

바렛암: 보조용종과의 구별을 포함하여

이 준 행

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Barrett's adenocarcinoma: different from sentinel polyp

Jun Haeng Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

서론

국내에서 위식도역류질환이 증가하면서 관련된 질환인 바렛식도에 대한 관심이 높아지고 있다.¹ 바렛식도는 일반적으로 관상 식도에 배세포를 동반한 특수원주상피(specialized columnar epithelium)가 존재하는 것으로 정의되고 있다.²⁻⁴ 서구에서 지난 10년간 식도샘암종이 꾸준히 증가하여, 미국의 경우에는 현재 전체 식도암의 50% 이상이 샘암종이다.

서구에서도 바렛식도에 대한 적절한 검진과 치료에 대한 논란은 아직 진행형이다.^{5,6} 국내에서는 최근까지 식도샘암종 발생률이 과거에 비하여 유의하게 증가하였다는 역학적인 증거는 없으나⁷ 서구의 경험으로 비추어 볼 때 우리나라에서도 갑자기 증가할 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 내시경의는 마땅히 바렛식도와 바렛식도암의 내시경소견을 잘 알고 있어야 할 것이다. 다만 현재 국내에서 바렛식도에서 식도샘암종이 발생할 수 있음을 지나치게 강조함으로써 환자들의 과도한 걱정, 삶의 질 저하, 불필요한 의료자원의 이용 등의 문제를 가져오는 것은 피해야 한다.

본론

1. 바렛식도의 자연사 (암발생률)

서구에서는 바렛식도를 가진 환자에서 식도샘암종이 발생할 확률은 1년에 0.5%정도로 평가되고 있다.^{8,9} 이와 같이 비교적 높은 암발생률이 우리나라에서도 적용되는지에 대한 연구결과는 없다. 그러나 아직까지 국내에서 식도샘암종의 발생률이 과거에 비하여 의미있게 증가하였다는 역학연구가 없

는 상황이므로, 국내 바렛식도의 암발생률은 서구의 수치보다는 낮을 것으로 추정하는 것이 일반적이다.

만약 바렛식도가 점진적인 세포내 이상의 축적으로 인하여 암으로 진행된다면, 조직학적으로도 이형성이 없는 바렛식도, 저도이형성, 고도이형성, 식도샘암종의 단계로 발전해야 할 것이다. 그러나 바렛식도로 인하여 정기적인 내시경을 받던 환자에서 발생한 식도샘암종의 예를 분석해보면, 앞서 언급된 여러 단계들이 조직검사를 통하여 진단되었던 경우는 매우 드물다.⁴ 이러한 현상의 원인으로 조직검사의 민감도가 문제인지 아니면 실제로 이형성의 단계를 거치지 않고 발생하는 식도샘암종이 흔하게 존재하는지 명확하지 않다.

과거 바렛식도에 고도이형성이 동반되어 있는 경우에는 대부분 짧은 시간내에 식도암으로 진행된다고 생각하였기 때문에 즉시 식도절제술을 권하는 것이 일반적이었다.² 그러나 최근 시행된 메타분석에서 고도이형성을 가진 바렛식도에서 식도암으로 진행되는 비율이 1년간 100명당 5.57명 수준으로 과거의 추정보다는 다소 낮은 것으로 보고된 바 있다.¹⁰ 여기서 흥미로운 것은 메타분석에 포함된 4개의 연구가 상당히 다른 암발생률을 보였다는 점이다. 고도이형성의 내시경적 치료를 많이 시행하는 전문화된 의뢰기관의 연구에서는 상당히 높은 암발생률을 보인 반면, 지역사회 병원에서 시행된 연구에서는 상대적으로 낮은 암발생률을 보였다. 이러한 차이는 바렛식도에서 고도이형성이나 식도샘암종을 진단하기 위하여 사용되는 내시경 조직검사의 수행특성과 관련된 것으로 해석되고 있다. 즉 내시경 조직검사의 암진단의 민감도가 100%가 아닌 상황에서는 추적관찰기간이 짧은 의뢰기관에서는 높은 암진단율이 나오고, 장기간 추적관찰이 행하여졌던 지

