

조기위암에서 내시경 점막절제술/내시경 점막하 박리술의 확대적응

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 소화기연구소

조주영 · 조원영 · 이태희

서 론

위암은 전 세계적으로 그 빈도와 사망률이 감소하고 있지만 아직까지 국내에서는 연평균 발생률(1999~2002년)이 남자 23.5%, 여자 16.1%로 성별에 관계없이 전체 암에서 발생률이 가장 높은 악성종양이며 폐암 간암과 더불어 암으로 인한 사망의 주요 원인이다.

조기 위암은 림프절 전이 여부에 상관없이 점막층이나 점막하층에 국한된 암이며 5년 생존율은 90% 이상으로 비교적 양호하다.(1,2) 조기 위암은 림프절 전이가 환자 예후에 큰 영향을 미치게 때문에 위 절제술 및 광범위 림프절 절제술이 표준 술식으로 여겨졌다.

그러나, 조기 위암 증례에 대한 많은 수술자료를 축적되면서 Gotoda 등이 림프절 절제와 위 절제를 받은 5,265명의 수술환자 자료를 분석한 연구결과에서 크기에 상관없이 림프관이 없고 림프관과 혈관 침윤이 없는 점막분화암(0/929)이나 3 cm 이하의 림프관 및 혈관 침윤은 없지만 림프관을 동반한 분화된 점막암의 경우(0/1230), 그리고 미분화암의 경우에는 2 cm 이하의 림프관이 없고 림프관 및 혈관 침윤이 없는 암의 경우에 림프절 전이가 없다(0/141)고 보고하였다. 또한 점막하층까지 침범한 경우에는 크기가 3 cm 이하이면서 림프관과 혈관 침범이 없고 점막하층의 침범정도가 500 μ m 이하(SM 1)인 경우에 림프절 전이가 없다(0/145)고 하였다.(3) 저자들의 자료에서는 2003년 1월부터 2006년 12월까지 조기위암으로 외과적수술을 받은 환자에서 림프절 전이는 점막 암 환자 126명 중 2명(1.6%)이, 점막하 암 환자 113명 중 22명(19.4%)이 수술에 의해 확인되었다. 림프절 전이를 동반한 점막암 환자의 조직학적 소견은 미분화선암과 반지고리 세포암이 각각 1예였고 점막하암중 SM1암은 20예 중 2예가 있었으나 림프관으로 내시경 절제가 어려운 예였다. 즉, 점막암과 점막하층암의 5년 생존율이 각각 99, 96%이고(4) EMR (Endoscopic Mucosal Resection)/ESD (Endo-

scopic Submucosal Dissection)로 점막암에서 1% 이하, 점막하층암에서 4% 이하의 전이율을 보이던 외과적 치료와 거의 동등한 성적이라는 가정 하에 내시경 치료가 시작되었으며(5), 현재 내시경 치료는 외과 수술에 비해 덜 침습적이고 환자의 삶의 질 향상이라는 장점을 가지면서 특히, ESD는 내시경 기구의 발전에 힘입어 병변의 크기와 상관없이 일괄절제(en bloc resection)를 가능케 하였고 정확한 조직학적 진단을 할 수 있다는 장점이 있다.(6) 내시경 치료에 대한 자료가 축적되면서 내시경 치료적응의 확장에 대한 연구가 진행되고 있으며 2008년 제80회 일본위암학회 산하 ESD연구회에서도 적응외병변의 치료에 대한 장기예후에 관한 15예가 발표되었으며 내시경의 입장에서 보면 긍정적인 결과들이 다수 있었다. 본 증설에서는 조기위암에 대한 치료적응 확대의 측면에서 논하고자 한다.

본 론

1) ESD의 확대적응에 대해

(1) 내시경 측면: 병기 판정을 위해 심달도 진단에 유용한 내시경초음파(Endoscopic ultrasound, EUS)는 점막암에서는 90% 이상의 진단정확도를 보이나, 점막하암이나 림프관동반암의 경우 진단의 정확도가 80% 정도로 낮아지게 되며 특히 SM1암의 경우 그 깊이가 아주 미미하여 심달도를 내시경이나 EUS로 정확히 진단하기는 힘들다. EUS에서 massive SM암이 의심되지 않으면 ESD를 시행할 때 근층적상부, 즉 SM3층까지 박리하여 수직침윤 양성이 나오지 않게 박리하는 것이 림프관동반암이나 점막하암에서 진단과 치료면에서 도움이 되나 술기면에 어려움이 있기 때문에 유의해야 한다. 치료에 앞서 병변 변연부를 확인하는데 있어서 흔히 사용하는 법이 indigocarmine 살포법이 흔히 사용된다. 본교실은 acetic acid와 indigocarmine 병용법으로 치료 전 병변 변연을 확인하고 있으며 특히 변연부 관찰이 모호한 IIb형 조기 위암에서 유용하다. 하지만 상피하 침윤(subepithelial invasion)을 하는 경우 병변 확인이 힘들며 이 경우 동결조직생검(Frozen biopsy), 협대역내시경(Narrow band imaging) 등을 이용하면 병변의 변연부를 결정하는데 유용하다. ESD의 도입으로 병변의 크기가 절제에 구애받지 않게 되자 분화암과 미분화암의 혼재형암에 대한 취급이 대두되고 있는

