pylori</i> infection and a questionnaire will be performed to investigate risk factors associated with the new <i>H. pylori</i> infection. <p>8. Gene analysis from stored blood</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gene in relation to : <ul style="list-style-type: none"> 1) <i>H. pylori</i> infection(IL-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10, IL-18, TNF-A, TGF-B, etc.) 2) gastric cancer incidence risk(MUC, NAT, GST, CYP, E-cadherin,
--	---

	<p>etc.)</p> <p>3) associated with other cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> - whole genome analysis for gastric cancer susceptibility gene <p>B. Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia in patients undergoing endoscopic mucosal resection for gastric cancer</p> <p>Purpose:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The primary objective <ol style="list-style-type: none"> 1) To evaluate whether <i>Helicobacter pylori</i> eradication improves glandular atrophy and intestinal metaplasia, which are known to be precancerous condition in patients undergoing endoscopic resection (ER) for gastric cancer 2) To evaluate whether <i>H. pylori</i> eradication reduces the incidence of metachronous gastric cancer in patients who undergo ER for gastric cancer 2. The secondary objective <ol style="list-style-type: none"> 1) To evaluate whether <i>H. pylori</i> eradication reduces the incidence of new gastric neoplasm including gastric dysplasia and gastric cancer in patients who undergo ER for gastric cancer 2) To compare overall survival (OS) after ER for gastric cancer between <i>H. pylori</i> treatment group and placebo group 3) To investigate the reinfection rate and associated risk factors after successful <i>H. pylori</i> eradication in patients undergoing ER for gastric cancer <p>Contents:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. double blind placebo controlled study 2. randomization: Active treatment arm and Placebo arm <ul style="list-style-type: none"> stratification: histological grading of glandular atrophy at antrum (0–1 vs 2–3) 3. After randomization, patients will receive the following medication within 14 days after ER. <ol style="list-style-type: none"> 1) Treatment arm <ul style="list-style-type: none"> - Proton pump inhibitor (PPI) + two antibiotics for 1 wk <ul style="list-style-type: none"> - PPI : Omeprazole 20 mg or Rabeprazole 10 mg bid - Antibiotics: clarithromycin 500 mg and amoxicillin 1,000 mg bid 2) Placebo arm
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - PPI + two placebo (for antibiotics) for 1wk or 2. powder <p>4. Follow-up after randomization</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Endoscopic examination <ul style="list-style-type: none"> - 3 month and 12 month and 36 month after ER - If peptic ulcer is found at 3 month endoscopic examination, then treat the ulcer and <i>H. pylori</i> by triple therapy and consider the case as a drop out 2) Histological evaluation for atrophy and intestinal metaplasia <ul style="list-style-type: none"> - Updated Sydney system: scoring glandular atrophy and intestinal metaplasia - Improvement: histological grade lowering at least 1 compared to baseline grade. 3) Gastric dysplasia and cancer detection at endoscopic examination <ul style="list-style-type: none"> - Biopsy at the lesions and appropriate treatment - <i>H. pylori</i> examination: rapid urease test at the body GC, and histology for the antrum LC, body LC and body GC side 4) <i>H. pylori</i> treatment <ul style="list-style-type: none"> - Recommend <i>H. pylori</i> treatment by 10-day bismuth-based quadruple regimen from September 2015) - For patients who will visit for follow-up after the 3-year follow-up <ul style="list-style-type: none"> : Provide transportation fee for a follow-up visit and travel expense : Provide 20,000 won if the patients send a recent report of endoscopy result by mail 5) A questionnaire for associated socio-demographic risk factors of <i>H. pylori</i> reinfection <ul style="list-style-type: none"> - A questionnaire will be performed to investigate risk factors associated with the reinfection after <i>H. pylori</i> eradication. <p>5. Duration of study: 13yr</p>
Results	<ol style="list-style-type: none"> 1. Publications <ul style="list-style-type: none"> - 13 SCI publications including 2 online publications and 1 accepted paper. - Total IFs: 46.605 (including 5 papers in Top journals in Gastroenterology or Oncology field)

	<p>2. study status</p> <p>A. <i>Helicobacter pylori</i> eradication to prevent gastric cancer in subjects with family history of gastric cancer: a randomized controlled study</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total Follow up rates <ul style="list-style-type: none"> - 2yr : 79.7% (2383/2989) - 4yr : 65.4% (1950/2981) - 6yr : 58.6% (1415/2416명) - 8yr : 50% (741/1484) - 10yr : 42.7% (195/427) - Total metachronous gastric cancer detected :20 patients - Total adenoma detected:14 patients. - Total MALT lymphoma: 1 patients. <p>B. Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia in patients undergoing endoscopic mucosal resection for gastric cancer</p> <p>Total follow up rates</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2yr: 90.30%(354/470) , drup out 78 - 3yr: 87.26%(329/455), drup out 78 - 4yr: 80.80%(261/392), drup out 69 - 5yr: 74.64%(212/353), drup out 69 - 6yr: 54.00%(128/300), drup out 63 - 7yr: 47.36%(90/240), drup out 50 - 8yr: 44.21%(65/189), drup out 42 - 9yr: 43.43%(43/125), drup out 26 - 10yr: 47.69%(31/81), drup out 16 <ul style="list-style-type: none"> - Total metachronous gastric cancer detected :43 patients - Total adenoma detected:31 patients.
<p>Expected Contribution</p>	<p>1. Two large scale, long-term RCTs are ongoing and current data will be the base of the last follow up time which are expected to be 2016 (study B) and 2017 (study A).</p> <p>2. The results which will be obtained at the last follow up will be the grade IA evidences for the guidelines worldwide about H. pylori treatment and gastric cancer prevention.</p>

	<p>3. The results will be the evidences for the modification of National Health Insurance in Korea about the H. pylori treatment.</p> <p>4. The results of our study will be the one that fulfill the mission and vision of National Cancer Center.</p>				
Keywords	Gastric Cancer	Family History	Helicobacter pylori	Prevention	Endoscopic resection

〈 목 차 〉

I . 제 1세부과제

1. 연구개발과제의개요	15
2. 국내외 기술개발 현황	19
3. 연구수행 내용 및 결과	20
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	33
5. 연구결과의 활용계획 등	34
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보	34
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적	35
8. 참여연구원 현황	36
9. 기타사항	36
10. 참고문헌	36

II . 제 2세부과제

1. 연구개발과제의개요	39
2. 국내외 기술개발 현황	41
3. 연구수행 내용 및 결과	41
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	52
5. 연구결과의 활용계획 등	53
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보	54
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적	54
8. 참여연구원 현황	56
9. 기타사항	56
10. 참고문헌	56

<별첨> 자체평가의견서

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함
(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

1. 제1세부과제

세부과제명 : 위암환자의 직계 가족에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과
세부과제책임자(성명/소속) : 최일주/위암연구과

1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목적

- 1) 위암환자의 가족에서 헬리코박터 감염을 치료하는 경우 위암 발생률이 감소하는지 확인함

1-2. 연구개발의 필요성

○ *Helicobacter pylori*는 World Health Organization(WHO)에 의하여 1994년 위암의 원인으로 인정되었고, 역학적 근거 및 동물 실험에 의하여 그러한 사실이 입증되었다. *H. pylori*를 치료하도록 추천하는 질환은 위십이지장궤양과 MALT(mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma이다. 유럽(2000)의 *H. pylori* 치료지침(guideline)에서는 위암의 가족력이 있는 경우에 *H. pylori* 감염을 치료하도록 권장하고 있으나, 추천 근거는 level 3 (case reports, seriously flawed studies or suggestive indirect evidence)로 확실한 과학적 근거가 없는 실정이다. 일본(2001)의 치료지침에서는 위암의 가족력이 있는 경우에 대한 언급이 없어서 치료를 추천하지 않고 있다. 우리나라에서는 1997년 발표된 지침에서 위암 가족력이 있는 경우에 치료를 하여야 할지에 관하여는 추후 연구가 필요한 것으로 규정하여 실제적으로 추천하지 않았다. 이후 개정된 치료 지침에서 유럽의 Maastricht/ Florence guideline IV (2012)에서는 위암환자의 가족에서는 치료를 추천하고 있지만 이에 관한 연구 근거는 여전히 전혀 보고되지 않았다. 우리나라의 개정판 guideline (2009)에서는 위암환자의 가족에서 치료를 추천하고 있지만 이에 관한 근거는 아직 없는 실정이다.

위암의 원인으로는 유전적 요인과 환경적 요인이 있다. 위암 환자의 가족은 유전적 요인뿐 아니라 위암 발생의 원인으로 생각되는 식습관, 흡연 습관 등의 환경적 요인도 비슷할 수 있다. 대표적인 환경적 요인의 하나인 *H. pylori* 감염이 위암 환자의 가족력이 있는 대상에서 높은지에 관하여는 논란이 있다. 위암 환자의 자녀에서 *H. pylori* 감염률이 높다는 보고(Brenner et al. Gastroenterology 2000)와 감염률에 차이는 없으나 위암환자의 가족력이 있는 대상에서 위축성위염 등의 전암성 변화가 증가되어있고, 이는 *H. pylori*에 감염된 사람에게 한정되어 있다(EI-Omar et al. Gastroenterology 2000)라는 상반된 보고가 있었다. CagA 양성인 *H. pylori* 균주와 위암의 가족력은 각각 위암 발생의 위험요인(Brenner et al. Cancer 2000)으로 보고된 바가 있다. 우리나라에서도 위암의 가족력이 있는 대상에서는 *H. pylori* 감염률이 대조군보다 높다고 보고된 바 있다(Chang et al. Int J Cancer 2002).

위암 환자의 가족에서 *H. pylori* 감염률이 높은 이유는 가족끼리 *H. pylori*가 전파되기 때문일 수도 있고, *H. pylori* 감염에 영향을 미치는 환경적 요인과 사회경제적 수준이 동일하기 때문일 수도 있다. 따라서 위암 환자의 가족에서 *H. pylori* 감염률이 높다는 사실만으로 이들에서 *H. pylori*가 위암 발생 위험도를 증가시킨다는 직접적인 증거라고 할 수 없으며, 가족 내 환경의 공유에 의하여 나타나는 현상으로 해석될 수도 있다. 따라서 감염률만으로 위암발생 위험이 높은 것을 전부 설명할 수 없으며, 인과 관계를 밝히기 위하여는 *H. pylori* 치료후 위암발생률이 감소되는 것을 확인하는 연구가 필요한 실정이다.

일반인을 대상으로 *H. pylori* 박멸 치료가 위암을 예방하는지에 관하여 중국에서 수행된 전향적무작위대조군 연구의 결과가 보고되었다(Wong et al. JAMA 2004). 이 연구는 중국의 위암 발생률이 높은 지역에서 1630명을 치료군과 위약군으로 나누어서 7.5년 동안 추적한 무작위 대조군 연구였다. 이 연구의 결과에 따르면 일반인에서 *H. pylori* 감염을 치료한 군과 치료하지 않은 군(위약군)사이에서 위암 발생률에 유의한 차이가 없었다. 즉 일반인을 대상으로 하여서는 위암 예방을 위하여 *H. pylori*를 검사하고 치료하는 것은 아직 근거가 없다고 할 수 있다. 이 연구의 가장 큰 단점은 참여자의 평균 연령이 42세여서 위암 발생의 가능성이 낮은 집단이라는 것이다. 일반인을 대상으로 하는 연구는

이 연구보다 훨씬 많은 대상자를 enroll하여 장기간 진행하여야 하는 것으로 생각된다. 따라서 향후에는 일반인에서 보다는 위암 발생의 위험도가 높은 집단을 대상으로 *H. pylori* 감염치료가 위암발생을 감소시키는지 보는 연구가 선행되는 것이 중요하겠다. 이러한 측면에서 위암의 가족력이 있는 사람은 위암 발생 위험도가 높은 집단으로 알려져 있으므로 이들에게서 *H. pylori* 치료가 위암 예방효과가 있는지 증명하는 것은 시급히 시행하여야 할 연구 과제로 생각된다.

본 연구는 위암의 가족력이 있으면 *H. pylori*를 치료하여야 하는지에 관하여 해답을 줄 것으로 생각된다. 이는 현재 유럽의 치료지침에서 불충분한 근거(level 3)에 바탕을 두고 추천하고 있는 위암 가족력이 있는 사람에 대한 *H. pylori* 박멸치료가 타당한 치료인지 평가하는 과학적 근거를 제시하게 될 것이다(case control study: level 2, randomized controlled study: level 1). 또한 위암 발생률이 높은 우리나라에서 가족력이 있는 사람의 위암을 예방하기 위하여 *H. pylori* 감염을 치료하는 것을 추천하도록 하는 근거가 되고, 궁극적으로 우리나라에서 가장 흔한 위암을 예방하는 데 기여하게 될 것이다. 또한 가장 적절한 치료 연령에 대한 guideline을 제시할 수 있을 것으로 생각되며, 최근에 제시되는 치료법에 대한 근거도 제시할 수 있을 것으로 생각된다.

1-3. 연구개발 범위

○ 1) 단위사업 1. (NCCCTS-04-103)

제목: 위암환자의 가족에서 헬리코박터 제균을 통한 위암예방효과-전향적무작위대조군연구

(1) 연구 대상

① 선정기준

- 위내시경으로 시행한 조직검사에서 위 선암으로 확진된 환자의 가족 중에서 선정
- 가족의 범위는 형제, 자매, 자녀로 한정함
- 대상의 연령은 40세 이상 65세 미만으로 함
- 연구에 참여하기로 동의한 환자

② 제외기준

- 위암으로 진단 받은 병력이 있는 대상
- 위암 이외의 다른 암으로 5년 이내에 진단 받은 적이 있는 대상
- 유전성암 (HNPCC, FAP) 환자
- 내시경 검사를 하여 소화성 궤양으로 진단 받고 치료한 병력이 있는 대상
- 내시경 검사에서 소화성궤양, 위암, 식도암 등이 발견되어 치료가 필요한 대상
- 헬리코박터 제균 치료를 한 병력이 있는 대상
- 항생제 부작용으로 제균 치료를 할 수 없는 경우
- 간경변, 신부전, 고혈압을 제외한 심혈관계 질환자, 기타 임상시험에 부적합한 만성질환자
- 정신과적 질환으로 치료 병력이 있거나, 알코올 중독자
- 임신 수유부
- 연구에 참여하기로 동의하지 않은 대상

(2) 연구방법

- ① 대상: 위암환자의 가족(40세 이상-65세 미만의 형제자매 또는 자녀) 중 위암이 없는 대상
- ② 참여하기로 동의한 경우에 내시경 검사, 채혈, 설문, 식습관 조사를 시행

③ 내시경 검사

- 위암 존재 여부 평가하고 *H. pylori* 감염여부 검사
- *H. pylori* 감염진단 및 조직 검사(H&E stain, Wright Giemsa stain, CLO test)
- 조직검사: 7조각 채취
 - 전정부 소만부 2 조각, 상부 체부 소만부 2 조각, 대만부 2조각을 채취함
 - > H&E 및 특수염색
 - 체부 대만부 1조각은 rapid urease test 시행
- 감염양성 판정: 전정부 소만부, 체부 소만부에서 시행한 조직검사와 체부 대만부에서 시행한 rapid urease test의 4가지 중에서 2가지 이상이 양성인 경우

④ 연구대상자의 무작위 배정 및 추적

- 내시경 검사에서 특별한 질환이 없고, *H. pylori* 양성인 경우 무작위 배정시행
- 치료군(active treatment group): 3제 요법
 - PPI (proton pump inhibitor) bid+ amoxicillin 1.0g bid+ clarithromycin 500mg bid
 - PPI: lansoprazole 30mg
- 위약군(placebo group): 위약 복용
- 투약 기간: 1주일

⑤ 추적 관찰

- 투약 1주일 시행한 후 1주일 후에 전화 면담: 순응도와 약물부작용 평가
- 투약 종료 후 4-6주에 요소호기검사 (Urea breath test) 시행함.
- 매 2년마다 내시경 추적검사
 - rapid urease test: 상부 체부 대만부에서 시행함 (*H. pylori*)
- 6년째 내시경 검사에서는 조직검사 7 조각 시행함 (전정부와 체부)
- 추적 검사 도중 위암이 발견된 경우: 위암부위 및 전정부와 체부에서 조직검사
- 추적 검사 도중 궤양이 발견된 경우: *H. pylori* 양성이면 drop out시키고, 치료.

⑥ 조직학적 검사

- Updated Sydney system에 의한 평가
- 6년째 검사에서 시행한 조직검사로 전암성 변화의 호전 여부 평가

⑦ 설문조사와 혈액 검체 (serum 및 buffy coat)의 채취, 보관 및 향후 유전자 검사

- 설문조사: 환경, 음주 및 흡연력, 가족력, 사회경제적 여건
- 혈액검체 보관 및 검사
 - a. EDTA tube에 10 mL의 전혈을 받아 3000 rpm으로 10분 원침
 - > plasma, buffy coat, RBC로 분리됨
 - > 각각 2개의 Effendorf tube에 분리하여 담아 -70°C에 보관
 - b. 혈청
 - SST tube에서 1 mL 씩 3개로 분리하여 -70°C에 보관
 - c. *H. pylori* 감염진단- 혈청
 - Helicobacter IgG antibod

Immunoblot (Helicoblot 2.1 kit): CagA, VacA 항체 검사

d. 유전자 검사

-보관된 혈액을 통해 DNA를 추출하여 헬리코박터 감염과 연관된 것으로 알려진 IL-1 β , IL-1RN, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α , TGF- β 등의 유전자와 위암발생 위험성과 연관된 것으로 알려진 MUC, NAT, GST, CYP, E-cadherin 등의 유전자 유전형 분석

⑧ 통계

연구대상자수 계산 (Sample size calculation)

i) 추정치

- 남자 위암 발생률 250/10만 (55~60세)
- 여자 위암 발생률 80/10만 (55~60세)
 - 대략 위암 발생률 165/10만 (남:여=1:1 선정 가정시) 6년 누적 발생률 1000/10만 = 1%
 - *H. pylori* 감염 (+), 위암가족력 (-)인 군: 6년 간의 누적발생률은 1%
 - 위암 가족력의 비교위험도(relative risk)가 3이므로 Hp(+), FHx(+) 군의 6년 간의 누적 발생률 3%임.
 - *H. pylori*의 비교 위험도도 3이므로 *H. pylori* 치료 후의 6년간의 누적 발생률은 1%로 감소

ii) 추정

- 1%와 3%의 차이를 검증할 수 있는 표본 수는 각 군 당 770명
- 탈락률을 15%로 추정하면 각 군 당 905명 (약 3000 명 선별검사 예정)

iii) 최종평가 항목

- 주 평가 항목: *H. pylori* 치료군과 대조군 사이의 위암발생률 차이
- 이차 평가 항목: 전암성 병변 유무에 따라 *H. pylori* 박멸에 따른 위암 발생률 차이

iv) 통계분석

- 위암누적발생률
 - Kaplan-Meier method
 - log-rank test
- 위암의 발암 요인 분석: Cox regression analysis

○ 2) 단위사업 2.

