

위선종과 조기위암의 내시경적 점막절제술 후 추적관찰

영남대학교 의과대학 내과학교실

장 병 익

Follow-up of endoscopic mucosal resection for gastric adenoma and early gastric cancer

Byung Ik Jang, M.D.

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

국내 10대암 중 대부분을 소화기영역의 암이 차지하고 있으며, 이 중 가장 발생율이 높은 암이 위암이다. 하지만 근래 조기위암의 진단과 치료의 향상으로 위암에 의한 사망률은 감소하고 있어 최근 통계청의 발표에 따르면 폐암의 의한 사망률보다 낮다고 보고하고 있다. 위암에 대한 치료는 수술적 치료가 인정되고 널리 시행되고 있지만, 최근 내시경 기기의 발달 및 각종 부속기구의 개발로 저 침습 수술과 내시경적 치료로 이어지고 있다. 이 중 내시경적 점막절제술(endoscopic mucosal resection, 이하 EMR)은 약 20년 전 일본에서 처음 시행된 후 현재에 이르고 있다. 1983년에 점막하 조직에 고장액 식염수-에피네프린 용액을 주입한 후 절제하는 방법, 이후 박리 생검술(strip biopsy)이 고안되면서 조기위암의 치료에 최초로 사용되었다^{1, 2)}. 이 두 방법으로 대부분의 예에서 병변의 절제가 가능하지만 식도, 위체부 후벽 그리고 위소만부의 경우 병변의 정확한 타겟이 어려워진다. 그래서 여러 종류의 도구를 이용하여 병변을 튜브나 캡내로 빨아들여 병변을 울가미로 조이고 고주파 전류를 이용하여 절제하는 EMRC (endoscopic mucosal resection with a cap-fitted endoscope) 방법 등 현재까지 다양한 수기 등이 개발되고 있다³⁾. EMR 수기의 종류는 다양하게 많으나 기본원리는 병변주위 표시, 약물주입, 병변을 파악 후 절제, 병변의 회수이다. 궁극적으로 보다 빨리, 보다 정확하게, 보다 안전하게 시술

하기 위한 발전이 있으나 결국 이러한 수기들도 많은 제약점을 가지고 있다. 즉 병변 크기(일반적으로 1.5~2 cm 이하)와 병변의 부위별 제한이라는 문제가 있으며 결국 이러한 문제를 극복하기 위해서는 분할절제, 불완전절제, 출혈이나 천공등의 합병증이라는 문제에 항상 노출되고 있다는 점이다. 특히 조기위암에서는 더욱이 일괄절제가 되어야 하며, 분할절제될 경우 절제변연의 암 침범 유무가 완전절제의 여부를 판단할 수 없기 때문이다⁴⁾. 비록 EMR 이전에 특수한 표시 기법으로 절제할 표면의 변연을 표시하여 분할 절제된 조직의 재구축은 완전 절제되었다고 생각할 수는 있지만 시술자의 의도와 관계없이 분할 절제되는 경우가 있어 사전에 이에 대한 대책이 필요 할 것이다^{5, 6)}. 일반적으로 2 cm 이하의 경우 약 70%에서 일괄 절제할 수 있다고 말하고 있으며, 크기가 클수록 일괄절제의 가능성이 떨어진다는 명심하여야 된다.

EMR은 일반적으로는 내시경적 치료의 수기이나 진단과 치료가 동시에 행하여지는 수기이기도 하다. 그 대표적인 예가 위선종이 경우이다. 위선종은 엄밀히 말하면 양성종양성 병변이기는 하나 EMR을 통한 절제 후 병리결과는 고도의 이형성 혹은 위암으로 진단되는 경우가 있기 때문이다. 또한 보고에 따르면 11% 정도의 위선종이 4년 후 위암으로 진행되었으며, 위선종의 8%에서 많게는 59%에서 위암이 동반되는 것으로 알려져 있

