

## 조기위암에서 내시경 점막절제술/내시경 점막하 박리술의 확대적응의 제한점

울산대학교 의과대학 내과학교실

정 훈 용

### 서 론

한국에서 위암의 빈도는 20.8%이며, 조기 위암은 1995년 28.6%에서 1999년 32.8%로 증가하고 있다. 이는 내시경 기기의 발달과 위장관 내시경 숙련의 증가 및 내시경 검사에 대한 관심의 증가로 인한 진단율의 현저한 증가에 기인한다. 조기 위암은 림프절 전이에 상관없이 종양이 점막이나 점막하에 국한된 위암으로 정의되며, 위절제술 및 림프절 광청술이 조기 위암의 표준 치료법으로 정착되어 있다.

조기 위암 증례에 대한 많은 수술 자료가 축적되면서 조기 위암의 근치적 치료법으로서 내시경 치료가 시도되었고, 수술을 받지 못하는 환자들에게 우선적으로 시술되기 시작하였다. 내시경 점막 절제술(endoscopic mucosal resection, EMR)은 외과 수술에 비해 덜 침습적이고 우수한 의료 비용 효과와 환자의 삶의 질 향상이라는 장점을 가지면서도, 외과 수술에 준하는 치료 성적을 보여 위암의 유병률이 높은 나라들에서는 엄선된 조기 위암 병변에 대하여 수술을 대체할 수 있는 치료법으로 받아들여지고 있다. 한국에서도 EMR을 시행 받는 환자의 수는 일본과 같이 점점 증가하고 있다.

최근 일괄 절제에 대한 요구가 증가하면서 다양한 전기 절개도를 이용하여 직접 점막하 부위를 박리하는 내시경 치료법인 내시경 점막하 박리법(endoscopic submucosal dissection, ESD)이 등장하게 되었다.(1) 전통적인 EMR과 비교하여 ESD는 고난이도의 기술이 필요하며 시간이 많이 소요되는 제한점이 있으나, 비교적 큰 병변에 대한 높은 일괄 절제율 가능하게 해주는 장점을 가지고 있다. ESD는 위치에 관계없이 완전 절제율을 높임으로써 국소 재발률을 낮추고, 병변 크기와 상관없이 일괄 절제를 하게 함으로써 조기 위암에서 내시경 치료의 적응 범위 확대를 가능하게 하였다. 최

근 몇몇 임상 관찰과 수술적 자료를 근거로 ESD의 확대 적응증이 제안되고 있다. 본 연재에서는 조기 위암 치료에서 ESD의 확대 적응의 제한점에 대해 논하고자 한다.

### 본 론

#### 1) ESD의 확대 적응증

조기 위암의 내시경 치료의 선택에 있어 중요한 점은 기술적으로 완전 절제가 가능하여야 하고 림프절을 비롯한 원격 전이를 동반하지 않아서 내시경 절제만으로 완치가 가능해야 한다는 점이다. 현재 받아들여지고 있는 EMR의 적응증은 (1) 2 cm 이하의 용기암, (2) 궤양이 없는 1 cm 이하의 함요암이다. 또한 이러한 병변들은 점막에 국한된 중등도 또는 잘 분화된 병변이어야 하며, 림프관 또는 혈관 침범이 없어야 한다. 이러한 권고안의 이론적 근거는 큰 크기의 병변이나 미만형(diffuse) 조직형을 가진 병변은 점막하층으로 침범될 가능성이 더 많으며, 따라서 림프절 전이의 위험이 더 높다는 것이다. 더욱이 큰 병변의 절제는 ESD 술기가 개발되기 전에는 기술적으로 용이하지 않았다. 그러나 이러한 엄격한 적응증 때문에 림프절 전이의 위험이 상대적으로 낮아도 불구하고 많은 환자들이 불필요한 위절제술을 겪게 된다는 임상적 관찰이 보고되면서 EMR의 적응증에 대한 확대가 Soetikno 등에 의해 제안되었다(Fig.

