

## 위암의 수술/내시경절제 후 적절한 추적관리

박준철

연세대학교 의과대학 내과학교실

### Surveillance for Recurrence after Surgical or Endoscopic Resection of Gastric Cancer

Jun Chul Park

Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### 서론

위암의 발병률은 전세계적으로 줄어들고 있지만, 한국이나 일본을 비롯한 동양에서는 아직 가장 흔한 암 중의 하나이며, 특히 우리나라에서 발생률이 매우 높은 악성종으로 암관련 사망의 주요 원인 중의 하나이다. 한국에서는 최근 건강검진내시경의 확대 등으로 위암의 조기 발견율이 증가하여 수술한 환자 중 조기위암의 비율이 50%에 이르고 있다.<sup>1</sup> 이러한 조기 위암의 치료는 과거 수술이 널리 시행되었으나 최근에는 내시경 기기의 발전과 함께 수술을 통한 림프절 전이에 대한 자료의 축적 등을 근거로 내시경 치료가 조기 위암의 근치적 치료술 중의 하나로서 점차 인정받게 되었다.<sup>2-4</sup>

특히, 최근 조기위암의 증가로 위암 수술 후 장기 생존율이 높아지고 수명이 길어짐에 따라 완치된 환자에서의 추적관리 기간에 대한 관심이 늘어가고 있으며, 내시경치료를 시작한지 20여년이 경과하면서 많은 환자들이 내시경 치료 후 경과 관찰되고 있다.

그러나 아직까지 위암의 수술 혹은 내시경 절제 후 추적관찰 시기, 간격, 검사방법에 대해 정립되어 있는 추적관리 프로그램은 없는 실정으로 비단 조기위암뿐 아니라 완치된 진행성 위암 환자의 경우에도 위암 수술 후 추적관리에 대한 체계적인 연구 및 계획이 필요하다.

#### 위암의 내시경 치료 후

##### 1. 조기위암 내시경치료 후 재발

##### 1) 동시성, 이시성 위암(Synchronous and metachronous gastric cancer)

최근 발표된 대규모 조사에 의하면 내시경 절제술 후 5년 생존율은 97.1%로 보고 되었다.<sup>5</sup> 이렇게 내시경 치료를 받은 조기위암 환자에서 장기 예후는 상당히 좋지만, 위암의 내시경치료 이후 추적관찰을 하며 중요하게 확인해야 할 부분 중 하나가 동시성, 이시성 위암의 존재유무이다. 그 이유는 기존의 표준치료인 외과적 절제로는 위의 대부분이 절제되기 때문에 다발성 위암이 큰 문제가 되지 않았으나, 병변부만을 일괄 절제할 수 있는 내시경적 치료에서는 암을 발생시킨 배경 점막이 그대로 남아 있어, 내시경 치료 후의 원발병변 이외에 동시성 및 이시성 다발암의 진단, 치료에 대한 추적검사가 임상적으로 매우 중요한 과제로 떠오르고 있다.

일반적으로 첫 회 내시경 점막하 박리술 때부터 1년 이상 경과한 후에 발견된 암을 이시성 위암으로, 1년 미만의 시기에 발견된 암을 동시성 위암으로 정의한다.

동시성 위암의 특징으로 위치는 동일영역에 발견되는 경우가 많고 육안형도 같은 예가 많다. 병변의 개수는 2개인 것이 90% 정도이며 3개 이상은 드물다. 국내연구에서는 8년 동안 위암으로 위 절제술을 시행한 6,068명 중 108명 (1.78%)에서 병리조직학적으로 동시 다발성 위암으로 진단되었다.<sup>6</sup> 108명의 동시 다발성 위암환자의 특징은 노년층의 남자에서 많이 호발하며 진행성 병변보다는 조기위암인 병변이 더 많았다.

교신저자: 박준철, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 연세의료원 내과학교실

Correspondence to: 영문이름, Department of Internal Medicine, Yonsei University, Health System, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-2272, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: junchul75@yuhs.ac

생존율에서는 동시 다발성 위암이 단발성 위암보다 높게 나타났다.