다⁷⁾. 윤 등⁸⁾의 연구에서는 내시경적 검자 생검 결과와 내시경적 절제술 후 조직학적 불일치율은 27.1%로 높다고 보고하고 있다. 이러한 생검과 절제조직의 불일치성 때문에 더욱 적극적으로 위선종에서의 EMR을 권하는 이유이기도 하다. 치료적 목적으로 EMR이 행하여지는 대표적인 예가 조기위암에서이다. 사실 근치적 악성종양의 치료원칙은 인체로부터 종양을 완전히 제거하는 것으로 정의할 수 있다. 따라서 이론적으로는 림프절전이 없고 국소적으로 근치가 가능한 병변이 그 대상이 된다. 하지만 일반적으로 조기위암에서의 림프절 전이는 약 10% 내외로 보고하고 있으며, 점막내암의 경우 2~6%의 전이율을 보이는 것으로 알려져 있다. 암의 림프절 전이에 관여하는 위험인자에 대한 연구는 과거 조기위암을 외과적 수술로 치료한 환자의 림프절 전이여부를 후향적 분석을 기초로 하였을 때 암의 크기, 심달도, 조직학적 분화도, 궤양의 유무, 림프관 침습의 유무 등이 관여한다고 보고하고 있다⁹⁾. 이러한 연구 결과의 축적으로 2001년 일본 위암 학회에서 발표된 위암 치료 가이드라인에서는 암의 림프절 전이의 위험이 극히 드문 위암의 특성으로 크기가 2 cm 이하이고, 궤양이 없으며 분화형의 점막내에 국한된 암이며 이는 EMR을 통한 일괄절제가 원칙이라는 하나의 지침을 내놓았다. 물론 그 치료 성적이 수술적 치료의 성적에 못지않으면서도, 개복술을 통한 위절제를 피할 수 있고, 위 그 본연의 기능이 남아 있어 환자의 삶의 질이 향상된다면 그 치료 의의가 무엇보다 크다 할 수 있다. 하지만 현재 조기위암에서 내시경적 치료로써 EMR의 호응도는 실제 내시경을 행하는 의사들 사이에서도 호응도가 떨어지는데, 이는 체계적으로 관리된 연구결과와 빈약 때문으로 생각한다.

권 등¹⁰⁾은 위선종 또는 조기위암의 진단된 환자 중 내시경적 점막절제술을 시행하고 12개월 이상 추적관찰이 가능하였던 54명을 대상으로 치료성적을 보고하였다. 저자들은 연구를 통해 EMR은 위선종과 일부 조기위암의 치료법으로서 안전하고 효과적인 방법으로 소개하면서, 치료 후 재발의 여부, 다발성 병변의 가능성과 림프절전이의 가능성에 따른 정기적인 추적검사를 강조하였다. 치료의 대상은 크기에 관계없이 위선종과 조기위암일 경우 직경 2 cm 이하로 IIa형과, 1 cm 이하의 궤양이 없는 IIc형으로 하였으며, 내시경 초음파 검사와 전산화 단층촬영으로 점막에 국한된 병변으로, 림프절 비대가 없는 경우로 하였다. 시술을 통해 절제된 조직이 병리학적

으로 완전 절제되는 것이 수기의 궁극적인 목표라 할 수 있으며 약 89%에서 완전절제를 이루어 타 연구결과에 비해 탁월하였다. 하지만 이에는 분할 절제된 20예 중 변연부의 재발을 줄이기 위한 노력의 방편으로 전기 응고 소작술로 추가적인 조직파괴가 병행된 예가 포함되어 있음을 주지하여야한다. 대개의 고식적인 EMR 기법의 완전절제에 미치는 영향은 종양의 크기, 위치, 육안적 모양, 시술방법 등을 비교하였을 때 병변의 위치가 위각부와 전정부인 경우 체부나 분문부에 위치한 경우보다 완전 절제율이 유의하게 높았다고 보고하고 있으나, 연구에서는 이들 사이의 어떤 상관관계도 없어 아마 시술자의 숙련도나 수기방법도 관여하였으리라 생각한다. 저자들이 지적하였듯이 완전절제의 병리학적 기준이 논란이 될 수 있으며, 일반적 2 mm 간격으로 절제하고 절제연을 수직 수평방향에서 검사하였을 때 변연과 절제연 사이가 적어도 2 mm의 간격이 있어야 병리학적으로 완전 절제로 판단할 수 있으나 병변의 제거의 어려움으로 1 mm 을 기준으로 정의하여 판단하였다. 이는 추적검사 기간 중 7.4%에서 재발로 이어지게 되었다. 완전절제의 기준을 높인다면 좀 더 재발을 줄일 수 있을 것으로 지적하였지만 이런 기준이외에도 암의 침윤도 즉 고유근층으로부터 얼마까지 침범하였느냐가 시술 후 추적기간 중의 림프절 전이의 중요한 위험인자가 될 수 있기에 관과하지 말아야 할 것이다. 고토다 등¹¹⁾은 암의 침윤이 SM 1 (500 μ m 이하)인 경우 림프절 전이는 2% 이내였지만, 그 이상의 경우 12~20%까지 림프절 전이의 가능성을 보고하면서 조기위암의 위험인자를 분명히 하였다. 저자들은 재발의 정의를 1개월내 추적검사에서 음성이었으나 이후 추적검사에서 양성으로 나온 예로 판정하였는데, 암의 성장속도 등을 고려하였을 때 절제술 후 병리학적으로 완전 절제된 경우 2년내 재발하는 경우는 거의 없다고 생각할 때 아마 잔유암에 의한 재발의 가능성도 염두에 두어야 할 것이다¹²⁾. 물론 병리학적 절제조직 변연의 암이 없다 할지라도 절제하는 과정 중 식염수와 에피네프린 혼합액의 점막하 주입시 병변부위를 포함하여 찌르게 되면 주사바늘을 통한 암이 파종되어 재발되는 가능성을 염두에 두어야 한다¹³⁾. 시술 후 절제조직의 관리와 판독이 환자의 치료방향의 설정에 무엇보다 중요하다. 시술을 시행하는 내시경의사와 병리학자간의 정확한 정보의 공유가 되어야 하며, 현재는 병리학자의 역할이 무엇보다 중요한 시점이 되었다. 절제된 조직

