

미분화 조기위암의 내시경 절제술

연세대학교 의과대학 내과학교실

김 지 현 · 이 용 찬

내시경 절제술은 림프절 전이의 위험도가 낮은 조기위암에 대한 근치적 국소 치료로 받아들여지고 있다. 최근 조기위암의 림프절 전이에 대한 연구결과들과 내시경 수기 및 부속기구의 발전에 기초하여 내시경 절제의 적용 범위는 확대되는 추세이다. 현재 조기위암의 내시경 절제의 확대 적응증으로는 궤양이 동반되지 않는 경우의 점막암이나, 궤양이 동반된 3 cm 이하의 점막암, 궤양이 없는 3 cm 이하의 미분화 점막암, 3 cm 이하의 궤양을 동반하지 않은 분화가 좋은 미세점막하암으로 림프혈관 침범이 없는 경우이다. 이 중 미분화암은 분화가 좋은 암과 비교하여 다른 생물학적 행태를 가진다는 관점에서 내시경 절제의 확대 적응증으로 포함하는 것에 있어 논란이 있는 상태이다. 따라서, 본 종설에서는 미분화 조기위암의 생물학적 행태와 내시경 절제술 결과에 기초하여 미분화 조기위암에서의 내시경 절제술 적용에 관하여 논해보고자 한다.

중심 단어: 조기위암, 미분화, 내시경 절제

서 론

내시경 절제술(endoscopic resection, ER)은 림프절 전이의 위험도가 낮은 조기위암에 대한 근치 치료로 받아들여지고 있다. ER의 일반적인 적응증은 조직의 분화도가 좋고 점막층에 국한된 장경 2 cm 미만의 I형 및 IIa형의 용기형 병변과 장경 1 cm 미만인 궤양을 동반하지 않은 IIc형 병변이다. (1) 이와 같은 적응증 제한을 둔 이유는 림프절 전이의 위험도에 대한 고려와 함께 ER 때 크기가 커질수록 일괄 절제율이 낮아지며, 불완전 치료의 위험성이 높기 때문이다. (2) 그러나, ER 수기 및 부속기구의 발전에 의해 최근 많이 시행되고 있는 내시경점막하박리법(endoscopic submucosal dissection, ESD)은 크기 제한없이 병변의 완전 절제가 가능하며, 1,500 μm까지의 점막하층을 박리할 수 있어 ER의 확대적응을 가능하게 하였다. 한편, 일본의 Gotoda 등(3)이 위절제술을 시행받은 5,265명의 조기위암 수술 조직소견을 분석하여 림프절 전이의 위험도를 고려한 ER의 확대

적응증을 제시하였다. 확대 적응증에 의하면 궤양이 동반되지 않는 경우의 점막암이나, 궤양이 동반된 3 cm 이하의 점막암, 궤양이 없는 3 cm 이하의 미분화 점막암, 3 cm 이하의 궤양을 동반하지 않은 분화가 좋은 미세점막하암(SM1)의 경우 림프혈관 침범이 동반되지 않으면 림프절 전이의 가능성이 매우 적으므로 내시경 치료가 가능하다.

그러나, ER의 확대 적응증을 적용하는 것에 있어 중요한 인자 중 하나가 림프혈관 침범이 동반되지 않아야 한다는 것인데, 이 소견은 내시경이나 수술에 의한 병변의 절제로 진단될 수 있는 것이다. 따라서, Gotoda 등(3)도 조기위암의 국소치료에 의하여 얻어진 병변의 조직학적인 분석을 통하여 추가적인 수술이 필요한지를 결정하는 것이 중요함을 주장하였다. 내시경 절제를 포함한 조기위암의 국소 치료 이후 얻어진 병변의 조직에 대하여 정확한 병리조직학적인 분석이 필수적이다. 내시경 절제술의 적응증의 확대는 치료의 의미뿐 아니라, 정확한 진단을 위한 수단 의미까지 내포하고 있다.

