

조기 식도암의 내시경적 치료

울산대학교 서울아산병원 소화기내과

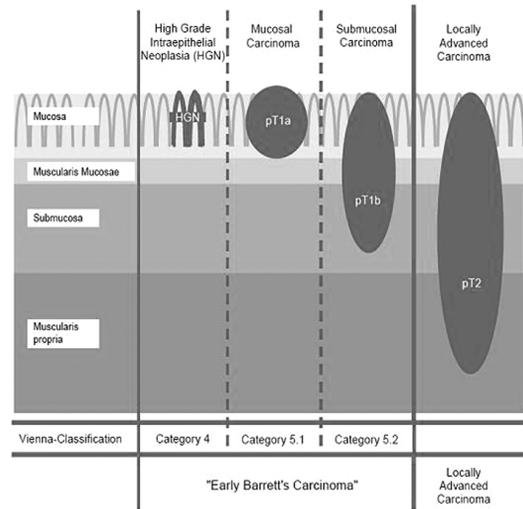
김도훈·정훈용

I. 서론

세계적으로 식도암의 70%는 편평상피암이다. 미국에서 편평상피암의 빈도는 1970년대 이후 점점 감소하는 반면, 식도 선암은 3배 이상 증가하였다. 편평상피암은 그 빈도가 낮고, 고위험자 또는 고위험군을 식별할 만한 믿을만한 인구학적 또는 분자학적 표지자가 없으므로 미국 내에서 편평상피암에 대한 선별검사는 큰 의미가 없으며, 그 결과 조기 편평상피암의 발견은 드물다. 반대로 식도 선암에 대한 선별검사 프로그램은 널리 사용되며 선암의 전구 병변인 바렛식도를 가진 사람에서 선별검사는 특히 중요한 의미를 가지게 된다.

조기 종양에 대한 내시경적 절제술은 최근 매우 중요한 위치를 점하고 있다. 이는 식도암의 병기결정을 위한 진단적인 도구 뿐 아니라, 림프절 전이의 위험이 없는 종양일 경우 확실한 치료 방법으로도 사용된다. 내시경 기술, 감시 프로그램, 내시경 의사의 경험과 인식의 증가로 인해 식도암의 조기 진단, 특히 바렛식도에서 기원하는 종양은 더욱 많아졌다. 그 동안 수술은 고도 상피내암(HGIN)이나 점막암 환자에 있어서도 1차적인 치료로 생각되어 왔으나, 수술 후 30일 사망률이 3~10%이며, 40~50%의 유의한 이환율을 보여, 특히 수술이 많지 않은 기관의 수술경험이 적은 의사에서는 근치적 식도절제술의 사망률은 매우 높은 편이다.

이러한 사실 때문에 조기 식도암에 대한 일부



(SteinHJ, Faith M. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 19(6):927-940)

Fig.1. Schematic description of the entities encompassing the term 'early Barrett's carcinoma'

연구에서는 광역동 치료(PDT), 아르곤 플라즈마 응고술(APC), 전기소작술, 내시경적 절제술과 같은 국소적 치료가 소개되고 연구되고 있다. PDT와 같은 소작(ablative) 치료와는 대조적으로 내시경적 절제술은 수술시와 같이 절제된 조직으로 종양의 침윤 깊이와 절제 조직의 측부와 기저 경계를 평가할 수 있어 치료의 효과 판단에 매우 유리하다.

II. 이형성 바렛암 또는 조기 식도암의 국소적 내시경 치료

‘이상적’인 내시경적 치료 전략은 비정상적인

교신저자 : 정훈용, 138-736 서울특별시 송파구 아산병원길 86
울산대학교 의과대학, 서울아산병원 이비인후과
Tel : 02-3010-3197 Fax : 02-476-0824
E-mail : hjjung@amc.seoul.kr

점막에만 조직 손상을 입히며, 위험성 있는 모든 상피를 일괄적으로 제거하는데 있다. 표재성 식도암과 Barrett식도에서의 고이형성증을 치료하는데 사용되는 내시경 술기는 크게 다음 2가지로 분류된다. 첫째, 내시경적 점막절제술(endoscopic mucosal resection, EMR)은 조직학적 병기와 등급을 위해 조직절제 후 보존하는 내시경적 방법이다. 둘째, 표적 점막을 다음의 방법으로 파괴하여 제거하는 방식이다. 이는 (1) 레이저, MPEC (multipolar electrocoagulation), 아르곤 플라즈마 응고술(APC) 또는 전자 제거술(radiofrequency ablation) 등에 의한 열성 파괴(thermal destruction), (2) 냉동요법, (3) 광역동학적 치료가 있다. 현재까지 '이상적'인 접근법은 아직 정립되지 않았다. 이러한 술기는 모두 이형성 Barrett식도와 조기선암에 적용되어 왔다. 그러나 임상적 실험 이외의 사용에 대한 적절성에 대한 합의는 아직 없다.

