

## 위암 환자에 있어 수술 후 추적검사 (Postoperative follow-up in gastric cancer patients)

한양대학교병원 외과

권 성 준

위암으로 진단 받고 치유 절제술을 받은 환자에 있어 수술 후 환자의 추적검사는 수술에 따른 삶의 질의 변화나 병의 재발 등을 알기 위하여 중요한 과정이다. 추적 검사 시 자세한 병력검사 및 신체검사를 기본적으로 시행한 후 필요한 방사선학적 검사나 실험실적 검사를 선택적으로 시행하게 된다. 특히 병의 재발 여부를 알기 위한 추적검사의 의미는 잠재적으로 치유 가능한 상태에서 재발을 발견하고, 증세가 있을 경우 이를 완화시켜주고, 치료와 관련되어 생겨난 문제점들을 확인하고 해결해 주기 위함에 있다 하겠다.(1)

### Follow-up test

추적검사 항목은 그 검사를 통해 얻어질 정보를 가지고 어떤 조치가 행해 질 것인가에 따라 선택된다.

수술 후 추적 검사의 표준적 항목으로는 위 내시경 검사를 잔위 내 위축성 위염의 정도에 따라 6~12개월의 간격으로 시행하고, CT 및 흉부 방사선 촬영을 매 6개월마다 찍고, 일상적인 실험실 내 검사 및 신체 검사를 매 3개월 간격으로 시행할 것을 권장하는데 Burckner 등(2)은 수술 후 6~18개월의 기간은 재발이 가장 많이 발생하는 기간이므로 보다 집중적인 노력이 요구되는 기간이라 하겠다.

근치 수술 후 재발의 유형은 병기 및 조직형에 따라 의미 있는 차이를 보였는데 본원의 경우 낮은 병기(stage I/II)에서는 혈행성 전이가 43%로 가장 많았고, 높은 병기(stage III/IV)에서는 복막 파종이 46%로 가장 많았으며 그 차이는 통계적으로 의미 있었다( $p=0.033$ ). 또한 분화도가 좋은 경우 혈행성 전이 및 국소 재발이 각각 31%로 가장 많았으나 분화도가 좋지 않은 조직형의 경우엔 복막파종이 50%로 가장 많아 그 차이 또한 유의하였다( $p=0.009$ ).

또한 병기 I/II의 경우 재발까지의 평균 기간이 24개월이고 병기 III/IV의 경우 17개월( $p=0.07$ )을 보였다. 즉 진행된 병기일수록 수술 후 재발까지의 평균기간은 짧아질 수 있겠다.

#### 1. Routine laboratory test

CBC, albumin, bilirubin, CEA, AST 등과 같은 standard laboratory profiles은 진행위암에 있어 performance status 또는 전이소의 위치보다도 예후에 미치는 영향력이 더욱 큰 의미를 가진다.(3) Bruckner 등(4)에 의하면 암이 전이된 경우의 median survival은 21 weeks이며  $WBC > 10,000/mL$ ,  $granulocyte < 8,000/mL$ ,  $lymphocyte > 1,500/mL$ ,  $monocyte < 300/ml$  등은 objective favorable laboratory parameter라 하였다. 즉 위와 같은 호의적인 매개변수가 있으면서 good and bad performance status인 경우 각각 28주 및 16주의 중간 연명기간의 연장을 가져온다 하였다. 또한 total

protein >6, AST 40 mU/mL, bilirubin <0.6 mg/dL, CEA <5 ng/mL, alkaline phosphatase <300 mU/mL인 경우도 호의적인 변수로 이들이 있으면 중간 생존기간이 10주 높고 없으면서 poor performance status이면 중간 생존기간은 8주 줄어든다 하였다.