하지만, 조기위암의 국소치료로서 내시경 절제를 적용하는 데에는 치료의 근치(curability)에 초점을 맞추어야 한다. 조기위암의 근치에 영향을 주는 인자들로서는 무엇보다도 림프 전이가 중요하며, 치료 전 임상 위험 인자의 분석과 진단이 중요하다. 임상 위험 인자로는 병변의 크기와 깊이 등은 치료 전 진단 방법으로 판정할 수 있으나 병변의 분화도가 좋지 않은 조기위암의 경우 분화가 좋은 암과 다른 생물학적 행태(biological behavior)를 가진다는 관점에서 신중히 취급해야 한다.

본 론

1) 미분화 조기위암의 생물학적인 행태(biological behavior of undifferentiated EGC)

분화도가 좋지 않을수록 조기위암의 림프절 전이 정도가 높다는 연구들에서도 알 수 있듯이 위암의 분화도에 따라 생물학적 행태가 다르다. (4) 일반적으로 분화도가 좋을수록 암이 더 공격적(aggressive)이며 이런 이유로 분화가 좋지 않은 조기위암은 분화가 좋은 암과 다르게 취급되어야 하며 이런 이유로 내시경 절제를 포함한 국소 치료의 일반적인 대상이 되지 못하였다. Mita와 Shimoda(5)는 조직

책임저자: 이용찬, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 내과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-1960, Fax: 02-393-6884
E-mail: leeyc@yuhs.ac

투고일(2009년 7월 10일), 게재확정일(2009년 8월 14일)

학적으로 분화가 좋은 위암이라고 진단된 경우라도, 진정한 의미의 분화형 위암과 분화도가 좋지 않은 세포가 포함된 조직학적 이질성이 동반된 분화형 위암이 있으며, 이들 간에는 위형 또는 장형의 표현형 차이를 보이는 경향이 있고, 임상적으로도 조직학적인 이질성을 보이는 분화형 위암에서 림프절 전이가 많은 것을 확인하면서 분화도에 따른 생물학적 행태 차이의 중요성과 이에 따른 치료의 변화를 주장하기도 하였다.

즉, 생물학적 행태차이의 관점에서 암의 표현형(phenotype)이 암의 공격성이나 생물학적 행태를 예측할 수 있는지에 대한 관심이 대두되었으며, Nakamura 등(6)은 조기위암에서 암이 진행하면서 분화도가 역분화(dedifferentiation)되는 형태학적인 변화가 나타나기 이전에 표현형(phenotype)의 변화가 먼저 선행된다고 하였다. 그러나 아직까지 위형 또는 장형에 따른 암의 표현형과 생물학적 행태의 차이를 명확하게 보여준 연구들은 많지 않다. 최근의 한 연구는 분화도가 좋은 조기위암과 위선종에서 HGM (human gastric mucin), MUC6, MUC2, CD10으로 암의 표현형을 분류하여 임상병리와 분자생물학적인 소견을 분석하여 보았을 때 HGM, 즉 위형의 표현형인 경우에 미분화형의 세포가 동반된 분화 조기위암이 많았고 림프절 전이 소견이 많았으며 MUC2, 즉 장형의 표현형인 경우에 점막하 침윤이 적음을 확인하였다. 이와 같은 소견들은 *p53*, *APC*, *K-ras*, microsatellite instability (MSI) 등과 연관성이 있으며, 따라서 표현형의 차이는 암의 공격성과 연관성이 있고, 생물학적 행태의 차이는 암화과정에서 분자생물학적인 변화에 기인한다.(7) 또한, 분화도가 좋지 않은 위점막암에 대하여 HGM, SIMA (small-intestinal mucinous antigen), MUC2, CD10, ConA (concanavalin A)로 표현형을 분류하여 분석하여 보았을 때, 미분화 조기위암에서 장형 67%로 위형(33%)보다 더 많았으며 표현형에 따라 육안 형태와 암의 전파패턴의 차이를 보였다. 위형의 경우 선구조(glandular structure)가 장형에 비하여 덜 나타났으며, 전과 양상도 middle-layer 패턴의 경우가 많아 병변 경계 점막에 암세포가 존재하지 않기 때문에 경계가 불명확하였다.(8) 이상의 연구 결과들이 아직 명확한 임상 차이를 보여주지는 못하였지만, 분화도에 따른 생물학적 행태의 차이, 또는 같은 분화도 내에서도 좀 더 공격적인 행태를 보이는 병변을 표현형으로 예측할 수 있을 가능성을 시사한다.