책임저자: 조주영, 서울시 용산구 한남동 대사관길22
순천향대학교병원 내과학교실, 140-210
Tel: 02-709-9866, Fax: 02-749-1968
E-mail: cgy6695@dreamwiz.com

접수일: 2008년 3월 8일, 게재승인일: 2008년 3월 13일

데 분화형 우위의 혼재암에서 림프절전이의 보고는 없으며 Gotoda 등이 제시한 권고안은 중분화암까지 분화형에 포함하고 있는 자료이므로 순수 저분화암에 대한 자료가 더 모아지고 ESD 후 환자들의 장기예후에 대한 자료가 더 모아지면 치료기준이 더 명확해지리라 본다. 최근 Takijawa 등(7)에 의하면 미분화형 조기위암 534예의 분석에서 궤양 동반 여부에 상관없이 10 mm 이하인 경우(0/22), 궤양이 없으면서 Ki-67 증식세포가 국소 존재한 경우(0/58), 궤양이 없으면서 조직형이 반지고리세포(signet ring cell)로만 구성된 경우(0/32)에서 림프절 전이가 없었으며 이 경우 내시경 절제의 적응확장이 될 수 있는 경우로 보고하였다. 내시경 절제의 기준은 일단 완전절제가 가능한가 여부이며 근처의 기준은 병리조직검사의 결과와 비교해야 한다는 것을 염두에 두고 ESD 후 병리 조직검사와 면역화학염색법을 시행한 후 필요한 경우 2차적인 수술을 할 수 있는 경우도 있다는 점과 이것이 외과적 치료에 앞서 사전 정보의 제공면에서 의미가 있다는 것에 대해 환자에게 충분한 사전동의(informed consent)를 얻는 것이 중요하다.

ESD의 도입으로 기존의 EMR로 제거하기 힘든 크기와 위치, 궤양병변에서도 일괄절제가 가능해졌지만 이를 위해서는 충분한 경험이 요구된다. 대한소화기내시경학회 산하 ESD연구회는 ESD의 보급을 위해 2006년부터 매년 한일 ESD live를 개최하고 있으며 동물위 모델을 이용한 Hands-on course도 전국순회를 하며 시연하였으며 2007년에는 ESD번역서를 발간하였고(8) 올해에는 자체적으로 교과서를 출간할 예정이다. ESD를 시행하는 병원이 증가하는 추세이며 난이도가 높은 병변은 숙련된 내시경의가 있는 병원으로 전원하는 센터화에 대한 논의가 필요하리라 본다.

(2) 병리 측면: 일본의 대규모 연구자료를 통해 권고하고 있는 ESD의 확대 적응증은 분화형 점막암의 경우 2 cm 이상의 궤양이 없는 병변, 3 cm 미만의 궤양동반병변과 3 cm 이하의 점막하층암(SM1 cancer)을 고려하고 있으며 미분화형암에서는 2 cm 이하인 경우이다. 하지만 이 적응증은 SM1의 기준인 500 μm가 수술 조직을 기준으로 정했으며 또한, 당시 데이터가 현재 ESD 병리조직검사에서 사용하는 2 mm 간격으로 절제확인을 하지 않은 것이라 현재의 기준으로 보았을 때 자료해석의 질이 낮을 가능성이 있다. 특히 본교실에서는 암세포가 침윤된 점막하층이 결합조직증식증(desmoplasia) 정도에 따라 조직 신전의 변형으로 ESD 조직의 수직침윤의 깊이가 바뀔 수 있다는 가능성을 보고한 바 있어(9,10) 앞으로 자료가 더 축적되어 ESD 병리 조직판리에 대한 통일된 기준이 요구된다 하겠다. 그리고 궤양병변의 유무를 판정함에 있어서 내시경의간의 기준차가 있을 수 있을 수 있는데 점막하층에 섬유화가 있어 점막근관이 손상된 것을 정의하며 미란성 병변과의 감별이 중요하다 하겠다. 본교실에서는 위 적응증과는 별도로 자체적으로 2003년부터 2007년 3월까지 본원에서 ESD를 시행한 576예의 조

기위암을 대상으로 점막암과 점막하암의 특징을 분석하고, 조기 위암으로 수술한 239예의 임상양상, 영상학, 내시경 및 병리 소견을 분석하여 CREP 적응증을 이용하여 조기위암에 대해 내시경 치료기준의 지침을 삼고 있다(Table 1).