## 2. Gastrofiberscope

Chronic atrophic gastritis (CAG)는 progressive disease로서 소수에서는 total atrophy로 된다. 이는 수술 후 잔위 점막에서 수년 내에 나타나며 B-I 보다는 B-II 이후에 높은 빈도로 나타난다.(5) Aging process인 CAG는 위 부분 절제술 후 가속도가 붙어 진행되는데 특히 십이지장 궤양으로 수술 받은 젊은이에서 심하게 나타난다. CAG는 위암의 선행질환으로서 심한 CAG환자의 약 10%에서 위암이 발생하는데 그 위험도는 젊을수록 높고, 여자보다 남자가 두 배 가량 높다.(6) 즉 십이지장 궤양으로 위 부분 절제술을 시행 받은 젊은 남자는 잔위암이 발생할 위험도가 아주 높다.(7)

잔위암 환자의 대부분은 진행암의 단계에서도 특별한 증세가 없는 경우가 많다. 잔위암의 발생 부위는 B-II의 경우 intestinogastric reflux에 최대로 노출되는-공장 문합부위, 특히 수입각 근처의 점막에 가장 많다. 소화성 궤양으로 위 부분절제술을 시행 받은 병력이 있는 838명을 대상으로 수술 후 17년간에 걸쳐 잔위암 발생에 대한 endoscopic screening을 시행한 Holstein 등(8)은 대조군의 0.4%에 비해 많은 4.8% (17명)의 조기 잔위암을 발견하여 성공적인 수술을 시행하였음에도 불구하고 정기적인 내시경 검사는 위암 사망률을 떨어뜨리지 않았으며 특히 증세가 없는 환자에 대하여는 권고할 수 없다고 결론 지으면서 이들에게는 정기적인 내시경 검사보다는 금연을 하는 등 보다 분별력 있는 lifestyle을 강력히 실천토록 권유하는 것이 보다 중요하다고 하였다. 또한 Dilin 등(9)은 잔위암 1,690명의 5년 생존율이 6%란 비관적인 보고를 하였다. Domellof 등(10)은 노인에게 있어서는 잔위암을 조기에 발견한다 하여도 아무런 소득이 없으므로 특히 70세 이상의 노인이나 심각한 동반 질환이 있는 경우를 제외한 고위험군의 환자에서만 선택적으로 screening을 하자고 주장하였다. 이에 반해 Sasako 등(11)은 잔위암의 경우 조기암의 빈도가 원발암에서의 34%와 비슷한 29%로 높았으나 제 4 병기의 분포는 44%로 원발암의 28%보다 통계적으로 의미 있게 많았는데 양군간의 병기별 생존율을 비교한 결과 어느 병기에서도 의미 있는 차이를 발견하지 못하였다 하였다. 즉 잔위암도 조기에 발견하여 광범위 림프절 절제를 포함한 적극적인 치료에 의해 보다 나은 생존율을 얻을 수 있다 하였다.

## 3. Tumor Markers

Tumor marker (종양 표지자)는 진단의 초기단계에서의 가치는 크지 않으며 단지 진행된 암을 발견해 내는데 있어 여러 검사중의 하나의 의미를 가진다고 평가된다.

종양 표지자 가운데 CEA는 large metastatic tumor의 경우 약 1/3에서 증가되어 있고 well-differentiated intestinal type의 경우는 2/3에서 상승치를 나타낸다 하였다.(2) 수술 전에 검사한 종양 표지자는 큰 의미를 가지지 못하지만 수술 후 순차적으로 검사 할 경우, 간 기능이 정상으로 회복되었고 복막손상이 치유된 시점 이후로는, 불완전하나마 어떤 의미를 가진다 할 수 있다. 즉 보다 값비싼 검사의 이용빈도를 줄일 수 있지만 이 자체만으로는 치료의 성공여부나 병소의 잔류여부 등을 지칭해 주기엔 불충분하다 하겠다. 현재 자주 사용되는 종양 표지자로는 CEA, CA19-9, CA125, alpha fetoprotein, isoamylase 등이 있는데 이 가운데 위암의 경우 CA19-9의 민감도가 가장 높고 그 뒤를 이어 CEA, CA72-4 등이 높은 것으로 알려져 있다.(2) 또한 이들을 순차적으로 측정했을 경우 정상치의 두배 이상으로 상승된 경우는 근처적 수술이나 항암 화학요법 등에 의한 완전 관해가 영상진단이나 신체 검사 등으로 확인되었던 경우에 있어 암소의 잔류를 지칭해주는 유용한 수단이 된다. 이러한 종양 표지자는 동시에 여러 개를 함께 측정한 경우가 단독으로 측정한 경우보다 신뢰도가 향상된다.