일본 분류에서는 위암의 분화도에 따라 분화(differentiated) 위암과 미분화(undifferentiated) 위암으로 나누었으며, 일반적으로 미분화형 위암은 World Health Organization (WHO) 분류에 의하면 저분화형 선암(poorly differentiated adenocarcinoma, PD), 반지세포암종(signet ring cell carcinoma, SRC), 점액성 위암(mucinous gastric cancer, MGC)을 포함한다.(9) 현재 내시경 절제의 절대 적응증에는 분화 위암만이 포함되어 있고, 미분화 위암은 포함되어 있지 않으며,

적응증의 확대기준에 있어서도 미분화 위암을 하나로 취급하여 기준을 제한하고 있다. 하지만, 미분화형에 속하는 PD, SRC, MGC가 모두 같은 생물학적인 행태를 가지고 있는지는 아직 논란의 여지가 있다.

SRC의 경우 약간의 차이는 있으나 대부분의 연구결과들은 조기와 진행 위암에서의 생물학적인 행태가 다르게 나타난다. 조기 SRC 위암의 경우 림프절 전이는 비 SRC 위암에 비해 적고, 예후도 좋다.(10-12) 그러나, 진행 SRC 위암으로 갈수록 경화성(scirrhous type), 복막전이의 행태를 가지게 되면서 비 SRC (non SRC)와 예후에 있어 차이가 없게 된다.(10-12) 진행 위암에서는 SRC가 비 SRC와 비교하여 발병률이 낮으나, 조기위암에서는 SRC가 비 SRC에 비하여 약 2배의 발병률(47.3% vs. 26.3%; 46.1% vs. 21.7%)을 보고하고 있다.(10-12) 조기 SRC 위암을 미분화형 조기위암에 포함시켜 같이 취급하는 것보다 하나의 독립된 조직학적인 진단으로 간주하여 생물학적인 행태에 준한 치료 알고리즘이 필요하다고 본다. MGC의 경우는 발병률이 그리 높지 않으며, MGC만을 연구한 보고도 많지 않으나 기존의 연구에 따르면, MGC는 비 MGC에 비하여 경계가 잘 지워지지 않고, 침윤이 깊고 림프절 침범이 많은 것으로 보고하고 있으며 이와 같은 특징은 조기위암에서 두드러졌다.

분화도에 따른 생물학적인 행태의 차이는 조기위암에서 두드러지며 암이 진행할수록 분화도에 따른 차이가 감소한다. 또한 이와 같은 생물학적인 행태가 병변이 근치적 치료를 받았을 경우에 예후에 미치는 영향은 적다.(10-12) 분화도에 따른 생물학적인 행태는 병변의 근치적 치료를 위한 치료방침 설정에서 중요하게 고려되어야 한다.

2) 미분화 조기위암의 내시경 절제 성적

미분화 조기위암은 내시경 절제의 절대 적응증이 되지 않으며, 미분화 조기위암에 대한 내시경 절제의 확대적응에 대한 논의가 이루어지고 있으나, 아직 이에 대한 연구는 많지 않다. Gotoda 등의 보고 이후 미분화 조기위암에서 내시경 절제가 근치적 치료가 될 수 있는 적응증 분석을 위해 수술적 결과를 기초로 한 연구들이 보고되고 있다. 한 연구에서는 미분화 조기위암에서 10 mm보다 크기가 작거나 림프혈관 침범이 없는 경우 내시경 절제술이 충분한 치료가 될 수 있다고 하였으며,(13) 또 다른 연구에서는 미분화 조기위암에서 림프절 전이를 의심할만한 임상 인자는 없고 림프혈관 침범만이 유일한 위험인자라고 분석하였다.(14) 각 연구마다 보고되는 인자에는 약간의 차이는 있으나,(13,15-18) 이와 같은 여러 분석결과들은 미분화형 조기위암에서 내시경 절제술과 같은 국소치료를 선택함에 있어 중요한 전제조건이 될 수 있겠다.

