

두경부암 진단의 새로운 내시경 진단방법 협대역 영상 (Narrow Band Imaging, NBI)의 유용성-전향적 연구

순천향대학교 의과대학 부천병원 이비인후-두경부외과학교실,¹

순천향대학교 의과대학²

박재홍¹ · 김재욱¹ · 이용만¹ · 유혜진² · 태기연² · 오천환¹ · 장혁순¹ · 이승원¹

= Abstract =

Usefulness of Narrow Band Imaging Endoscopy in the Diagnosis of Head and Neck Cancer : A Prospective Study

Jae Hong Park, MD¹, Jae Wook Kim, MD¹, Yong Man Lee, MD¹, Hye Jin Yoo²,
Kee Yeun Tae², Cheon Whan Oh, MD¹, Hyuck Soon Chang, MD¹, Seung Won Lee, MD¹

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery¹ and
Soonchunhyang University College of Medicine,² Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Background and Objectives : Narrow Band Imaging(NBI) is a novel optical technique that enhances the visualization of superficial microvascular architecture which is commonly increased and founded as an irregular shape in a neoplastic lesion. The aim of this study is the evaluation of the usefulness of NBI in the diagnosis of Head and Neck Cancer. **Subjects and Methods** : From December 2009 to January 2011, 31 consecutive patients who were diagnosed with head and neck malignancy were enrolled in this prospective study. The malignant findings of NBI were demarcated brownish lesion or increased intraepithelial papillary capillary loops(IPCLs) with or without irregularity. **Results** : There were 29 cases(93.5%) of well demarcated brownish lesion, 26 cases(83.9%) of increased IPCLs and 4 cases(12.9%) of satellite lesions. Diagnostic accuracy of endoscopic examination was increased from 83.9% to 93.5%, when NBI was applied to the conventional endoscopy($p > 0.05$). **Conclusion** : NBI is a powerful and safe screening test, which can be performed in out patient clinic without any supplementary procedure.

KEY WORDS : Endoscopy · Screening test · Head and neck cancer.

서 론

전세계적으로 해마다 약 50,000건의 두경부 편평세포암(Head and Neck Squamous cell cancer, HNSCC)이 새롭게 진단되고 이 중 하인두에 발생한 편평세포암의 경우에는 발

견 시 이미 진행된 병기를 보이는 경우가 많아서 흔히 좋지 않은 예후를 보인다.¹⁻⁴⁾ 또한, 두경부암은 동기성 또는 이기성 중복암(synchronous or metachronous double primary malignancy) 및 위성 병변(satellite lesion)이 흔하여 이에 대한 확인이 반드시 필요하다.^{5,6)} 이러한 병변을 조기에 진단하기 위한 중요한 요소들은 미세한 병변을 찾아내어 이를 양성 병변과 잘 감별하는 것이다. 하지만 기존의 광대역 영상의 내시경만으로는 1cm 미만의 병변을 발견하기 힘들고 병변의 미세한 혈관 증식 또는 혈관의 변형을 구별해내기 어려운 점이 있다.⁷⁾ 최근의 고해상도 전자내시경의 개발과 함께 등장한 협대역 영상(Narrow Band Imaging, NBI)은 빛의 파장을 조절하여 점막의 미

Received : November 4, 2011 / Revised : November 15, 2011

Accepted : November 15, 2011

교신저자 : 이승원, 420-020 경기도 부천시 원미구 중동 1174
순천향대학교 의과대학 부천병원 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (032) 621-5450, 621-5015 · 전송 : (032) 621-5016
E-mail : lsw0922@schmc.ac.kr

세혈관구조를 보다 자세하고도 명확히 관찰할 수 있는 광학기법으로 1999년 개발 이후 이미 위장관 영역에서는 편평세포암의 조기 발견에 관한 많은 보고가 있어왔다.^{8,9)} 본 연구에서는 두경부암을 조기 진단함에 있어서 협대역 영상의 유용성에 대하여 알아보려고 한다.