무엇보다 조기 위암의 치료에서 외과적 수술과 내시경 치료를 선택하는 요소는 림프절 전이 여부에 대한 예측이 가장 중요한데 이와 관련된 것은 병변의 크기, 분화도, 침달도, 혈관 및 림프관 침범 여부 등이 있으나 이에 대한 통일된 기준이 확립되어 있지 않은 실정이다. 전체 조기위암에서 림프절 전이는 약 10~15%이며 이에 대한 예측인자로 종양 크기, 점막하층의 침범 여부, 조직학적 형태(광범위형, 장형, 혼합형), 림프관 및 혈관 전이가 있다.(11)

현재까지 조기위암의 경우 림프혈관 침윤율의 보고는 잘 알려져 있지 않지만 10% 내외로 추정하고 있으며(12-14) 미분화 조기위암에서는 림프절 전이의 유일한 예측인자는 림프혈관 침윤이다.(15) 림프혈관 침윤은 내강을 가진 관 구조 내에 주변 암종과 동일한 비정형을 갖는 세포 군집이 있을 때 의심할 수 있고, 림프관 및 혈관 전이의 진단 방법에서 주로 HE 염색이 이용되는 데 이에 대한 문제점으로 다음과 같다. 첫째 림프혈관 침윤의 진단이 주관적이어서 낮은 민감도를 보인다. 둘째 림프관 및 혈관을 정확히 분별할 수 없다. 셋째 인공산물에 의한 변화로 암종 세포의 군집과 주변 버팀질 사이에 공간이 생겨 마치 관 구조를 연상시킬 수 있는데 이런 경우 관 구조 내에 납작하게 눌린 내피 세포를 확인하여 림프 혈관 침범여부를 배제해야 하는데 HE 염색만으로는 이를 감별하는 것이 쉽지 않다. 최근 림프관 내피 세포 등에 특이적인 표지자인 D2-40, LYVE-1, podoplanin, prox-1, desmoplakin, vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) 등으로 림프관 침범을 진단하는데 이용하며 혈관 침범에는 von Willebrand factor (VWF) 항체를 사용한 면역조직화학염색법(Immunohistochemical staining)으로 림프관 및 혈관을 감별 진단할 수 있다. 본 교실의 경우 2003년 10월에서 2007년 11월까지 조기위암으로 내시경 점막하 박리술을 받은 총 426명의 환자 중 23명(약

Table 1. CREP indication from Cho JY et al

	Absolute indication	Expanded indication
Clinical	No symptom and sign	G-I symptom (±)
Radiologic	LN metastasis (-)	Reactive LN (+)
	Distant metastasis (-)	Distant metastasis (-)
Endoscopic	Superficial elevated lesion or elevated shallow erosion	Elevated mass with ulcer or dirty mucosal lesion
Pathologic	Well to moderately differentiated adenocarcinoma	Well to partial poorly differentiated (or mixed with signet ring cell)

5%)에서 림프혈관 침윤 양성을 보였으며 이중 림프혈관 침윤 양성 환자 9명이 추가 수술을 받았으며 림프절 전이는 1명(11%)에서 발견되었다. 림프혈관 침윤 양성 환자들 중 일부에서만 얻은 결과라는 점과 추가 수술을 받은 환자들 중 2명(22%)에서만 미분화 선암이었으며 림프절의 미세전이(micrometastasis) 평가 결과가 없어 림프혈관 침윤 양성 환자에서 림프절의 전이는 저평가되었을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 이는 아마도 림프절의 병리 조직 검사법이 한 면만 절제 후 염색하여 관찰하였기 때문이라 생각되며 cytokeratin 염색법이나 영상학적 검사에서 USPIO (Ultra-small Superparamagnetic Iron Oxide) (16)을 이용한 림프절의 전이여부를 확인하게 되면 진단 및 치료의 정확성을 높이는 데 도움이 될 것이다.