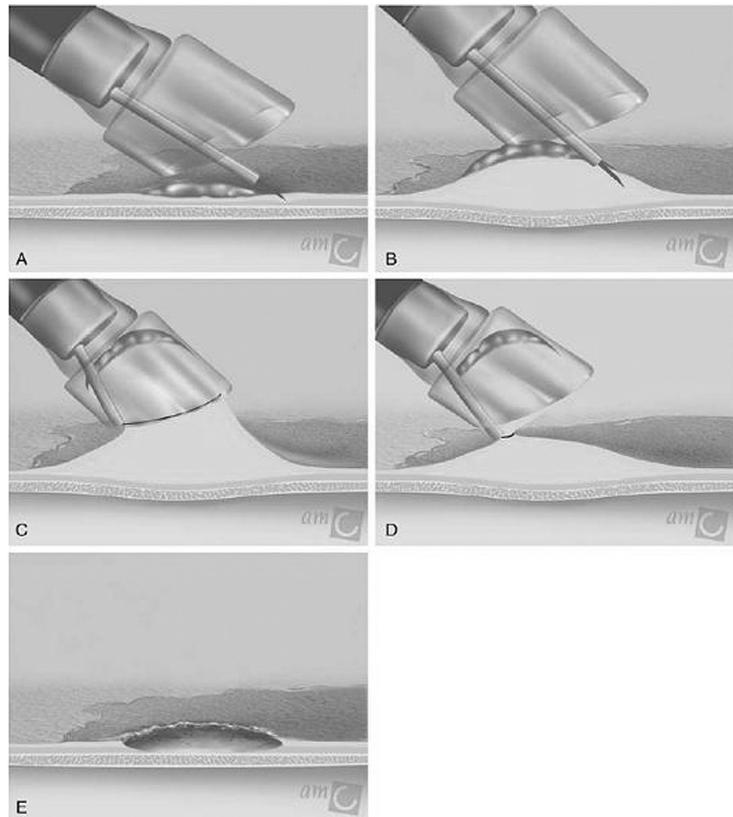
내시경적 치료의 결과에 영향을 주는 요소들이 있다. 첫째, 효과적인 치료의 깊이가 이루어져야 한다. Barrett상피는 약 0.50 mm(0.39- 0.59 mm) 두께이다. 경험적으로 고도이형성이 이 두께가 1.0-1.5 mm까지 증가한다. 대부분의 치료방식들은 이형성 Barrett식도조차도 제거할 만큼 충분한 깊이의 점막을 손상시킨다. 두번째는 치료전 병기이다. 병기는 국소적 진행 병변을 가진 환자를 배제하기 위함이며, 진행된 병변은 완전한 내시경적 제거를 하기 힘들며, 일단 종양이 점막하로 침범하면, 림프절 전이의 위험이 15-25%를 넘으므로, 내시경적 '치료'의 가능성을 감소시킨다.

내시경적 절제 후 엄격한 산분비 조절을 유지함으로써 절제 부위가 정상 편평상피로 덮힘으로 인해 치유를 촉진시킨다. Barrett식도에 대한 내시경적

치료 후에는 치료된 식도점막에서 재생되는 편평상피 아래에 남아있는, 치료되지 않은 특수장상피화생 (specialized intestinal metaplasia, SIM)이 문제이다. 광역동학적 치료 후 이러한 편평세포화 SIM은 4.9-51.5%의 예에서 발견된다. 이러한 편평세포화하의 SIM의 악성화 가능성에 대해서는 정의되지 않았지만, 편평상피화 이형성이나 종양에 대해서는 각각 3.8%, 27.3%로 보고되고 있다. 또다른 주요한 관심사는 내시경적 치료 후 잔존하는 Barrett점막에서 유전적 이상의 존재이다. 따라서 내시경적 치료를 받는 모든 환자에 대한 철저한 감시가 필요하다.

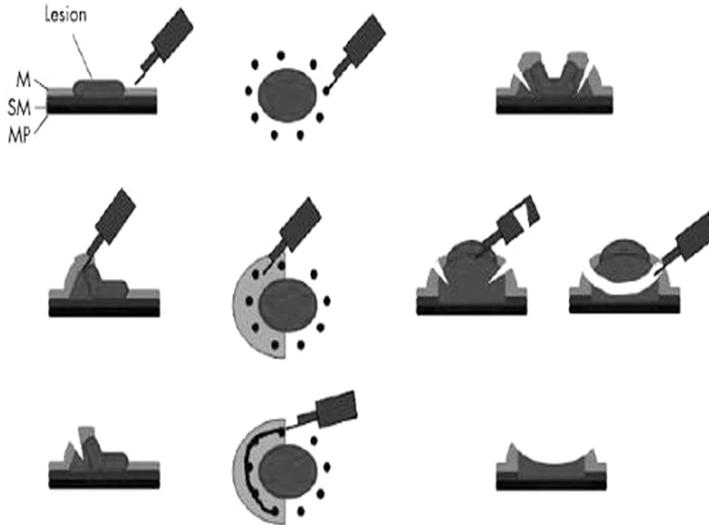
III. 내시경적 절제술의 술기

EMR-cap procedure



(Bergman JJ. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19(6): 889-907)