Nishiyama 등(12)은 개복 시 복강 세척액 내 CEA level은 복막과종 형태의 재발에 대한 powerful

guide로서 이런 방법에 의해 고위험도가 확인된 환자를 대상으로 복강 내에 CDDP를 이용한 항암 화학요법을 시행하면 복막재발까지의 기간을 연장시키는 효과를 얻을 수 있다 하였다. 즉 intraperitoneal CEA level의 peritoneal recurrence에 대한 true positive rate는 80%, pretreatment serum CEA level은 47%, cytologic examination은 13%라 보고하였다. 또한 분화도가 좋은 암이 CEA를 더욱 많이 분비한다 하였다.

Ohno 등(13)은 수술 전 CEA가 상승된 경우엔 술 후 간 재발까지 걸리는 중간값이 6.2개월로 매우 짧으므로 수술 전에 CEA값을 조사하여 상승되어 있을 경우엔 비록 전이 병소가 확실하지 않은 경우에도 특별히 neoadjuvant treatment를 기획할 수 있겠다 하였다.

권 등(14)에 의하면 근치 수술 후 재발 예는 비재발 예에 비하여 복강 세척액 내 CEA와 CA19-9 및 혈청 내 CA19-9의 상승예의 빈도가 통계적으로 의미 있게 높으며( $p < 0.01$ ), 특히 복강 세척액 내 CEA가 상승된 경우는 정상인 경우보다 복막과종 형태의 재발이 많다 하였다.

Marrelli 등(15)은 수술 전에 측정된 혈청 내 CEA, CA19-9, CA72-4는 광범위 위절제술 이후 혈행성 전이와 통계적으로 유의하게 관계되고 이는 후에 systemic dissemination과 연관되므로 이들은 수술 후 보조 항암요법 대상군으로 고려해야한다고 하였다.

#### 4. Imaging studies: CXR, U/S, CT, PET

수술 후 추적 검사 시 활용되는 영상진단으로는 흉부 엑스선 촬영이 가장 기본적으로 이용되고 있으며 복부 초음파 또는 복부 단층 촬영이 빈번히 사용되고 있다. 그러나 이런 검사들은 주로 anatomic imaging을 보여주는 도구로서 실제 재발이 된 경우라 해도 그 초기단계에서는 변화된 소견을 나타내지 못하는 경우가 종종 있다. 이에 재발을 보다 이른 시기에 감지해 낼 수 있는 방법으로 functional imaging을 개발하게 되었고 이는 anatomical imaging 보다 수주 내지는 수개월 일찍 재발을 감지해 낼 수 있을 것으로 기대된다.

PET (positron-emission tomography)는 방사선 동위원소가 부착된 표식자의 종양 내 섭취량을 계산하여 종양의 생리학적 기능을 평가하므로 원발 병소 뿐만 아니라 수술 후 정확한 해부학적 위치 파악이 어려운 상황에서 재발의 진단에 유용한 방법이 될 수 있어 PET의 역할은 병기설정, 재발암 진단, 치료에 대한 효과 판정에 의의가 있다고 보고 되고 있다.

Potter 등(16)은 fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)을 이용하여 근치적 위암 수술을 시행 받은 뒤 재발한 33명을 대상으로 분석한 결과 재발에 대한 sensitivity 및 specificity가 70% 및 69%, positive predictive value 및 negative predictive value가 각각 78% 및 60%였고 PET negative group은 PET-positive group에 비하여 통계적으로 유의하게 생존기간이 길었다고 하였다. 이러한 결과를 종합하여 FDG-PET는 위암환자의 수술 후 추적검사에서 screening의 목적으로는 poor sensitivity 및 low negative predictive value를 보이므로 적합치 않고 단지 재발예의 예후에 관해서는 추가적인 정보를 줄 수 있는 수단이라 평가하였다.