역병원에서는 낮은 암진단율을 보일 수 밖에 없다. 즉, 의사가 어떤 상황에서 어떠한 환자를 주로 만나고 있는가에 따라서 한 질환의 예후가 크게 달라진다는 것이다.¹¹ 주로 3차 의료기관에서 행해지는 Barrett식도의 연구결과를 1차 혹은 2차 의료기관에서 그대로 적용하기는 매우 어렵다는 점을 강조하고 싶다.

2. Barrett식도암의 임상

앞서 언급된 바와 같이 Barrett식도에서 식도샘암종 발생률은 높게 보았을 때 1년에 0.5%정도이다.^{8,9} 그렇지만, 만성적인 위식도역류가 그 자체로 암 발생의 위험 인자인지 여부는 아

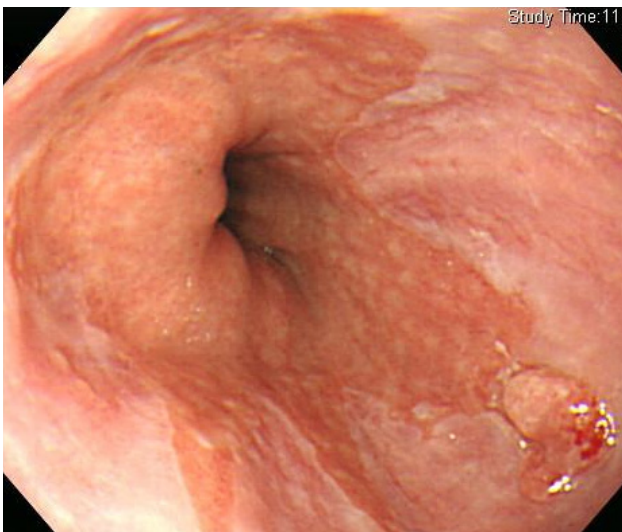


Fig. 1. Barrett식도암. 점막까지만 침윤되어 있었음.

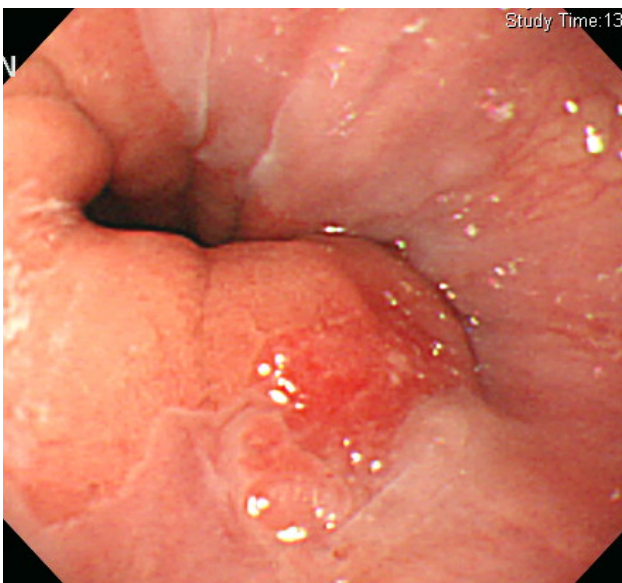


Fig. 2. Barrett식도암. 점막하까지 침윤되어 있었음.