Depth	Mucosal cancer				Submucosal cancer	
	No ulceration		Ulceration		SM1	SM2
Histology	≤20	>20	≤30	>30	≤30	Any size
Intestinal						
Diffuse						

Guideline criteria for EMR  
 Expanded criteria for EMR  
 Surgery (gastrectomy+lymph node dissection)  
 Consider surgery

Fig. 1. Guideline criteria for endoscopic mucosal resection (EMR) and proposed expanded criteria for endoscopic submucosal dissection (ESD). Size is shown mm, SM, submucosal invasion (Soetikno R, et al. J Clin Oncol 2005)

책임저자: 정훈용, 서울 송파구 풍납2동 388-1  
울산대학교 의과대학 소화기내과, 138-736  
Tel: 02-3010-3197, Fax: 02-485-5782  
E-mail: hyjung2amc.seoul.kr  
접수일: 2008년 3월 8일, 게재승인일: 2008년 3월 13일

1). 최근 Gotoda 등(2)은 위절제와 림프절 절제를 받은 5,265 명의 수술 환자의 자료를 분석한 연구 결과에서 확대 적응증에 대한 근거를 지지하였다. 3 cm 이하의 분화형 점막암에서는 병변 궤양 유무에 관계없이 림프절 전이가 발견되지 않았고, 궤양이 없는 분화형 점막암에서는 종양 크기와 관계없이 림프절 전이가 없었다. 마지막으로 분화형 미세 점막하암(sm1)에서는 종양 크기가 3 cm 이하인 경우 림프절 전이가 발견되지 않았다. 점막암과 점막하암의 5년 생존율이 각각 99%, 96%이고,(3) 수술 위험을 고려할 때 이들 림프절 전이의 위험이 낮은 군까지 내시경 치료의 적응증을 확대해 볼 수 있다는 주장이다.(4) 그러나 미분화형 선암에 대해서는 비교적 작은 암이라 해도 점막하 침윤을 초래하고 림프절 전이의 위험이 높아 일반적으로 내시경 치료를 시행하지 않고 있다. 최근 일본에서 보고된 미분화형 조기 위암 534예의 분석에서 궤양 동반 여부에 상관 없이 10 mm 이하인 경우, 궤양이 없으면서 Ki-67 증식 세포가 국소 존재한 경우, 궤양이 없으면서 면역 염색에서 MUC5AC/MUC6 이층 구조가 존재하는 경우, 궤양이 없으면서 조직형이 인환세포(signet ring cell)로만 구성된 경우에서 림프절 전이가 없다고 보고하였고, 이 네 가지 경우를 내시경 절제의 적응이 될 수 있는 경우로 제안하였다.(5)

## 2) ESD 확대 적응증의 제한점

기존의 조기 위암에 대한 내시경 절제 적응증이 너무 제한적이라는 것에 동의하는 의견이 많으나 적응 기준을 어느 정도 확대할지에 대해서는 신중한 검토가 필요한 상태이다. 일본의 대규모 연구 자료를 통해 제안된 확대 적응증을 살펴 보면 여러 가지 문제점이 지적된다.

첫째, 조기 위암 침윤 범위의 정확한 진단이 어렵다. 림프관 침윤이나 점막하 침윤이 림프절 전이의 고위험 인자이기는 하나, 이들은 위 절제술이나 EMR/ESD 후에야 정확하게 결정될 수 있으므로 이러한 병리적 요소들은 위 절제술이나 EMR/ESD 전에는 림프절 전이를 예측하는데 유용하지 않다. 또한 이전의 연구(6)에 의하면, SM1,2,3 분류와 점막하 침윤 깊이의 직접적 측정 사이의 상관관계는 제한적이다. EMR/ESD 술기를 하는 동안 점막하층에 주입된 생리 식염수의 양이나 EMR/ESD 후 검체를 조작하는 과정에서 그 깊이가 바뀔 수 있다. SM 분류는 EMR/ESD 후 회수된 검체에는 정확히 적용할 수 없기 때문에, 정확한 침윤범위를 평가할 수 있기 위해서는 점막하에 국한하여야 한다고 생각한다. 분화도가 좋지 않은(poorly differentiated, PD) 조기 위암을 술 전에 진단하는 것이 더 어려우며, 특히 분화형과 비교하여 병변 지역을 명확히 설정하는 것이 어렵다.(7) PD 조기 위암은 종종 미만성 침윤을 보이며, 이에 대한 EMR/ESD의 완전 절제율은 분화형 조기 위암의 경우에 비하여 월등히 낮으므로, PD 조기 위암을 EMR/ESD 적응에 포함시키기에는 제한점이 많다.(7)