ESD procedure



(Pech O, May A, Rabenstein T, Ell C. Gut 2007;56 (11): 1625-34)

IV. 조기 편평세포암에서 내시경 절제술의 적응증

내시경적 절제술은 암종이 점막층에 국한되어 있는 편평세포암에서만 시행되어야 한다. 이러한 암에서는 낮은 림프절 전이를 보인다. 식도의 편평상피의 점막층은 3층으로 나누어진다. 상피내암(m1, 또는 carcinoma in situ), 림프절 전이 위험도가 거의 없는 고유 점막층을 침범한 암, 0~10%의 림프절 전이 위험도를 가지는 점막근관을 침범한 암(m3) 등 3가지로 나누어진다. 편평세포암 환자의

464개의 연속적인 표본을 분석한 최근의 연구결과는 Tm1, m2, m3에서 림프절 전이가 각각 0.0%, 5.6%, 18.0% 인 것을 보여주었고, sm1, sm2/3에서는 53.1%, 53.9%였다. m3 암에서는 림프절 전이가 상대적으로 높았는데, 추가적인 연구에서 혈관림프 침범(angiolympathic invasion, L1)이 림프절 전이의 주요한 위험인자라는 것을 보여주었다(L1, 41.7%; L0, 10.3%). 다변량 분석에서는 m3/sm1 중양, 림프관, 정맥 침범, 분화도가 림프절 전이와 관계된 독립적인 위험 인자였다. 반면 Tajima 등은 83개의 m1~m3의 점막 편평세포암에서 림프절 전이를 하나도 발견하지 못했다. 이는 500 μ m 이상의 침범이 있는 경우 림프절 전이의 위험도가 증가한다는 것을 제시한다. 최근에는 침윤 전면에 해리

탈분화도(dissociated dedifferentiated)가 낮은 중양세포가 있는 그룹에서 림프절 전이가 증가한다는 것을 보여주었다. Chibana 등은 림프절 전이가 있는 조기 편평세포암에서 유의하게 중양세포의 해리가 높다는 것을 보여주었다.

결론적으로 점막근관(m3)을 침범하거나 또는 점막하층(<500 μ m)의 상층을 침범한 중양의 경우 림프절 전이의 위험도가 높았으며, 이러한 경우에는 낮은 분화도, 림프관 침윤(L1), 정맥 침윤(V1), 중양세포 해리가 높은 경우 등의 위험 인자가 없는 경우에만 내시경적 절제술을 시행하여야 한다. 동

Table.1. Indication and contraindications for endoscopic resection in early squamous cell and Barrett's cancer

	Indication for ER	Intermediate indication*	Contraindication for ER
Barrett's neoplasia	LGIN, HGIN, carcinoma, size <20 mm, no risk factors [†] , macroscopic type I, IIa, b, c	Adenocarcinoma >20 mm, multifocal adenocarcinoma, sm1 infiltration without risk factors	Sm2 tumour infiltration and deeper, sm1 cancer with one risk factor [†] , macroscopic type III
Squamous cell neoplasia	LGIN, HGIN, mucosal cancer, no risk factors [†] , macroscopic type I, IIa, b, c	Size >20 mm, multifocal cancer	Sm1 cancer and deeper, macroscopic type III

LGIN, low-grade intraepithelial neoplasia; HGIN, high-grade intraepithelial neoplasia.
 *Endoscopic resection (ER) should only be performed in highly experienced centres or under study conditions.
[†]Risk factors: lymph vessel invasion (L1), venous infiltration (V1), poorly differentiated carcinoma (G3).

(Pech O, May A, Rabenstein T, Ell C. Gut 2007;56(11):1625-34)

반질환이 있는 고령의 경우, 수술의 위험도와 림프절 전이의 위험도를 고려하여 내시경적 절제술을 시행하여야 한다. 점막하층의 심층(sm2, sm3)을 침범한 종양의 경우에는 반드시 수술 또는 항암방사선 치료를 시행하여야 한다. 림프절 전이 위험도가 높은 환자에서 내시경적 절제술과 항암방사선 치료를 조합한 치료가 적절한지에 대해서는 아직 불분명한 상태이며, 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

V. 조기 바렛암에서의 적응증

내시경적 절제술의 적응증은 HGIN과 점막암이다. 위험도 평가는 분화도, 림프관 또는 정맥 침윤, 침윤 깊이(m1~m3/m4) 등 이미 알려진 위험도에 따라 시행되어야 한다. 결정을 내리기 어려운 경우에는 경험이 많은 센터로부터 자문을 구하여야 한다.