이와는 반대로 Jadvar 등(17)은 CT 등으로 진단이 안 되는 위암의 재발예에 대하여 PET는 localize가 가능하며 이들 재발예에 대한 임상적 처치에 영향을 미칠 수 있다 하였다. 즉 18명의 위암 환자에서 PET를 시행하여 12명에서는 CT와 동일한 소견을 얻었으며, 2명에서는 다른 영상진단 자료가 없었고, 다른 영상 진단법에서 음성소견을 보이고 혈청 종양 표지자만 상승치를 보였던 4명의 환자에서 diffuse metastatic lesion을 발견하여 추가적인 항암화학요법을 시행하였다고 보고하였다.

이처럼 PET의 추적검사의 도구로서의 가치에 대하여는 여러 상반된 견해가 보고되고 있어 향후 보다 많은 예를 통한 분석이 필요하리라 본다.

#### 5. Postoperative body-weight loss

Dewys 등(18)은 위암 환자의 체중 감소가 10% 이상이면 생존율이 부정적인 영향을 받는다 하였

고 Seltzer 등(19)은 ideal body weight의 90% 미만이거나, 또는 선행 6개월에 비교하여 10% 이상의 체중감소가 있던가 이들 둘 모두에 해당하는 경우는 생존율이 불량하다 하였다. 유 등(20)은 예후에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석결과 장막층 침윤 양성, 림프절 전이 양성, 위 절제 범위, 보조 항암 화학요법, 수술 전 체중감소 등이었으며 이들에 대한 다변량 분석결과, 위 절제 후 second 6 month interval 동안의 체중 감소, 장막층 침윤 양성, 림프절 전이 양성, 위 절제 범위가 통계적으로 의미 있는 예후 인자라 하였다. 이들에 의하면 수술 전 체중 감소는 병기와 깊은 관련이 있었으나 수술 후 6개월간의 체중감소는 병기와 큰 관련이 없었고 위 절제술 이후 second 6 month interval의 기간엔 체중이 대부분의 환자에서 안정을 되찾았다 한다. 그러나 전체의 15% 환자에서는 첫 6개월의 체중과 비교하여 5% 이상의 감소를 보였고 이들의 예후는 안정권의 환자들보다 불량하였다고 한다. 즉 이 시간의 체중 감소는 위 절제시 병기와 관계없이 cancer cachexia 및 암의 재발로 간주되어야 한다고 하였다. 즉 체중 감소는 암 재발의 표지자라 하였다. 위암 재발시 감소된 영양분의 섭취, 증가된 영양분의 소모, host metabolism의 tumor-induced derangement에 의해 체중이 감소된다. 즉 위암 수술 후 정기적으로 체중을 체크하면 재발의 조기 발견에 도움이 될 수 있겠다.

## 맺 음 말

위암의 치유절제술 후 특히 재발 여부를 알기위하여 추적검사는 반드시 필요한 과정이다. 지금까지의 연구보고에 의하면 재발은 특히 병기나 조직형과 관련되어 특징적인 양상을 보이는데 낮은 병기의 경우는 높은 병기에 비하여 수술 후 보다 늦은 시기에 재발이 생기고, 낮은 병기가 혈행성 전이가 많은 반면에 높은 병기의 경우엔 복막과종이 가장 빈번한 형태의 재발이었다. 분화도가 좋은 경우 혈행성 또는 국소 재발이 많고 분화도가 좋지 않은 경우 복막과종이 많다. 재발은 수술 후 6개월부터 2년 사이에 전체 재발예의 대부분(75%)이 생기므로 이 시기에 보다 집중적으로 추적검사를 할 필요가 있다. 재발 여부 확인을 위하여 병력 청취, 신체검사, 기본적인 실험실적 검사, 영상진단을 포함한 보다 특수한 진단법 등을 동원하게 된다. 검사의 종류와 빈도는 재발의 빈도와 경제성, 편의도 등을 함께 고려하여 결정하게 되는데 특히 병기의 높고 낮음은 가장 기본적인 기준으로 고려되고 있다.