현재 미분화 조기위암에서의 내시경 절제는 논란이 있음에도 불구하고 이와 같은 몇몇 연구들을 기반으로 산발적으로 시행되고 있는 실정이다. 따라서, 저자 등은 단일기관

에서 미분화형 조기위암에 대해 내시경 절제를 시행한 결과를 분석하여 보았으며, 이를 미분화 조기위암에서의 내시경치료술의 결과로는 최초로 문헌보고 하였다.(19)

내시경 절제술의 확대적응증에 의거하여, 2001년부터 2007년까지 내시경 절제술이 시행된 미분화 조기위암환자 58명의 58병변에 대하여 분석하였다. 58병변 중 17병변은 저분화형 선암(poorly differentiated adenocarcinoma, PD)이었고, 41병변은 반지세포암종(signet ring cell carcinoma, SRC)였으며, 내시경적 일괄 절제율은 84.5%, 병리조직학적 완전 절제율은 67.2%였다. 미분화형을 조직학적 아형으로 구분하여 분석하였을 때 PD의 경우 병리조직학적인 완전 절제율은 58.8%, SRC의 경우에는 70.7%로 기존의 분화형 조기위암보다 비교적 낮은 완전 절제율을 보여주었다. 하지만 조직학적으로 완전 절제된 경우와 불완전 절제된 경우를 분석하여 보았을 때, 조직학적으로 완전 절제된 경우 추적 관찰기간 동안(3~65개월, 중앙값 16개월) 약 5.1%의 재발률을 보여주어, 분화형 조기위암의 내시경 절제술 후 재발률과 비교할만한 결과를 보여주었다.(20,21) 또한, 불완전 절제된 경우에 있어서 PD는 100%에서 기저면 양성(vertical cut end-positive)이었으나, SRC는 83.3%에서 외측면 양성(lateral cut end-positive) 소견을 나타내어, 조직학적 완전 절제를 위해 고려하여야 할 사항이 각 조직학적 아형마다 다를 수 시사하였다. 이번 연구에서 시행된 내시경 절제 방법은 전통적인 내시경점막절제술(conventional endoscopic mucosal resection, EMR)과 올라미 구획법을 병용한 방법(EMR-P), ESD를 모두 포함하였으며, 내시경 절제 방법이 일괄 절제술이나 완전 절제술에 영향을 미치지 못하는 못하였다. 시술의 동일성을 감안하여 ESD를 시행한 환자들과 같은 기간에 본원에서 수술을 시행받은 나이, 성별, 조직학적 아형을 짝지은 수술군과 비교하여 보았을 때 약 17.0개월의 중앙 추적관찰기간동안 재발률에 있어 ESD군과 수술군의 차이를 보이지 않았다(ESD군, 3.1% (1/32) vs. 수술군, 0.0%, P=1.000).(19)

좀 더 많은 수의 환자수와 장기간의 추적관찰에 따른 결과가 필요하겠지만, 이와 같은 결과를 통하여 미분화 조기위암에서의 내시경 절제술은 조직학적 완전 절제가 이루어진다면 근치적 목적의 국소치료로서 고려해 볼 수 있음을 알 수 있다. 또한, PD와 SRC는 같은 미분화 조기위암으로 취급되어왔으나, 조직학적 불완전 절제에 있어 서로 상반되는 결과를 보여준다는 점에서 두 조직학적 아형은 서로 다른 생물학적 행태를 가지고 있을 것이며, 따라서 내시경 절제시 조직학적 완전 절제를 위해 PD와 SRC는 다르게 취급되어야 함을 시사한다.