바렛암에서 내시경적 절제술의 제한점은 점막하층의 침윤 또는 낮은 분화도, 림프관과 정맥 침윤 등과 같은 다른 위험 인자가 조합된 점막근관의 침윤이다. 상부 점막하층(sm1)에만 국한된 암의 경우 일부의 경우에서 내시경적 절제술이 적절한지에 대해서는 아직 불명확하다. 수술적 결과는 sm1 바렛암의 경우 림프절 전이가 매우 낮은 것을 보여주었으나, 내시경적 치료에 대한 대규모 연구는 아직 부족하다. 이러한 분류법의 문제는 내시경적 절제술의 표본에서는 열 손상으로 전체 점막하층을 다 볼 수 없다는 것이다. 편평세포암에서 일반적으로 받아들여지고 있는 것처럼 바렛암에서도 현미경적 침윤 깊이가 측정되어야 하지만, 아직까지 침윤 깊이와 림프절 전이 위험도와 관계에 대한 연구는 부족한 실정이다.

편평상피세포암과 바렛 식도암에서 내시경적 절제술의 적응증과 금기증은 Table. 1에 요약되어 있다.

VI. 표재성 식도암에 대한 확장된 적응증

m3/sm1 SEC에서는 림프절 전이가 10%에서 일어나므로, 수술적 절제와 림프절 절제가 표준 치료로 생각된다. Higuchi 등은 43명의 m3/sm1 식도 편

평상피암 환자 중 수술을 받은 23명과 EMR을 시행 받은 20명을 대상으로 m3/sm1 표재성 식도암 환자에 있어서 림프절 전이의 조직병리학적 위험을 후향적으로 분석하였다. 그 결과 EMR은 치료전 검사에서 병변의 크기가 30 mm 이하인 m3/sm1 병변에서 시행되어야 한다고 권유하고 있으며, 최종적인 치료 전략은 조직병리학적 결과에 근거하여 (1) m1/m2 병변은 추적 관찰해야 하고, (2) sm2 이상 침범한 병변은 추가적으로 수술이나 항암화학요법을 시행해야 하며, (3) 림프절 전이를 보이는 병변과 최대크기 25 mm와 고유 점막근관 침범이 최소 2500 μ m를 보이는 m3/sm1 병변은 림프절 전이의 고위험군으로 간주하여 수술 또는 항암화학요법을 시행해야 한다. (4) 그 외 다른 환자는 조심스럽게 관찰해야 한다고 주장하였다.

VII. 병기 분류 과정

조기 식도암의 내시경적 절제술 전 정확한 병기 분류는 필수적이다. 병기분류 과정에서 가장 중요한 점은 종양의 주의깊은 관찰, 고해상도 내시경을 이용한 병변의 경계 확인, 동시 다발하는 종양을 찾는 것이다. 또한 병변의 육안적 형태도 결정되어야 하는데 이는 침윤 깊이와 유의한 관련성이 있기 때문이다. 편평세포암에서 1~2% 요오드 용액을 이용한 색소내시경은 동시성 병변(synchronous lesion)을 찾기 위하여 반드시 시행되어야 한다. 바렛암에서 색소내시경이 반드시 시행되어야 하는지와 어떤 종류의 염색약이 사용되어야 하는지는 편평세포암과 달리 명확히 밝혀지지 않았다. 최근 연구는 메틸렌블루를 이용한 색소내시경이 이전에 표준검사법으로 받아들여졌던 4방향 조직검사(four-quadrant biopsy)보다 우수함을 보여 주었다. 인디고칼민 염색 또는 아세트산을 이용한 대조강조법(contrast enhancement)과 같은 추가적인 색소내시경법, 확대내시경, 협대역 영상(NBI) 또는 가상 색소내시경(computed virtual chromoendoscopy)과 같은 새로운 방법에 대하여 소규모 연구에서는 결과가 나오고 있으나, 확정적인 권고안에 대하여는 아직 확립되지 않았다.

공초점 미세내시경(confocal endomicroscopy)은 생

체 내에서 병변의 악성 유무를 결정하는데 도움을 줄 수 있다는 연구 결과가 최근에 발표되었지만 이러한 초기 연구 결과에 대한 확정을 위하여는 추가적인 연구가 필요하다. 내시경적 절제술의 적절함을 결정하는데 있어서 새로운 내시경적 기술은 도움을 줄 수 있지만, 가장 중요한 것은 바렛식도에 대한 경험이다.

또한 기존의 내시경초음파(EUS)와 미세탐침자를 이용한 EUS 검사는 침윤 깊이와 림프절 전이를 평가하기 위하여 반드시 시행되어야 한다. T병기의 정확성이 제한되어 있다는 것은 이미 보여주었으며, 특히 T1m과 T1sm을 결정하는 중요한 병기설정에서는 정확성이 떨어진다. 점막하암의 진단에서 정확성은 단지 33%~85%에 불과하다. EUS에 의한 과소진단(underdiagnosis)은 12.5~67%에서 발생하며, 특히 초기 점막하암(sm1)에서는 높게 발생한다. EUS는 T1과 T2 종양을 감별하는데 매우 정확하다. 병기설정의 문제를 해결하는 다른 방법은 EUS에 의하여 점막근층의 침윤이 배제되었을 때, 진단적인 내시경적 절제술을 시행하는 것이다. 진단적인 내시경 절제술 후 절제표본에서 종양의 점막하 침윤이 있다면 식도절제술을 시행하는 것이다. 최근 100명의 조기 바렛 식도암 환자에서 보여준 연구 결과처럼, EUS는 림프절의 병기 설정에 있어 전산화 단층촬영보다 훨씬 우수하다. 조기 식도

암에서 전신 전이는 매우 드물지만, 내시경적 절제술 시행전 전이병변 배제를 위하여 복부초음파를 먼저 시행하여야만 한다.