직 명확하지 않다. 실제 식도샘암종 환자의 50% 이상에서 위식도역류질환의 증상이 없었다는 보고도 있다.¹² 이와는 달리 스웨덴에서 시행한 대규모의 환자 대조군 연구에서는 전형적 위식도역류 증상이 식도샘암종의 위험성과 관련이 있었으며, 특히 증상이 심하거나 20여년 이상 장기간 지속되었을 경우에 더 증가하는 양상을 보였다.¹³

식도샘암종은 백인 남성에서 흔한 질환이며, 식도 편평상피세포암의 발생은 흑인 및 아시아인에서 빈도가 더 높다.¹⁴ 인종 차이와 무관하게, 식도샘암종은 남성에서 흔한 양상을 보였다. 대부분의 식도샘암종은 하부 식도나 Barrett식도에서 발생한다. 하지만, 연어빛 점막과 같은 Barrett식도의 특징적 육안 소견은 식도암의 초기 단계에서만 확인할 수 있다.¹⁵ 더불어, Barrett식도가 진단되어 암발생 위험을 고려하여 정기적으로 시행하는 감시내시경(surveillance endoscopy)에서 발견되는 표재성 식도암은 대개 점막에 미묘한 변화만을 동반한다. 현재까지 국내에서 진단된 대부분의 Barrett식도암은 조기 식도암이었다(Fig. 1, Fig. 2). 하지만, 대부분의 식도샘암종은 진단 당시 병기가 진행된 상태로, 식도 벽에 침윤하는 양상으로 궤양형이나 종괴형으로 나타난다. 일부 진행성 식도암에서는, 종양의 과증식으로 인하여 내시경적으로나 조직학적으로 Barrett식도를 확인할 수가 없다. 따라서 실제로는 식도샘암종이라 하더라도 진행성 식도암은 Barrett식도와 관련성을 명확히 증명하기 어렵다.

3. 국내에서 Barrett식도암의 역학

2002년 한국 중앙 암등록사업 연례보고서에서 식도암은 남자에서 1,557명이 발생하였으며 남녀비는 13:1였다.¹⁶ 남자 암 발생에 있어 전체 일곱번째(2.8%)로, 남자에서 월등히 많이 발생하는 암이다. 당시 식도암 중 샘암종의 비율은 2.4%로 낮게 보고되었다.¹⁶ 서구에서의 급격한 증가로 인한 관심의 증대와는 달리, 국내연구는 이후 아직까지 대규모 연구가 미비한 실정이다. 식도샘암종의 전구 병변인 Barrett식도에 대한 유병률은 동양에서는 서양처럼 흔치는 않은 것으로 알려져 있고, 저자가 근무하는 삼성서울병원에서는 8년간 상부위장관내시경을 시행한 모든 예를 대상으로 Barrett식도의 빈도를 조사하였을 때 아직 0.22%에 불과하였다.¹⁷ 대부분의 식도샘암종이 Barrett식도로부터 시작된다고 가정할 때, 만약 식도샘암종이 증가하였다면 이는 Barrett식도암이 증가하는 것으로 추정할 수 있을 것이다. 그러나 서울지역의 강남세브란스 병원에서는 지난 30여년간 식도샘암종에 대한 빈도를 조사한 연구에서 식도샘암종의 변화는 관찰되지 않았다.⁷