3) 미분화 조기위암의 내시경 완전 절제를 위한 조건

조기위암에 대한 내시경 절제치료가 근치 치료가 되기 위해서는 내시경 절제치료가 국소치료라는 점을 감안할 때

주변의 림프절 전이가 없는 것이 가장 중요한 전제조건일 것이다. 림프절 전이의 가능성이 적은 병변을 선택하는 것이 중요하고 적응증에 적합한 병변에서는 병변의 경계를 잘 정하여 되도록 일괄 절제하는 기술적인 측면이 뒷받침되어야 한다. 일괄 절제를 하는 기술적인 측면은 최근 ESD에 의하여 크기 제한 없이 이루어질 수 있게 되어 극복할 수 있게 되었고, 따라서 중요한 것은 병변의 선택이다.

조기위암의 수술조직을 바탕으로 림프절 전이 위험도를 분석한 연구들을 바탕으로 할 때, 시술 전 병변을 선택하는데 있어 분화도, 병변의 크기, 깊이 등이 중요함은 잘 알려져 있다.(13,15-18) 따라서, 미분화형 조기위암에서도 위에서 언급한 것과 같은 여러 연구들을 통하여 림프절 전이가 없었던 조건들이 제시되고 있다. 이와 같은 조건들에 준하여 국소치료인 내시경 절제가 시행되어야 하겠지만, 중요한 것은 일본에서는 Gotoda 결과가 제시되듯이, 우리나라에서도 현재 산발적으로 보고되는 각 기관마다의 결과들이 아닌 우리나라의 내시경 절제의 적응증으로 제시할 수 있는 다기관 결과가 필요할 것이다. 이 때에 미분화형 조기위암에 있어서는 PD와 SRC를 구별하여 분석함으로써 림프절 전이에 입각한 미분화 조기위암에서의 PD와 SRC 각각에서의 내시경 절제 고려 조건이 제시될 수 있을 것이다.

하지만, PD와 SRC 조기위암에 대해 내시경 절제를 적용함에 있어 이와 같은 수술결과를 통한 림프절 전이 위험도만을 고려할 수는 없다. 박 등(15)은 점막과 미세점막하 침범이 있는 PD 조기위암에 있어 림프절 전이의 위험도가 거의 없기 때문에 내시경 절제가 근치적 목적으로 적용될 수 있음을 제시하였다. 하지만, 기존의 연구와 본원에서 연구한 결과들을 바탕으로 할 때 PD의 경우 내시경초음파로 치료 전 깊이를 예측함에 있어 저평가될 가능성이 있다. 따라서, 시술 전 미세점막하 침범으로 예측되어도 실제 깊은 점막하층까지 암세포가 침범하였을 가능성이 있다. 따라서, PD와 SRC 조기위암에서 내시경 절제를 적용함에 있어 림프절 전이에 대한 수술결과를 기반으로 한 조건 이외의 다른 고려사항이 필요할 것이다. 이는 실제 내시경 절제를 시행한 결과를 바탕으로 분석 가능할 것이다. 본원의 미분화 조기위암에서 내시경 절제 결과를 보면, 불완전 절제에 있어 PD와 SRC가 상이한 결과를 보여주었다. PD의 경우 모든 불완전 절제 병변이 기저면 양성이었으며, SRC의 경우 대부분의 불완전 절제 병변이 외측면 양성이었다. 이는 PD와 SRC 각각에 있어 내시경 완전 절제를 위해 시술 전 고려하여야 할 사항이 다르다는 것을 시사한다.

현재까지 시술 전 병변 깊이(T stage)와 주변의 림프절(N stage)을 예측할 수 있는 진단술기 중 내시경 초음파의 정확도가 가장 우수하다. 그러나, 시술 전 진단술기로서의 내시경 초음파의 정확도에 영향을 미치는 인자들로서 병변의 분화도가 영향을 미칠 수 있다는 보고들이 있다. Hamada 등(22)은 미분화형 위암이 분화형 위암에 비하여 내시경 초

음파에 의한 N stage 예측에 대한 정확도가 감소함을 보고 하였으며, Akahoshi 등(23)도 15 MHz의 내시경 주파수에 제한을 두기는 하였으나 미분화형 병변에서 T stage 예측 정확도가 의미있게 감소한다고 하였다.