둘째, 림프절 전이의 문제이다. 일본과 한국에서 점막내 조기 위암에서 림프절 전이의 빈도는 약 2~3%를 가지고, 그 위험은 점막하로 침범 시 20%까지 증가한다.(4,8) 이렇듯 대부분의 조기 위암 환자는 림프절 전이가 없어 EMR이나 ESD와 같은 제한된 수술이 많이 시행되고 있다. 그러나, 기존의 림프절에 대한 평가방법을 동원하여도 일부의 전이된 림프절을 발견하기가 어려울 수 있다. 즉, 종양 양성 림프절을 EUS나 CT 검사를 통하여 완벽히 발견하기는 어려우며, 또한 수술 중에도 그러한 림프절을 육안적으로 진단하기는 힘들다. 따라서, EMR/ESD 당시 림프절 전이가 존재한다 하더라도 발견하기가 어려우므로 추가적인 림프절 절제는 시행되지 않고, 결국 절제되지 않은 전이 림프절이 자라서 재발을 일으킨다는 것을 의미한다. 278명의 조기 위암 환자를 대상으로 조직형과 위벽 침윤도, 림프절 전이 사이의 관계와 이를 통한 EMR/ESD의 적응증에 대한 Ishikawa 등(9)의 연구에서 림프절 절제만이 림프절 전이를 발견할 수 있다고 보고하였다. 그러므로, EMR/ESD의 적응증은 궤양이 없는 점막암이나 궤양을 동반한 2 cm 이하의 분화형 점막하에 국한되어야 한다고 결론지었으며, 침윤이 알을지라도 점막하층은 추가적인 림프절 절제가 필요하다고 주장하였다. 정리하면, EMR/ESD의 적응증으로는 림프절 전이의 가능성이 거의 없는 조기 위암으로 국한하여야 재발의 위험성으로부터 탈출할 수 있다고 생각된다.

셋째, 병변의 크기 증가에 따른 완전 일괄 절제의 문제이다. ESD는 종양의 위치에 무관하게 20 mm 이상의 큰 병변까지도 완전 절제를 할 수 있게 한다. EMR과 비교하여 ESD는 완전 일괄 절제를 위한 더 나은 방법임에 틀림없다. 하지만 기술적인 어려움이나 궤양의 존재 때문에 모든 경우 일괄 절제 할 수 있는 것은 아니며, 일괄 절제율은 기관마다 매우 다르다. 우리나라에서 Kim 등이 보고한 EMR을 시행 받은 506명 환자, 516예의 조기 위암을 분석한 다기관 연구를 보면, 점막하 침범과 미세 침범을 불완전 절제로 간주하였을 때, 완전 절제율은 77.6%였고, 병변의 크기는 완전절제를 결정하는 주요인이었다. 3 cm 이하 병변의 완전 절제율은 80.2%인 반면, 3 cm 보다 큰 병변의 완전 절제율은 56.4%에 불과했다. 따라서, 시술자의 능력에 따라서, 일괄 완전절제 할 수 있는 병변의 크기는 달라져야 하며, 위치에 따른 어려움을 극복할 수 있을 때 기술적으로 완전해결 수 있음을 명심하여야 한다.

넷째, 미세 림프절 전이에 관한 문제이다. 조기 위암이 수술에 의해 치료될 수 있음에도 불구하고, 근치적 절제술을 시행 받은 후 1.7~3.4%의 재발이 있다. 재발은 아마도 수술 당시 이미 있었던 숨은 미세 전이에 기인할 것이다. 조기 위암 환자에서 혈액, 골수, 림프절 미세 전이에 대한 보고가 있었다. Ishida 등은 림프절에서의 미세 전이의 존재는 위암 환자의 예후 결정에 필수불가결한 것이라고 보고하였다. Cai 등(10,11)은 점막하 조기 위암에서 육안적 함몰형, 림프

관 침윤이 있을수록 림프절 미세 전이의 빈도가 높아지며, 특히 2 cm 이상의 병변에서는 림프절 미세 전이율이 유의하게 더 높다고 보고하였다. 침범 깊이(점막 vs 점막하)나 조직학적 분류(분화 vs 미분화)에 따른 유의한 차이를 분석했을 때 미세전이는 2.0 cm 이상의 종양 직경, 점막하암, 미분화형암일 때 더 흔하게 발생하는 경향을 보였다. 따라서 미세 전이의 관점에서 분화형 점막하암 혹은 미분화형 점막암일 경우와 같이 미세 전이의 위험이 고려될 때 EMR/ESD 보다는 위 절제술과 림프절 광청술이 유효하며 이는 현재의 가이드라인에 거의 일치한다. 그러나, 미세 전이의 임상적 중요성은 아직 완전하게 규명되지는 않았으며, 재발과 결과 모두에 관계가 있다는 보고도 있고(10,12-15) 그렇지 않다는 보고도 있다.(16-20) 또한 미세 전이 음성인 점막하암 환자에서는 100%의 5년 생존율을 보인 반면, 미세 전이 양성 환자에서는 82%의 생존율을 보였다.(10) 미세 전이 음성 점막하암 환자 중 T1 재발을 보이는 환자에서 50% 생존시간이 6.6년임에 비해, 미세 전이 양성 환자에서는 3.3년에 불과하였다.(13) 이렇듯 미세 전이의 임상적 중요성은 불확실하나 미세 전이의 존재를 무시할 수는 없는 것이다.