한편 과거 동시성, 이시성 조기위암 발생률 연구를 살펴보면 동시성 조기위암이 11%, 그리고 이시성 조기위암이 14%로 보고되었고,<sup>7</sup> 본원에서 시행한 연구에서는 발생률을 각각 14.5%와 8.5%로 보고하였다.<sup>8</sup> Nasu 등은 조기위암으로 내시경적 절제를 받은 143명의 환자를 대상으로 분석한 연구에서 평균추적기간 57개월 동안 14%인 20명의 환자에서 이시성 다발암이 발생되었으며 11%인 16명의 환자는 동시성 위암으로 보고하였으며 이시성 다발암이 발생하는 연발생률은 4%였다.<sup>9</sup> 과거 국내에서 시행된 13개 병원에서 시행한 506명의 환자, 516명 변을 분석한 다기관 후향적연구에서는 이시성 암은 중앙기간 22.9개월 (13.9~59.4개월)에 11예가 발생하였다.<sup>8</sup> 또한 최근 일본에서 시행된 1,258명을 대상으로 시행된 다기관 연구에서는 이시성 위암 발생률은 13.9%, 연평균 발생률 3.5%로 보고하였다.<sup>10</sup>

이러한 결과들을 바탕으로 보면 특히 내시경 의사 입장에서는 내시경 완전절제 후에 발생하는 동시성 및 이시성 병변의 조기 발견이 성공적인 추적검사를 위해서는 매우 중요하다고 할 수 있겠다.

## 2) 국소재발 (local recurrence)

Cao 등이 Pubmed, EM-BASE, The Cochrane library 등에서 검색한 소화기 전암성 또는 암성 병변에 대한 내시경 점막하 박리술과 점막절제술을 비교한 보고에 따르면, 10개의 연구, 총 3,738예 (내시경 점막하 박리술군 1,484예, 점막절제술군 2,254예)에서 보고된 국소 재발율은 내시경 점막하 박리술군에서 0.3% (5/1484), 점막절제술군에서 5.2% (118/2,254)을 보였다.<sup>11</sup> Ono 등에 의해 발표된 조기위암의 내시경적 절제술 결과에 따르면, 445명, 479예의 조기위암 병변을 중앙 추적기간 38개월 (3~129개월)의 추적한 결과에서 국소 재발은 17명이 발생하였으며, 2007년 일본 JGES (Japanese Gastroenterological Endoscopy Society)에서 보고한 국소 재발율은 0.8~12%로 보고되었다.<sup>12</sup>

## 2. 장기 성적

최근 들어 내시경 절제 후 3년 5년을 지나 10년 추적관찰 데이터가 보고되고 있으며 대부분의 생존율은 95%이상으로 매우 좋은 것으로 보고되고 있다. Kato 등은 3년 전체생존율은 96.8%, 암 특이 생존율은 100%로 보고하였으며,<sup>10</sup> Isomoto 등은 5년 전체생존율은 97.1%, 암 특이 생존율은 100%로 보고하였다.<sup>5</sup> 최근 발표된 중앙 추적관찰기간 61개월인 국내연구 결과에서는 1,306명의 위암 내시경 점막하 박리술 시행받은 환자군에서 5년 생존율은 절대적응증: 97.3%; 확대적응증: 96.4%로 보고하였으며, 2케이스 (0.15%)에서 내시경 절제

후 각각 63개월과 49개월되는 시점에 위장의 재발을 보고하였다.<sup>13</sup>

최근 5년이상 추적관찰이 가능한 연구들이 발표들의 결과를 종합해보면 내시경 절제 이후 최소 5년간의 추적관찰은 필요한 것으로 판단되며 물론 앞으로 더 많은 장기연구 데이터가 필요하겠지만 내시경 완전 절제 5년이후에도 이시성 위암 및 위장의 재발이 발견되는 것으로 보아 10년간은 꾸준한 추적관찰이 필요하다고 판단된다.

## 3. 추적에 대한 전략

내시경적 절제술 후 효율적인 추적 관찰방법에 대해서는 아직도 정해진 일정한 방법이 없는 실정이나, 상기 내시경적 절제술의 단기 및 장기 성적을 바탕으로 한 문헌들에서 언급하고 있는 절제술 후 추적에 대한 전략을 정리하면 다음과 같다.

많은 문헌들에서 내시경 검사는 내시경적 절제술 후 절제의 완전성을 평가하기 위해 3, 6, 12개월 후에 시행였고, 이후 국소 재발 및 재발암을 진단하기 위해 매년 시행한 그룹이 가장 많았다. 그리고 내시경 절제술 후 2-3년 이후부터는 내시경 검사의 간격은 12개월마다 시행하는 것으로 기술하고 있으며 2006년 발표된 일본 연구에서는 1년 혹은 2년간격의 내시경 추적관찰을 통해 발견된 8.2%의 이시성 위암 중 97% 병변을 내시경치료로 치료할 수 있었으므로 1년 혹은 2년간의 내시경 추적관찰이 내시경절제술 후 가장 적합한 간격이라고 언급하고 있다.<sup>14</sup> 또한 앞서 언급한 일본의 12개 기관의 다기관 연구보고에서도 대부분의 기관에서는 내시경절제 후 2년 혹은 3년간은 6개월 간격으로, 이후로는 1년마다 내시경 추적관찰을 시행하고 있었으며, 일부 기관에서는 5년동안 6개월 간격으로 엄격한 추적 관리하는 군도 있었다. 결국 이러한 추적관찰 기간을 따른 1,258명 환자 중 발견된 175명의 이시성 위암환자의 대부분은 내시경치료로 가능했다고 보고하고 있다.<sup>10</sup>