제목: 위암의 가족에서 헬리코박터 감염 치료법의 비교 연구 -전향적 무작위 대조군 연구

(1)연구 대상

- ① 위내시경으로 시행한 조직검사에서 위선암으로 확진된 환자의 가족 중에서 선정
 - 가족의 범위는 형제, 자매, 자녀로 한정함
 - 대상의 연령 20세 이상 65세 이하로 함
 - 연구에 참여하기로 동의한 환자

② 제외기준

- 위암으로 진단 받은 병력이 있는 대상
- 위암 이외의 다른 암으로 5년 이내에 진단 받은 적이 있는 대상

- 유전성암 (HNPCC, FAP) 환자
- 내시경 검사를 하여 소화성 궤양으로 진단 받고 치료한 병력이 있는 대상
- 내시경 검사에서 소화성궤양, 위암, 식도암 등이 발견되어 치료가 필요한 대상
- 헬리코박터 제균 치료를 한 병력이 있는 대상
- 항생제 부작용으로 제균 치료를 할 수 없는 경우
- 간경변, 신부전, 고혈압을 제외한 심혈관계 질환자, 기타 임상시험에 부적합한 만성질환자
- 정신과적 질환으로 치료 병력이 있거나, 알코올 중독자
- 임신 수유부
- 연구에 참여하기로 동의하지 않은 대상

(2) 연구방법

- ① 대상: 위암환자의 가족 중 위암이 없는 대상
- ② 참여하기로 동의한 경우에 내시경 검사, 채혈, 설문, 식습관 조사를 시행
- ③ *H. pylori* 감염여부 검사 _ 요소호기검사 (Urea breath test)
- ④ 연구대상자의 무작위 배정 및 추적
 - 특별한 질환이 없고, *H. pylori* 양성인 경우
 - PPI (proton pump inhibitor) bid+ amoxicillin 1.0g bid+ clarithromycin 500mg bid
PPI: lansoprazole 30mg; - 투약 기간: 1주일
 - Quadruple therapy 군 : PPI+bithmus+tetracycline+metronidazole 10 일
- ⑤ 추적 관찰

투약 1주일 시행한 후 1주일 후에 전화 면담: 순응도와 약물부작용 평가

투약 종료 후 6-8주에 요소호기검사(Urea breath test) 시행함.

매 2년 마다 내시경 추적검사

→ 상부 체부 대만부에서 조직검사를 시행하여 위염 및 *H. pylori* 감염 평가

---> 박멸군에서 재감염을 평가

2. 국내외 기술개발 현황

- 헬리코박터 감염을 치료하여 위암 예방을 하는 목적으로 위암 가족력에서 치료를 권장하는 guideline은 유럽, 중국, 및 우리나라 guideline에서 추천하지만 이에 대한 근거는 전혀 없는 실정이며 본 연구 기간인 2013-2015년 사이에도 연구결과가 발표된 적이 없음. 임상연구 등록 site인 clinical.trial.gov에 등재되어 현재 진행 중인 있는 연구도 없는 실정임.
- 이러한 사실을 고려하면 본 연구 결과의 독창성 및 중요성은 향후에도 다른 연구에서 입증될 수 없는 연구로 생각됨.

3. 연구수행 내용 및 결과

○ 1) 단위사업 1. (NCCCTS-04-103)

제목: 위암환자의 가족에서 헬리코박터 제균을 통한 위암예방효과-전향적무작위대조군연구

A. 등재 (2004.11 ~ 2011.12.31)

대상자 선정	목표 달성도
Screening	• 전체 목표의 103.3% 달성 (3100/3000)
Randomization	• 전체 목표의 101.4% 달성 (1837/1810)

B. 추적관찰 (2015.01.01~2015.10.20)

추적검사	<ul style="list-style-type: none"> • 4년째 추적검사 <ul style="list-style-type: none"> - 검사완료: 47% (106명/225명) - 검사예정포함: 57.7% (130명/225명) - 전화추적포함 암발생여부 확인: 83.5%(188명/225명) • 6년째 추적검사 <ul style="list-style-type: none"> - 검사완료: 45.6% (147명/322명) - 검사예정포함: 52% (168명/322명) - 전화추적포함 암발생여부 확인: 80%(258명/322명) • 8년째 추적검사 <ul style="list-style-type: none"> - 검사완료: 38.3% (208명/543명) - 검사예정포함: 42.1% (229명/543명) - 전화추적포함 암발생여부 확인: 72.3%(393명/543명) • 10년째 추적검사 <ul style="list-style-type: none"> - 검사완료: 41.5% (154명/370명) - 검사예정포함: 45.7% (169명/370명) - 전화추적포함 암발생여부 확인: 82.9%(307명/370명)
위암 위선종 발견자 수	2015.10.24.일까지 추적 관찰중 전체 위암 발견자수: 20명 전체 위선종 발견자수: 14명 전체 MALT 림프종 발견자수: 1명

* 4yr f/u (2011 enroll) : 총 235명, D/O: 10명

검사 대상자 : 225명		
HP(-) : 81명	HP(+): 128명	ulcer : 16명
검사완료 : 109명 (48.4%)		
HP(-) : 40명(49%)	HP(+): 60명(47%)	ulcer : 9명(56%)
검사에정 포함 : 135명 (60%)		
HP(-) : 44명(54%)	HP(+): 80명(62.5%)	ulcer : 11명(68%)
전화 포함 암 발생 확인 완료자 : 188명 (83.5%)		
HP(-) : 66명(81.4%)	HP(+): 109명(85.1%)	ulcer : 13명(81.2%)

HP음성 (n=81)	검사완료	40	검사완료40명 (49%) 예정포함44명 (54%)
	검사에정	4	
	날잡고 연락	17	
	개인검진	0	
	올해거부	5	
	연락 안 됨, 결번, 해외거주	15	
	사망, 연구참여거부	0	
HP양성 (n=128)	검사완료	60	검사완료60명 (47%) 예정포함80명 (62.5%)
	검사에정	20	
	날잡고 연락	24	
	개인검진	4	
	올해거부	1	
	연락 안 됨, 결번, 해외거주	19	
	사망, 연구참여거부	0	
ulcer (n=16)	검사완료	9	검사완료9명 (56%) 예정포함11명 (68%)
	검사에정	2	
	날 잡고 연락	2	
	개인검진	0	
	올해거부	0	
	연락 안 됨, 결번, 해외거주	3	
	사망, 연구참여거부	0	

* 6yr f/u (2009 enroll) : 총 330명, D/O: 8명

검사 대상자 : 322명		
HP(-) : 107명	HP(+) : 198명	ulcer : 17명
검사완료 : 151명(46.8%)		
HP(-) : 56명(52%)	HP(+) : 87명(44%)	ulcer : 8명(47%)
검사에정 포함 : 174명(54%)		
HP(-) : 61명(57%)	HP(+) : 104명(52.5%)	ulcer : 9명(53%)
전화 포함 암 발생 확인 완료자 : 258명(80%)		
HP(-) : 93명(87%)	HP(+) : 154명(77.7%)	ulcer : 11명(64.7%)

HP음성 (n=107)	검사완료	56	검사완료56명 (52%) 예정포함61명 (57%)
	검사에정	5	
	날 잡고 연락	20	
	개인검진	7	
	올해거부	5	
	연락 안 됨, 결번, 해외거주	11	
	사망, 연구참여거부	3	
HP양성 (n=198)	검사완료	87	검사완료87명 (44%) 예정포함104명 (52.5%)
	검사에정	17	
	날잡고 연락	35	
	개인검진	5	
	올해거부	10	
	연락 안 됨, 결번, 해외거주	44	
	사망, 연구참여거부	0	
ulcer (n=17)	검사완료	8	검사완료8명 (47%) 예정포함9명 (53%)
	검사에정	1	
	날잡고연락	1	
	개인검진	0	
	올해거부	1	
	연락 안 됨, 결번, 해외거주	6	
	사망, 연구참여거부	0	

* 8yr f/u (2007 enroll) : 총 572명, D/O: 29명

검사 대상자 : 543명		
HP(-) : 177명	HP(+) : 352명	ulcer : 14명
검사완료 : 209명 (38.4%)		
HP(-) : 64명(36%)	HP(+) : 138명(39%)	ulcer : 7명 (50%)
검사에정 포함 : 238명(43.8%)		
HP(-) : 70명(39.5%)	HP(+) : 160명(45.5%)	ulcer : 8명 (57%)
전화 포함 암 발생 확인 완료자 : 393명(72.3%)		
HP(-) : 126명(71%)	HP(+) : 255명(72%)	ulcer : 12명(85.7%)

HP음성 (n=177)	검사완료	64	검사완료64명 (36%) 예정포함70명 (39.5%)
	검사에정	6	
	날잡고 연락	44	
	개인검진	2	
	올해거부	10	
	연락안됨, 결번, 해외거주	48	
	사망, 연구참여거부	3	
HP양성 (n=352)	검사완료	138	검사완료138명 (39%) 예정포함160명 (45.5%)
	검사에정	22	
	날잡고 연락	68	
	개인검진	6	
	올해거부	21	
	연락안됨, 결번, 해외거주	89	
	사망, 치매, 연구참여거부	8	
ulcer (n=14)	검사완료	7	검사완료7명 (50%) 예정포함8명 (57%)
	검사에정	1	
	날잡고 연락	2	
	개인검진	0	
	올해거부	2	
	연락안됨, 결번, 해외거주	2	
	사망, 연구참여거부	0	

* 10yr f/u (2005 enroll) : 총 421명, D/O: 51명

검사 대상자 : 370명		
HP(-) : 132명	HP(+) : 223명	ulcer : 15명
검사완료 : 154명 (41.5%)		
HP(-) : 49명(37%)	HP(+) : 98명(44%)	ulcer : 7명 (46.7%)
검사에정 포함 : 171명 (46.2%)		
HP(-) : 54명(41%)	HP(+) : 110명(49.3%)	ulcer : 7명 (46.7%)
전화 포함 암 발생 확인 완료자 : 307명(82.9%)		
HP(-) : 115명(87%)	HP(+) : 178명(79.8%)	ulcer : 14명(83%)

HP음성 (n=132)	검사완료	49	검사완료49명 (37%) 예정포함54명 (41%)
	검사에정	5	
	날잡고연락	28	
	개인검진	3	
	올해거부	30	
	연락안됨, 결번, 해외거주	12	
	사망, 연구참여거부	5	
HP양성 (n=223)	검사완료	98	검사완료98명 (44%) 예정포함110명 (49.3%)
	검사에정	12	
	날잡고연락	44	
	개인검진	9	
	올해거부	15	
	연락안됨, 결번, 해외거주	39	
	사망, 뇌출혈, 이민, 연구참여거부	6	
ulcer (n=15)	검사완료	7	검사완료7명 (46.7%) 예정포함7명 (46.7%)
	검사에정	0	
	날잡고연락	3	
	개인검진	1	
	올해거부	3	
	연락안됨, 결번, 해외거주	1	
	사망, 연구참여거부	0	

2004~2011등재된 103FUrate(2015년fu)

2년 FU			
	n	fu	%
①Total	3,100		
②D/O	111		
③FU 대상(①-②)	2,989	2,383	79.7
Negative	1,023	809	79.1
Positive	1,834	1,471	80.2
Ulcer	132	103	78.0

4년 FU			
	n	fu	%
①Total	3,100		
②D/O	119		
③FU 대상(①-②)	2,981	1,950	65.4
Negative	1,018	647	63.6
Positive	1,832	1,224	66.8
Ulcer	131	84	64.1

6년 FU			
	n	fu	%
①Total	2,525		
②D/O	109		
③FU 대상(①-②)	2,416	1,415	58.6
Negative	813	474	58.3
Positive	1,508	894	59.3
Ulcer	95	47	49.5

8년 FU			
	n	fu	%
①Total	1,593		
②D/O	109		
③FU 대상(①-②)	1,484	741	49.9
Negative	504	241	47.8
Positive	930	475	51.1

Ulcer	50	25	50.0
10년 FU			
	n	fu	%
①Total	517		
②D/O	60		
③FU 대상(①-②)	457	195	42.7
Negative	162	63	38.9
Positive	278	124	44.6
Ulcer	17	8	47.1

2) 논문발표

A. OLGA and OLGIM Stage Distribution According to Age and *Helicobacter pylori* Status in the Korean Population

Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA)와 Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) staging system 은 조직학적인 위 atrophy와 장상피화생의 grading에 따라 위암 발생위험을 예측하기 위해 제시된 system임.

본 연구에서는 위암 검진을 목적으로 내시경 검사를 시행한 632명의 조직학적인 소견을 확인하여 연령과 H. pylori감염여부에 따른 OLGA, OLGIM stage를 비교하였다.

Table 3 The OLGA stage distribution according to age and *Helicobacter pylori* status

OLGA staging, n (%)	Age					p-Value
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	
<i>H. pylori</i> (+) (n = 373)	(n = 9)	(n = 63)	(n = 87)	(n = 141)	(n = 73)	<.001
0	3 (33.3)	8 (12.7)	2 (2.3)	4 (2.8)	0 (0)	
I	6 (66.7)	15 (23.8)	26 (29.9)	29 (20.6)	6 (8.2)	
II	0 (0)	35 (55.6)	39 (44.8)	67 (47.5)	37 (50.7)	
III	0 (0)	3 (4.8)	9 (10.3)	16 (11.3)	14 (19.2)	
IV	0 (0)	2 (3.2)	11 (12.6)	25 (17.7)	16 (21.9)	
<i>H. pylori</i> (-) (n = 259)	(n = 29)	(n = 59)	(n = 44)	(n = 98)	(n = 29)	.003
0	14 (48.3)	20 (33.9)	24 (54.5)	35 (35.7)	6 (20.7)	
I	15 (51.7)	36 (61.0)	13 (29.5)	37 (37.8)	14 (48.3)	
II	0 (0)	3 (5.1)	6 (13.6)	21 (21.4)	6 (20.7)	
III	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	2 (2.0)	2 (6.9)	
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3.1)	1 (3.4)	
Total (n = 632)	(n = 38)	(n = 122)	(n = 131)	(n = 239)	(n = 102)	<.001
0	17 (44.7)	28 (23.0)	26 (19.8)	39 (16.3)	6 (5.9)	
I	21 (55.3)	51 (41.8)	39 (29.8)	66 (27.6)	20 (19.6)	
II	0 (0)	38 (31.1)	45 (34.4)	88 (36.8)	43 (42.2)	
III	0 (0)	3 (2.5)	10 (7.6)	18 (7.5)	16 (15.7)	
IV	0 (0)	2 (1.6)	11 (8.4)	28 (11.7)	17 (16.7)	

OLGA, operative link for gastritis assessment.

Table 4 The OLGIM stage distribution according to age and *Helicobacter pylori* status

OLGIM staging, n (%)	Age					p-Value
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	
<i>H. pylori</i> (+) (n = 373)	(n = 9)	(n = 63)	(n = 87)	(n = 141)	(n = 73)	<.001
0	9 (100.0)	50 (79.4)	40 (46.0)	67 (47.5)	27 (37.0)	
I	0 (0)	10 (15.9)	23 (26.4)	33 (23.4)	16 (21.9)	
II	0 (0)	1 (1.6)	14 (16.1)	21 (14.9)	8 (11.0)	
III	0 (0)	2 (3.2)	4 (4.6)	10 (7.1)	12 (16.4)	
IV	0 (0)	0 (0)	6 (6.9)	10 (7.1)	10 (13.7)	
<i>H. pylori</i> (-) (n = 259)	(n = 29)	(n = 59)	(n = 44)	(n = 98)	(n = 29)	<.001
0	28 (96.6)	56 (94.9)	38 (86.4)	84 (85.7)	16 (55.2)	
I	1 (3.4)	3 (5.1)	5 (11.4)	9 (9.2)	8 (27.6)	
II	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	4 (13.8)	
III	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	0 (0)	
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3.1)	1 (3.4)	
Total (n = 632)	(n = 38)	(n = 122)	(n = 131)	(n = 239)	(n = 102)	<.001
0	37 (97.4)	106 (86.9)	78 (59.5)	151 (63.2)	43 (42.2)	
I	1 (2.6)	13 (10.7)	28 (21.4)	42 (17.6)	24 (23.5)	
II	0 (0)	1 (0.8)	15 (11.5)	21 (8.8)	12 (11.8)	
III	0 (0)	2 (1.6)	4 (3.1)	12 (5.0)	12 (11.8)	
IV	0 (0)	0 (0)	6 (4.6)	13 (5.4)	11 (10.8)	

OLGIM, operative link on gastric intestinal metaplasia assessment.

결론적으로 위암 위험성이 높아지는 OLGA, OLGIM stage II 이상의 경우는 40세 미만에서 비율이 아주 낮기 때문에 40세 이전의 *H. pylori* 치료가 가장 효과적으로 추정되었다.

B. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. (Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1292-1302)

본 연구는 우리나라 위암환자와 대조군에서 위염을 평가하는 지수인 OLGA, OLGIM stage를 비교하여 두 staging system 모두 위암 위험을 예측하는데 유용하다는 것을 보였다. 특히 intestinal type의 위암에서 유용하였으며, diffuse type에서는 OLGA는 유용성이 떨어졌다.

본 연구의 의의는 최근 각광을 받고 있는 gastritis staging system에 대하여 많은 수의 위암환자를 대상으로 유용성을 입증한 데 있다.

Background: Operative link on gastritis assessment (OLGA) and Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment (OLGIM) staging systems have been proposed for gastric cancer (GC) risk estimation.

Aim: To validate the OLGA and OLGIM staging systems in a region with high risk of GC.

Methods: This retrospective study included 474 GC patients and age- and sexmatched health screening control persons in a cancer centre hospital. We classified gastritis patterns according to the OLGA and OLGIM systems using the histological database that a pathologist prospectively evaluated using the updated Sydney system. GC risk according to the OLGA and OLGIM stages was evaluated using logistic regression analysis.

Results: More GC patients had OLGA stages III-IV (46.2%) than controls (26.6%, $P < 0.001$), particularly among patients with intestinal-type GCs (62.2%) compared with diffuse-type GCs (30.9%). OLGA stages III and IV were significantly associated with increased risk of GC [odds ratios (ORs), 2.09; $P = 0.008$ and 2.04; $P = 0.014$ respectively] in multivariate analysis. The association was more significant for intestinal-type (ORs, 4.76; $P = 0.001$ and 4.19; $P = 0.002$ respectively), but not diffuse-type GC. OLGIM stages from I to IV were significantly associated with increased risk of both intestinal-type (ORs, 3.64, 5.15, 7.89 and 13.20 respectively) and diffuse-type GC (ORs, 1.84, 2.59, 5.08 and 6.32 respectively) with a significantly increasing trend.

Conclusion: As high OLGA and OLGIM stages are independent risk factors for gastric cancer, the staging systems may be useful for risk assessment in high-risk regions, especially for intestinal-type gastric cancer.

Table 1 | Baseline characteristics of gastric cancer patients and control subjects

	Gastric cancer patients n = 474	Control subjects n = 474	P-value
Age, mean ± s.d.	52.6 ± 9.1	52.9 ± 9.6	0.654
Sex (male), n (%)	308 (65.0)	308 (65.0)	1.000
<i>H. pylori</i> -positive, n (%)	427 (90.1)	308 (65.0)	<0.001
Smoking, n (%)			
Current smoker	197 (41.6)	110 (23.2)	<0.001
Ex-smoker	93 (19.6)	138 (29.1)	
Alcohol consumption, n (%)			
Current drinker	297 (62.7)	293 (61.8)	0.899
Ex-drinker	33 (7.0)	31 (6.5)	
Family history of gastric cancer,* n (%)	107 (22.6)	38 (8.0)	<0.001

s.d., standard deviation.
* Family history of first-degree relatives.