다섯째, ESD의 술기상 문제이다. ESD의 도입으로 좀 더 큰 병변이나 궤양의 반흔이 동반된 경우 등 기존의 EMR 방법으로 시술에 어려움이 있던 병변의 일괄 절제가 가능하게 되었다. 그러나 좀 더 크고 깊은 병변과 기술적으로 어려운 병변을 대상으로 시술하게 되면서 기존의 EMR에 비해 천공, 출혈의 위험이 높아지고 좀 더 고난이도의 기술과 긴 시술 시간이 요구된다.(21,22) 따라서, 기술적으로 완전한 절제를 위해서는 시술자의 경험이 중요하며, 병변의 난이도를 고려하여 경험에 따른 시술 접근이 필요할 것으로 생각된다. 의사 개인으로는 난이도가 낮은 병변부터 충분한 경험을 쌓은 후에 좀 더 난이도가 높은 병변으로 그 적응증을 넓히는 것이 중요하겠고, ESD가 보편적으로 시행되는 현 상황을 고려할 때 병원 차원에서 ESD 교육 프로그램을 운영하며 학회에서 시행되는 ESD live 시술 등을 통한 간접 경험의 기회를 늘리는 것이 필요하겠다. 합병증을 막으려는 노력은 내시경 부속기구의 개발로도 나타나는데 보다 사용이 편리하고 안전한 내시경 기기 및 부속 기구의 개발이 진행되어야 하겠다.

여섯째, ESD의 장기 성적 부재의 문제이다. ESD는 조기 위암의 새로운 치료 양식이므로 대부분의 연구는 완전 절제율이나 단기간 추적 동안의 재발률을 보고하였다. 조기 위암 치료에 있어서 내시경 치료의 실제적 효능을 밝혀 적응증 확대의 타당성을 인정 받기 위해서는 수술 치료에 준하는 장기 성적을 보여야 할 것이다. 현재로는 ESD가 도입되고 보편적으로 많이 시행된 기간이 길지 않아 5년 이상의 장기 생존율 및 재발률에 대한 정보가 부족한 상태로 향후 대규모의 전향적 연구 결과가 필요하겠다.

일곱째, 병리학적 결과의 불일치의 문제이다. 장기간 대

조근 연구가 유효하지 않으므로 EMR/ESD에 대한 최근 적응증은 절제된 위암에 대한 병리학적 분석에 근거한다. 절제된 표본의 병리적 보고는 관찰자 사이의 또는 기관 사이, 특히 EMR/ESD 전후에 다양한 결과를 보인다.(23) 따라서 다른 기관들 사이에 EMR/ESD 표본의 병리학적 결과의 표준화가 필요하다.

## 결 론

ESD의 도입으로 큰 병변과 궤양을 동반한 병변이나 어려운 위치의 병변도 일괄 절제가 가능하여 조기 위암의 내시경적 치료에 큰 변화를 가져다 주었고, 대규모 연구 결과를 바탕으로 내시경적 치료의 적응증이 확대되고 있다. 그러나 확대 적응증을 임상에서 일괄적으로 적용하기에는 아직까지 해결해야 할 많은 제한이 있다. 기존의 적응증을 확대시키기 위해서는 기술적으로 완전한 절제가 전제되어야 하며, 절제 후 정확한 조직학적 평가가 뒷받침되어야 한다. 그 밖에 조기 위암의 비침습적인 수술 치료의 적응증 확대를 위해서는 ESD와 복강경을 이용한 주변 림프절 절제를 함께 이용하는 것을 고려해 볼 수 있다.(24,25) ESD에 복강경 림프절 절제를 추가함으로써 림프절 전이의 위험이 있는 조기 위암 환자에서 침습적인 수술을 피할 수 있을 것이다. 향후 ESD 시행 후 장기 생존율 및 재발률에 대한 다기관이 참여하는 대규모의 코호트 연구를 통해 조기 위암에서의 확대 적응증에 대한 검증이 이루어 질 것으로 기대한다.