## 위암의 수술적 절제 후 추적관리기간

위암으로 진단 받고 근치적 절제술을 받은 환자에 있어 수술 후 환자의 추적검사는 수술에 따른 삶의 질의 변화나 병의 재발 등을 알기 위하여 중요한 과정이다. 특히 암의 통상적으로 완치 판정을 시사하는 5년 이후 위암 수술을 받은 환자들에 대해 일반인과 동일하게 취급되어야 할 것인가 혹은 재발 위험군으로 취급되어야 할 것인가에 따라서 추적관리의 기간과, 주체 및 내용이 달라질 수 있겠으나 위암 수술 후 정기적인 검사의 종류나 기간에 따른 장기 생존자에 대한 연구는 현재까지 그리 많지 않다.

### 1. 추적관리기간

2007년에 시행한 대한위암학회 설문조사결과를 살펴보면 96명의 응답자 중 조기위암의 추적관리 간격은 첫째 1년까지 6개월간격이 64.4%, 4년까지 1년마다가 47.6%, 5년이후부터는 매년 검사하는 경우가 68.8%로 다수를 차지하였다.<sup>15</sup> 또한 추적관찰 기간에 대한 조사로는 조기위암의 경우 2년까지 2.2%, 3년 5.6%, 5년 68.9%, 10년 5.6%, 평생 동안이 17.8%였다.<sup>16</sup> 조기위암의 재발 시점은 3년 이후 재발한 환자는 28.6%에 이르는 것으로 보고되고 있고,<sup>17</sup> Sano 등의 보고에서도 National Cancer Center의 환자들은 무려 55% (11/20)의 환자들이 3년 이후에 재발하였으며, 20개의 보고를 정리한 결과에서도 평균 재발시간은 40개월 (최소값 4개월, 최대값 183개월), 5년 이후에 재발한 경우는 23% (28/123명)에 이르는 것을 나타나 조기위암인 경우에도 추적기간은 최소 5년까지는 시행되어야 하는 것이 바람직하다고 판단된다.<sup>18</sup>

진행성 위암의 추적관리 간격은 앞서 언급한 2007년 설문조사에 의하면 첫째 1년까지 3개월간격이 43.8%, 4년까지 6개월마다가 75%, 5년이후부터는 매년 검사하는 경우가 75%로 다수를 차지하였으며,<sup>18</sup> 추적관리기간은 3년까지가 3.3%, 5년 62.2%, 8년 2.2%, 10년 6.7%, 평생 동안이 25.5%로 조사되었다.<sup>16</sup>

### 2. 추적관리방법

현재까지 수술 후 추적관찰 방법으로 가장 많이 이용되는 검사법으로는 상부위장관내시경 검사와 전산화단층촬영을 들 수 있으며, 앞선 설문조사에서는 전산화단층촬영이 88.5%로 가장 많이 사용하는 검사로 조사되었고 현재 보험문제로 정기적인 추적관찰 시행이 어려워진 PET은 60.4%, 골스캔은 49% 순으로 조사되었다. 특히 전산화단층촬영은 수술 후 조기위암이나 진행성 위암 재발이 공히 혈행성 혹은 복막재발 등의 양상으로 많이 발현하는 것을 고려하면 가장 주된 추적관찰 방법으로 고려되어야 하겠다. 또 다른 연구에 의하면 진행위암과 조기위암에서 각각 상부위장관내시경 검사는 95.5%, 94.3%, 전산화단층촬영은 94.3%, 86.2%, 종양표지자 혈액검사가 77.3%, 72.4%로 나타났으며, 일반혈액검사, 간기능검사, 흉부촬영 등은 40-50% 정도로 조사되었다.<sup>16</sup>

언급한 종양표지자 검사 또한 수술 후 추적관찰의 한 지표로 많이 사용되는데 2007년 대한위암학회 설문조사에서는 carcinoembryonic antigen (CEA)가 86.2%, carbohydrate antigen (CA) 19-9이 72.9%로 가장 많이 사용되는 것으로 확인되었으며,<sup>15</sup> 2003년도 조사에서도 CEA가 85.6%로 가장 많았고, CA 19-9이 66.0%, AFP와 CA 72-4, CA125도 각각 34.0%, 14.4%, 8.2%에서 사용되는 것으로 응답되었다.<sup>16</sup>

### 3. 추적관찰 간격과 생존률

위암 재발환자의 약 90%가 1년내에 사망하게 되므로 재발을 예방하는 치료법의 개발이 시급하나 확실한 치료방법이 없기에 이를 조기에 진단하려는 연구가 많이 진행되고 있다. 그러나 아직까지 추적관찰 간격과 생존율을 평가하는 연구가 많지 않고 생존율 향상이 입증된 연구가 없다.