Table 2 | Comparison of gastric histology based on the updated Sydney system between gastric cancer and control subjects

	Gastric cancer patients n = 474	Control subjects n = 474	P-value
Acute inflammation* (moderate-to-marked), n (%)			
Antrum LCv	163 (34.4)	194 (40.9)	0.035
Corpus LCv	251 (53.0)	171 (36.1)	<0.001
Corpus GCv	290 (61.2)	133 (28.1)	<0.001
Chronic inflammation† (moderate-to-marked), n (%)			
Antrum LCv	375 (79.1)	282 (59.5)	<0.001
Corpus LCv	402 (84.8)	256 (54.0)	<0.001
Corpus GCv	369 (77.8)	197 (41.6)	<0.001
Glandular atrophy (moderate-to-marked), n (%)			
Antrum LCv	314 (66.2)	232 (48.9)	<0.001
Corpus LCv	223 (47.0)	124 (26.2)	<0.001
Corpus GCv	34 (7.2)	12 (2.5)	0.001
Intestinal metaplasia (moderate-to-marked), n (%)			
Antrum LCv	232 (48.9)	89 (18.8)	<0.001
Corpus LCv	168 (35.4)	65 (13.7)	<0.001
Corpus GCv	17 (3.6)	7 (1.5)	0.039

C. 논문 발표: Association of Smoking History with Cancer Recurrence and Survival in Stage III-IV Male Gastric Cancer Patients. (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 22(10) October 2013, 1805-12)

Table 3 | Univariate and multivariate analyses of the risk of gastric cancer in subjects according to gastritis OLGA and OLGIM staging systems

	Gastric cancer patients n = 474	Control subjects n = 474	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
<i>H. pylori</i> positivity, n (%)	427 (90.1)	308 (65.0)	4.90 (3.43–7.00)	3.94 (1.95–4.58)*
Smoking, n (%)				
Nonsmoker	184 (38.8)	226 (47.7)	1.00	1.00
Ex-smoker	93 (19.6)	138 (29.1)	0.83 (0.60–1.15)	1.11 (0.70–1.88)*
Current smoker	197 (41.6)	110 (23.2)	2.20 (1.62–2.98)	2.71 (1.74–4.22)*
Family history†, n (%)	107 (22.6)	38 (8.0)	3.35 (2.25–5.00)	2.99 (1.95–4.58)*
OLGA stage, n (%)				
0	37 (7.8)	90 (19.0)	1.00	1.00
I	82 (17.3)	131 (27.6)	1.52 (0.95–2.44)	1.12 (0.67–1.88)*
II	136 (28.7)	127 (26.8)	2.61 (1.66–4.10)	1.54 (0.92–2.56)*
III	114 (24.1)	69 (14.6)	4.02 (2.47–6.53)	2.09 (1.20–3.63)*
IV	105 (22.2)	57 (12.0)	4.48 (2.72–7.40)	2.04 (1.14–3.63)*
P for trend			< 0.0001	0.0012
c value§			0.639	0.724
OLGIM stage, n (%)				
0	109 (23.0)	266 (56.1)	1.00	1.00
I	91 (19.2)	86 (18.1)	2.58 (1.78–3.74)	2.38 (1.59–3.57)‡
II	70 (14.8)	53 (11.2)	3.22 (2.11–4.91)	2.97 (1.85–4.75)‡
III	98 (20.7)	41 (8.6)	5.83 (3.81–8.94)	5.50 (3.38–8.95)‡
IV	106 (22.4)	28 (5.9)	9.24 (5.76–14.82)	8.91 (5.16–15.37)‡
P for trend			<0.0001	<0.0001
c value§			0.710	0.783

OLGA, Operative link on gastritis assessment; OLGIM, Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment; OR, odds ratio.

* Adjusted for age, sex, smoking, *H. pylori* infection, family history and OLGA stage using the logistic regression models.

† Family history of first-degree relatives.

‡ Adjusted for age, sex, smoking, *H. pylori* infection, family history and OLGIM stage using the logistic regression models.

§ c statistic as a goodness of fit measure of a model was used to evaluate how well each staging system can discriminate cancer and control subjects at different levels of stage. The c values of 0.7–0.8 were regarded as moderately good discrimination and values of ≥0.8 as excellent discrimination ability.

Table 6 | Univariate and multivariate analyses of the risk of diffuse-type gastric cancer in subjects according to OLGA and OLGIM staging systems

	Gastric cancer patients n = 214	Control subjects n = 214	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Diffuse-type gastric cancer				
Age (years), mean ± s.d.	52.9 ± 9.6	52.6 ± 9.1		
Sex (male), n (%)	108 (50.5)	108 (50.5)		
<i>H. pylori</i> -positive, n (%)	198 (92.5)	143 (66.8)	6.14 (3.43–11.01)	6.90 (3.62–13.17)*
Smoking, n (%)				
Nonsmoker	109 (50.9)	125 (58.4)	1.00	1.00
Ex-smoker	25 (11.7)	48 (22.4)	0.60 (0.35–1.03)	0.87 (0.40–1.90)*
Current smoker	80 (37.4)	41 (19.2)	2.24 (1.42–3.53)	3.62 (1.80–7.27)*
Family history†, n (%)	34 (15.9)	26 (12.1)	1.37 (0.79–2.37)	1.19 (0.65–2.15)*
OLGA stage, n (%)				
0	22 (10.3)	32 (15.0)	1.00	1.00
I	47 (22.0)	65 (30.4)	1.05 (0.54–2.04)	0.79 (0.37–1.69)*
II	79 (36.9)	63 (29.4)	1.82 (0.97–3.45)	0.97 (0.46–2.06)*
III	38 (17.8)	32 (15.0)	1.73 (0.84–3.54)	0.89 (0.38–2.08)*
IV	28 (13.1)	22 (10.3)	1.85 (0.85–4.03)	0.70 (0.28–1.75)*
P for trend			0.0214	0.6526
c value§			0.569	0.721
OLGIM stage, n (%)				
0	71 (33.2)	125 (58.4)	1.00	1.00
I	50 (23.4)	44 (20.6)	2.00 (1.22–3.30)	1.84 (1.05–3.22)‡
II	27 (12.6)	21 (9.8)	2.26 (1.19–4.29)	2.59 (1.27–5.26)‡
III	38 (17.8)	16 (7.5)	4.18 (2.18–8.03)	5.08 (2.34–11.05)‡
IV	28 (13.1)	8 (3.7)	6.16 (2.67–14.25)	6.32 (2.38–16.78)‡
P for trend			<0.0001	<0.001
c value§			0.656	0.768

본 연구는 흡연이 위암 발생 위험성을 높인다는 연구들이 있었으나 예후와의 관계를 증명한 연구라는 점에서 의미가 있다. 과거 흡연자에서도 survival rate가 나빠지며, dose-response를 보이면서 예후가 나쁘다는 것이 관찰되었다.

본 연구 결과 위암환자에서 금연을 권장하는 것이 좋겠으며, 특히 본 기관고유 사업에서 진행하고 있는 가족력이 있는 환자에서 위암 발생 위험성 및 예후에 관한 추가 연구에 근거가 되는 자료를 제시하였다.

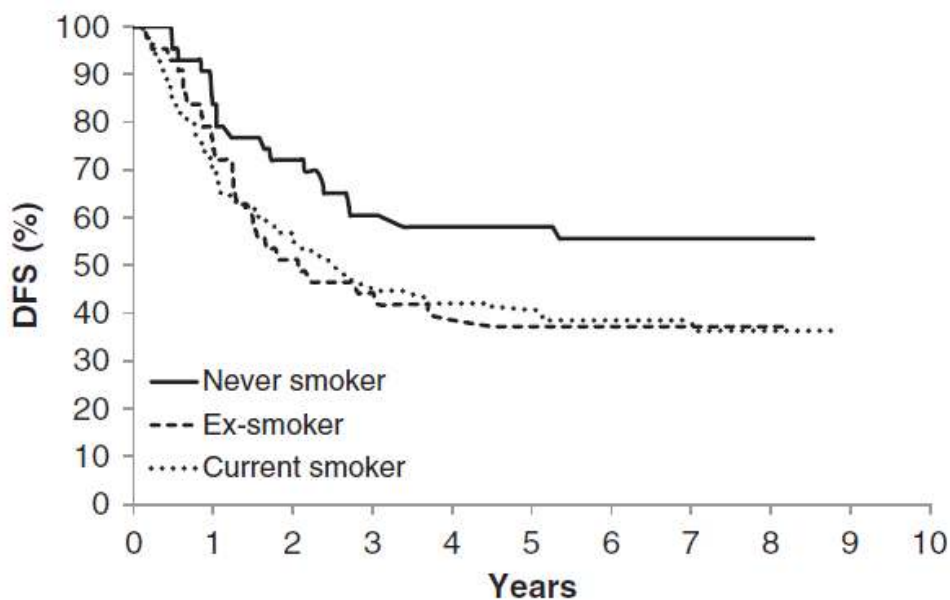
Background: Smoking and drinking alcohol are major risk factors for cancer development, and we investigated their effects on gastric cancer prognosis following initial resection.

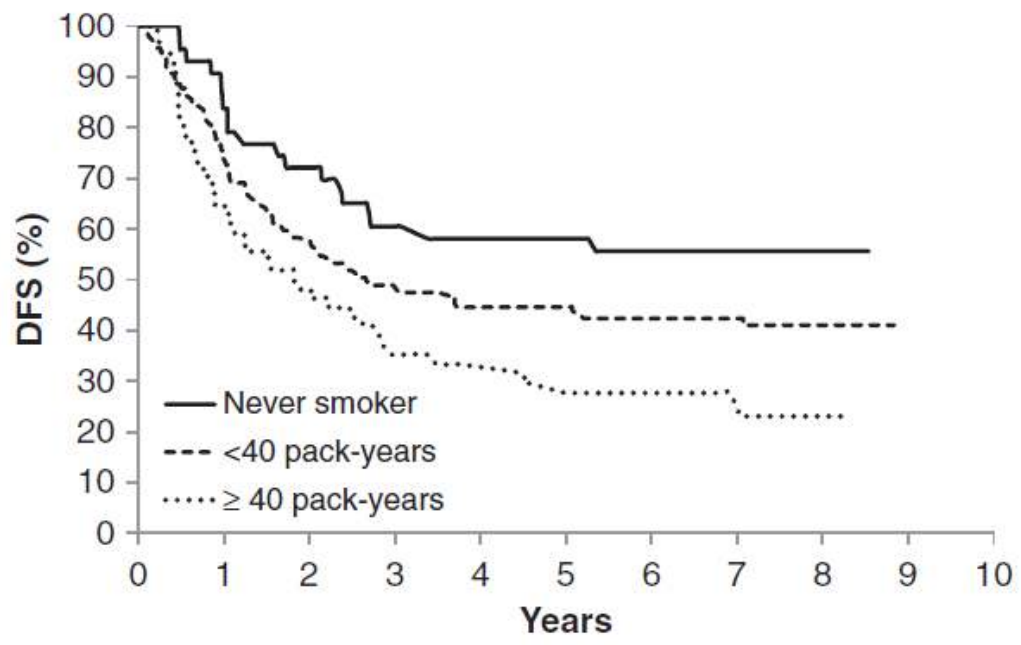
Methods: Data from male patients with stage III-IV gastric adenocarcinoma who underwent surgery between 2001 and 2006 were retrospectively reviewed. Patients were followed up until 2011. Kaplan-Meier plots and Cox proportional hazards regressions were applied for survival rates.

Results: Among 238 patients, 151 (63.4%) smoked and 146 (61.3%) drank alcohol. Current smokers had an increased risk of cancer recurrence or death from any cause [adjusted HR (aHR), 1.94; 95% confidence interval (CI), 1.18-3.21], cancer recurrence (aHR, 1.89; 95% CI, 1.12-3.21), and overall mortality (aHR, 2.14; 95% CI, 1.23- 3.73) compared with never-smokers. Patients with a lifetime cigarette smoking of <40 and 40 pack-years had increased cancer recurrence or death from any cause (aHR, 1.72 and 2.43, respectively; 95% CI, 1.03-2.86 and 1.38-4.30, respectively), cancer recurrence (aHR, 1.63 and 2.61, respectively; 95% CI, 0.95-2.79 and 1.43-4.77, respectively), and overall mortality (aHR, 1.92 and 2.75, respectively; 95% CI, 1.09-3.38 and 1.47-5.12, respectively) compared with never-smokers. However, drinking alcohol was not associated with postsurgery survival.

Conclusions: Cigarette-smoking history at the time of diagnosis, but not drinking history, is associated with cancer recurrence and poor survival after surgery in male patients with stage III-IV gastric cancer.

Impact: These findings encourage physicians to advise patients with gastric cancer to stop smoking to obtain a general health benefit and likely improvement in the gastric cancer course.





○ 2) 단위사업 2.

제목: 위암의 가족에서 헬리코박터 감염 치료법의 비교 연구 -전향적 무작위 대조군 연구

- ① 대상: 위암환자의 가족 중 위암이 없는 대상
- ② 참여하기로 동의한 경우에 내시경 검사, 채혈, 설문, 식습관 조사를 시행
- ③ 요소호기검사로 헬리코박터 감염 여부 확인.
- ④ 연구대상자의 무작위 배정 및 추적
 - *H. pylori* 양성인 경우
 - PPI (proton pump inhibitor) bid+ amoxicillin 1.0g bid+ clarithromycin 500mg bid
PPI: lansoprazole 30mg; - 투약 기간: 1주일
 - 대조군: Quadruple therapy: PPI+bithmus+tetracycline+metronidazole 10일
- ⑤ 추적 관찰
 - 투약 1주일 시행한 후 1주일 후에 전화 면담: 순응도와 약물부작용 평가
 - 투약 종료 후 6-16주에 요소호기검사(Urea breath test) 시행함.
 - 매 2년 마다 내시경 추적검사
 - 상부 체부 대만부에서 조직검사를 시행하여 위염 및 *H. pylori* 감염 평가
 - > 박멸군에서 재감염을 평가

진행 상황: IRB 통과 (2015.08.31.- 연구일반화 위하여 위암 가족력 이외 대상 추가 예정 헬리코박터 일차 제균 치료로 7일간 표준 삼제요법과 10일간 비스무스 사제요법의 제균을 비교 (NCC2015-0207)

항생제 제균율에 대한 예비 조사 시행

2013년 헬리코박터 치료 환자: 전체 115명

1차 triple therapy [PPI+Amoxicillin+Clarithromycin]

- 71명 (제균 38명, 비제균 14명, 검사 미시행 9명, 검사 예정 10명)
- 제균율 73% [38/52]
- *H. pylori*의 clarithromycin 내성에 중요한 영향을 미치는 A2143G mutant를 갖는 경우의 제균율은 33% [2/6]에 불과하였고, A2142G mutant인 경우에도 33% [1/3] 였다.

반면에 상기 두 가지 mutation이 없는 경우에는 제균율이 89% [8/9]로 높았다.

1차 quadruple therapy [PPI+metronidazole+bithmus+tetracycline]

- 44명 (제균 17명, 비제균 1명, 검사 미시행 2명, 검사 예정 24명)
- 제균율 94.4% [17/18]

1차 triple therapy failure로 2차 quadruple therapy (14명)

- 제균 2명, 검사 미시행 1명, 검사 예정 7명, 2차 치료 미시행 4명

1차 quadruple therapy failure로 2차 triple therapy (1명)

- 검사예정 1명

4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

4-1. 목표달성도			
구분	목표	달성내용	달성도
1차년도 (2013.01.01 ~2013.12.31)	1) 단위사업1 (위암환자의 가족에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과 - 전향적 무작위대조군 연구)의 대상자 추적 검사시행	<ul style="list-style-type: none"> • 2,4,6,8년째 내시경 추적검사 (대상자 내시경 60%, 전화 추적포함 80% 예상) - 총 대상자 : 1484명 - 검사완료 : 936명 	내시경 및 전화 추적 100%
	2) 논문편수 : 4 IF 합 : 16	논문편수 : 4/4 IF 합 : 15.617	100%
2차년도 (2014.01.01 ~2014.12.31)	1) 단위사업1 (위암환자의 가족에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과 - 전향적 무작위대조군 연구)의 대상자 추적 검사시행	<ul style="list-style-type: none"> • 4,6,8,10년째 내시경 추적검사 (대상자 내시경 60%, 전화 추적포함 80% 예상) - 총 대상자 : 1482명 - 검사완료 : 765명 (목표 890명) 	내시경 85.6% 전화 추적 100%
	2) 논문편수 : 4 IF 합 : 16	논문편수 : 3/4 IF 합 : 9.299	75%
3차년도 (2015.01.01 ~2015.12.31)	1) 단위사업1 (위암환자의 가족에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과 - 전향적 무작위대조군 연구)의 대상자 추적 검사시행	<ul style="list-style-type: none"> • 4,6,8,10년째 내시경 추적검사 (대상자 내시경 60%, 전화 추적포함 80% 예상) - 총 대상자 : 1460명(목표 876) - 검사완료 : 623명 - 검사예정 포함 : 718명 -전화추적포함 :1146명(목표 1168) 	내시경 (2015.10.20. 기준) 74.5% 전화 추적 98%
	2) 단위사업 2 (위암의 가족에서 헬리코박터 감염 치료법의 비교 연구 -전향적 무작위 대조군 연구	IRB 통과 및 대상자 등재 시작	100%
	2) 논문편수 : 4 IF 합 : 16.0	논문편수 6 (1 accepted 포함) IF 합: 21.689	150%

4-2. 관련분야 기여도	
○ 위암고위험군에서 헬리코박터 제균이 위암 예방에 효과 있는지에 관한 근거를 제시하기 위한 연구로 2004년 위암가족에 대한 연구와 2003년 위암내시경치료 환자에 대한 세부과제가 시작됨.	
○ 2015년까지 추적관찰 결과는 2016-2018년의 후속 신규 과제의 기본 자료로 사용될 예정임.	
○ 2017년까지 위암가족력 환자의 추적 및 2016년까지 위암 내시경치료 후 환자의 추적관찰이 필요하며, 후속신규 연구의 3차 년도인 2018년 연구 종료 시점까지 도출되는 근거는 헬리코박터에 관한 전 세계의 guideline에서 인용을 할 수 있는 IA level의 근거로 사용 될 수 있음.	
○ 우리나라 헬리코박터 치료에 관한 보험 정책 변경을 위한 근거로 사용 가능함.	
○ 국립암센터 미션인 “국민의 암 발생률과 사망률을 낮추고 암 환자의 삶의 질 향상” 을 기하고 비전인 “세계 최고의 암센터” 에 걸맞는 연구 결과를 향후 3년 이내 도출 할 수 있을 것으로 생각됨.	

5. 연구결과의 활용계획

○ 우리나라에서 발생률이 가장 높은 위암 환자에서 *H. pylori*를 치료하여야 하는지에 관하여 본 연구에서 직접 또는 간접적인 해답을 줄 것으로 생각됨. 이는 현재 유럽의 치료지침에서 불충분한 근거(level 3)에 바탕을 두고 추천하고 있는 위암 가족력이 있는 사람에 대한 *H. pylori* 박멸치료가 타당한 치료인지 평가하는 과학적 근거를 제시하게 될 임.(case control study: level 2, randomized controlled study: level 1). 또한 우리나라에서 위암의 가족력이 있는 사람의 위암을 예방하기 위하여 *H. pylori* 감염을 치료하는 것을 추천할 지 여부에 관한 국내의 guideline 제시에 근거로 사용될 수 있음.

○ 기대효과 및 활용 방안

1) 진료적인 측면

- *H. pylori* 감염되어 있는 위암 환자의 가족에서 위암 예방을 위하여 이들을 치료할 필요가 있는지 근거 제시

2) 지식 및 기술적 측면

- 위암 환자의 가족에서 *H. pylori* 제균을 통하여 위암발생의 위험도 감소시킬 수 있는지에 대한 직접적 증거 제시
- 현재 적절한 과학적 근거가 없음에도 불구하고 EHS (European Helicobacter Study Group)에서 추천하고 있는 위암환자의 가족에 대한 *H. pylori* 제균요법에 대하여 그 추천의 적절성을 평가
- 이를 토대로 현행 전세계의 치료지침에 대하여 위암 고위험군에서 헬리코박터에 관한 추천 내용을 유지하거나 또는 근거 level을 높이기 위한 자료로 제시 가능.
- 위암의 위험인자로 알려진 조직학적 변화에 대한 *H. pylori* 치료 효과 규명

○ 추가 연구에 활용:

본 연구는 위암 고위험군에서 헬리코박터 제균이 위암 예방에 효과 있는지에 관한 근거를 제시하기 위한 연구로 2004년 위암가족에 대한 연구 세부과제가 시작되었으며 각각 2017년까지 내시경 검사 및 전화 추적 예정임. 예정된 연구 결과를 도출하기 위하여는 후속 과제의 진행이 꼭 필요하며, 2015년까지 추적관찰 결과는 2016-2018년의 후속 과제의 기본 자료로 사용될 예정임.