을 어떤 기준으로 어떻게 크기를 측정 할 것인가 라는 문제, 암의 점막하 침윤깊이를 측정하는 문제, 완전절제의 기준, 기존의 HE 염색으로 볼 수 없는 미세전이의 판단 등 아직 풀어야 할 과제가 많기에 이에 대한 많은 노력과 협조가 있어야 할 것이다. 불완전 절제일 경우 다시 내시경 점막 박리술을 시행하거나, 내시경적 조직 파괴요법 혹은 외과적 절제를 생각하여야 하며, 완전 절제 되었다더라도 재발이라는 문제가 있기에 항상 추적관찰에 주의하여야 한다. 저자들은 시술 후 1년간 3개월마다 내시경 검사 및 조직검사를 시행하여 재발 여부를 판명하였다. 대개 잔유병변일 경우 90% 이상이 시술 후 1년 이내 발견되기에 첫 1년은 1, 3, 6, 12개월째 내시경 검사를 시행하고 이후는 6개월 마다 시행 약 5년까지는 매 6개월-1년마다 검사를 진행할 것을 권유하고 있다¹⁴⁾. 추적 기간과 간격에 대해서는 아직 확립된 기준이 없기에 좋은 추적방법의 예를 보고하여 향후 추적관찰에 대한 연구에 도움이 될 것으로 생각하며, 추가적으로 한국의 의료실정에 맞는 확립이 필요할 것으로 생각한다. 또한 5년 이상의 장기간의 추적관찰을 통한 생존예후에 대한 연구결과를 기대하며, 조기위암의 적절한 치료법으로 평가받기를 바란다. 저자들의 경우의 추적 방법은 내시경적 검사만 반복하여 국소재발에만 초점이 맞추어져 있어, 림프절의 전이 혹은 타장기의 전이를 추적하기 위한 골반을 포함한 복부전산화 단층촬영, 흉부 X 선 검사 또한 환자의 상태와 재발의 위험도에 따라 병행하여야 할 것을 권유하는 바이다.

근래에 들어 내시경 부속기구인 IT knife (insulation-tipped electrosurgical knife)를 이용한 절개 박리법 (endoscopic submucosal dissection, 이하 ESD)의 개념이 도입된 후 기존 EMR로 제한적이었던 병변의 크기와 관계없이 일괄절제가 가능되었고, 이를 이용한 연구가 최근 활발히 이루어지고 있다¹⁵⁾. 특히 ESD는 큰 병변의 경우에도 일괄절제 절편을 얻을 수 있어서 심달도 진단, 맥관 침습의 유무 등 상세한 병리 조직학적 평가가 가능하며, 이론적으로 잔류 및 국소 재발의 염려가 없다는 점이다. 또한 병변부를 견인 흡입할 필요가 없어 궤양 반흔이 있는 병변도 절제 가능하며, 기존의 EMR 방법 만으로는 일괄절제가 곤란한 소만이나 후벽의 병변에 대해서도 시술할 수 있다는 장점이 있다. 이와 같은 장점을 통해 일부에서는 ESD의 일괄절제율이 98%, 일괄 절제된 경우의 완전절제율은 93%로 보고하고 있어 기존

의 EMR 방법의 일괄절제율에 비해서 높다고 할 수 있다¹⁶⁾. 하지만 이러한 시술도 많은 시간이 소요되고, 병변의 크기가 클수록 출혈 혹은 천공등의 합병증도 많아질 수 있기에 숙련된 내시경의사에 의해 시술되어야 하는 단점이 있다.