그러나 이러한 적극적인 추적검사의 시행에도 불구하고 위암의 경우 재발이 확인되면 대부분의 경우 다양한 치료법의 시행에도 불구하고 불량한 예후를 보여 추적검사 시행의 의미를 많이 퇴색시키고 있다. 반면에 증세가 발현되기 이전에 즉 충분히 빠른 시점에서 재발을 알아낼 수 있는 보다 새로운 방법, 예를 들어 molecular imaging 등의 기술이 발전되면 적절한 치료법을 동원하여 현재보다 훨씬 나은 생존율을 재발 예에서도 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

## 참 고 문 헌

1. Skibber JM, Minsky RD, Hoff PM. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott 2002:1216-71.
2. Bruckner HW. Neoplasm of the stomach. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, editors. *Cancer Medicine*. 4th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1993. p.1879-922.
3. Lavin PT, Bruckner HW, Plaxe SC, for the Gastrointestinal Tumor Study Group. Studies in prognostic factors relating to chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cancer* 1982;50: 2016.

4. Bruckner HW, Lavin PT, Plaxe SC, Storch JS. Livestone EM for the Gastrointestinal Tumor Study Group. Absolute granulocyte, lymphocyte and monocyte counts: useful determinants of prognosis for patients with metastatic cancer of the stomach. *JAMA* 1982;247:1004.
5. Offenhaus GJA, van der Stadt J, Huibregtse K, Tersmette AC, Tytgat GNJ. The mucosa of the gastric remnant harboring malignancy. *Cancer* 1989;64:698-703.
6. Sipponen P. Atrophic gastritis as a premalignant condition. *Ann Med* 1989;21:287-290
7. Eriksson SBS. The operated stomach-A clinical study on late morbidity and mortality rates in patients operated on for benign gastroduodenal disease, with special reference to the risk of developing gastric cancer. Thesis; bulletin no 36, Department of Surgery, University of Lund
8. Stael von Holstein C, Eriksson S, Huldt B, Hammar E. Endoscopic screening during 17 years for gastric stump carcinoma. A prospective clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1020-6
9. Dilin C, Sarfati E, Chevrel JP. Les Cancers dits "à moignon gastrique". *J Chir* 1985;122:193-200
10. Domellof L. Remnant stomach and gastric cancer. In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E, editors. *Gastric Cancer*. Tokyo Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 1993. p168-182
11. Sasako M, Maruyama K, Kinoshita T, Okabayashi K. Surgical treatment of carcinoma of the gastric stump. *Br J Surg* 1991;78:822-4
12. Nishiyama M, Toge T. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer based on prediction of peritoneal recurrence. Abstract. UICC Seoul workshop on gastric cancer treatment 1994,p.57.
13. Ohno S, Fujii T, Ueda S, Nakamoto T, Kinugasa S. Predictive factors and timing for liver recurrence after curative resection of gastric carcinoma. *Am J Surg* 2003;185:258-63.
14. Kwon SJ, Lee WS, Kim HJ. Prognostic significance of tumor markers in sera and peritoneal washings in gastric cancer patients. *J Kor Surg Soc* 2000;58:58-66.
15. Marrelli D, Pinto E, Stefano A, Manzoni G, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2001;78:253-8.
16. Potter TD, Flamen P, Cutsem EV, Penninckx F, Filez L, Bormans G, Maes A, Mortelmans L. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med* 2002;29:525-9.
17. Jadvar H, Tatlidil R, Garcia AA, Conti PS. Evaluation of recurrent gastric malignancy with [F-18]-FDG positron emission tomography. *Clinical Radiology* 2003;58:215-21.
18. Dewys D, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-7.
19. Seltzer MH, Slocum BA, Catalano-Betcher EL, Fileti C, Gerson N. Instant nutritional assessment: absolute weight loss and surgical mortality. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1982;6:218-21.
20. Yu W, Seo Y, Chung HY. Weight loss and survival after curative resection for gastric cancer *Br J Surg* 2002;89:467-70.