2011년에 우리나라에서 발표된 1,767명의 근치적 위암수술을 받은 환자를 대상으로 한 연구에 의하면, 이 중 233명 (75.2%)의 환자가 정기적인 추적관찰에 의해 재발이 발견되었다. 대부분의 재발은 전산화단층촬영과 종양표지자로 발견이 되었으며 첫 2년간의 발견시점과 그 전 검사 기간은 2.8~5.3개월로 조사되었다. 그러나 연구의 목적인 정기적인 추적관찰에 의해 발견된 군과 그렇지 않은 군의 생존율을 비교했을 시 두 군간의 차이는 없었다.<sup>19</sup> 추적관찰에 흔히 사용되는 상부위장관내시경의 경우에는 추적관찰 간격에 대해서는 따로 연구된 바가 없으나 정상인보다 더 자주 내시경을 해야 하는 구체적 증거가 없으므로 정상인과 마찬가지로 1년에 한번 정도가 적당한 것으로 보이나 추가 연구가 필요하다.

2006년부터 2008년 동안 본원에서 시행된 추적관찰기간에 따른 최근 생존율 분석연구에서는 2,785명의 근치적절제를 받은 위암환자 중 376명 (13.5%)가 복강내 전이로 나타났으며 다변량 분석에서 3개월간격의 추적관찰이 재발 후 생존율 증가에 영향을 주지 못하는 것으로 조사되었으며 (6-12개월 기준:  $\leq 3$  개월, HR=0.954, 95% CI=0.689-1.323; 3-6 개월, HR=0.994, 95% CI=0.743-1.330), 특히 짧은 검사 간격이 전체 생존율을 증가시키지 못하는 것으로 확인되었다 (6-12개월 기준:  $\leq 3$  개월, HR=0.969, 95% CI=0.699-1.342; 3-6 months, HR=0.955, 95% CI=0.711-1.285).<sup>20</sup>

## 요 약

위암의 근치적절제술 후 특히 재발 여부를 알기 위하여 추적검사는 반드시 필요한 과정이다. 그러나 지금까지 연구결과들을 종합해보면 아직까지 특정 검사 방법이나 관찰 간격 등에 따른 생존율 향상이 입증된 연구가 없으며 정립된 가이드라인 또한 없는 실정으로 위암의 내시경 치료와 수술적 절제술을 받은 환자에 특화된 장기적인 안목에서의 연구와 프로그램 개발이 필요하겠다.

## REFERENCES

1. The Information Committee of the Korean Gastric Cancer Association. 2004 Nationwide Gastric Cancer Report in Korea. J Korean Gastric Cancer Assoc 2007;7:47-54.

2. Chun HJ. Where is the limit of EMR and ESD indication? . *Korean J Gastroenterol* 2006;32:118-122.
3. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:1-11.
4. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006;41:929-942.
5. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009;58:331-336.
6. Lee CG, Paik YH, Park SB. Clinical study of synchronous multiple gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2004;67:447-452.
7. Arima N, Adachi K, Katsube T, et al. Predictive factors for metachronous recurrence of early gastric cancer after endoscopic treatment. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:44-47.
8. Seo JH, Park JC, Kim YJ, et al. Undifferentiated histology after endoscopic resection may predict synchronous and metachronous occurrence of early gastric cancer. *Digestion* 2010;81:35-42.
9. Nasu J, Doi T, Endo H, et al. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2005;37:990-993.
10. Kato M, Nishida T, Yamamoto K, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013;62:1425-1432.
11. Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009;41:751-757.
12. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2015.
13. Min BH, Kim ER, Kim KM, et al. Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Endoscopy* 2015;47:784-793.
14. Nakajima T, Oda I, Gotoda T, et al. Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? *Gastric Cancer* 2006;9:93-98.
15. Hur H, Song KY, Park CH, et al. Follow-up strategy after curative resection of gastric cancer: a nationwide survey in Korea. *Ann Surg Oncol* 2010;17:54-64.
16. Yang HK. Information Committee of the Korean Gastric Cancer Association. Current Status of Clinical Practice for Gastric Cancer Patients in Korea. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2004;4:95-108.
17. Lee HJ, Kim YH, Kim WH, et al. Clinicopathological analysis for recurrence of early gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:209-214.
18. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, et al. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer* 1993;72:3174-3178.
19. Eom BW, Ryu KW, Lee JH, et al. Oncologic effectiveness of regular follow-up to detect recurrence after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:358-364.
20. Park CH, Park JC, Chung H, et al. Impact of the Surveillance Interval on the Survival of Patients Who Undergo Curative Surgery for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015 epub.