현재 조기위암에서의 내시경적 점막 박리술 혹은 내시경적 점막하 박리술에 대해서는 아직 통일된 적응이 정립되지 않은 상태이기에 시술전에 엄밀한 암의 진단 범위와 침윤도의 진단이 이루어지고 환자에 대한 교육과 동의가 필수적이라 할 것이다¹⁷⁾. 또한 병리의사와의 긴밀한 협조아래 절제된 조직에서 수평, 수직방향에서의 암의 침범 범위와 림프샘, 혈관 침범에 대한 정확한 평가가 이루어져야 할 것이다. 이러한 일련의 과정은 환자에 대한 추가적인 내시경 시술의 필요성, 예후와 추적검사로 이어짐과 동시에 향후 내시경적 치료의 적응의 타당성에 대한 초석이 될 것으로 생각한다.

Key Words : Endoscopic Mucosal Resection, Gastric Adenoma, Early Gastric Cancer

중심 단어 : 내시경적 점막절제술, 위선종, 조기위암

REFERENCES

- 1) Hirao M, Masuda K, Asanuma T, Naka H, Noda K, Matsuura K, Yamaguchi O, Ueda N. *Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. Gastrointest Endosc* 34:264-269, 1988
- 2) Tada M, Karita M, Yanai H, Takemoto T. *Treatment of early gastric cancer using strip biopsy, a new technique fro jumbo biopsy. In Takemoto T, Kawai K, eds. Recent topics of digestive endoscopy. p 137, Tokyo, Excerpta Medica, 1987*
- 3) Inoue H, Takeshita K, Hori H, Muraoka Y, Yoneshima H, Endo M. *Endoscopic mucosal resection with a cup-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. Gastrointest Endosc* 39:58-62, 1993
- 4) Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, Nakai H, Murakami S, Nagaba S, Kida M, Oida M, Saigenji K. *Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. Gastrointest Endosc* 56:708-713, 2002
- 5) 전훈재. 조기위암의 내시경적 치료. *대한소화기내시경학회지* 20:117-125, 1999
- 6) Korenaga D, Orita H, Maekawa S, Maruoka A, Sakai K, Ikeda T, Sugimachi K. *Pathological appearance of*

- the stomach after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Br J Surg 84:1563-1566, 1997*
- 7) Park DI, Rhee PL, Kim JE, Hyun JG, Kim YH, Son HJ, Kim JJ, Paik SW, Rhee JC, Choi KW, Oh YL. *Risk factors suggesting malignant transformation of gastric adenoma: univariate and multivariate analysis. Endoscopy 33:501-506, 2001*
 - 8) 윤원재, 이동호, 이국래, 장동경, 김병관, 김지원, 정지봉, 김나영, 김진욱, 황진혁, 박영수, 강현우, 김수환, 정현채, 윤용범, 송인성. 위용종의 내시경적 생검과 내시경적 절제술 후 병리학적 진단의 불일치. *대한내과학회 69:481-486, 2005*
 - 9) Kitamura K, Yamaguchi T, Taniguchi H, Hagiwara A, Sawai K, Takahashi T. *Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: rationale of limited surgery. J Surg Oncol 64:42-47, 1997*
 - 10) 권진우, 박철희, 조재현, 정재원, 문준호, 신운건, 김종표, 김경오, 유교상, 한태호, 박상훈, 김종혁, 계세협, 박충기. 위선종과 조기위암의 내시경적 점막 절제술 후 추적 관찰에 대한 연구. *대한내과학회 71:483-490, 2006*
 - 11) 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 3:219-225, 2000*
 - 12) Takeshita K, Takekoshi T, Kumsi K. *Residure and recurrence after EMR for early gastric cancer. Endoscopia digestiva 11:648-729, 1999*
 - 13) Cho JY. *Endoscopic treatment of gastric cancer. J Korean Med Assc 45:148-157, 2002*
 - 14) 조주영, 진소영, 심찬섭. 위암의 새로운 내시경 점막절제술. *1st eds. p 69, 서울, 진기획, 2006*
 - 15) Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S. *New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. Endoscopy 33:221-226, 2001*
 - 16) Imagawa A, Okada H, Kawahara Y, Takenaka R, Kato J, Kawamoto H, Fujiki S, Takata R, Yoshino T, Shiratori Y. *Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success. Endoscopy 38:987-990, 2006*
 - 17) 장병익. 조기위암 ESD의 확대적용. *대한소화기내시경학회지 33:191-196, 2006*