6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

○ 헬리코박터 감염을 치료하여 위암 예방을 하는 목적으로 위암 가족력에서 치료를 권장하는 guideline은 유럽, 중국, 및 우리나라 guideline에서 추천하지만 이에 대한 근거는 전혀 없음.

○ 본 연구 기간인 2013-2015년 사이에도 연구결과가 발표된 적이 없으며, clinical.trial.gov등에 등재된 현재 진행 중인 연구도 없음.

○ IARC에서는 위암의 1차 예방을 목적으로 헬리코박터 치료를 하는 전략에 관하여 논의를 시작하였으며, 이를 위하여 2013. 12. 3-4일 Lyon, IARC 본부에서 전 세계 *H. pylori* 전문가를 초청하

여 이에 관한 workshop을 진행하였고, 향후 이에 대한 논의를 주도하고자 함.

- 중국에서 약 18만 5천 명을 대상으로 하는 25-54세 연령의 일반인을 *H. pylori* 검사하여 치료하는 RCT를 2011-13년 대상자를 모집하여 진행 중에 있으며, 이 연구에 위암가족력도 포함되어 있음.

7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문/특허/기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관명	역할	논문게재지/ 특허등록국가	Impact Factor	논문게재일 /특허등록 일	사사여부 (단독사사 또는 중복사사)	특기사항 (SCI여부/인 용횟수 등)
1	논문	Effects of Polymorphisms of Innate Immunity Genes and Environmental Factors on the Risk of Noncardia Gastric Cancer	국립암센터	교신	Cancer Res Treat	1.962	2013 45(4):313-24	단독	SCI
2	논문	Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems	국립암센터	교신	Aliment Pharmacol Ther	4.548	2013; 38: 1292-1302	단독	SCI
3	논문	Association of Smoking History with Cancer Recurrence and Survival in Stage III-IV Male Gastric Cancer Patients	국립암센터	교신	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	4.559	2013 Oct;22(10):1805-12	단독	SCI
4	논문	OLGA and OLGIM Stage Distribution According to Age and Helicobacter pylori Status in the Korean Population	국립암센터	교신	Helicobacter	2.993	2014;1523-5378	단독	SCI
5	논문	Individual having a parent with early-onset gastric cancer may need screening at younger age.	국립암센터	교신	World Journal of Gastroenterology	2.369	2015 Apr 21;21(15):4592-8	단독	SCI

8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야
	성명	과학 기술인등록 번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	과제참여 기간
	국립암센터 최일주					

9. 기타사항

기타사항 없음

10. 참고문헌

- 1) International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
- 2) Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001;49:347-53.
- 3) Watanabe, T., M. Tada, H. Nagai, S. Sasaki, and M. Nakao. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 1998;115:642-8.
- 4) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:639-42.
- 5) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-9.
- 6) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht2-2000 Consensus Report. Aliment

Pharmacol Ther2002;16:167-80.

7) Asaka M, Satoh K, Sugano K, et al. Guidelines in the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Helicobacter*2001;6:177-86.

8) 대한 *Helicobacter pylori* 연구회. 한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료. *대한소화기학회지* 1998;32:275-89.

9) Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.

10) Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380-6.

11) Zerbib F, Lenk C, Sawan B, et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:719-25.

12) van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:25-30.

13) Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE, Weston AP. *Helicobacter pylori* eradication dramatically improves inflammation in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3107-11.

14) Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615-21.

15) 김유선, 이창희, 최일주 등. 소화성 궤양 환자에서 *Helicobacter pylori* 박멸 전후의 전정부 위염 양상의 변화. *대한소화기학회지* 1999;34:572-81.

16) 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-7.

17) Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:793-800.

II . 제 2세부과제

세부과제명 : 내시경적 위 점막절제술을 받은 조기위암환자에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과

세부과제책임자(성명/소속) : 최일주/위암연구과

1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목적

○ 위암으로 내시경적 위 점막절제술을 받은 환자에서 *Helicobacter pylori*를 제균하여 위암의 전암성 병변의 호전 여부를 조직학적으로 평가하여 *H. pylori* 제균 치료 필요성에 대하여 검증함.

1-2. 연구개발의 필요성

○*H. pylori* 는 World Health Organization에 의하여 1994년 위암의 원인으로 인정되었고, 역학적 근거 및 동물 실험에 의하여 그러한 사실이 입증되었다.¹⁻³그러나 사람을 대상으로 한 연구에서 위암과의 인과 관계가 분명하게 밝혀지지 않았으며, 현재까지는 Uemura 등이 발표한 두 편의 논문이 유일한 근거로 제시되고 있다.^{4,5}

*H. pylori*가 질병의 원인으로 규명되어 *H. pylori*를 치료하기로 합의가 이루어진 질환은 위십이지장궤양과 MALT lymphoma이다. 유럽(2000)과 일본(2001)에서 추천하는 치료지침(guideline)에서는 위암치료, 즉 수술 또는 내시경적 점막절제술 후에 *H. pylori* 치료를 할 수 있다고 하였다.^{6,7}그러나 이를 뒷받침하는 과학적 증거는 각각 level 3 (case reports, seriously flawed studies)와 class C (under evaluation)로 정의하고 있어서, 아직 근거가 불충분한 실정이다. 우리나라의 치료지침에서도 내시경적 점막절제술 후의 *H. pylori* 제균을 추천하였으나, 역시 근거는 불확실한 실정이다.⁸

Correa 등은 *H. pylori* 감염이 오래 지속되면 위점막에 만성 염증을 일으켜서 점막위축(atrophy) 및 장상피화생(intestinal metaplasia) 등의 조직학적 변화가 발생하고, 이러한 변화는 이형성을 거쳐 장형위암 발생으로 이어진다는 가설을 제시하였다.⁹따라서 *H. pylori*를 제균하였을 때에 점막위축과 장상피화생이 호전된다면 *H. pylori* 제균이 위암발생을 억제한다는 간접 증거가 될 수 있다. 현재까지는 *H. pylori* 제균에 의하여 위점막위축 및 장상피화생이 호전된다는 보고와 이미 발생한 조직학적 변화는 호전되지 않는다는 보고가 모두 있어 논란이 계속되고 있다.¹⁰⁻¹⁵또한 대부분의 연구는 소화성궤양 환자나 비궤양성 소화불량 환자를 대상으로 시행되었으며, 위암환자를 대상으로 한 연구는 아직 없는 실정이다.

한편, 2008년 일본에서 시행한 연구에서는 544명의 조기위암 환자에서 내시경 절제술 후 *H. pylori*를 제균하는 경우 새롭게 발생하는 위암을 줄일 수 있다는 보고를 하였다.¹⁶이 연구에서는 위암의 내시경 치료 후 *H. pylori* 치료를 받은 군에서 3년 동안 추적관찰 시 새로운 위암의 위험도가 0.34로 유의한 감소를 보였다. 하지만, 이 연구는 맹검이 시행되지 않은 open label의 연구라는 단점이 있고, 추적기간이 36개월로 위암 발생을 보기에는 짧았다. 연구 내용을 자세히 살펴보면 위암 발생이 통계적으로 유의한 차이가 있었지만, 대부분의 발생율의 차이는 1년 이내 발생한 위암(동시성 위암)에 의해서 나오는 것으로 보인다. 따라서, 장기간 추적을 하는 경우에 위암발생을 예방한다고 결론을 내리기에는 문제점이 있는 연구였다는 지적이 있다. 반대로, 국내의 한 전향적 open-label 연구에서는 *H. pylori* 치료로 이시성 위암이 감소하지 않았음을 보고 하였다.¹⁷이 연구에서는 880명의 조기위암 또는 dysplasia로 내시경 절제술을 받은 환자에서 *H. pylori* 치료 이후 이시성 위암의 발생을 비교하였다. 36개월의 중간 추적 관찰기간 동안 치료군에서는 439명 중 10명, 대조군에서는 441명 중 17명의 이시성 위암이 발생($P=0.15$, Log-rank test)하여 두 군간에 이시성 위암 발생의 차이가 없음을 보고하였다. 이 연구 역시 맹검이 시행되지 않은 open label 연구이며, 대상자의 절반이 조기위암이 아닌 dysplasia로 내시경 치료를 받았으며, 추적기간이 36개월 정도로 짧은 단점들이 있었다.

본 연구에서는 조기 위암으로 내시경 절제술(점막절제술 또는 점막하절제술)을 받은 환자에서 *H. pylori*를 제균하는 경우에 위암 발생의 위험 인자로 알려진 조직학적 변화인 점막위축 및 장상피화생이 호전되는 지 알아보려고 한다. 또한, *H. pylori* 치료가 내시경 치료 후 1년 이후에 발생하는 이시

성 위암을 감소 시키는 지 확인하고자 한다. 이를 통하여 여러 치료지침에서 추천하고 있는 내용인 내시경적 위암 치료(점막절제술 또는 점막하절제술) 후 *H. pylori* 박멸치료를 관하여 타당성을 평가하고자 한다.

1-3. 연구개발 범위

○ 1) 단위사업 1. (NCCCTS-03-062)

제목: 내시경적 위 점막절제술을 받은 조기위암환자에서 헬리코박터 제균을 통한 위암 예방효과

① 선정기준

- 위내시경으로 조기위암으로 진단된 환자
- 조직학적으로 위선암으로 진단된 환자
- rapid urease test와 조직학적검사로 *H. pylori* 감염이 확인된 환자
- 수술전 병기가 IA 환자(UICC TNM)
- 연령: 18-75세
- 내시경적 점막절제술의 대상이 되는 환자
- 본 연구에 참여하기로 동의를 한 환자

② 제외기준

- 위암이 재발한 환자
- 항생제 부작용으로 *H. pylori* 제균 치료를 할 수 없는 환자
- *H. pylori* 제균 치료를 이미 받은 환자
- Poorly differentiated adenocarcinoma, Signet ring cell carcinoma인 환자
- 점막절제술 후 천공 또는 출혈 등의 합병증으로 수술을 시행한 환자
- 점막절제술 후 조직검사에서 잔류암이 있어 수술을 시행한 환자
- 5년 이내에 다른 암의 진단을 받은 사람
- 임신부 또는 수유부
- 간경변, 신부전, 심혈관계질환자, 기타 임상실험에 부적합한 만성질환자
- 정신질환의 병력이 있는 경우

2. 연구방법

1) prospective randomized double-blind study

2) 내시경 검사에서 *H. pylori* 감염이 확인되고, 점막절제술을 시행한 환자 중에서 서면 동의한 환자를 두 군으로 무작위 배정함. 장상피화생 정도에 따라 stratification함. (Grade 0-1 & 2-3).

3) *H. pylori* 감염진단 및 조직검사: 조직검사 (H&E stain, Wright Giemsa stain), rapid urease test, urea breath test. 단 추적 검사시 전정부 조직검사 추가.

4) *H. pylori* 치료법 : 치료약제 proton pump inhibitor (PPI) + two antibiotics for 1 wk
치료군 (A군)으로 배정된 환자: 치료 약제를 복용, 비치료군(B군)으로 배정된 환자: 위약복용

5) 내시경 추적검사 및 조직 검사- 시술 후 3개월, 1년 째, 3년 째,

6) 조직학적 소견 : Updated sydney system에 의하여 평가

glandular atrophy & intestinal metaplasia grading: 0, 1, 2, 3

- 7) 장기 생존율에 미치는 영향 확인하기 위하여 3년째 이후에도 연구 종료시기인 2016년 3월까지 매년 추적검사
- 8) 마지막 추적검사서 내시경 및 조직검사, 요소호기검사를 통하여 헬리코박터 지속감염 여부를 확인하며, 지속감염자에게는 치료 약제를 처방함.
- 9) 이후 치료 1년뒤 조직검사를 하여 헬리코박터 감염자에서 치료시기에 따른 위축성 위염 및 장상피화생의 호전 여부를 평가함.

2. 국내외 기술개발 현황

- 본 연구 시작 이후에 2008년 일본에서 시행한 544명의 조기위암 환자에서 내시경 절제술 후 *H. pylori*를 제거하는 경우 새롭게 발생하는 위암을 줄일 수 있다는 RCT를 보고를 하였으나 추적관찰 기간이 3년이었고 1년 이내 발생한 동시성 위암을 제외하면 통계적인 의의를 평가할 수 없는 연구였음. 이 연구에 대한 장기 추적결과는 아직 보고 된 바 없음.
- 국내의 전향적 open-label 연구에서는 *H. pylori* 치료로 이시성 위암이 감소하지 않음 ($P=0.15$, Log-rank test)을 보고 하였는데, 이 연구에서는 880명의 조기위암 또는 dysplasia로 내시경 절제술을 받은 환자에서 *H. pylori* 치료 이후 이시성 위암의 발생을 비교하였는데, 이 연구 역시 맹검이 시행되지 않은 open label 연구이며, 대상자의 절반이 조기위암이 아닌 dysplasia로 내시경 치료를 받았으며, 추적기간이 역시 짧은 단점들이 있음.
- 일본과 우리나라에서 시행된 후향적 연구에서는 헬리코박터 치료가 이시성 위암을 줄인다는 보고와 그렇지 못한 다는 보고가 혼재되어 있음.

3. 연구수행 내용 및 결과

○ 1) 단위사업 1. (NCCCTS-03-062)

제목: 내시경적 위 점막절제술을 받은 조기위암환자에서 헬리코박터 제거를 통한 위암 예방효과

A. 등재 (2003.08 ~ 2013.03.19)

대상자 선정	목표 달성도
Screening	• 전체 목표의 100% 달성 (470/470)

B. 추적관찰 (2015.01.01~2015.10.16)

3차 연도	달성도(%)	내용
-------	--------	----

(2015)	2015. 10월	2015. 12월예정	
추적검사 시행	83.3%	83.3%	2년 추적검사 완료 (15명/18명) 예정자포함 83.33%(15명/18명)
	68.3%	86.7%	3년 추적검사 완료 (41명/60명) 예정자포함 86.66%(52명/60명)
	71.8%	84.6%	4년 추적검사 완료 (28명/39명) 예정자포함 84.61% (33명/39명)
	62.3%	73.6%	5년 추적검사 완료 (33명/53명) 예정자포함 73.58%(39명/53명)
	55.0%	56.7%	6년 추적검사 완료 (33명/60명) 예정자포함 56.65%(34명/60명)
	43.1%	47.1%	7년 추적검사 완료 (22명/51명) 예정자포함 47.05%(24명/51명)
	21.9%	35.9%	8년 추적검사 완료 (14명/64명) 예정자포함 35.93%(23명/64명)
	22.7%	36.4%	9년 추적검사 완료 (10명/44명) 예정자포함 36.35%(16명/44명)
	22.2%	25.0%	10년 추적검사 완료 (8명/36명) 예정자포함 24.99%(9명/36명)
	20.0%	40.0%	11년 추적검사 완료 (7명/35명) 예정자포함 39.98%(14명/35명)
	30.0%	60.0%	12년 추적검사 완료(3명/10명) 예정자포함 60%(6명/10명)
2015년 검사자 중 Tubular adenoma, low grade 3명 발견			
2015년 검사자 중 Pyloric glands adenoma 1명 발견			
2015년 Gastric cancer 5명 중 metachroous EGC 4명 발견			

C. 전체 연구기간 중 추적 관찰률

3차 연도 (2015)	달성도(%)		내 용
	2015. 10월까지	2015. 12월예정	
전체 470 명에 대한 추적 검 사 시행	90.30%	90.30%	2년 추적검사 완료 (354명/470명) D/O(78명)제외 90.30% f/u loss - 38명
	84.35%	87.26%	3년 추적검사 완료+예정(329명/455명) D/O(78명)제외 87.26% f/u loss - 48명
	79.25%	80.80%	4년 추적검사 완료+예정(261명/392명) D/O(69명)제외 80.80% f/u loss - 62명
	72.53%	74.64%	5년 추적검사 완료+예정(212명/353명) D/O(69명)제외 74.64% f/u loss - 72명
	53.58%	54.00%	6년 추적검사 완료+예정(128명/300명) D/O(63명)제외 54.00% f/u loss - 109명
	46.31%	47.36%	7년 추적검사 완료+예정(90명/240명) D/O(50명)제외 47.36% f/u loss - 100명
	36.05%	44.21%	8년 추적검사 완료+예정(65명/189명) D/O(42명)제외 44.21% f/u loss - 82명
	37.37%	43.43%	9년 추적검사 완료+예정(43명/125명) D/O(26명)제외 43.43% f/u loss - 56명
	46.15%	47.69%	10년 추적검사 완료+예정(31명/81명) D/O(16명)제외 47.69% f/u loss - 34명
	20.51%	48.71%	11년 추적검사 완료+예정(19명/45명) D/O(6명)제외 48.71%

			f/u loss - 20명
	30.0%	60.0%	12년 추적검사 완료+예정(6명/10명) D/O(0명)제외 60%
			f/u loss - 4명
2003년 ~ 2015년 검사자 중 Gastric adenoma 31명 발견			
2003년 ~ 2015년 검사자 중 Gastric cancer 43명 발견			

D. 전체 추적기간 중 위암, 위선종 발견률

- 2003년 ~ 2015년 검사자 중 Gastric adenoma 31명 발견
- 2003년 ~ 2015년 검사자 중 Gastric cancer 43명 발견

2) 논문 발표

A. The Association Between Helicobacter pylori Status and Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer

본 연구는 현재 진행하고 있는 주 연구와 연관된 retrospective 연구로 설계되었으며, 본 연구에 참여하지 않은 내시경 절제를 받은 위암환자를 장기 추적하여 위암 발생이 H. pylori감염여부 및 치료 여부에 따라 달라지는지 확인한 논문임.

총 374명의 내시경 절제를 받은 조기위암환자가 대상이며, 이중 감염이 없는 환자는 218명, H. pylori 치료된 군은 49명, H. pylori감염이 지속된 107명을 대상으로 비교를 하였다.

내시경 절제후 중앙값으로 4.3년 추적하였을 때 H. pylori 없는 경우 6.0%(13/218), H. pylori치료된 군 4.1%(2/49), 였으나, 감염이 지속된 군에서는 15% (16/107)로 유의하게 감염지속군에서 위암 발생이 높았다.

또한 Kaplan Meier plot과 log rank test에서도 감염지속자에서 유의하게 위암 발생이 많았다. 결론적으로 후향적연구에서는 H. pylori감염이 지속되는 것은 위암 발생의 위험 인자 였다.