대상 및 방법

순천향대학교 부천병원 기관생명윤리위원회(IRB)의 승인 후 (SCHBC-IRB-10-09) 2009년 12월부터 2011년 1월까지 본원에서 두경부 내시경 검사 후 악성의심 병변에 대한 조직학적 검사에서 악성종양을 진단받은 31명의 연속된 환자를 대상으로 하였고 대상 환자들의 연령은 50세에서 80세였고 평균 62.5세였으며 남자는 25명 여자는 6명이었다(Table 1). 환자들의 악성종양 기원부위별 분포를 보면 후두암 11예로 가장 많았고 다음은 구인두암 9예, 구강암 8예, 상악동암 2예, 하인두암 1예 순이었다. 모든 환자들을 조직학적 검사 전 외래에서 1인의 검

Table 1. Demographic features of patient and lesion(n=31)

Number of patients(%)	
Gender, no.(%)	
Male	25(81%)
Female	6(19%)
Age, mean±SD, yr	62.5±9.2
Range, yr	50-80
Site of primary cancer, no.(%)	
Oral cavity	8(26%)
Floor of mouth	5(16%)
Tongue	2(6%)
Buccal mucosa	1(3%)
Oropharynx	9(29%)
Tonsil	9(29%)
Hypopharynx	1(3%)
Posterior wall	1(3%)
Larynx	11(35%)
Glottis	7(23%)
Supraglottis	4(13%)
Maxilla	2(6%)

사가 기존의 굴곡형 광대역 영상 내시경을 이용하여 악성의심 병변 유무에 대한 검사 후 동일한 부위를 협대역 영상 하에 다시 악성의심 병변 유무를 검사 하여 각각의 소견을 기술하였으며 악성이 의심되는 소견을 보인 모든 환자들에 대하여 내시경 검사 후 외래에서 굴곡형 내시경하 조직 생검을 통한 조직학적 검사를 시행하였다. 진단의 정확도는 McNemar 검정 (SPSS ver. 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계학적으로 분석하였으며 유의수준(p)은 0.05 미만으로 하였다.

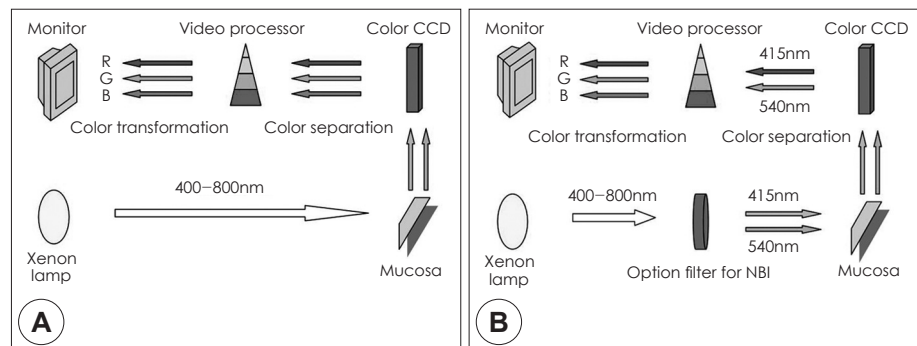
1. 진단기준

광대역 영상에서의 악성의심 병변에 대한 기준은 궤양을 동반한 종창 또는 발적 소견을 보이는 병변 및 국소적인 모세혈관의 증가 소견으로 하였고, 협대역 영상에서의 악성기준은 영상경계가 뚜렷한 갈색 병변(Well demarcated brownish lesion)과 유두 내 모세혈관고리(Intra-epithelial papillary capillary loop, IPCL) 수의 증가 또는 형태의 변화로 하였으며 (Fig. 2) 악성이 의심되는 모든 병변에 대해서 위성 병변(satellite lesion)여부를 조사하였다.