(3) **외과의와의 협력:** 조기위암의 내시경절제의 절대 적응인 2 cm 이하의 점막분화암을 제외하고는 약 8.8%의 림프절 전이의 위험성이 있으나 실제 외과수술을 한 91%에서 림프절 전이는 관찰되지 않았다.(3) 이런 점에서 확대 적응증에 해당하는 환자를 전부 위 절제술과 림프절 절제술을 시행하는 것은 무리가 있다 보며 ESD 후 병리 조직과 면역화학염색에서 림프절 전이가 강력히 의심되는 경우에 Indocyaninegreen (ICG)과 방사동위원소를 이용한 복강경하 감시림프절 절제(laparoscopic lymph node dissection, LLND)를 하는 최소침습적 치료가 환자의 삶의 질과 치료의 향상을 도모할 수 있는 방법이 될 수 있다.(17)

결 론

조기 위암의 진단율이 높아지면서 조기 위암의 치료로써 내시경 치료의 역할이 증대되고 있고 특히 ESD로써 기존의 EMR로는 시행하지 못하였던 큰 병변과 궤양동반병변, 어려운 위치의 병변도 일괄절제가 가능하게 되었고 축적된 대규모 연구결과 등을 바탕으로 내시경 치료의 적응증이 확대되고 있는 것이 사실이다. 하지만 높은 진단능력과 치료기술, 철저한 병리조직의 판독이 요구되며 이를 위해 충분한 교육, 정보공유, 지속적인 수기 및 부속기구 개발이 필요하고 지속적인 발전과 함께 위에서 언급한 바와 같이 근치 혹은 진단 목적으로도 ESD의 영역은 확장되리라 본다. 하지만 여러 치료 전략을 세우는 과정에서 외과와 내과, 병리과 간의 공통된 기준을 만드는 것이 무엇보다 중요하리라 생각되며, 연령에 따른 치료 방법선택, ESD 후 복강경 림프절절제술 등의 내시경과 복강경의 복합 치료 등에 대해서도 외과의와 내시경의 간에 교류도 활발해져야 한다고 본다.

REFERENCES

1. Eckardt VF, Giessler W, Kanzler G, Remmele W, Bernhard

G. Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. A case-control study. *Gastroenterology* 1990;98:708-714.

2. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997;41:142-150.

3. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-225.

4. Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Prognosis of early gastric cancer (In Japanese with English abstract). *Stomach Intest and Intestine* 1993;28:139-146.

5. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498.

6. Cho JY, Shim CS, Jin SY. ESD-the novel endoscopic treatment of early gastric cancer. Jin ad & printing co. 2006.

7. Takijawa K, Shimoda T, Nakanishi H, Taniguchi H, Oda I, Gotoda T. Expanded indication for endoscopic resection from the pathological viewpoint-the possibility of sm invasion by undifferentiated-type early gastric cancer (In Japanese with English abstract). *Stomach and Intestine* 2006;41:9-17.

8. Cho JY, Chun HJ, Kim JJ et al. ESD atlas(translation) HKM book. 2007.

9. Cho JY, Kim YS, Jung IS, Ryu CB, Lee MS, Shim CS, Jin SY. Controversy Concerning the Cutoff Value for Depth of Submucosal Invasion after Endoscopic Mucosal Resection of Early Gastric Cancer. *Endoscopy* 2006;38:429-430.

10. Kim SH, Cho JY, Kim HG, Eun SH, Ko BM, Hong SJ, Kim JO, Lee JS, Jin SY, Shim CS, et al. The value of Half-Stretching Method of ESD specimen as interpretation of depth of tumor invasion: interim report. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;35(suppl 2):117.

11. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, et al. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol* 2006;94:275-280, discussion 274.

12. Xu YY, Huang BJ, Sun Z, Lu C, Liu YP. Risk factors for lymph node metastasis and evaluation of reasonable surgery for early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13: 5133-5138.

13. Sako A, Kitayama J, Ishikawa M, Yamashita H, Nagawa H. Impact of immunohistochemically identified lymphatic invasion on nodal metastasis in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:295-302.

14. Borie F, Millat B, Fingerhut A, Hay JM, Fagniez PL, De Saxce B. Lymphatic involvement in early gastric cancer: prevalence and prognosis in France. *Arch Surg* 2000;135: 1218-1223.

15. Nasu J, Nishina T, Hirasaki S, Moriwaki T, Hyodo I, Kurita A, Nishimura R. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with undifferentiated early gastric cancers. *J Clin*

Gastroenterol 2006;40:412-415.

16. Tatsumi Y, Tanigawa N, Nishimura H, Nomura E, Mabuchi H, Matsuki M, Narabayashi I. Preoperative diagnosis of lymph node metastases in gastric cancer by magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10, Gastric Cancer 2006;9:120-128.
17. Abe N, Mori T, Takeuchi H, Yoshida T, Ohki A, Ueki H, Yanagida O, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y. How I do it. Laparoscopic lymph node dissection after endoscopic submucosal dissection: a novel and minimally invasive approach to treating early-stage gastric cancer. Am J Surg 2005;190:496-503.