Table 1. baseline characteristics

Figure. Incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection for EGC

(A) A Kaplan-Meier analysis showed a significant difference in cumulative incidence of metachronous gastric cancer between three groups ($p = .004$, log-rank test). Cumulative incidence of metachronous gastric cancer in Helicobacter pylori-persistent patients was significantly higher than H. pylori-negative ($p = .011$, log-rank test) and H. pylori-eradicated patients ($p = .006$, log-rank test). No significant difference in the cumulative incidence of metachronous gastric cancer was found between H. pylori-negative and H. pylori-eradicated groups ($p = .150$, by log-rank test).(B) Among the patients who were initially H. pylori positive, the cumulative incidence of metachronous gastric cancer in the H. pylori

	Patient group (n = 374)			p
	Hp negative (n = 218)	Hp eradicated (n = 49)	Hp persistent (n = 107)	
Age, median year (range)	65 (36–87) ^a	59 (36–79) ^{a,b}	64 (35–83) ^b	<.001
Sex, n (%)				
Male	166 (76.1)	39 (79.6)	73 (68.2)	.209
Female	52 (23.9)	10 (20.4)	34 (31.8)	
Follow-up duration after ER, median year (IQR)	4.1 (3.1–5.8) ^a	5.3 (4.0–8.3) ^{a,b}	4.6 (3.1–6.1) ^b	.001
Comorbidity, n (%)				
Hypertension	68 (31.2)	9 (18.4)	17 (15.9)	.010
Diabetes mellitus	22 (10.1)	5 (10.2)	10 (9.3)	1.000
Chronic liver disease	18 (8.3)	4 (8.2)	16 (15.0)	.180
Familial history of gastric cancer, n (%)	42 (19.3)	14 (28.6)	22 (20.6)	.341
Endoscopic resection, n (%)				
Number of lesion				
Single	206 (94.5)	49 (100)	102 (95.3)	.476
2–3 lesions	12 (5.5)	0 (0)	5 (4.7)	
Location of lesion				
Upper 1/3	15 (6.9)	3 (6.1)	5 (4.7)	.725
Middle 1/3	35 (16.1)	7 (14.3)	12 (11.2)	
Lower 1/3	168 (77.1)	39 (79.6)	90 (84.1)	
Lauren classification of gastric cancer				
Intestinal type	216 (99.1)	47 (95.9)	103 (96.3)	.154
Diffuse type	2 (0.9)	2 (4.1)	4 (3.7)	
Depth of invasion				
Mucosa	202 (92.7)	48 (98.0)	102 (95.3)	.376
Submucosa	16 (7.3)	1 (2.0)	5 (4.7)	
Tumor size, cm (mean ± SD)	1.42 ± 0.8 ^c	1.20 ± 0.50	1.23 ± 0.65 ^c	.014

ER, endoscopic resection; Hp, *Helicobacter pylori*; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

^ap-value <.001 between Hp-negative group and Hp-eradicated group.

^bp < .01 between Hp-eradicated group and Hp-persistent group.

^cp < .05 between Hp-negative group and Hp-persistent group.

treatment group was significantly lower than the *H. pylori* observation group (p = .001, log-rank test).

B. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection

조기위암에 대하여 림프절 전이 가능성이 전혀 없으며, 기술적으로 절제가능한 2cm 이내 크기의 분화형 점막암은 내시경절제의 가장 좋은 대상으로 여겨진다. 많은 연구들이 단기 시술 연관 성적이 우수함과, 후향적 단독군 연구에서 장기 성적이 우수하다는 것을 보고하고 있다. 하지만 표준 치료였던 수술적 치료와 장기 성적을 직접 비교한 논문은 보고된 바가 없었다. 이 연구에서는 375명의 조기위암환자에서 내시경 절제를 한

261명과 수술 치료를 한 114명의 장기 치료 성적을 수술과 비교하였다.

5년 생존율은 내시경 절제군에서 95.7%와 93.6%로 양군에 차이 없었다(p=0.725). 합병증은 수술치료에서 내시경 치료보다 많이 발생하였다. (7.9% vs 2.7%, P=0.028). 이시성 재발은 내시경 치료 (6.1%, 16/261)에서 수술 보다 (0.9%, 1/114) (P=0.024). 많이 발생하였으나 대부분의 이시성 위암은 조기위암이었으며, 내시경 절제를 다시 시도하여 성공적으로 치료되었다.

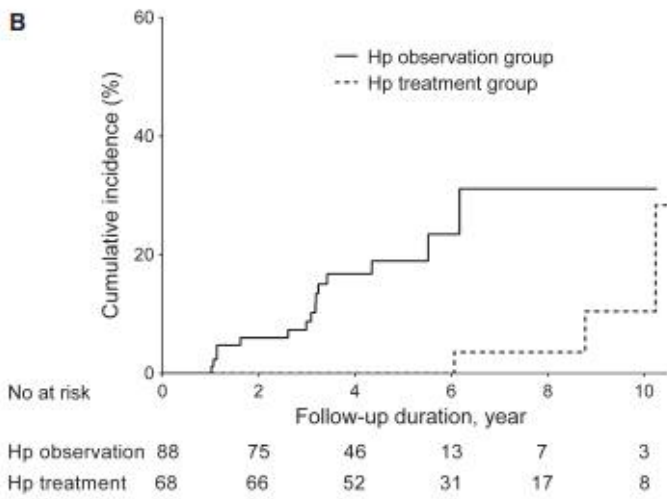
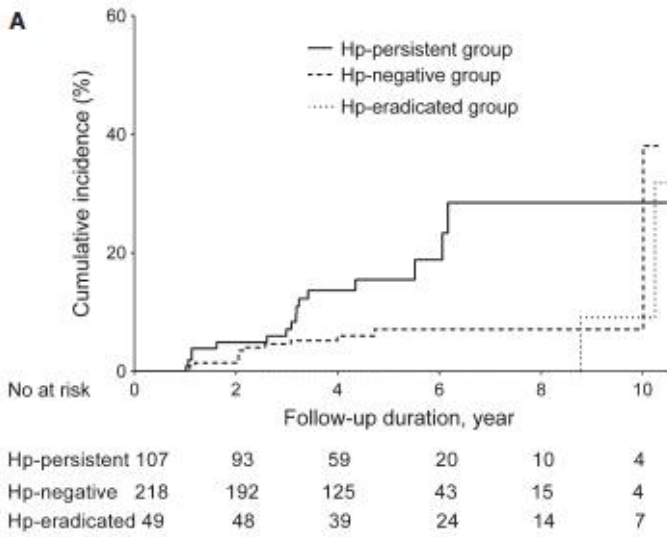
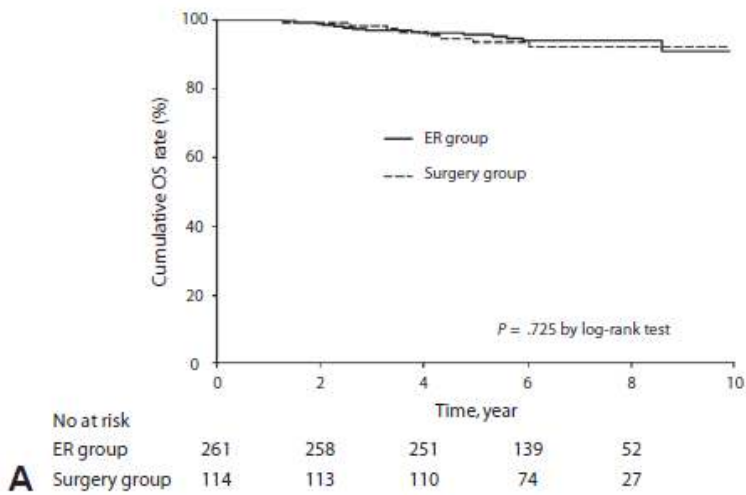
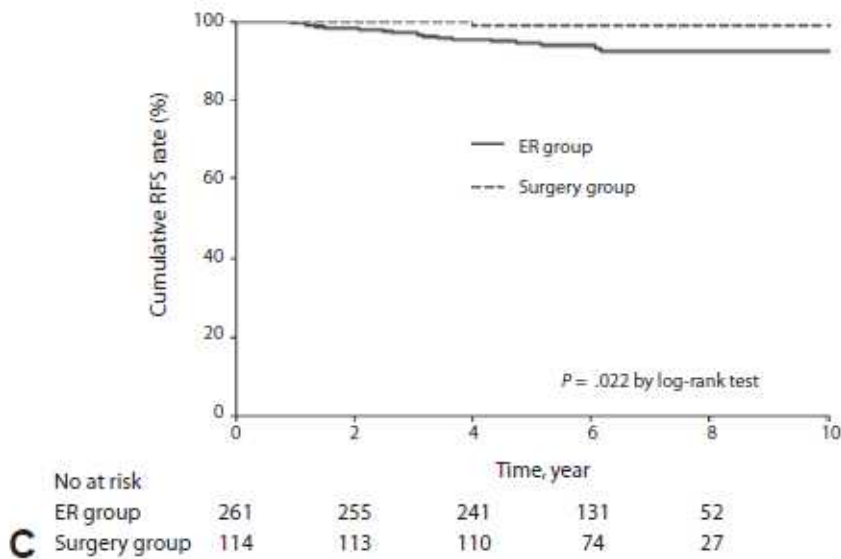
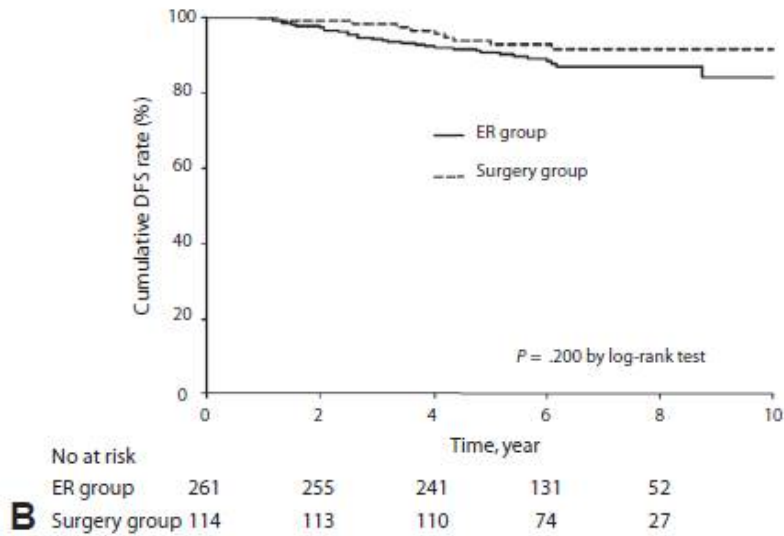


Figure : 수술군과 내시경 치료군 사이 overall survival(A)와 Disease free survival (B), recurrence free survival (C)





C. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Glandular Atrophy and Intestinal Metaplasia after Subtotal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial (Aliment

Pharmacol Ther: 2013 Sep;38(5):477-89)

본 연구는 위암으로 수술한 환자에서 *H. pylori*를 제거하는 경우에 위염이 호전되는지를 평가한 연구이다. 수술 예정인 환자 190명을 무작위 배정하여 위약 대조군 연구로 전향적 RCT를 수행하였다는 것이 장점이다. 수술 및 제균후 3년 추적검사에서 상부 잔위의 atrophy 정도가 유의하게 호전되어 수술후 *H. pylori* 제균이 도움이 될 것으로 보고한 최초의 논문이라는 의의가 있다.

Background & Aims: *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) eradication is recommended for early gastric cancer patients after endoscopic resection. This study evaluated whether *H.pylori* eradication

improves glandular atrophy and intestinal metaplasia (IM) in gastric cancer (GC) patients undergoing subtotal gastrectomy.

Methods: This randomized, double-blind, placebo-controlled trial was performed in the tertiary care setting. Distal GC patients with *H. pylori* infection were randomized to receive proton pump inhibitor-based triple therapy or placebo. The initial histology was evaluated using the updated Sydney system, and the histological evaluation was repeated at 12 and 36 months after surgery. The primary endpoint was the comparison of glandular atrophy of the lesser curvature of the corpus between the two groups at 36 months. A mixed effects ordinal logistic regression (MIXOR) model was used to evaluate the differences of the histological changes between groups.

Results: From August 2003 to May 2006, 190 patients were randomized to the treatment and placebo groups. The glandular atrophy and IM scores of the lesser curvature of the corpus at 36 months did not differ between the treatment group and placebo groups ($P=0.0598$ and 0.3894 , respectively). However, the scores in the *H.pylori*-eradicated patients were significantly lower than those in the *H.pylori*-persistent patients ($P=0.0046$ and 0.0284 , respectively). MIXOR analysis considering the interaction term of *H.pylori* status and time also revealed a significant decrease in the glandular atrophy and IM scores of the lesser curvature in *H.pylori*-negative patients ($P=0.0038$ and $P=0.0414$, respectively).

Conclusions: *H. pylori* eradication in GC patients is beneficial, as reflected by lower scores of glandular atrophy and IM at 36 months after subtotal gastrectomy. (ClinicalTrials.gov number, NCT01002443)

Figure 1. Flowchart of the subtotal gastrectomy patients

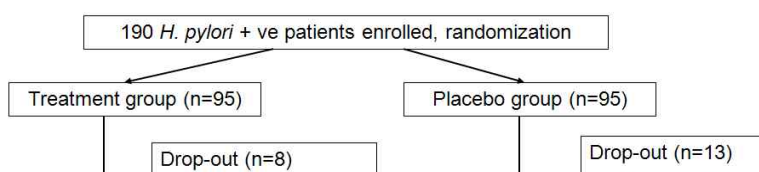


Table 1. Baseline characteristics

	Treatment group (n = 87)		Placebo group (n = 82)		P-value*
Age (mean ± SD)	56.1±	10.1	55.8±	9.5	0.819
Sex, male (%)	56	(63.4)	61	(74.4)	0.158
Smoking (%)	41	(47.1)	31	(38.3)	0.247
Alcohol (%)	47	(54.0)	47	(58.0)	0.602
EGC (%)	61	(71.0)	61	(74.4)	0.535
Operation (%)					
Open STG †	70	(80.5)	61	(74.4)	0.345
LADG ‡	17	(19.5)	21	(25.6)	
Operation method (%)					
Billroth I	59	(67.8)	63	(76.8)	0.191
Billroth II	28	(32.2)	19	(23.2)	
Bile reflux** (%)	20	(23.0)	16	(19.5)	0.581
Residual food** (%)	38	(43.7)	37	(46.2)	0.847
Final stage after operation (%)					
IA	42	(48.3)	51	(62.2)	0.306
IB	21	(24.1)	15	(18.3)	
II	19	(21.8)	10	(12.2)	
IIIA	3	(3.4)	4	(4.9)	
IIIB	2	(2.3)	1	(1.2)	
IV	0	(0)	1	(1.2)	
Histology (WHO classification)					
Tubular adenocarcinoma	63	(72.4)	68	(82.9)	0.535
Well-differentiated	14	(16.1)	17	(20.7)	
Moderately differentiated	32	(36.8)	28	(34.1)	
Poorly differentiated	17	(19.5)	23	(28.0)	
Papillary adenocarcinoma	5	(5.7)	3	(3.7)	
Signet-ring cell carcinoma	18	(20.7)	10	(12.2)	
Mucinous adenocarcinoma	1	(1.1)	1	(1.2)	

EGC, early gastric cancer.

* Pearson's χ^2 test for categorical variables and independent *t*-test for continuous variables; two-sided *p*-values.

† Open STG, subtotal gastrectomy performed by laparotomy.

‡ LADG, laparoscopy-assisted distal gastrectomy.

**Evaluated by esophagogastroduodenoscopy 3 months after surgery.

Table 1 결과 요약:

1. 헬리코박터 치료군와 위약군을 비교하여 보았을 때 baseline characteristic에 차이 없었다.

Table 2. Distribution of histological scores of glandular atrophy and intestinal metaplasia (IM)

		Treatment group	Placebo group	P-value#	<i>H. pylori</i> -ve group‡	<i>H. pylori</i> +ve group	P-value#
Atrophy curvature) (Lesser	Baseline, Mean±SD	N=69 1.19±1.02	N=62 1.31±0.97	0.4962	N=54 1.33±1.05	N=77 1.18±0.96	0.3906
	Median (ranges†)	1 (0,0,2,3)	1 (0,1,2,3)		1.5 (0,0,2,3)	1 (0,0,2,3)	
	36 months	0.72±1.08 0 (0,0,1,3)	0.98±1.03 1 (0,0,2,3)	0.0598	0.55±0.95 0 (0,0,1,3)	1.05±1.10 1 (0,0,2,3)	0.0046
Atrophy curvature) (Greater	Baseline, Mean±SD	N=59 0.19±0.43	N=59 0.25±0.54	0.5914	N=49 0.22±0.51	N=69 0.22±0.48	0.9775
	Median (ranges†)	0 (0,0,0,2)	0 (0,0,0,2)		0 (0,0,0,2)	0 (0,0,0,2)	
	36 months	0.22±0.67 0 (0,0,0,3)	0.37±0.67 0 (0,0,1,2)	0.0532	0.14±0.5 0 (0,0,0,3)	0.41±0.75 0 (0,0,1,3)	0.0281
IM curvature) (Lesser	Baseline, Mean±SD	N=77 1.64±0.94	N=70 1.66±0.95	0.8964	N=60 1.67±1.00	N=87 1.63±0.90	0.8524
	Median (ranges†)	2 (0,1,2,3)	2 (0,1,2,3)		2 (0,0,3,3)	2 (0,1,2,3)	
	36 months	0.79±1.08 0 (0,0,1,3)	0.97±1.14 0 (0,0,2,3)	0.3894	0.66±0.99 0 (0,0,1,3)	1.05±1.16 1 (0,0,2,3)	0.0284
IM curvature) (Greater	Baseline, Mean±SD	N=78 0.23±0.60	N=68 0.18±0.46	0.8424	N=60 0.32±0.68	N=86 0.13±0.40	0.0557
	Median (ranges†)	0 (0,0,0,3)	0 (0,0,0,2)		0 (0,0,0,3)	0 (0,0,0,2)	
	36 months	0.10±0.44 0 (0,0,0,3)	0.03±0.17 0 (0,0,0,1)	0.3217	0.10±0.48 0 (0,0,0,3)	0.05±0.21 0 (0,0,0,1)	0.8932

H. pylori -ve, *H.pylori* negative; *H.pylori*+ve, *H.pylori*positive; SD,standarddeviation.

* Change from baseline, Wilcoxon signed rank test.

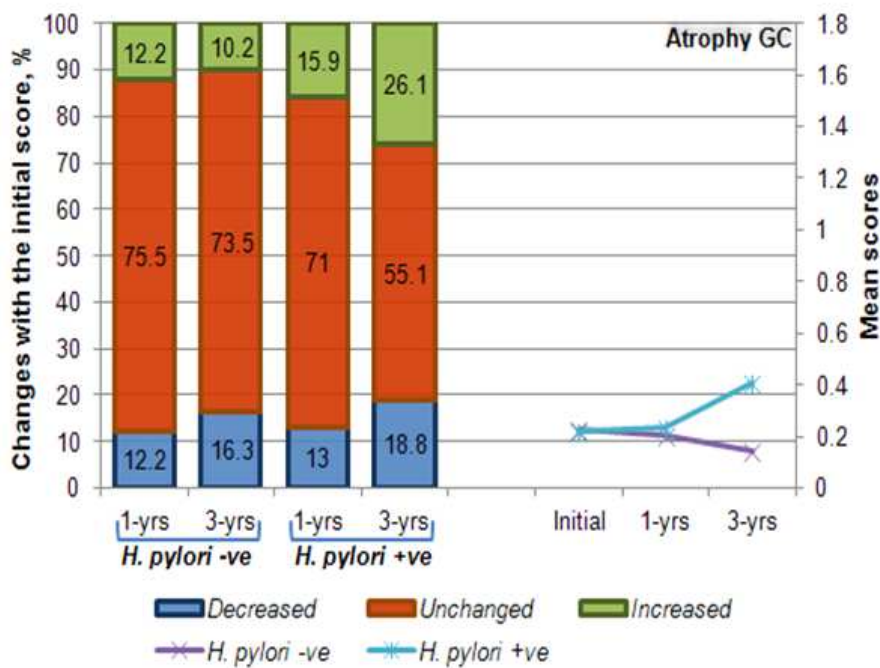
Compare with treatment group and placebo group /

*H.pylori*positivegroupandnegativegroup,respectively,Mann-WhitneyUtest.