2. 결 과

광대역 영상 하에 전체 31예 중 26예(83.9%)에서 악성종양이 의심되는 병변이 관찰되었고 협대역 영상 하에서는 31예 중 29예(93.5%)에서 악성종양이 의심되는 소견을 보였으며 내시경 검사 후 악성의심 병변에 대하여 시행된 조직학적 검사상 31예 모두 악성종양으로 진단되었다. 협대역 영상에서의 진단 기준에 따른 분포를 보면 경계가 뚜렷한 갈색 병변(Well demarcated brownish lesion)이 전체 31예 중 29예(93.5%), IPCL의 증가 또는 변형이 26예(83.9%)에서 관찰되었고 광대역 영상 하에서는 관찰되지 않았던 위성 병변이 협대역 영상 하에서는 4예에서 관찰되었다(Table 2). 전체 31명 모두 조직학적으로 악성으로 진단된 환자들이었기에 특이도(Specificity)는 구하지 못 하였고 민감도(Sensitivity)는 진단정확도(Diagnostic accuracy)와 일치하였다. 본 연구에서 광대역 영상과 협대역 영상을 이용한 내시경 검사들의 민감도는 각각 83.9%와 93.5%였으며 통계적 유의성은 없었다(p>0.05).

Fig. 1. Video-endoscope system with the conventional broad band imaging and the narrow band imaging. A : Conventional broad band imaging system uses illumination beams with all wave lengths of the visible spectrum, approximately from 400 to 800nm. B : Narrow band imaging system uses two narrow band illumination beams at 415 and 450nm.



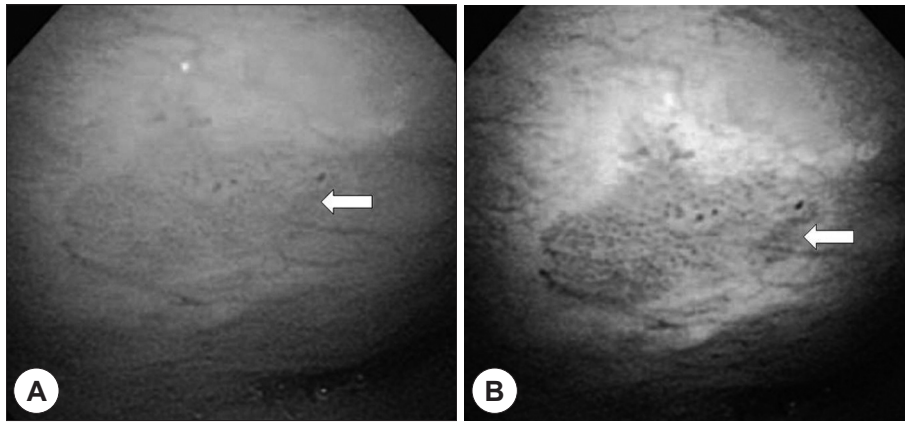


Fig. 2. Demonstrable lesion of post pharyngeal wall mass. A : A slight reddish area(arrows) was detected by the conventional broad band image. However, it is difficult to distinguish the margin of the lesion from surrounding normal mucosa. B : Well demarcated brownish lesion(arrows) was detected with scattered brown dots on the surface of the lesions. It could be well identified by narrow band imaging.

Table 2. Results of narrow band imaging endoscopic examinations for suspiciously-malignant findings. All 31 cases were confirmed as a squamous cell cancer on the basis of histopathological examinations

N=31 (%)	Well demarcated brownish lesion	Irregular IPCLs†	Satellite lesion
Yes	29(93.5%)	26(83.9%)	4(12.9%)
No	2(6.5%)	5(16.1%)	27(87.1%)