본원에서 분석한 결과에서도 분화형이 T stage 예측에 있어 더 정확하였으며, PD에서 T stage 예측의 정확도가 감소함이 다변량 분석을 통하여 확인되었다.(24) 이와 같은 결과는 PD의 불완전 절제 병변 결과와 완전히 일치하는 결과로서, 내시경 절제 전 내시경초음파를 통하여 진단된 점막 병변이 실제 깊이보다 저평가되었고 이에 의해 내시경 절제 후 기저면 양성의 불완전 절제가 되었음을 알 수 있다. 따라서, 내시경초음파로 T stage를 예측함에 있어 병변의 분화도가 고려되어야 하며, PD 병변에 있어서는 내시경초음파적 점막하 침범에 대한 좀 더 엄격한 기준이 내시경 완전 절제를 위해 중요하다고 하겠다. 또한 N staging에 대한 보안으로서, 내시경 절제와 sentinel node 개념을 바탕으로 한 복강경 보조 림프절 광청술을 같이 시행하는 방법을 시행할 수 있겠으며, 실제 임상에 적용하는 시도가 있다.(25)

병변의 크기에 있어서, 수술 후 병변 8 cm를 기준으로 하여 양 군으로 나눈 후 임상양상을 비교하였을 때, 병변의 크기가 큰 군에서 미분화 위암이 분화형보다 많았다는 보고가 있다.(26) 이런 경우 전과 양상에 따라서 병변경계부위 점막에 암세포가 존재하지 않을 경우 수술 전 병변의 크기가 과소평가 될 가능성이 있다. SRC의 경우 암의 기원이 tubule neck dysplasia (TND)로서, 전과 양상이 foveolar surface 또는 gastric glands의 위, 아래 양 방향이 가능하다는 보고가 있다.(27) 이는 SRC의 경우 위점막 상피의 변화가 없는 상태에서 암세포가 lamina propria에 존재할 수 있음을 나타내며, 이는 내시경 절제에 있어 내시경 경계와 조직학적 경계가 일치하지 않을 가능성을 시사한다고 하겠다. 이와 같은 결과들은 본원의 SRC 병변의 불완전 절제 결과와 일치한다고 할 수 있는데, 대부분이 외측면 양성이었다는 점은 수술 시 내시경 경계와 실제 조직학적 경계가 일치하지 않았음을 나타낸다. 따라서, SRC의 경우 실제 조직학적 경계를 명확히 하는 것이 중요할 것이다. 일반적으로 내시경 절제 시 적용되는 병변과의 절제 경계인 5~10 mm가 SRC에서는 짧을 수 있다는 것이다. 따라서, 이의 보안을 위하여 SRC 병변의 정확한 경계측정에 있어서 NBI (narrow band imaging), AFI (autofluorescence imaging) 등 내시경 기기의 효용성이나, Bhunchet와 Shibata(28)가 제시한 fluorescein electronic endoscopy, rapid stump diagnosis 등에 대한 연구가 필요할 것이며, 이를 통한 수술 당시 정확한 병변 범주에 대한 새로운 정의는 SRC의 내시경 절제의 완전 절제를 위해 중요하다.

근치 목적으로 내시경 절제를 조기위암에 적용한다고 하더라도, 내시경 절제 이후 추적관찰에 대한 전략은 분화형

이나 미분화형 조기위암 모두에서 중요할 것이다. 이는 어느 진단방법도 림프절 전이 등을 완벽하게 예측할 수 없기 때문이다.