VIII. 임상 결과

1. 조기 편평세포암

편평세포암의 내시경적 치료는 아시아의 내시경 의사에 의해 먼저 시행되어졌지만, 최근에는 서구의 센터에서도 성공적인 결과를 보고하고 있다. 조기 편평세포암에서 최초의 내시경적 절제술 치료는 1990년대 초반에 보고되었다. 1997년 Takeshita 등은 상피내암 9명, 점막하암 43명, 점막하 조기 편평세포암 4명 등 총 56명에서 내시경적 절제술을 시행한 대규모 결과를 처음으로 서구에 발표하였다. suck-and-cut 술기로 25%에서 한 번에 병변의 제거가 가능하였고 나머지 75%에서는 한 번 이상의 내시경적 절제가 필요하였다. 3년간의 추적기간 후 53명은 완전관해 상태였고, 3명은 다른 질환으로 인해 사망하였고, 점막하 침윤이 있었던 한 명은 방사선치료를 시행받았다. Narahara 등도 이와 유사한 좋은 결과를 발표하였다. 21명의 환자에서 총 25개의 점막하암이 생리심염수 주입 후의 내시경적 절제술로 성공적으로 치료되었으며 주요한 합병증은 없었다. 최근 일본의 연구에서는 편평세

Table 2. Publications on endoscopic resection for early oesophageal squamous cell carcinoma

First author, ref.	Patients (n)	Resection technique	Complications	Complete response	Follow-up (months)	Recurrences/metachronous lesions
Takeshita ⁴	56 (HGIN 9, MC 43, SMC 4)	ER-C	Minor bleeding 3.6% Stricture 3.6% Perforation 1.8%	100%	39	0%
Giovanini ²⁸	14	L&C	Minor bleeding 5%	90.4%	20	21.4%
Narahara ⁴⁰	21	L&C	Minor bleeding 24%	100%	24	0%
Shimizu ²⁹	82 (74 MC, 8 SMC)	ER-C, ER tube	n.a.	100%	25	17% (1 tumour-related death)
Namura ²¹	51	ER tube	n.a.	100%	18	8%
Shimizu ²⁷	26 (SMC)	n.a.	0%	n.a.	45	2 tumour-related deaths
Pech ³	39 (HGIN 10, MC 19, SMC 10)	ER-L, ER-C	Minor bleeding 7.5%, stricture 7.5%	92%	29.7	16.7%
Karada ¹⁷	116 MC	L&C, ER-C	n.a.	100%	35	20%
Fujishiro ³⁸	43	ESD	Strictures 16%, perforation 100% 6.9%		17	2.3%
Pech ⁴⁴	65 (HGIN 12, MC 53)	ER-L, ER-C	Minor bleeding 3%, strictures 23%	95.4%	39.3	26% (2 tumour-related death)

APC, argon plasma coagulation; ER tube, endoscopic resection with a tube; ER-C, endoscopic resection with cap device; ER-L, endoscopic resection with ligation device; ESD, endoscopic submucosal dissection; HGIN, high-grade intraepithelial neoplasia; L&C, lift and cut; LGIN, low-grade intraepithelial neoplasia; MC, mucosal carcinoma; OP, surgery; PDT, photodynamic therapy; SMC, submucosal carcinoma.

(Pech O, May A, Rabenstein T, Ell C. Gut 2007;56(11):1625-34)

포암의 성공적인 내시경적 절제술 후의 이시성 병변에 대한 문제를 제기하고 있다. 116명의 환자 165개의 병변에서 평균 35개월간의 추적기간 동안 재발율은 20%였다. 요오드 염색후 다수의 루플 불염대 병변을 가진 환자에서는 그렇지 않은 환자에 비하여 이시성 병변의 위험도가 3.1배 증가하였다. 또한 분할절제는 재발율의 위험도와 관계가 있었다.

서구에서 시행한 가장 큰 연구인 Pech 등의 그룹에서 시행한 연구에서는 초기와 중간 결과에 대한 첫번째 발표에서 HGIN과 점막암에서 내시경적 절제술이 안전하고 효과적인 치료법이란 것을 보여 주었지만, 점막하 침윤이 있는 경우에는 간경변증과 같은 다른 질환이 동반되어 있거나 다른 부위의 암 때문에 결과가 좋지 않았다. 39명의 환자중 36명, 92%에서 완전 반응이 있었지만, 평균 29.7개월의 추적기간 동안 이시성 병변의 발생율은 16.7%였다. 가장 최근의 논문에서는 이시성 병변의 독립적인 위험 인자를 발견했다. HGIN 12명, 점막암 53명의 총 65명의 환자를 대상으로 한 연구에서 내시경적 절제술 후 완전 반응은 62명 95.4%에서 달성하였지만, 39.3개월 후 재발율은 26%에서 발생하였다. 다변량 분석에서 재발율의 독립적인 위험인자가 다병변(multifocal lesion)이란 것을 보여 주었지만, 분할절제법은 재발율의 위험인자가 아니었다.