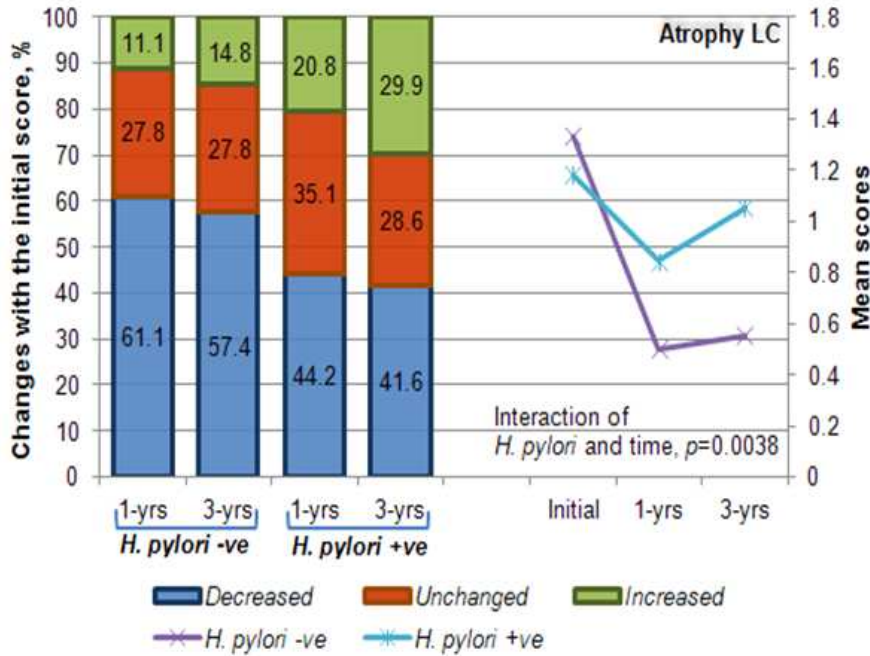
Table 2 결과 요약:

1. 헬리코박터 치료군과 위약군을 비교하는 intention to treatment 분석에서 3년째 body lesser curvature와 greater curvature의 atrophy는 p-value 각각 0.0598과 0.0532로 유의하지 않았다.
2. 그러나, 헬리코박터가 박멸된 환자와 계속 남아 있었던 환자의 3년째 body lesser curvature와 greater curvature의 atrophy는 p-value는 각각 0.0046과 0.0281로 유의하게 박멸된 환자에서 낮았다.
3. 헬리코박터가 박멸된 환자와 계속 남아 있었던 환자의 3년째 body lesser curvature의 장상피화생의 p value는 각각 0.0284로 유의하게 박멸된 환자에서 낮았다.

Figure. 2. The comparison of the percentage changes referent to the initial histology score at each time point between persistent *H.pylori*-negative(*H. pylori* negative at both 1 and 3 years) and *H.pylori*-positivepatients(*H. pylori* positive at both 1 and 3 years). (A) Glandular atrophy of lesser curvature side of the remnant stomach. (B) Glandular atrophy of greater curvature side of the remnant stomach.



결론:



- 위아전절제술을 받는 환자에서 *H. pylori*를 치료하여 세균이 박멸되는 경우에 *H. pylori* 감염이 지속되는 경우에 비하여 3년째 위축성 위염이 유의하게 덜 진행되었음.
- 이러한 결과는 현재 guideline에서 추천하는 조기위암 치료후 *H. pylori* 치료를 뒷받침한다.

4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

4-1. 목표달성도

	2013년 목 표	달성도(%)		내 용
		2013	최종	
1차 연도 (2013)	대상 환자 선정 및 등재(470명)	89%	100%	대상자등재 당해연도 18/18 (전체 470/470)
	- 전년도 등재 대상자의 3개월, 1년, 3년 추적 검사 시행	100%	100%	3개월 추적검사 28/28 (전체 468/468)
		81%	97.1%	1년 추적검사 (42/52) 예정자포함 94% (49/52) (전체 369/380)
		97.1%	90%	2년 추적검사 (34/35) 예정자포함 97.2%(35/36) (전체 286/319)
		64%	84%	3년 추적검사 (28/44) 예정자포함 75%(39/52) (전체 225/269)
		83.3%	77.2%	4년 추적검사 (40/48) 예정자포함 85.4% (41/48) (전체 173/224)
		49.1%	77.2%	5년 추적검사 (28/57) 예정자포함 75.4%(43/57)

			(전체 139/180)
	28%	52.3%	6년 추적검사 (12/43) 예정자포함 49%(21/43) (전체 71/135)
	34.2%	53%	7년 추적검사 (13/38) 예정자포함 47.3%(18/38) (전체 41/78)
	35%	44.2%	8년 추적검사 (9/26) 예정자포함 42.3%(11/26) (전체 23/52)
	35.4%	50%	9년 추적검사(11/31) 예정자포함 52%(16명/31명) (전체 16/32)
	0%	33.3%	10년 추적검사 (0/3) 예정자포함 25%(1/3) (전체 1/3)

	2014년 목표	2014년 달성도(%)	2014년 내용
2차 연도 (2014)	- 1년 추적 검사 (19명 예정) - 3년 추적 검사 (38명 예정)	- 1년 추적 검사 100% - 3년 추적 검사 81.6%	- 1년 추적 검사 (19명 검사) - 3년 추적 검사(31명 검사, 6명 예정, 1명 F/U loss 1명)

3차 연도 (2015)	달성도(%)		내용
	2015. 10월	2015. 12월	
추적검사 시행	83.3%	83.3%	2년 추적검사 완료 (15명/18명) 예정자포함 83.33%(15명/18명)
	68.3%	86.7%	3년 추적검사 완료 (41명/60명) 예정자포함 86.66%(52명/60명)
	71.8%	84.6%	4년 추적검사 완료 (28명/39명) 예정자포함 84.61% (33명/39명)
	62.3%	73.6%	5년 추적검사 완료 (33명/53명) 예정자포함 73.58%(39명/53명)
	55.0%	56.7%	6년 추적검사 완료 (33명/60명) 예정자포함 56.65%(34명/60명)
	43.1%	47.1%	7년 추적검사 완료 (22명/51명) 예정자포함 47.05%(24명/51명)
	21.9%	35.9%	8년 추적검사 완료 (14명/64명) 예정자포함 35.93%(23명/64명)
	22.7%	36.4%	9년 추적검사 완료 (10명/44명) 예정자포함 36.35%(16명/44명)
	22.2%	25.0%	10년 추적검사 완료 (8명/36명) 예정자포함 24.99%(9명/36명)
	20.0%	40.0%	11년 추적검사 완료 (7명/35명) 예정자포함 39.98%(14명/35명)
30.0%	60.0%	12년 추적검사 완료(3명/10명) 예정자포함 60%(6명/10명)	
2015년 검사자 중 Tubular adenoma, low grade 3명 발견			
2015년 검사자 중 Pyloric glands adenoma 1명 발견			
2015년 Gastric cancer 5명 중 metachroous EGC 4명 발견			

4-2. 관련분야 기여도

- 위암고위험군에서 헬리코박터 제균이 위암 예방에 효과 있는지에 관한 근거를 제시하기 위한 연구로 2003년 위암내시경치료 환자에 대한 세부과제가 시작됨.
- 2015년까지 추적관찰 결과는 2016-2018년의 후속 신규 과제의 기본 자료로 사용될 예정임.
- 2017년까지 2016년까지 위암 내시경치료 후 환자의 추적관찰이 필요하며, 후속신규 연구의 3차 년도

인 2018년 연구 종료 시점까지 도출되는 근거는 헬리코박터에 관한 전 세계의 guideline에서 인용을 할 수 있는 IA level의 근거로 사용 될 수 있음.

- 우리나라 헬리코박터 치료에 관한 보험 정책에서 위암 치료후 이시성 재발 방지를 위한 치료를 본인 부담으로 치료를 하고 있는데, 보험 급여가 가능하도록 정책을 변경을 할 수 있는 근거로 사용 가능함.
- 국립암센터 미션인 “국민의 암 발생률과 사망률을 낮추고 암 환자의 삶의 질 향상” 을 기하고 비전인 “세계 최고의 암센터” 에 걸 맞는 연구 결과를 향후 3년 이내 도출 할 수 있을 것으로 생각됨

5. 연구결과의 활용계획

- 본 연구에서는 조기 위암으로 내시경 절제술(점막절제술 또는 점막하절제술)을 받은 환자에서 *H. pylori*를 제거하는 경우에 위암 발생의 위험 인자로 알려진 조직학적 변화인 점막위축 및 장상피화생이 호전되는 지 알아보고자 한다. 또한, *H. pylori* 치료가 내시경 치료 후 1년 이후에 발생하는 이시성 위암을 감소시키는지 확인하고자 한다. 이를 통하여 여러 치료지침에서 추천하고 있는 내용인 내시경적 위암 치료(점막절제술 또는 점막하절제술) 후 *H. pylori* 박멸치료에 관하여 타당성을 평가하고 우리나라 보험 급여 (현재 환자 부담 100% 치료) 정책을 변경하여 급여로 가능하게 하는 근거 자료로 활용 가능함.
- 추가 연구에 활용:
본 연구는 위암 고위험군에서 헬리코박터 제거가 위암 예방에 효과 있는지에 관한 근거를 제시하기 위한 연구로 2003년 조기위암내시경 치료 환자의 세부과제가 시작되었으며 각각 2016년 전체 13년에 걸친 대상자 모집과 마지막 대상자 3년 추적관찰이 완료됨. 이후 2017년까지 헬리코박터 양성자에 치료 약제를 제공하고 1년 후 제거여부를 추적검사 예정임. 따라서 예정된 연구 결과를 도출하기 위하여는 후속 과제의 진행이 꼭 필요하며, 2015년까지 추적관찰 결과는 2016년 시작되는 후속 과제의 기본 자료로 사용될 예정임.

6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

○ 해당 사항 없음.

7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문/특허/기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관 명	역할	논문게재지/ 특허등록국 가	Impact Factor	논문게재일 /특허등록 일	사사여부 (단독사사 또는 중복사사)	특기사항 (SCI여부/ 인용횟수 등)
1	논문	Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems	국립암센터	교신	Aliment Pharmacol Ther	4.548	2013; 38: 1292-1302	단독	SCI

2	논문	Association of Smoking History with Cancer Recurrence and Survival in Stage III-IV Male Gastric Cancer Patients	국립암센터	교신	Cancer Epidemiol Biomarker Prev	4.559	2013 Oct;22(10):1805-12	단독	SCI
3	논문	Randomised clinical trial: the effects of <i>H. pylori</i> eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer.	국립암센터	교신	Aliment Pharmacol Ther	4.548	2013 Sep;38(5):477-89.	단독	SCI
4	논문	Effects of Polymorphisms of Innate Immunity Genes and Environmental Factors on the Risk of Noncardia Gastric Cancer	국립암센터	교신	Cancer Research and Treat	1.962	2013 Dec;45(4):313-24	1010190 (선행연구)	SCIE
5	논문	Clinical significance of intraperitoneal air on computed tomography scan after endoscopic submucosal dissection in patients with gastric neoplasms	국립암센터	교신	Surgical Endoscopy	3.313	2014;28:307-313	단독	SCI
6	논문	The Association Between Helicobacter pylori Status and Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer	국립암센터	교신	Helicobacter	2.993	2014 Jun;19(3):194-201	단독	SCI
7	논문	OLGA and OLGIM Stage Distribution According to Age and Helicobacter pylori Status in the Korean Population	국립암센터	교신	Helicobacter	2.993	2014 Apr;19(2):81-9.	단독	SCI
8	논문	Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection	국립암센터	교신	Gastrointestinal Endoscopy	5.369	2015 Feb;81(2):333-41	단독	SCI
9	논문	Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancer	국립암센터	교신	Endoscopy	5.104	2015 Apr;47(4):293-301.	단독	SCI
10	논문	Individual having a parent with early-onset gastric cancer may need screening at younger age.	국립암센터	교신	World J Gastroenterol	2.369	2015 Apr 21;21(15):4592-8	단독	SCI
11	논문	Lymph node metastasis risk	국립	교신	Gastric	3.719	2015	단독	SCI

		according to the depth of invasion in early gastric cancers confined to the mucosal layer.	암센터		Cancer		Aug 25. [Epub ahead of print]		
12	논문	Therapeutic Decision-Making Using Endoscopic Ultrasonography in Endoscopic Treatment of Early Gastric Cancer.	국립암센터	교신	Gut and Liver	1.810	2015 Jun 19. doi: 10.5009/gnl14401. [Epub ahead of print]	단독	SCI
13	논문	Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on long-term survival after distal gastrectomy for gastric cancer	국립암센터	교신	Cancer Research and Treatment	3.318	Accepted 2015.10.	단독	SCI

8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야
	성명	과학 기술인등록 번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	과제참여 기간
	국립암센터 최일주					

9. 기타사항

○ 기타사항 없음

10. 참고문헌

- 1) International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
- 2) Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001;49:347-53.
- 3) Watanabe, T., M. Tada, H. Nagai, S. Sasaki, and M. Nakao. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 1998;115:642-8.
- 4) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:639-42.
- 5) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-9.
- 6) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPHG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht2-2000ConsensusReport. AlimentPharmacolTher2002;16:167-80.
- 7) Asaka M, Satoh K, Sugano K, et al. Guidelines in the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. Helicobacter2001;6:177-86.
- 8) 대한 *Helicobacter pylori* 연구회. 한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료. 대한 소화기학회지 1998;32:275-89.
- 9) Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52:6735-40.
- 10) Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. Ann Intern Med 2001;134:380-6.
- 11) Zerbib F, Lenk C, Sawan B, et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:719-25.
- 12) van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. Gastroenterology 1997;113:25-30.
- 13) Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE, Weston AP. *Helicobacter pylori*

eradication dramatically improves inflammation in the gastric cardia. Am J Gastroenterol. 2000;95:3107-11.

14) Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut 2000;46:615-21.

15) 김유선, 이창희, 최일주 등. 소화성 궤양 환자에서 *Helicobacter pylori* 박멸 전후의 전정부 위염 양상의 변화. 대한소화기학회지 1999;34:572-81.

16) 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, randomized controlled trial. Lancet 2008;372:392-7.

17) Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. ClinGastroenterolHepatol 2014;12:793-800.

※ 첨부서류

Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems

S.-J. Cho*, I. J. Choi†, M.-C. Kook*, B.-H. Nam†, C. G. Kim*, J. Y. Lee*, K. W. Ryu* & Y.-W. Kim*

*Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea.

†Center for Clinical Trials, National Cancer Center, Goyang, Korea.

Correspondence to:

Dr I. J. Choi, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi 410-769, Korea.
E-mail: cj1224@ncc.re.kr

Publication data

Submitted 23 July 2013
First decision 4 August 2013
Resubmitted 10 September 2013
Accepted 10 September 2013
EV Pub Online 6 October 2013

SUMMARY

Background

Operative link on gastritis assessment (OLGA) and Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment (OLGIM) staging systems have been proposed for gastric cancer (GC) risk estimation.

Aim

To validate the OLGA and OLGIM staging systems in a region with high risk of GC.

Methods

This retrospective study included 474 GC patients and age- and sex-matched health screening control persons in a cancer centre hospital. We classified gastritis patterns according to the OLGA and OLGIM systems using the histological database that a pathologist prospectively evaluated using the updated Sydney system. GC risk according to the OLGA and OLGIM stages was evaluated using logistic regression analysis.

Results

More GC patients had OLGA stages III–IV (46.2%) than controls (26.6%, $P < 0.001$), particularly among patients with intestinal-type GCs (62.2%) compared with diffuse-type GCs (30.9%). OLGA stages III and IV were significantly associated with increased risk of GC [odds ratios (ORs), 2.09; $P = 0.008$ and 2.04; $P = 0.014$ respectively] in multivariate analysis. The association was more significant for intestinal-type (ORs, 4.76; $P = 0.001$ and 4.19; $P = 0.002$ respectively), but not diffuse-type GC. OLGIM stages from I to IV were significantly associated with increased risk of both intestinal-type (ORs, 3.64, 5.15, 7.89 and 13.20 respectively) and diffuse-type GC (ORs, 1.84, 2.59, 5.08 and 6.32 respectively) with a significantly increasing trend.

Conclusion

As high OLGA and OLGIM stages are independent risk factors for gastric cancer, the staging systems may be useful for risk assessment in high-risk regions, especially for intestinal-type gastric cancer.

Aliment Pharmacol Ther 2013; **38**: 1292–1302

Association of Smoking History with Cancer Recurrence and Survival in Stage III–IV Male Gastric Cancer Patients

Mi Ah Han¹, Young-Woo Kim³, Il Ju Choi³, Myueng Guen Oh^{2,4}, Chan Gyoo Kim³, Jong Yeul Lee³, Soo-Jeong Cho³, Bang Wool Eom³, Hong Man Yoon³, and Keun Won Ryu³

Abstract

Background: Smoking and drinking alcohol are major risk factors for cancer development, and we investigated their effects on gastric cancer prognosis following initial resection.

Methods: Data from male patients with stage III–IV gastric adenocarcinoma who underwent surgery between 2001 and 2006 were retrospectively reviewed. Patients were followed up until 2011. Kaplan–Meier plots and Cox proportional hazards regressions were applied for survival rates.

Results: Among 238 patients, 151 (63.4%) smoked and 146 (61.3%) drank alcohol. Current smokers had an increased risk of cancer recurrence or death from any cause [adjusted HR (aHR), 1.94; 95% confidence interval (CI), 1.18–3.21], cancer recurrence (aHR, 1.89; 95% CI, 1.12–3.21), and overall mortality (aHR, 2.14; 95% CI, 1.23–3.73) compared with never-smokers. Patients with a lifetime cigarette smoking of <40 and >40 pack-years had increased cancer recurrence or death from any cause (aHR, 1.72 and 2.43, respectively; 95% CI, 1.03–2.86 and 1.38–4.30, respectively), cancer recurrence (aHR, 1.63 and 2.61, respectively; 95% CI, 0.95–2.79 and 1.43–4.77, respectively), and overall mortality (aHR, 1.92 and 2.75, respectively; 95% CI, 1.09–3.38 and 1.47–5.12, respectively) compared with never-smokers. However, drinking alcohol was not associated with postsurgery survival.

Conclusions: Cigarette-smoking history at the time of diagnosis, but not drinking history, is associated with cancer recurrence and poor survival after surgery in male patients with stage III–IV gastric cancer.

Impact: These findings encourage physicians to advise patients with gastric cancer to stop smoking to obtain a general health benefit and likely improvement in the gastric cancer course. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22(10); 1805–12. ©2013 AACR.

Introduction

In Republic of Korea, the overall age-standardized gastric cancer incidence rate in 2009 was 43.0 per 100,000 persons (64.5 and 25.5 in males and females, respectively), and gastric cancer was the second most common cancer in the total population and the most common cancer in males (1). Gastric cancer survival rates have been increasing steadily due to better detection methods and more effective adjuvant therapies (1–3). Recently, the effects of modifiable risk factors such as smoking and alcohol drinking on cancer patient survival were studied as part of an effort to improve survival.

Smoking was associated with poor prognosis in patients with lung (4), liver (5), colon (6, 7), and prostate cancer (8), and in non-Hodgkin lymphoma (NHL; ref. 9). Heavy drinkers had worse outcomes for head, neck, liver (5), and breast cancer (10), and NHL (9), in a dose-dependent manner.