미분화형 조기위암은 분화형 조기위암에 비교하여 일반적으로 림프절 전이가 높다고 알려져 있기 때문에, 수술 후 추적관찰에 대한 전략이 좀 더 적극적으로 이루어져야 할 수 있다. 하지만, 이와 같은 막연한 예측이 아닌, 실제 내시경 절제술 결과를 바탕으로 각 조직학적 아형에 따른 전략을 생각해볼 수 있다. 본원의 결과에서 미분화 조기위암의 내시경 절제 이후 재발하였던 4명의 환자들 모두 SRC 병변이었다. 2명의 환자는 이전 내시경 절제술을 시행받은 병변에서 재발하였으며, 2명의 환자는 다른 위치에서 재발하였다. 이와 같은 결과는 SRC의 경우 기존의 보고와 마찬가지로 림프절 전이의 위험도가 적음을 간접적으로 시사한다고 하겠으며, 추적관찰의 경우 잔위에 대한 세밀한 전략이 필요하다고 할 것이다. PD의 경우에는 일반적으로 간주되는 미분화형 조기위암에서 분화형 조기위암에 비교하여 림프절 전이가 높은 가능성을 고려하여 정기적 내시경초음파 관찰 등의 림프절 전이에 대한 추적 전략을 고려해 볼 수 있을 것이다.

결론

내시경 절제는 위(stomach)를 보존할 수 있으며, 전신마취 등의 수술에 따른 위험도가 없다는 점에서 많은 장점이 있는 치료임에는 분명하다. 내시경 술기 개발과 발전을 기반으로 하여, 불필요한 수술을 시행받을 수 있는 환자들이나 수술의 위험도가 큰 환자들에게 많은 도움이 되었으며, 이런 점에서 내시경 절제의 확대적용은 의미가 있을 것이다. 하지만, 내시경 절제의 적용에서 가장 중요한 것은 환자에게 이 치료가 근치적 치료(curability)가 될 수 있어야 한다는 것이다. 미분화형 조기위암의 내시경 절제치료 적응증으로의 포함 여부는 아직 결정 내리기에는 이르겠지만, 내시경 절제술의 확대적용이 현 추세이므로 무조건 따르는 것이나, 미분화형이므로 무조건 배제하는 식의 태도는 지양되어야 할 것이다.