Fujishiro 등은 초기 편평세포암 환자 58명에서 내시경적 점막하 절제술(ESD)에 대한 논문을 최근 발표하였다. 조직학적 기준(R0 resection)에 의한 완전 절제는 58명의 환자 중 45명, 78%에서 가능하였다. 합병증은 천공 6.9%, 협착 16%에서 발생하였고 천공은 보존적 치료로 회복되었다. 편평세포암에서 내시경적 절제술의 결과는 표2에 요약되어 있다.

결론적으로 내시경적 절제술은 상피와 고유 점막층(epithelial and proper mucosal layer, m1/m2)에 국한되어 있는 편평세포암에서 안전하고 효과적이라는 것이 여러 연구에서 입증되었다. 점막근층 또는 고유 점막하층의 침윤이 있는 환자에서는 임파선 전이에 대한 다른 위험도가 없는 경우에만 내시경적 절제술이 시행되어야 한다.

2. 바렛식도에서 발생한 조기암

2000년 Wiesbaden 그룹에서는 바렛식도에서 발생한 조기암 61명 또는 HGIN 3명을 포함하는 총 64명에 대한 내시경적 절제술을 시행한 결과를 발표하였다. 35명의 환자가 저위험도로 분류되었고, 이는 육안적 분류 I, IIa, IIb, IIc, 병변의 직경 20 mm 이내, 점막내 국한되며, 조직학적 등급 G1, G2로 정의한다. 남은 29명은 고위험군으로 보았다. 완전 관해는 저위험군에서는 97%, 고위험군에서는 59%로 평균 82.5%에서 달성되었다. 평균 12개월의 추적기간 동안 재발 또는 이시성 병변은 14%에서 관찰되었고, 이들은 모두 내시경적 재치료로 성공적으로 치료되었다. 최근 같은 그룹에서 조기 바렛종양의 내시경적 치료에 대한 장기간 결과에 대해 보고하였다. HGIN 19명, 조기 바렛암 96명 등 총 115명의 환자를 대상으로 하였고, 이들은 내시경적 절제술(70명), PDT(32명), 내시경적 절제술과 PDT를 같이 시행(10명), APC(3명)로 치료하였다. 완전 관해는 98%에서 달성되었지만 평균 34개월의 추적기간 동안 이시성 병변은 31%에서 발견되었고, 한 예만 제외한 모두는 성공적인 내시경적 치료를 시행하였다.

이러한 결과는 바렛식도에서의 HGIN과 조기암의 내시경적 절제술은 수술적 치료와 비교하여 성공적인 치료율과 더 적은 합병증을 가짐을 보여준다. 큰 병변은 분할 절제가 종종 필요하므로 내시경적 절제술에는 적합하지 못하다. 이는 고도의 내시경적 기술을 요하며, 합병증이 발생할 기회가 증가하고, 병변의 가장자리에 대해 확실한 근치적 절제가 힘들다. 내시경적 절제술의 이상적인 적응증은 바렛식도 환자에서 하나의 병소, 직경2cm 미만의 작은, 편평한(보통 IIa, IIb, IIc) 병변이 점막 내에 국한된 경우이다. 대부분 조기 병변은 G1으로 분류되므로 조직병리학적 분화도는 덜 중요하다. 다변량 분석시 불량한 종양 분화도(G3 또는 G4)는 나쁜 결과를 예측할 수 있는 인자이다. 다변량 분석에서 종양의 분화도는 림프절 전이나 종양 재발에 대한 독립적인 위험 인자로 여겨지지 않는다. 이러한 소견은 대부분의 G3/G4는 진단 당시 이미 점막하 침윤을 가지고 있다는 사실과 연관된다.

내시경적 재치료가 대부분의 환자에서 성공적

임에도, 재발 또는 이시성 병변은 조기 바렛암의 내시경적 치료 후의 가장 중요한 문제이다. 재발율이 높은 이유는 치료 후 남아 있는 바렛 식도내의 발견하지 못한 중앙 때문일 것이며, 더욱 중요한 것은 내시경적 치료로는 영향을 받지 않는 유전적인 이상에 의하여 남아있는 바렛식도의 화생에서 악성 변화가 증가한다는 사실일 것이다.