## REFERENCES

1. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48:225-229.
2. 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* 2003;3:219-225.
3. Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Prognosis of early gastric cancer (In Japanese with English abstract). *Stomach Intest and Intestine* 1993;28:139-146.
4. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498.
5. Takizawa K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Oda I, Gotoda T. Expanded indication for endoscopic resection from the pathological view point-the possibility of an sm invasion by undifferentiated type early gastric cancer (In Japanese with English abstract). *Stomach and Intestine* 2006;41:7-15.
6. Park DJ, Lee HK, Lee HJ, Lee HS, Kim WH, Yang HK, Lee KU, Choe KJ. Lymph node metastasis in early gastric cancer

- with submucosal invasion: feasibility of minimally invasive surgery. *World J Gastroenterol* 2004;10:3549-3552.
7. Miyata M, Yokoyama Y, Okoyama N, Joh T, Seno K, Sasaki M, Ohara H, Nomura T, Kasugai K, Itoh M. What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resection for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions. *Endoscopy* 2000;32:773-778.
  8. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of Japanese literature. *Cancer* 1993;72:3174-3178.
  9. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, Miyanari N, Tabira Y, Baba H. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histopathological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 2007;10:35-38.
  10. Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. *Surgery* 2000; 127:32-39.
  11. Cai J, Ikeguchi M, Tsujitani S, et al. Micrometastasis in lymph nodes of mucosal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000;3:91-96.
  12. Nakajo A, Natsugoe S, Ishigami S, Matsumoto M, Nakashima S, Hokita S, Baba M, Takao S, Aikou T. Detection and prediction of micrometastasis in the lymph nodes of patients with pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:158-162.
  13. Maehara Y, Oshiro T, Endo K, Baba H, Oda S, Ichiyoshi Y, Kohnoe S, Sugimachi K. Clinical significance of occult micrometastasis in lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. *Surgery* 1996;119:397-402.
  14. Harrison LE, Choe JK, Goldstein M, Meridian A, Kim SH, Clarke K. Prognostic significance of immunohistochemical micrometastasis in node negative gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;73:153-157.
  15. Cai J, Ikeguchi M, Tsujitani S, Maeta M, Liu J, Kaibara N. Significant correlation between micrometastasis in the lymph nodes and reduced expression of E-cadherin in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001;4:66-74.
  16. Ajisaka H, Yoshimitsu Y, Isobe Y, Takeshita Y. The clinico-pathological analysis of lymph node metastasis of gastric cancer. *Jpn J Gastroenterol* 1999;96:511-517.
  17. Morita S, Nashimoto A, Yabuzaki Y. Detection of lymph node micrometastasis by immunochemical staining in gastric cancer and its significance. *J Jpn Coll Surg* 2002;27:202-206.
  18. Stachura J, Zembara M, Heizman J, Korabiowska M, Schauer A. Lymph node micrometastases in early gastric carcinoma alone inadequately reflect the new model of metastatic development. *Pol J Pathol* 1998;49:155-157.
  19. Saragoni L, Gaudio M, Morgagni P, Folli S, Bazzocchi F, Scarpi E, Saragoni A. Identification of occult micrometastases in patients with early gastric cancer using anti-cytokeratin monoclonal antibodies. *Oncol Rep* 2000;7:535-539.
  20. Choi HJ, Kim YK, Kim YH, Kim SS, Hong SH. Occurrence and prognostic implication of micrometastases in lymph nodes from patients with submucosal gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:13-19.
  21. Choi KS, Jung HY, Choi KD, Chung JW, Oh TH, Jo JY, Song HJ, Lee JH, Byeon JS, Myung SJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric tumors: complete resection rate, resection time and complication in comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential mucosal incision with a needle knife. *Korean J Gastrointest Endosc* 2006;33:326-332.
  22. Jung HY, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH. Risk management in endoscopic submucosal dissection using needle knife. *Digest Endosc* 2007;19(Suppl 1):S5-S8.
  23. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries: proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl: G49-G57.
  24. Abe N, Mori T, Izumisato Y, Sasaki H, Ueki H, Masaki T, Nakashima M, Sugiyama M, Atoni Y. Successful treatment of an undifferentiated early stage gastric cancer by combined en bloc EMR and laparoscopic regional lymphadenectomy. *Gastrointest Endosc* 2003;57:972-975.
  25. Abe N, Mori T, Takeuchi H, Yoshida T, Ohki A, Ueki H, Yanagida O, Masaki T, Sugiyama M, Atoni 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.