Although smoking and alcohol drinking are well-known preventable risk factors for developing gastric cancer (11–15), the precise impact of smoking and alcohol drinking history on gastric cancer survival rates remained controversial. In a Japanese study with 877 patients with gastric cancer, the risk ratio for death was 2.53 [95% confidence interval (CI), 1.22–5.29] for habitual smokers, and an inverse dose–response relationship was found between ever smoking and gastric cancer patient survival (16). On the other hand, in a study with 14,578 Korean men, Park and colleagues identified that patients with gastric cancer with a prediagnosis smoking history had better survival rates than nonsmokers in multivariate-adjusted analyses (HR for mortality, 0.83; 95% CI, 0.72–0.95; ref. 5). Alcohol intake was also associated with an excess risk of dying, and a dose–response relationship with increasing levels of consumption was shown ($P_{trend} = 0.02$). Patients in the highest tertile of alcohol intake had a 40% increased risk of all-cause death (HR, 1.41; 95% CI,

Authors' Affiliations: ¹Department of Preventive Medicine, College of Medicine; ²Department of Medicine, Graduate School, Chosun University, Gwangju; ³Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang; and ⁴Department of Internal Medicine, Haengchon Medical Foundation, Haenam General Hospital, Haenam, Republic of Korea

M.A. Han and Y.-W. Kim contributed equally to this work.

Corresponding Author: Il Ju Choi, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, 410-769, Republic of Korea. Phone: 82-31-920-2282; Fax: 82-31-920-1148; E-mail: cij1224@ncc.re.kr

doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0385

©2013 American Association for Cancer Research.

Randomised clinical trial: the effects of *Helicobacter pylori* eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer

S.-J. Cho*, I. J. Choi†, M.-C. Kook*, H. Yoon†, S. Park†‡, C.-G. Kim*, J. Y. Lee*, J. H. Lee*, K. W. Ryu* & Y.-W. Kim*

*Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea.

†Cancer Biostatistics Branch, National Cancer Center, Goyang, Korea.

‡Graduate School of Public Health, Yonsei University, Seoul, Korea.

Correspondence to:

Dr I. J. Choi, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi, 410-769, Korea.
E-Mail: cij1224@ncc.re.kr

Publication data

Submitted 2 March 2013
First decision 18 March 2013
Resubmitted 17 June 2013
Accepted 18 June 2013
EV Pub Online 3 July 2013

SUMMARY

Background

Helicobacter pylori eradication is recommended for early gastric cancer (GC) patients after resection.

Aim

To evaluate whether *H. pylori* eradication improves glandular atrophy and intestinal metaplasia (IM) in GC patients undergoing subtotal gastrectomy.

Methods

This randomised, double-blind trial was performed in tertiary care setting. Distal GC patients with *H. pylori* infection were randomised to receive proton pump inhibitor-based triple therapy or placebo. The histology was evaluated using the updated Sydney system before and at 36 months after surgery. The endpoints were the comparison of atrophy and IM score changes between the allocated groups and according to final *H. pylori* status.

Results

Overall, 190 patients were randomised to the treatment and placebo groups. For lesser curvature of the corpus, mean atrophy and IM scores did not differ between the treatment and placebo groups. However, the *H. pylori*-eradicated patients had significantly lower mean scores than the *H. pylori*-persistent patients regarding atrophy (0.55 ± 0.95 vs. 1.05 ± 1.10 respectively; $P = 0.0046$) and IM (0.66 ± 0.99 vs. 1.05 ± 1.16 respectively; $P = 0.0284$). The percentage change from baseline was more marked in the *H. pylori*-negative than in the *H. pylori*-positive groups (-58.6% vs. -11.0% for atrophy and -60.5% vs. -35.6% for IM respectively). For greater curvature, mean atrophy score was lower in the *H. pylori*-negative group than in the *H. pylori*-positive group (0.14 ± 0.50 vs. 0.41 ± 0.75 respectively; $P = 0.0281$). The percentage change was -36.4% vs. 86.3% .

Conclusion

Helicobacter pylori eradication in GC patients is beneficial, as reflected by lower scores of atrophy and IM at 36 months after subtotal gastrectomy. (ClinicalTrials.gov number, NCT01002443).

Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 477-489

Effects of Polymorphisms of Innate Immunity Genes and Environmental Factors on the Risk of Noncardia Gastric Cancer

Jeongseon Kim, PhD¹
 Young Ae Cho, PhD, MPH¹
 Il Ju Choi, MD, PhD²
 Yeon-Su Lee, PhD³
 Sook-Young Kim, MS¹
 Jung-Ah Hwang, MS¹
 Soo-Jeong Cho, MD, PhD²
 Myeong-Cherl Kook, MD, PhD²
 Chan Gyoo Kim, MD, PhD²
 Young-Woo Kim, MD, PhD²

¹Molecular Epidemiology Branch,

²Center for Gastric Cancer,

³Cancer Genomics Branch,
 National Cancer Center, Goyang, Korea

Correspondence: Il Ju Choi, MD, PhD
 Center for Gastric Cancer,
 National Cancer Center, 323 Ilsan-ro,
 Ilsandong-gu, Goyang 410-769, Korea
 Tel: 82-31-920-2282
 Fax: 82-31-920-1520
 E-mail: cij1224@nccr.re.kr
 Received December 29, 2012
 Accepted April 9, 2013

*Jeongseon Kim and Young Ae Cho
 contributed equally to this work.

Purpose

Increasing evidence suggests that polymorphisms in innate immunity genes are associated with *Helicobacter pylori*-induced inflammation and may influence susceptibility in developing noncardia gastric cancer. Therefore, we investigate the effect of polymorphisms of innate immunity genes and interactions with environmental factors in the Korean population.

Materials and Methods

We genotyped four polymorphisms of *TLR2* (rs1898830), *TLR4* (rs10983755 and rs10759932), and *CD14* (rs2569190) in a case-control study of 487 noncardia gastric cancer patients and 487 sex- and age-matched healthy controls. Polytomous logistic regression models were used to detect the effects of genetic polymorphisms and environmental factors, which were stratified by the histological type of gastric cancer.

Results

TLR4 rs10983755 A carriers were found to have higher risk of intestinal-type noncardia gastric cancer than G homozygotes (odds ratio [OR], 1.41; 95% confidence interval [CI], 1.01 to 1.97), but other genetic variants showed no association with the risk of noncardia gastric cancer. Among *H. pylori*-positive participants, smokers carrying *TLR4* rs10983755 A had a higher risk of intestinal-type gastric cancer than nonsmoking *TLR4* rs10983755 G homozygotes (OR, 4.28; 95% CI, 2.12 to 8.64). In addition, compared with tap water, other drinking water sources during childhood were found to be associated with the elevated risk of intestinal-type gastric cancer, and these associations were slightly stronger among *TLR4* rs10983755 A carriers.

Conclusion

The genetic polymorphisms of innate immunity genes are associated with the development of intestinal-type noncardia gastric cancer and these associations may differ in accordance to an exposure to certain environmental factors.

Key words

Noncardia gastric cancer, Innate immunity,
 Genetic polymorphisms, Smoking, Drinking water

Introduction

Helicobacter pylori is the most important risk factor for gastric cancer, and its association with the innate immune response, especially toll-like receptors (TLRs), is important in the inflammatory response of gastric mucosa [1,2]. TLRs, particularly *TLR2* and *TLR4*, play a role in the recognition of *H. pylori* and activate multiple intracellular signaling path-

ways that culminate in the nuclear factor- κ B activation and subsequent production of inflammatory and immune effectors [1]. *TLR4* recognizes lipopolysaccharide (LPS), a major cell wall constituent of gram-negative bacteria, for which *CD14* is a receptor [1]. Variations in TLR genes have been proposed to alter the ligand binding and balance between pro- and anti-inflammatory cytokines, thereby modulating the risk of chronic inflammation and cancer [2]. Additionally, environmental factors may also affect an individual's suscep-



Clinical significance of intraperitoneal air on computed tomography scan after endoscopic submucosal dissection in patients with gastric neoplasms

Soo-Jeong Cho · Il Ju Choi · Soo Jin Kim ·
Min Ju Kim · Chan Gyo Kim · Jong Yeul Lee ·
Keun Won Ryu · Young-Woo Kim

Received: 29 March 2013 / Accepted: 7 August 2013 / Published online: 10 September 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract

Background Perforations are major complications of endoscopic gastric resection, including endoscopic submucosal dissection (ESD), and are generally detected on chest radiography following ESD. We hypothesized that a small amount of free air, defined as “intraperitoneal air,” would not be noted on chest radiography. In this study we aimed to determine how often intraperitoneal air is seen on a computed tomography (CT) scan after ESD and to evaluate the association between clinical factors and intraperitoneal air.

Methods A total of 147 patients who underwent ESD for gastric neoplasms were analyzed between September 2009 and September 2010. Patients underwent both chest radiography and noncontrast CT scans. Intraperitoneal air on the CT scan was stratified by the amount of gas as follows: grade I, free air localized along the outside of the gastric wall; grade II, free air in the lesser sac; and grade III, free air in front of the liver.

Results Intraperitoneal air was detected in 56 patients (38.1 %) by an abdominal CT scan, whereas free air was noted in 2 patients (1.4 %) by chest radiography. Most patients with intraperitoneal air (96.4 %, 54/56) were grade I or II and 3.6 % (2/56) were grade III. Abdominal pain was more frequent in the intraperitoneal air group (32.1 %,

18/56) than in the no intraperitoneal air group (17.6 %, 16/91; $P = 0.042$). Tumor location at the lesser curvature was more frequent in the intraperitoneal air group (66.1 %, 37/56) than in the no intraperitoneal air group (38.5 %, 35/91; $P < 0.001$). Fever, use of antibiotics, duration of hospital stay, C-reactive protein level, white blood cell count, complete resection, and local recurrence did not differ between the two groups. All patients who had intraperitoneal air recovered completely with medical treatment.

Conclusion Intraperitoneal air after gastric ESD occurred unexpectedly frequently. However, a small amount of intraperitoneal air on a CT scan does not cause clinically significant complications.

Keywords Endoscopic submucosal dissection · Perforation · Intraperitoneal air · Computed tomography

Abbreviations

CRP C-reactive protein
CT Computed tomography
EGC Early gastric cancer
EGD Esophagogastroduodenoscopy
ESD Endoscopic submucosal dissection

S.-J. Cho · I. J. Choi (✉) · S. J. Kim · C. G. Kim ·
J. Y. Lee · K. W. Ryu · Y.-W. Kim
Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Korea, 323
Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 410-769, Gyeonggi, Republic of
Korea
e-mail: cij1224@hanmail.net

S. J. Kim · M. J. Kim
Department of Radiology, National Cancer Center, Korea,
Goyang, Gyeonggi, Republic of Korea

Endoscopic submucosal dissection (ESD) has advantages over conventional endoscopic mucosal resection (EMR), particularly with respect to en bloc resection, curative resection, and local recurrence [1–4]. However, ESD is more time-consuming than conventional EMR and is also associated with a higher incidence of complications,

The Association Between *Helicobacter pylori* Status and Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer

Young-Il Kim, Il Ju Choi, Myeong-Cheri Kook, Soo-Jeong Cho, Jong Yeul Lee, Chan Gyo Kim, Keun Won Ryu and Young-Woo Kim

Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

Keywords

Helicobacter pylori, Endoscopic resection, Metachronous, Gastric cancer.

Reprint requests to: Il Ju Choi, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Isan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi-do 410769, Korea. Email: dji224@hanmail.net

Abstract

Background: The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication in preventing metachronous gastric cancer (GC) development after endoscopic resection (ER) of early gastric cancer (EGC) remains controversial. The aim of this study was to investigate the effect of *H. pylori* status on the incidence of metachronous GC after ER during long-term follow-up.

Patients and methods: We retrospectively reviewed the medical records of 374 patients who underwent ER for EGC. *Helicobacter pylori* status was assessed by histology, rapid urease test, and serology. According to the *H. pylori* status after ER, included patients were classified into *H. pylori*-negative group ($n = 218$), *H. pylori*-eradicated group ($n = 49$), and *H. pylori*-persistent group ($n = 107$). Metachronous GC incidence and risk factors according to *H. pylori* status were analyzed.

Results: Median follow-up duration after ER was 4.3 years (range 1.0–11.3 years). During the follow-up period, metachronous GC had developed in 13 patients (6.0% [13/218]) in the *H. pylori*-negative group, 2 patients (4.1% [2/49]) in the *H. pylori*-eradicated group, and 16 patients (15.0% [16/107]) in the *H. pylori*-persistent group. Cumulative incidence of metachronous GC was significantly higher in patients with *H. pylori*-persistent group than in those with *H. pylori*-negative ($p = .011$, log-rank test) and *H. pylori*-eradicated group ($p = .006$, log-rank test). In a multivariate Cox proportional hazard model, age ≥ 65 years (hazard ratio [HR] 2.29, $p = .038$), family history of GC (HR 2.60, $p = .014$), and *H. pylori*-persistent status (HR 2.42, $p = .019$) were associated with metachronous GC development.

Conclusions: Persistent *H. pylori* infection after ER may increase risk of metachronous GC development.

Endoscopic resection (ER), including endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD), has been widely accepted as one of the curative treatment modalities for early gastric cancer (EGC) without concomitant lymph node metastasis [1–4]. A major problem after ER is that metachronous gastric cancer may develop in the residual gastric mucosa with a rate of 5.1–14% [5–9].

An emerging question is whether *Helicobacter pylori* eradication could prevent the development of metachronous gastric cancer after the treatment of primary gastric

cancer. Currently, eradication of *H. pylori* after ER of EGC is recommended in guidelines to prevent or reduce the development of metachronous gastric cancer [10,11]. Uemura et al. [12] firstly reported observational study that *H. pylori* eradication after ER reduced the occurrence of new gastric cancer. However, to date, only one prospective randomized trial showed the preventive effect of *H. pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer during a short-term follow-up period of 3 years [13]. Therefore, it remains to be investigated whether this preventive effect of *H. pylori*

OLGA and OLGIM Stage Distribution According to Age and *Helicobacter pylori* Status in the Korean Population

Ji Hyung Nam,* Il Ju Choi,[†] Myeong-Cheri Kook,[‡] Jong Yeul Lee,[§] Soo-Jeong Cho,[†] Su Youn Nam* and Chan Gyou Kim*

*National Cancer Center, Center for Cancer Prevention and Detection, Goyang, Korea, [†]National Cancer Center, Center for Gastric Cancer, Goyang, Korea

Keywords

Operative link for gastritis assessment staging, operative link on gastric intestinal metaplasia assessment staging, *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, age.

Reprint requests to: Il Ju Choi National Cancer Center, Center for Gastric Cancer, 323 Isan-ro, Isandong-gu, Goyang, Gyeonggi 410-769, Korea. Email: cji1214@nccm.ncc.go.kr

Abstract

Background: The Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) and the Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) staging systems have been suggested to provide risk assessment for gastric cancer. This study aimed to evaluate the distribution of OLGA and OLGIM staging by age and *Helicobacter pylori* status.

Materials and Methods: We studied 632 subjects who underwent esophago-gastroduodenoscopy for gastric cancer screening. *Helicobacter pylori* status and histologic changes were assessed using the updated Sydney system. Stage III and IV OLGA or OLGIM stages were considered as high-risk stages.

Results: The rate of *H. pylori* infection was 59.0% (373/632). Overall, the proportion of high OLGA and OLGIM stages was significantly increased with older age ($p < .001$ for both). Old age (OR = 5.17, 6.97, and 12.23 for ages in the 40's, 50's, and 60's, respectively), smoking (OR = 2.54), and *H. pylori* infection (OR = 8.46) were independent risk factors for high-risk OLGA stages. These risk factors were the same for high-risk OLGIM stages. In the *H. pylori*-positive subgroup, the proportion of high-risk OLGA stages was low (6.9%) before the age of 40, but increased to 23.0%, 29.1%, and 41.1% for those in their 40s, 50s, and 60s, respectively ($p < .001$). High-risk OLGIM stages showed a similar trend of 2.8% before the age of 40 and up to 30.1% for those in their 60s. High-risk OLGA and OLGIM stages were uncommon in the *H. pylori*-negative group, with a respective prevalence of 10.3% and 3.4% even among those in their 60s.

Conclusions: Because high-risk OLGA and OLGIM stages are uncommon under the age of 40, *H. pylori* treatment before that age may reduce the need for endoscopic surveillance for gastric cancer.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) was classified in 1994 as a type I carcinogen of gastric cancer by the International Agency for Research on Cancer (IARC) [1]. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia are known to be precancerous histologic alterations that occur in the gastric mucosa, and patients with such premalignant gastric conditions are at considerable risk of gastric cancer [2]. It is generally acknowledged that chronic *H. pylori* infection is a major cause of the premalignant histologic changes [3,4]. As a histologic evaluation for gastric mucosa, the updated Sydney system provides no estimation for gastric cancer risk. Therefore, the Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA)-staging

system has been recommended to simplify assessment of gastric atrophy [5]. This staging system reflects the severity and extent of atrophic gastritis by combining antral and oxyntic/corpus mucosal atrophy scores using the updated Sydney system, and the staging system can then rank the histologic phenotypes of gastritis with a progressively increasing gastric cancer risk [6,7]. A high-risk stage, defined as stages III or IV of the OLGA classification, is strongly correlated with an increased risk of invasive or noninvasive neoplastic lesions in cross-sectional and cohort studies [6,8,9]. In addition, the Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) staging system is an alternative to

Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection

Il Ju Choi, MD, PhD,^{1,*} Jun Ho Lee, MD, PhD,^{1,*} Young-II Kim, MD,¹ Chan Gyo Kim, MD, PhD,¹ Soo-Jeong Cho, MD, PhD,¹ Jong Yeul Lee, MD,¹ Keun Won Ryu, MD, PhD,¹ Byung-Ho Nam, PhD,² Myeong-Cheri Kook, MD, PhD,³ Young-Woo Kim, MD, PhD¹

Goyang, South Korea

Background: Endoscopic resection (ER) of early gastric cancer (EGC) meeting the absolute indication has excellent long-term outcomes.

Objective: To compare long-term outcomes of ER with those of surgery in patients with EGC who met the absolute indication for ER.

Design: Retrospective cohort study.

Setting: A specialized center for the treatment of cancer.

Patients and Interventions: We retrospectively reviewed data from patients who underwent gastrectomy or ER for EGC between 2002 and 2007. Gastric cancers were differentiated-type adenocarcinoma without ulceration confined to the mucosal layer and 2 cm or smaller in size.

Main Outcome Measurements: The primary outcome was overall survival (OS). Metachronous cancer rates and adverse event rates were compared. Kaplan-Meier plots and Cox proportional hazard regression analyses were applied for comparisons. Differences in baseline characteristics were adjusted by propensity score.

Results: Among 375 patients, 261 underwent ER and 114 underwent surgery. The median follow-up duration was 76.4 months. The 5-year OS rates did not significantly differ between the ER and surgery groups (95.7% vs 93.6%, respectively; $P = .725$ by log-rank test). There were no gastric cancer-related deaths in either group. Metachronous gastric cancer developed more frequently in the ER group (6.1%, 16/261) than in the surgery group (0.9%, 1/114) ($P = .024$). However, most patients (93.8%, 15/16) in the ER group were curatively treated with repeat ER. Adverse event rates were higher in the surgery group than those in the ER group (7.9% vs 2.7%; $P = .028$).

Limitations: Retrospective, single-center study.

Conclusions: The OS rate after ER for mucosal gastric cancer that met the absolute indication was comparable to that achieved with surgery. Although metachronous cancers were more common after ER, they were usually treatable and did not affect survival. (*Gastrointest Endosc* 2014;■:19.)

Abbreviations: DFS, disease-free survival; DSS, disease-specific survival; EGC, early gastric cancer; ER, endoscopic resection; ESD, endoscopic submucosal dissection; OS, overall survival; RFS, recurrence-free survival; SD, standard deviation.

DISCLOSURE: All authors disclosed no financial relationships relevant to this publication. This work was supported by grant 1310280 from the National Cancer Center, South Korea.

Current affiliation of Dr Jun Ho Lee is the Department of Surgery, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, South Korea.

*Dr Il Ju Choi and Jun Ho Lee contributed equally to this work.

Copyright © 2014 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy
0016-5107/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.07.047>

Received March 12, 2014. Accepted July 17, 2014.

Current affiliations: Center for Gastric Cancer (1), Center for Clinical Trials (2), National Cancer Center, Goyang, Korea.