성공적인 치료 후 재발율을 줄이기 위한 바렛식도 전체의 근치적 내시경적 절제술은 HGIN과 조기암을 가진 선택적인 바렛식도 환자군을 치료의 대체 치료법으로 가장 유망하다. 첫째, 이는 위험성 있는 점막을 완전히 제거함으로써 잔존 바렛상피를 남겨두지 않으며, 둘째, 적절한 조직병리학적 진단을 위한 조직 표본을 제공한다. 셋째, 숨어있는 바렛상피의 위험이 감소하고, 마지막으로 근치적 내시경적 절제는 존재거나 유도된 유전적 이상을 감소시키는 것 같다. Seewald 등은 위험성이 있는 경우, 바렛식도를 완전히 없애기 위한 원주 내시경 절제술(circumferential ER)을 도입하여 HGIN 또는 점막암을 가진 12명에서 시행하였다. 바렛분절은 1-5 차례에 걸쳐 완전히 절제되었다. 한 번 절제시 1~19번까지 평균 5번의 내시경적 절제술이 시행되었다. 출혈과 협착 등의 합병증은 6예에서 발생하였는데 이들 모두는 내시경으로 치료가능 하였다. 평균 추적기간 9개월 동안 재발은 관찰되지 않았다.

Giovannini 등이 발표한 또 다른 연구는 전 바렛분절의 완전한 원주형 내시경 절제술에 대하여 조사하였다. HGIN 12명, 점막암 9명을 대상으로 하였고 2차례에 걸쳐 내시경적 절제술을 시행하였다. 완전관해는 18명, 86%에서 달성되었고, 나머지 3명은 수술 및 항암방사선 치료를 시행받았다. 바렛식도의 완전한 절제는 단지 75%에서만 가능하였고, 2명 11%에서는 평균 18개월의 추적기간 동안 재발이 발견되었다.

결론적으로, 모든 바렛분절을 제거하기 위한 원주형 내시경적 절제술은 성공적인 내시경적 절제술 후 재발 또는 이시성 병변을 방지하기 위한 흥미로운 접근법이 될 수 있을 것이다. 중요한 합병증으로는 협착율이 높다는 것이며, 이러한 근치적 치료에도 불구하고 바렛상피가 남아있다는 것이며, 재발율이 11%나 된다는 것이다. 또한 이러한 연구

들은 추적기간과 환자수가 적어 최종 결론을 끌어 내기에는 제한점이 있다.

2006년까지 조기 바렛식도암 환자에서 내시경적 절제술에 대한 장기간의 연구가 없었다. Pech 등이 발표한 매우 최근의 연구결과는 저위험도의 점막 바렛암 100명의 환자에서 내시경적 절제술의 우수한 장기결과를 보여 주었다. 완전관해는 99%에서 이루어졌고, 5년 생존율은 98%였다. 바렛암으로 사망한 환자는 없었으며, 경미한 출혈이 11명에서 발생하였고, 36.7개월의 추적기간 동안 이시성 병변은 11%에서 관찰되었다.

위험도가 낮은 바렛암을 대상으로 한 매우 선택적인 연구는 바렛식도암을 가진 일반적인 환자를 대표할 수는 없지만, 매우 특화된 센터에서 내시경적 절제술의 안전성과 효용성을 보여주었다. 중앙이 큰 경우와 점막하암에서 완전 반응율과 재발율은 약간 나쁜 것으로 나타났지만, 성공율은 이러한 환자에서도 우수한 것으로 나타났다. HGIN, 점막암, 점막하암 등 총 304명을 대상으로 한 가장 큰 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보여 주었다. 이들은 각각 내시경 절제술 215명, PDT 72명, 내시경 절제술과 PDT를 모두 시행받은 12명이었다. 내시경적 절제술 후 출혈(11%)과 협착(3.3%)의 합병증이 나타났으며 이들은 모두 내시경으로 치료 가능하였다. 내시경 치료 후 완전 반응율은 86%이었고, 평균 69.5개월의 추적기간 동안 이시성 병변은 21%에서 발견되었다. 중앙과 관련된 사망은 2명 (0.66%)의 수술이 불가능한 환자에서 발생하였다. 이 연구는 5년의 추적기간을 가진 조기 바렛암에 대한 최초의 연구이며, 매우 우수한 결과를 보여주었다. 거의 모든 이시성 병변 또는 재발은 내시경적 절제술로 성공적으로 치료 가능하였다.

조기 바렛암에 대한 ESD에 대하여는 거의 경험이 없는 실정이다. Kakushima 등이 발표한 소규모 연구에서 위식도접합부 중앙이 있는 30명의 환자에서 시행된 ESD 중 단지 4명에서만 조기 바렛암이 있었다. 병변의 평균 최대직경은 22.4mm였고, 절제 표본의 평균 최대직경은 40.6mm였다. R0 절제술 비율은 97%(30명중 29명)이었고, 조직학적으로 임파관 침윤은 5명이었고, 500 μm 이상의 점막하 침윤 또한 5명에서 관찰되었다.