중요한 것은 미분화형 조기위암의 생물학적인 행태가 분화형과는 다르다는 것을 이해하는 것이며, 미분화형 조기위암에서도 저분화형 선암과 반지세포암종은 서로 다른 생물학적 행태가 존재함을 고려하여 이에 따른 차별적인 접근방법이 필요할 것이며, 이를 보완할 수 있는 진단술기의 개발이나, 표현형, 분자생물학적인 연구의 발전이 필요하다는 점이다. 현재는 일본의 연구결과를 바탕으로 조기위암에 대한 내시경 절제를 확대 적용하고 있으나, 우리나라의 연구결과가 필요하며, 장기간의 치료 추적 결과에 기초한 미분화 조기위암에 대한 치료 알고리즘이 정립되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1993; 25:445-450.
2. Takekoshi T, Baba Y, Ota H, Kato Y, Yanagisawa A, Takagi K, Noguchi Y. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994;26:352-358.
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. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK. Factors related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:737-740.
5. Mita T, Shimoda T. Risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. *J Gastroenterol* 2001;36:661-668.
6. Nakamura T, Yao T, Kabashima A, Nishiyama K, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Loss of phenotypic expression is related to tumour progression in early gastric differentiated adenocarcinoma. *Histopathology* 2005;47:357-367.
7. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, Nishino N, Aoki S, Kato M, Morohara K, Kaetsu T, Kusano M. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in early differentiated-type tumors of the stomach: clinicopathologic significance and genetic background. *Clin Cancer Res* 2006;12:6469-6479.
8. Kabashima A, Yao T, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Relationship between biological behavior and phenotypic expression in undifferentiated-type gastric carcinomas. *Gastric Cancer* 2005; 8:220-227.
9. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gann* 1968;59:251-258.
10. Hyung WJ, Noh SH, Lee JH, Huh JJ, Lah KH, Choi SH, Min JS. Early gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Cancer* 2002;94:78-83.
11. Kim DY, Park YK, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK, Lee JH. Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach. *ANZ J Surg* 2004;74:1060-1064.
12. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 2004;91:1319-1324.
13. Abe N, Watanabe T, Sugiyama M, Yanagida O, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Endoscopic treatment or surgery for undifferentiated early gastric cancer? *Am J Surg* 2004;188: 181-184.
14. 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.
15. Park YD, Chung YJ, Chung HY, Yu W, Bae HI, Jeon SW, Cho CM, Tak WY, Kweon YO. Factors related to lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic mucosal resection for treating poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. *Endoscopy* 2008;40:7-10.
16. Ye BD, Kim SG, Lee JY, Kim JS, Yang HK, Kim WH, Jung HC, Lee KU, Song IS. Predictive factors for lymph node metastasis and endoscopic treatment strategies for undifferentiated early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:46-50.
17. Li C, Kim S, Lai JF, Oh SJ, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, Zhu ZG, Noh SH. Risk factors for lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:764-769.
18. Ha TK, An JY, Youn HK, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:508-513.
19. Vajeeston P, Ravindran P, Fjellvåg H. Structural phase stability studies on MBeH3 (M=Li, Na, K, Rb, Cs) from density functional calculations. *Inorg Chem* 2008;47:508-514.
20. Kim JJ, Lee JH, Jung HY, Lee GH, Cho JY, Ryu CB, Chun HJ, Park JJ, Lee WS, Kim HS, et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:693-700.
21. Wang YP, Bennett C, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004276.
22. Hamada S, Akahoshi K, Chijiwa Y, Nawata H, Sasaki I. Relationship between histological type and endosonographic detection of regional lymph node metastases in gastric cancer. *Br J Radiol* 1997;70:697-702.
23. Akahoshi K, Chijiwa Y, Hamada S, Sasaki I, Nawata H, Kabemura T, Yasuda D, Okabe H. Pretreatment staging of endoscopically early gastric cancer with a 15 MHz ultrasound catheter probe. *Gastrointest Endosc* 1998;48:470-476.
24. Kim JH, Song KS, Youn YH, Lee YC, Cheon JH, Song SY, Chung JB. Clinicopathologic factors influence accurate endosonographic assessment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2007;66:901-908.
25. Abe N, Mori T, Takeuchi H, Yoshida T, Ohki A, Ueki H, Yanagida O, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y. 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.
26. Miyake K, Seshimo A, Kameoka S. Assessment of lymph node micrometastasis in early gastric cancer in relation to sentinel nodes. *Gastric Cancer* 2006;9:197-202.
27. Kumarasinghe MP, Lim TK, Ooi CJ, Luman W, Tan SY, Koh M. Tubule neck dysplasia: precursor lesion of signet ring cell

carcinoma and the immunohistochemical profile. Pathology 2006;38:468-471.

28. Bhunchet E, Shibata T. Proposal for two strategies to prevent remnants of gastric cancers after endoscopic mucosal

resections: fluorescein electronic endoscopy and rapid stump diagnosis based on pit patterns. Gastric Cancer 2004;7: 221-232.

= Abstract =

Endoscopic Resection of Undifferentiated Early Gastric Cancer

Jie-Hyun Kim, M.D. and Yong Chan Lee, M.D.

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

Endoscopic resection is one of the curative options for early gastric cancer. However, based on large-scale data about the risk of lymph node metastasis in early gastric cancer, endoscopic resection has been attempted for the following: differentiated intramucosal gastric cancer, regardless of size and without ulcers; differentiated intramucosal cancer, 30 mm in size with ulcers; minute submucosal differentiated cancer <30 mm in size; and undifferentiated intramucosal cancer, <20 mm in diameter without venous or lymphatic involvement. However, undifferentiated early gastric cancer exhibits different biologic behavior from differentiated early gastric cancer. Thus, the application of endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer remains controversial. In this review, we discuss the application of endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer based on analysis of biologic behavior and data of endoscopic resection. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2009;9:71-77)

Key Words: Early gastric cancer, Undifferentiated, Endoscopic resection