Reprint requests: Il Ju Choi, MD, PhD, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro Ilsandong-gu, Goyang Gyeonggi, 410-769 South Korea.

Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers

Authors

Young-Hi Kim*, Young-Woo Kim*, Il Ju Choi, Chan Gyoo Kim, Jong Yeul Lee, Soo-Jeong Cho, Bang Wool Eom, Hong Man Yoon, Keun Won Ryu, Myeong-Cheorl Kook

Institution

Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

submitted 21. April 2014
accepted after revision
27. October 2014

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391284>
Published online: 27.1.2015
Endoscopy 2015; 47: 293–301
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0013-726X

Corresponding author

Il Ju Choi, MD PhD
Center for Gastric Cancer,
National Cancer Center
323 Ilsan-ro Ilsandong-gu,
Goyang
Gyeonggi
410-769
Korea
fax: +82-31-9201127
cjl1224@hanmail.net

Background and study aim: Endoscopic resection for early gastric cancers that meet the expanded indication is considered to be an investigational treatment. The study aim was to evaluate long-term outcomes of endoscopic resection compared with surgery for early gastric cancers meeting the expanded indication.

Methods: We retrospectively reviewed data from patients who underwent endoscopic resection or surgery for gastric cancers meeting the expanded indication between 2001 and 2009. Overall survival rate was the primary outcome; gastric cancer recurrence rates and complication rates were secondary outcomes.

Results: Among 457 patients included, 165 underwent endoscopic resection and 292 surgery, with median follow-up duration of 58.6 months. The 5-year overall survival rates were 97.5% and 97.0% for endoscopic resection and surgery, respectively; Kaplan–Meier analysis showed no significant difference ($P=0.425$). The 5-year gas-

tric cancer recurrence rate was higher for endoscopic resection than for surgery (4.8% vs. 0.3%; $P<0.001$) mainly because of metachronous cancers which developed only in the endoscopic resection group (9/165, 5.5%). Most of the metachronous cancers (88.9%) were curatively treated with endoscopic resection. Early complication rates were similar between the groups ($P=0.557$), but the endoscopic resection group had more grade III or higher complications according to the Clavien–Dindo classification compared with the surgery group (4.8% vs. 1.4%, $P=0.026$). Late complications occurred only following surgery (4.8%, $P=0.004$), and most (92.9%) were grade III or higher.

Conclusions: Endoscopic resection may be an optimal alternative to surgery for gastric cancers that meet the expanded indication criteria, because of a comparable long-term overall survival rate.

Introduction

In Korea, among patients with gastric cancer a high proportion are diagnosed at an early stage owing to cancer screening programs [1, 2]. For early gastric cancer (EGC), gastrectomy with lymph node dissection has long been the standard treatment [3]. The reported long-term outcomes following surgery are excellent, with 5-year overall survival of more than 92% [4, 5]. Endoscopic resection, including endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD), is now widely performed to treat EGC without lymph node metastasis [6, 7]. It is a standard treatment for EGCs that meet the absolute indication for endoscopic resection (namely, intramucosal differentiated-type cancer

≤ 2 cm in size without ulcerative findings) [3]. The expanded indication for endoscopic resection was proposed based on the zero risk for lymph node metastasis found from the pathology results from EGC patients who underwent surgery [8]. Owing to the rapid improvement in techniques and devices for ESD, complete resections are possible in such EGC lesions. Recent studies have reported favorable long-term outcomes for EGCs that meet the expanded indication [9], with 5-year overall survival rates of 93.4% to 97.2% [10–12], comparable to those of EGCs meeting the absolute indication [12–14].

To date, the validity of the expanded indication for endoscopic resection remains controversial; several recent reports suggest that lymph node metastasis may occur even with EGCs that meet the expanded indication [15–17]. Therefore, endoscopic resection is still considered an investigational treatment for EGC lesions that meet

* These two authors contributed equally to this work.

Retrospective Study

Individual having a parent with early-onset gastric cancer may need screening at younger age

Hee-Won Kwak, Il Ju Choi, Chan Gyoo Kim, Jong Yeul Lee, Soo-Jeong Cho, Bang Wool Eom, Hong Man Yoon, Jungnam Joo, Keun Won Ryu, Young-Woo Kim

Hee-Won Kwak, Il Ju Choi, Chan Gyoo Kim, Jong Yeul Lee, Soo-Jeong Cho, Bang Wool Eom, Hong Man Yoon, Keun Won Ryu, Young-Woo Kim, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang 410-769, South Korea
Jungnam Joo, Biometric Research Branch, National Cancer Center, Goyang 410-769, South Korea

Author contributions: Kwak HW collected, analyzed the data, and drafted the manuscript; Choi IJ designed and supervised the study and revised the manuscript; Joo J supervised statistical analysis; Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Eom BW, Yoon HM, Ryu KW and Kim YW collected the data and revised the manuscript; all the authors have read and approved the final version to be published.

Supported by National Cancer Center, No.1310280.

Ethics approval: This study has been approved by IRB of National Cancer Center (IRB number: NCCNCS13820).

Informed consent: National cancer center IRB exempted obtaining informed consent from all the individuals due to retrospective study design.

Conflict-of-interest: The authors do not have any financial disclosures, conflicts of interest, and/or acknowledgements.

Data sharing: Dataset are available from the corresponding author at cij1224@ncc.re.kr.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Correspondence to: Il Ju Choi, MD, PhD, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsan dong-gu, Goyang, Gyeonggi 410-769, South Korea. cij1224@ncc.re.kr
Telephone: +82-31-9202282

Fax: +82-31-9202799

Received: November 9, 2014

Peer-review started: November 10, 2014

First decision: November 26, 2014

Revised: January 7, 2014

Accepted: January 30, 2015

Article in press: January 30, 2015

Published online: April 21, 2015

Abstract

AIM: To evaluate whether individuals with gastric cancer (GC) are diagnosed earlier if they have first-degree relatives with GC.

METHODS: A total of 4282 patients diagnosed with GC at National Cancer Center Hospital from 2002 to 2012 were enrolled in this retrospective study. We classified the patients according to presence or absence of first-degree family history of GC and compared age at diagnosis and clinicopathologic characteristics. In addition, we further classified patients according to specific family member with GC (father, mother, sibling, or offspring) and compared age at GC diagnosis among these patient groups. Baseline characteristics were obtained from a prospectively collected database. Information about the family member's age at GC diagnosis was obtained by questionnaire.

RESULTS: A total of 924 patients (21.6%) had a first-degree family history of GC. The mean age at GC diagnosis in patients having paternal history of GC was 54.4 ± 10.4 years and was significantly younger than in those without a first-degree family history (58.1 ± 12.0 years, $P < 0.001$). However, this finding was not observed in patients who had an affected mother (57.2 ± 10.0 years) or sibling (62.2 ± 9.8 years). Among patients with family member having early-onset GC (< 50 years old), mean age at diagnosis was 47.7 ± 10.3 years for those with an affected father, 48.6 ± 10.4 years for those with an affected mother, and 57.4 ± 11.5 years for those with an affected sibling. Thus, patients with a parent diagnosed before 50 years of age developed GC 10.4 or 9.5 years earlier than individuals without a family history of GC (both $P <$

Lymph node metastasis risk according to the depth of invasion in early gastric cancers confined to the mucosal layer

Young-Il Kim¹ · Jun Ho Lee^{1,2} · Myeong-Cherl Kook¹ · Jong Yeul Lee¹ ·
Chan Gyoo Kim¹ · Keun Won Ryu¹ · Young-Woo Kim¹ · Il Ju Choi¹

Received: 1 May 2015 / Accepted: 7 August 2015

© The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2015

Abstract

Background Early gastric cancers (EGCs) within the mucosal layer of the gastric wall have a small risk of lymph node (LN) metastasis.

Methods We reviewed clinicopathology data for patients who underwent surgery for EGC between 2001 and 2013 at the National Cancer Center, Korea. Poisson regression analyses were performed to compare the risk of LN metastasis according to the depth of tumor invasion in patients with mucosal EGCs.

Results Among the 1776 EGC patients included, 580 (32.7 %) had tumors confined to the lamina propria (LP; LP group) and 1196 (67.3 %) had tumors invading the muscularis mucosae (MM; MM group). Seventy-one patients (4.0 %) had LN metastasis, and the MM group had a significantly higher rate of LN metastasis (59 patients, 4.9 %) than the LP group (12 patients, 2.1 %; $P = 0.004$). A multivariate analysis showed that tumors invading the MM (adjusted risk ratio 1.95; $P = 0.045$) were significantly associated with LN metastasis in addition to well-known risk factors, including tumor size greater than 3 cm, presence of ulceration, undifferentiated histologic type, and lymphovascular invasion. The incidence of LN metastasis was 1.87 % (95 % confidence interval 0.23–6.59 %) within tumors invading the MM that met the expanded criterion

for endoscopic resection of differentiated histologic type of size 3 cm or smaller with ulceration. LN metastasis was not found in tumors meeting the absolute criteria for endoscopic resection.

Conclusions EGCs invading the MM had a higher rate of lymph node metastasis than those confined to the LP. Further study is needed to evaluate whether different curative treatment criteria are needed for LP-confined and MM-invading EGCs.

Keywords Early gastric cancer · Muscularis mucosae · Lamina propria · Lymph node metastasis · Risk

Introduction

Endoscopic resection is an important treatment modality for early cancers of the upper gastrointestinal tract when there is no risk of lymph node metastasis [1]. However, the endoscopic resection indication criteria are different for esophageal and gastric cancers depending on the depth of tumor invasion, especially for tumors confined to the mucosal layer. In esophageal squamous cell carcinoma, endoscopic resection is indicated only for tumors confined to the lamina propria (LP) [1, 2], because tumors invading the muscularis mucosae (MM) have significant risk of lymph node metastasis, with an incidence of 11.8–12.5 % [3, 4]. However, in mucosal gastric cancer, the endoscopic resection indication criteria do not take into consideration whether tumors are confined to the LP or invade the MM [1].

Lymphovascular invasion is a primary risk factor associated with lymph node metastasis in early gastric cancer (EGC) [5, 6]. In the gastric mucosa, lymphatic capillaries are found only in the deeper third of the LP, which is

Y.-I. Kim and J. H. Lee contributed equally to this work.

✉ Il Ju Choi
c:ijl224@ncc.re.kr

¹ Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi 410-769, Korea

² Present Address: Department of Surgery, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Therapeutic Decision-Making Using Endoscopic Ultrasonography in Endoscopic Treatment of Early Gastric Cancer

Jong Yeul Lee, Il Ju Choi, Chan Gyoo Kim, Soo-Jeong Cho, Myeong-Cherl Kook, Keun Won Ryu, and Young-Woo Kim

Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

Background/Aims: We evaluated the effectiveness of an endoscopic ultrasonography (EUS)-based treatment plan compared to an endoscopy-based treatment plan in selecting candidates with early gastric cancer (EGC) for endoscopic submucosal dissection based on the prediction of invasion depth. **Methods:** We reviewed 393 EGCs with differentiated histology from 380 patients who underwent EUS from July 2007 to April 2010. The effectiveness of the EUS-based and endoscopy-based plans was evaluated using a simplified hypothetical treatment algorithm. **Results:** The numbers of endoscopically determined mucosal, indeterminate, and submucosal cancers were 253 (64.4%), 56 (14.2%), and 84 (21.4%), respectively. Overall, the appropriate treatment selection rates were 75.3% (296/393) in the endoscopy-based plan and 71.5% (281/393) in the EUS-based plan ($p=0.184$). For endoscopic mucosal cancers, the appropriate treatment selection rates in the endoscopy-based plan were 88.1% (223/253), while the use of an EUS-based plan significantly decreased this rate to 81.4% (206/253) ($p=0.036$). For endoscopic submucosal cancers, the appropriate selection rates did not differ between the endoscopy-based plan (46.4%, 39/84) and the EUS-based plan (53.6%, 45/84) ($p=0.070$). **Conclusions:** EUS did not increase the likelihood of selecting the appropriate treatment in differentiated-type EGC. Therefore, EUS may not be necessary before treating differentiated-type EGC, especially in endoscopically presumed mucosal cancers. (*Gut Liver*, Published online June 19, 2015)

Key Words: Early gastric cancer; Conventional endoscopy; Endosonography; Endoscopic submucosal dissection

INTRODUCTION

Endoscopic submucosal dissection (ESD) has been widely employed as a treatment option for differentiated early gastric cancer (EGC) with minimal risk of lymph node metastases because it is less invasive and offers a better quality of life than surgical resection.^{1,2} Therefore, the proper selection of candidates for ESD is important in order to avoid both unnecessary surgery and the need for retreatment after ESD. Accurate preoperative prediction of invasion depth in EGC is essential for the selection of patients for ESD.

Conventional endoscopy has been a useful diagnostic modality for evaluating invasion depth of EGC. Previous studies have demonstrated that conventional endoscopy has an accuracy of 72% to 84% for evaluating depth of invasion (mucosa versus submucosa) in EGC.³⁻⁵ Endoscopic ultrasonography (EUS) has been used for the locoregional staging of gastric cancer and is regarded as the best available method for the assessment of invasion depth.⁶⁻⁸ However, the role of EUS in distinguishing mucosal from submucosal cancer in EGC has not been established. Recent studies with large number of patients have reported accuracies of 67% to 82% for staging invasion depth (mucosa versus submucosa) of EGC using EUS.^{9,10} Reports comparing the accuracy of EUS with that of conventional endoscopy have produced inconsistent results.^{9,10-12} Yanai *et al.*,¹¹ for example, reported that EUS was useful in combination with conventional endoscopy for evaluating depth of invasion of EGC. Other studies, however, found that EUS failed to improve the accuracy of EGC invasion depth assessment, compared to the accuracy achieved with conventional endoscopy alone; this suggests that EUS may not be routinely necessary.^{9,10,11} Therefore, the role of EUS for the accurate preoperative prediction of invasion depth in EGC remains controversial. Furthermore, few studies have examined the impact on EUS-based clinical decision-making to

The Korean Cancer Association - Manuscript Submission

- **Manuscript ID:** 15311
- **Title:** Effect of Helicobacter pylori eradication on long-term survival after distal gastrectomy for gastric cancer
- **Running Title:** H.pylori eradication after distal gastrectomy
- **Article Type:** Original Article
- **KeyWords:** Helicobacter pylori, Gastric cancer, Gastrectomy, Survival
- **Authors:** Il Ju Choi
- **Institute:** National Cancer Center

[별첨]

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	1310280-3		
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	첨단 암 진료기술 및 의료기기 개발(I-2)		과제구분	단위	
사업명	기관고유연구사업			주관	
총괄과제	위암 고위험군에서 헬리코박터 감염과 위암 발생		총괄책임자	최일주	
과제명			과제유형	응용	
연구기관	국립암센터		연구책임자	최일주	
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비 (천원)	민간	계
	1차년도	2013.01.01~ 2013.12.31	200,000		200,000
	2차년도	2014.01.01~ 2014.12.31	200,000		200,000
	3차년도	2015.01.01~ 2015.12.31	200,000		200,000
	계	2013.01.01~ 2015.12.31	600,000		600,000
참여기업					
상대국		상대국연구기관			

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2015.11.3.

3. 평가자(과제책임자) :

소속	직위	성명
위암연구과	책임연구원	최일주

4. 평가자(과제책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	최 일 주
----	-------

I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수)

- 연구는 우리나라에서 가장 발생률이 높은 위암에 대하여 헬리코박터 제균 효과를 보는 연구로 무작위 배정 위약 대조군 연구를 진행하고 있음.
- 암 발생이 primary endpoint로 10년 이상의 장기 추적관찰이 필요한 연구이며 전세계적으로 가장 큰 규모로 기간 진행하고 있는 고위험군 연구임.
- 연구 규모와 연구 설계에 있어 비슷한 규모의 연구가 없어 매우 우수하고 창의적인 연구이며 매우 우수한 연구 결과를 도출할 수 있을 것으로 사료됨.

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (아주우수)

후속 연구 결과가 도출되면, 헬리코박터 제균이 고위험군인 조기위암의 내시경 절제 환자에서 연구는 IF 15이상의 저널에 제출할 수 있을 것으로 사료되며 (비슷한 규모의 일본 연구는 3년간의 단기 추적관찰 결과를 Lancet에 발표됨), 위암가족력 대상자를 대상으로 하는 연구의 최종 결과는 IF 30 이상의 저널에 제출 가능할 것으로 생각됨.

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수)

- 전 세계 및 우리나라 헬리코박터 치료 guideline에 근거 자료로 이용될 수 있음.
- 헬리코박터 치료에 관한 우리나라 의료보험 급여 기준 및 국가암검진 정책결정에 반영될 수 있음.

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (아주우수)

- 위암 가족력 대상자 3100명과 조기위암 환자 470명을 선별검사 후 등재하여 각각 2년과 1년 간격의 내시경 검사를 시행하고 있어서 소화기내과 연구자의 많은 노력이 필요하며 성실히 수행하고 있음.
- 2명의 연구 간호사가 본 연구를 전담하여 추적 관찰률을 최대한 높이기 위하여 노력하고 있음.

5. 공개 발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수)

- 과제 연구기간인 2013-2015년 사이에 본 연구과제 번호를 사사한 1급 논문 5편을 포함하여 총 10편의 SCI 논문을 발표하였으며, 2편의 논문이 online 출간되어 있고 1편이 게재 승인되어 있음.
- 발표 논문들에 대한 초록을 국내외 여러 소화기 연관 학회에서 발표하였음.

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
대상 연구 참여자 추적 내시경	80	90	10년 이상의 장기간 추적검사를 진행하고 있으며, 내시경 검사 및 전화통화를 통한 추적률은 80% 내외로 기대되며, 약 15%의 추적률 감소를 고려한 장기추적연구임을 감안하면 현재의 추적률은 매우 높은 상태임.
논문 작성 및 발표	20	100	본 과제를 사사한 1급 논문 5편을 포함하여 SCI 논문 10편이 paper 출간되었고, 추가로 2편이 online 출간되어 있으며, 1편이 게재 승인되어 있어 목표를 달성한 것으로 생각됨.
합계	100점	92	

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

헬리코박터 연구에 대한 guideline에 근거를 제시할 수 있는 잘 계획된 장기연구로 현재까지 차질없이 진행하고 있음.
연구결과 도출시 impact factor 높은 Top 저널에 연구결과가 게재될 것을 기대하고 있음.

2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

- 내시경 검사의 장기 추적률은 50%내외로 되어 있으나, 전화 추적을 합한 추적률은 80% 내외로 기대되며, 약 15%의 추적률 감소를 고려한 장기추적연구임을 감안하면 현재의 추적률은 높은 상태임.
- 마지막 최종 단계인 2016-2018년 연구에서는 헬리코박터 검사 및 양성일 경우 치료 약제 지급, 지방환자의 추적검사 위하여 교통비 지급 등으로 내시경 추적률을 높일 예정이며, 이를 위하여 연구비 수혜가 꼭 필요함.

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

- 본 RCT 연구는 10년 이상의 장기간 추적검사를 진행하고 있으며 2013-2015년 연구는 추적관찰 내시경 검사를 시행하였음. 이 단계의 추적 결과를 바탕으로 위암 가족력 연구 대상자는 2016년과 2017년에 걸쳐 마지막 단계의 2년 간격 추적검사를 시행할 예정으로 있음.
- 조기위암 내시경 절제 환자는 2016. 3월에 마지막 환자의 추적검사가 완료되며 추적하지 않은 사람의 추가 검사를 위하여 8월까지 추적 후 분석 시작 예정임. 이후 하반기에 분석 완료와 논문 초안을 작성할 예정임.

IV. 보안성 검토

1. 연구책임자의 의견

보안상 고려할 사항 없음.

2. 연구기관 자체의 검토결과