고 찰

두경부 암을 치료함에 있어서 생존율을 높일 수 있는 방법은 조기에 발견하여 치료하는 것이고 이를 통해 광범위한 수술적 절제 후 환자의 연하장애 및 발성장애를 최소화 할 수 있다. 따라서 두경부 암에 있어서 진단의 정확도가 높은 선별검사 및 치료 후 정기적인 경과 관찰 방법은 꾸준히 개발되고 발전되어 왔다. 대표적인 검사법으로 지금도 가장 확실한 조직학적 진단을 제공해주는 직접내시경하 조직 생검이 있으나 침습적이고 전신마취 하에 시행되는 점을 그 단점으로 들 수 있고 통상적으로 사용하는 광대역 영상 내시경은 1cm 이내의 악성 병변은 관찰하기 힘들며 점막 및 점막하층의 정상적인 혈관구조와 미세혈관증식 및 변형유무를 구분하기 힘들다.^{7,9)} 식도를 포함한 위장관 내시경에서는 보다 명확한 병변 소견을 보기 위해 요오드 염색내시경(Lugol chromoendoscopy)을 시행하며 요오드 액에 염색되지 않는 명확한 병변 소견(Lugol voiding lesion)을 관찰할 수 있으나 흡인의 가능성이 있어 인두 및 후두의 병변에는 사용하기 힘들다.^{7,10,11)} 이러한 점을 보완하기 위해 개발된 자가형광내시경 또한 편평하거나 용기된 병변에 대해서는 광대역 영상보다 명확한 병변의 소견을 제공해주나 함몰된 병변에 대해서는 오히려 광대역 영상보다 명확하지 못한 영상을 나타내게 된다.^{7,12-14)} 그에 비해 협대역 영상기법은 전신마취의 도움 없이 외래에서 간편하고 안전하게 시행할 수 있고 특수 염색이나 약물을 통한 조직의 추가적인 조작이 필요 없으며 가장 명확하다고 보고된 요오드 염색내시경소견에 유사한 소견을 얻을 수 있다.¹⁵⁾

협대역 영상은 1999년 처음 개발된 이후 위장관 영역에서의 임상적 유용성이 보고되어 왔으며 Inoue 등¹⁶⁾에 의해 식도상피에서 악성을 의심할 수 있는 IPCLs의 형태학적 분류 체계가 처음 보고되었다. 2002년 Kumagai 등¹⁷⁾은 IPCLs의 변화 정도에 따라 표재성 식도암에서의 조직의 심달도를 추정하였다. 특히 2001년 일본 두경부암학회(Japanese society for Head and Neck Cancer)의 보고에 의하면 이전 10년간 구인두와 하인두에서 상피내암(carcinoma in situ)의 증례보고가 없었으나 협대역 영상이 개발된 이후 2004년 Muto 등이 다수의 구인두 및 하인두 표재성 편평상피암을 발견하여 덜 침습적인 내시경하 절제술로 치료했음을 보고한 바 있다.¹⁸⁾

1. 협대역 영상의 기술적 원리

협대역 영상은 병변에서 반사되어 나오는 빛의 파장을 수치화하여 분석하는 분광법(spectroscopy)을 이용하여 개발되었다. 빛은 그 파장의 길이에 따라 비례하여 조직 내 투과되는 깊이가 결정되는데 주로 파장이 짧은 청색의 단파장가시광선($415 \pm 15\text{nm}$)이 점막 층까지만 투과되며 또 혈관 내의 혈색소(Hemoglobin)에 흡수되어 반사되지 않게 된다. 따라서 반사된 빛이 없는 혈관은 어두운 색으로 표현되고 주변조직은 반사되는 밝은 빛으로 표현되게 된다. 같은 원리로 점막하층은 조금 더 긴 $540 \pm 15\text{nm}$ 길이의 파장을 가진 녹색빛이 혈관 내 혈색소에 흡수되고 반사되는 차이가 색으로 표현되게 된다. 400~800nm의 광대역 광선을 사용하는 광대역 영상과 달리 협대역 영상을 얻기 위해서는 광원으로부터의 빛을 특수필터를 사용하여 415nm와 540nm 주변 두 협대역(30nm 넓이)만을 통과하는 빛으로 여과하는 과정이 필요하다. 여과된 빛은 조직에 투사 또는 반사되며 이를 color charge-coupled device(CCD)와 video processor를 통해 컬러영상으로 다시 표현해낸다. 컬러영상을 만들기 위해서는 적색채널(R channel), 녹색채널(G channel)과 청색채널(B Channel)으로 구성된 총 3개의 채널이 필요한데 이 과정에서 $415 \pm 15\text{nm}$ 길이의 협대역 광선은 녹색과 청색채널로 또, $540 \pm 15\text{nm}$ 길이의 협대역 광선은 적색채