바렛식도의 내시경적 절제술에서 또다른 해결되지 않은 문제는 절제된 표본의 조직병리학적 평가의 신뢰성이다. 바렛중양에서 절제 조직의 판독은 편평세포 병변에서 얻어진 것보다 더 어렵다. 첫째, 선화(crypt)와 융모(villi)를 가지는 조직 구조가 편평세포 점막의 층구조와는 다르다. 많은 바렛식도 환자에서 이중 점막 근층이 존재하므로 이러한 문제가 증가된다. 근층이 깊은 것은 실제로 점막근층을 의미하므로 표재성 점막근층을 통해 침윤하는 병변을 점막하 침윤암으로 간주해서는 안된다. 둘째, 바렛식도는 역류질환과 종종 동반되므로 바렛식도의 많은 초기 병변은 심한 염증과 연관되어, 조직학적 평가에 방해가 된다. 마지막으로 내시경적 절제술은 전기응고를 사용하므로 심부와 측면 가장자리는 종종 광범위한 응고효과를 보여 수술 절제조직과 비교하였을 때 조직학적 평가를 어렵게 한다. HGIN과 점막암 사이의 차이는 유럽과 일본에서보다 미국에서 임상적 의미를 가진다. 미국의 대부분의 센터에서는 점막내암을 포함하여 어떤 깊이라도 침범된 암으로 진단되면 즉시 수술적 절제를 시행한다. Bergman 등의 최근의 연구에서는 표재성 점막하층을 침범하는 병변은 낮은 국소 림프절 전이율(0/16)을 보인다고 보고하였으며 내시경적 절제 표본에 대한 조직병리학적 평가는 이 분야에서 많은 경험을 가지는 병리학자에 의해 평가되어야 한다고 권고하였다.

수술과 마찬가지로, 이러한 내시경적 치료 역시 많은 바렛암 환자를 보는 경험 많은 병원에서 시행되어야 한다. 내시경적 치료는 단지 많은 치료 전략중의 하나일 뿐이라는 것을 염두에 두어야 한다. 종양을 최적으로 발견하고 제거하는 데에는 고해상도 내시경, 매우 미세한 점막의 이상을 발견할 수 있는 풍부한 경험, 색소내시경 및 아세트산 염색 또는 가상 색소내시경등과 같은 다른 진단적인 도구들이 필요하다.

IX. 결 론

내시경적 절제술은 대부분의 HGIN과 식도의 점막암 환자에서 1차적 치료로 받아들여지고 있다. 몇몇 연구에서 편평세포암과 바렛선암에서 식도절

제술 보다 내시경적 절제술이 매우 우수한 초기 결과를 보여주고 있다.

내시경적 정밀검사시 미세한 점막 이상을 발견하기 위해 다양한 이미지 기법을 사용할 수 있는 고화질의 내시경 장비와 전문적인 내시경 의사가 필요하며, 생검과 내시경적 절제 표본에 대한 믿을 만한 조직병리학적 평가를 위해 경험 많은 병리의사 팀이 필요하다.

충분히 큰 절제표본을 얻기 위해서는 캡(cap) 또는 결찰술을 이용한 suck-and-cut 기술로 내시경적 절제술을 시행하여야만 한다. ESD는 조기 위암뿐만 아니라 조기 식도암에서도 효과적인 새로운 치료법이 될 수 있을 것이다. ESD는 좀 더 큰 종양에서도 완전 일괄절제술이 가능하지만, 아직까지는 경험이 부족하며, 기존의 내시경적 절제술과 비교하여 합병증이 상대적으로 높다. 조기 식도암의 진단과 치료를 위해서는, 외과의사에서 요구되는 것처럼 내시경의사에서도 적절한 병원 규모 및 일정 수준 이상의 경험이 필수적이다.

다양한 접근 방법의 임상적, 그리고 비용-효과를 더욱 명확히 하기 위해 전향적이고 결과-근거의 연구가 필요할 것이다. 어떠한 내시경적 치료 계획을 하든, 재발 또는 이차성 병변의 조기 발견이 반복적인 내시경적 치료를 가능하게 하기 때문에 강력한 내시경적 감시를 해야만 할 것이다.

References

1. Pech O, May A, Rabenstein T, Ell C. Endoscopic resection of early esophageal cancer. Gut 2007;56; 1625-1634
2. Tokar JL, Haluszka O, Weiberg DS. Endoscopic Therapy of Dysplasia and Early-Stage Cancers of the Esophagus. Semin Radiat Oncol 2006;17:10-21
3. May A, Ell C. Diagnosis and treatment of early esophageal cancer. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22:433-436
4. Bergman JJ. Endoscopic treatment of high-grade intraepithelial neoplasia and early cancer in Barrett esophagus. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19(6):889-907

5. Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, et al. Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2007;39:41-45
6. Higuchi K, Tanabe S, Koizumi W, et al. Expansion of the indications for EMR in patients with superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2007;39:36-40
7. Pech O, May A, Rabenstein T, Ell C. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy* 2007;39:30-35
8. Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V, et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus. *Endoscopy* 2007;39:24-29
9. Lopes CV, Hela M, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-824
10. Stein HJ, Feith M. Surgical strategies for early esophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;19(6):927-940