널을 통하여 영상으로 표현되므로 실제 표현되는 영상에서 점막의 모세혈관은 갈색으로 조금 더 깊은 부위의 점막하층 혈관은 푸른 색으로 표현되게 된다(Fig. 1).⁹⁾ 협대역 영상 하에서는 뚜렷한 점막 및 점막하층의 혈관구조를 관찰할 수 있어 광대역 영상으로는 관찰하기 힘든 악성 병변 초기의 미세한 혈관 신생(angiogenesis) 소견까지 관찰이 가능하다. 또한, 인두 또는 후두에 사용시 흡인의 위험이 있는 특수한 염색 없이도 요오드 액(Lugol solution)을 이용한 염색내시경(Lugol chromoendoscopy) 소견에 유사한 뚜렷한 병변을 관찰할 수 있다.⁷⁾

협대역 영상에서 악성으로 판단되는 소견으로는 경계가 뚜렷한 갈색 병변(Well demarcated brownish lesion)과 유두 내 모세혈관고리(Intra-epithelial papillary capillary loop, IPCL) 수의 증가 또는 형태의 변화를 들 수 있다. 조직의 악성화 초기에 동반되는 미세한 혈관 증식부위에서 단파장의 빛이 혈색소에 흡수되어 주변조직으로부터 반사되는 빛과 대조를 이루며 뚜렷한 갈색 병변으로 관찰되는 것이 경계가 뚜렷한 갈색 병변(well demarcated brownish lesion)이다. 경계가 뚜렷한 갈색 병변은 악성의 가능성이 많고 모호한 경계의 산만한 갈색 병변은 오히려 수술 후 염증반응과 같은 양성 병변에서 관찰되기 쉽다.¹⁹⁾ 뚜렷한 경계의 갈색 병변을 더 자세히 관찰하기 위해 확대해 보면 점상의 갈색고리모양 구조물이 관찰된다. 이는 점막하층 혈관의 분지에서 기원한 점막 내 혈관으로 유두 내 모세혈관고리(Intra-epithelial papillary capillary loop, IPCL)라고 불린다. 이는 확대내시경하에서 보다 더 자세히 분류(I형 : 정상점막-V형 : 암)되어 보고된 바 있다.^{8,16)} 본 연구에서는 뚜렷한 경계의 갈색 병변(Well demarcated brownish lesion)과 유두 내 모세혈관고리(Intra-epithelial papillary capillary loop, IPCL) 수의 증가가 전체 31예 중 각각 29예(93.5%)와 26예(83.9%)였으며 진단의 정확도를 대변할 수 있는 민감도가 93.5%로 광대역 영상의 민감도(83.9%)에 비하여 높았지만 본 연구에 포함된 전체환자수가 적어 통계상 유의함은 없었다. 하지만, 기존의 광대역 영상 하에서는 발견되지 않던 주병소 주위의 위성 병변이 협대역 영상 하에서는 4예(12.9%)에서 관찰되었고 본 연구에서 통계상 검증을 제공하지는 못하였지만 검사시 협대역 영상하에서 광대역 영상보다 더 뚜렷하고, 경우에 따라서는 보다 넓은 범위의 병소 경계를 확인할 수 있었다. 이러한 점에 주목하여 보면 협대역 영상을 두경부 악성종양의 선별검사뿐만 아니라 수술 전 병기 판단과 병변 경계 및 위성 병변 유무에 대한 검사에 적용하여 치료 방향을 결정하는 데 도움을 받을 수도 있으며 동시다발암과 원발병소 불명 전이암의 진단 및 잔류 병소 또는 재발암의 조기발견에도 유용하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

협대역 영상기법에는 앞서 기술한 바와 같이 많은 장점이 있는 반면 제한점 역시 존재한다. 수술 후 염증과 같은 양성 병변에서도 미세혈관의 증가 또는 혈류의 증가로 인하여 위양성

의 가능성이 있고, 양성 유두종에 있어서도 역시 위양성의 가능성이 보고된바 있다. 또한, 백반증(Leukoplakia)과 같은 과도한 각질화(keratinization)를 동반하는 병변에서는 과각화된 병변이 점막내의 미세혈관들을 가려서 위음성의 가능성이 보고되기도 하였다.²⁰⁾

결론

협대역 영상을 이용한 내시경 검사는 추가적인 염색 없이 간편하고 안전하게 외래에서 시행할 수 있는 검사이다. 특히, 병변 경계부위에 대한 명확한 영상을 제공하여 위성 병변 유무에 대한 검사, 종양의 병기 결정 및 치료 계획을 수립하는 데 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 내시경 · 선별검사 · 두경부암.

References

- 1) Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HA, Huo J, Harrison LB, Shah JP. Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(6 Pt 1):637-641.
- 2) Wahlberg PC, Andersson KE, Biorlund AT, Moller TR. Carcinoma of the hypopharynx: Analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. *Head Neck.* 1998;20(8):714-719.
- 3) Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Hypopharyngeal squamous cell carcinoma--treatment results in 138 consecutively admitted patients. *Acta Oncol.* 2000;39(4):529-536.
- 4) Eckel HE, Staar S, Volling P, Sittel C, Damm M, Jungehuelsing M. Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: Feasibility, mortality, and results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(5):561-569.
- 5) McGuirt WF. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: A prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope.* 1982;92(5):569-576.
- 6) Morita M, Kuwano H, Ohno S, Sugimachi K, Seo Y, Tomoda H, et al. Multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract associated with esophageal cancer: Reference to smoking, drinking and family history. *Int J Cancer.* 1994;58(2):207-210.
- 7) Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(4):517-521.
- 8) Inoue H, Yokoyama A, Kudo SE. [Ultrahigh magnifying endoscopy: Development of CM double staining for endocytoscopy and its safety]. *Nippon Rinsho.* 2010;68(7):1247-1252.
- 9) Muto M, Horimatsu T, Ezoe Y, Hori K, Yukawa Y, Morita S, et al. Narrow-band imaging of the gastrointestinal tract. *J Gastro-*

- enterol.* 2009;44(1):13-25.
- 10) Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K. *Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions.* *Am J Gastroenterol.* 1993;88(5):701-705.
 - 11) Inoue H, Rey JF, Lightdale C. *Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer.* *Endoscopy.* 2001;33(1):75-79.
 - 12) Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, Yamada T, Ogiyama H, Imanaka K, et al. *A novel videoendoscopy system by using autofluorescence and reflectance imaging for diagnosis of esophagogastric cancers.* *Gastrointest Endosc.* 2005;62(4):521-528.
 - 13) Kara MA, Peters FP, Fockens P, ten Kate FJ, Bergman JJ. *Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus.* *Gastrointest Endosc.* 2006;64(2):176-185.
 - 14) Curvers WL, Singh R, Song LM, Wolfsen HC, Raganath K, Wang K, et al. *Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system.* *Gut.* 2008;57(2):167-172.
 - 15) Yoshida Y, Goda K, Tajiri H, Urashima M, Yoshimura N, Kato T. *Assessment of novel endoscopic techniques for visualizing superficial esophageal squamous cell carcinoma: Autofluorescence and narrow-band imaging.* *Dis Esophagus.* 2009;22(5):439-446.
 - 16) Inoue H. *[Endoscopic diagnosis of tissue atypism(EA) in the pharyngeal and esophageal squamous epithelium; IPCL pattern classification and ECA classification].* *Kyobu Geka.* 2007;60(8 Suppl):768-775.
 - 17) Kumagai Y, Inoue H, Nagai K, Kawano T, Iwai T. *Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy, and the microvascular architecture of superficial esophageal carcinoma.* *Endoscopy.* 2002;34(5):369-375.
 - 18) Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, et al. *Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites.* *Cancer.* 2004;101(6):1375-1381.
 - 19) Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Bon FD, Nicolai P, Peretti G. *Role of narrow-band imaging and high-definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy.* *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(9):1423-1428.
 - 20) Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. *The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer.* *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(7):1017-1023.