아직까지 국내에서 식도샘암종이나 Barrett식도암이 증가하

고 있다는 대규모 역학연구는 보고된 바 없다. 그러나 최근 식생활 등이 서구화되면서 과거에는 드물었던 위식도역류질환이 증가하는 경향을 보이고 있어 바렛식도 또는 바렛식도암의 증가가 우려되는 상황이다. 최근 필자는 몇 명의 조기 바렛식도암을 진단한 것을 계기로 1995년부터 2008년 8월까지 삼성서울병원에서 식도샘암종으로 진단받은 환자를 분석해 보았다.¹⁸ 총 39명의 식도샘암종 환자 중 조직병리검사에서 11예(28%)의 환자가 조기 바렛식도암으로 최종 진단되었다. 조기바렛식도암은 남녀의 비는 10:1이었고, 평균 연령은 64세였다. 2000년 이후에 대부분의 환자가 진단을 받았으며, 2008년에는 8월까지 3예(27.3%)가 진단되었다. 주소는 상복부 통증이 3예(27.3%), 건강 검진에서 발견이 3예(27.3%), 위식도 역류 증상으로 내원한 경우가 2예(18.2%)였다. 내시경적 소견에서 모두 조기식도암이었으며 IIa 형이 4예(36.4%), IIb 형이 2예(18.2%)였다. 종양의 평균 크기는 장경 1.2 cm, 단경 0.8 cm이고, 점막내암이 6예(54.5%), 점막하 침윤이 동반된 경우가 5예(45.5%)였다. 림프절 전이는 1예(9.1%)에서 확인되었다. 내시경 점막하 박리법으로 치료한 1예(9.1%)를 제외하고, 나머지 환자들은 외과적 절제술을 시행하였다. 중도 탈락된 1예(9.1%)를 제외하고는 재발이나 전이의 증거가 없었다. 서울아산병원의 최근 보고¹⁹에서도 대부분의 바렛식도암이 위식도접합부에서 매우 가까운 부위에 위치하고 있었고 장분절 바렛식도를 동반하는 경우는 드물었다. 이와 같은 몇몇 병원에서의 경험이 점차 국내에서 바렛식도암의 증가로 연결될지는 아직 미지수이다. 주의 깊은 역학조사가 필요한 분야라고 생각된다.

4. 바렛식도암의 치료

바렛식도암이 진단되었을 때 표준적인 치료법은 외과적 식도절제술이다. 그러나 수술에 따른 위험성이 상당히 높기 때문에 고도 이형성이나 조기 샘암종의 경우 내시경 치료를 시도하기도 한다.²⁰⁻²⁴ 바렛식도암의 내시경적 치료는 아르곤 플라즈마 응고술이나 광역동치료를 이용한 소작술과 다양한 방법의 내시경 절제술이 이용되고 있다. 소작술은 완전히 치료되지 않고 남은 바렛상피가 정상 편평상피로 덮이면서 가려질 수 있다는 점이 단점으로 지적되고 있다.²⁴

내시경 절제술은 치료방법이 통일되어 있지 못하고 천공이나 협착 등의 합병증이 많다는 점, 그리고 넓은 바렛상피를 모두 제거하기가 쉽지 않다는 점 등이 문제이다. 최근 고도이형성 199예를 후향적으로 분석한 결과에서 광역동치료를 받은 129명과 외과적 식도절제술을 받은 70명의 사망률이 각각 9% (11/129)와 8.5% (6/70)로 유의한 차이가 없었다.²⁵ 미국

북서부지방의 3차 종합병원에서 고도이형성이나 조기 식도암을 동반한 바렛식도 94예를 분석한 후향적 연구에서, 아르곤 플라즈마 응고술, 광역동치료나 내시경적 점막하 절제술을 시행한 62 명의 내시경 치료군에서 중대 합병증 발생률은 8%였고, 개실염과 동반된 패혈증으로 인한 사망 1예와 출혈 2예가 포함되었다.²⁶ 4년 생존율은 수술군에서 93%, 내시경 치료군에서 89%로 차이가 없었으며 식도암과 관련된 사망률은 없었다. 내시경 치료군의 6%(4명)에서 암이 발생되었는데 2명은 점막내암이었으며 2명은 침윤성 식도암이었다. 이 연구에서 저자들은 내시경치료가 여전히 질병이 진행할 가능성을 가지고 있다고 요약하면서, 수술적 치료는 비록 고가이지만 대부분 완치가 가능하였다고 결론짓고 있는 점도 비슷한 맥락으로 해석될 수 있다.²⁶ 이런 결과들은 향후 바렛식도암의 치료방침에 대한 논의를 진행함에 있어 반드시 고려되어야 할 것으로 생각한다.

5. 보조용종 (sentinel polyp)

보초용종(sentinel polyp)은 위식도역류질환의 이차적인 내시경 소견의 하나이다. 산역류나 가슴쓰림과 같은 전형적인 위식도역류질환의 증상을 가진 환자에서도 발견되지만, 종종 무증상 성인의 건강검진에서 발견되는 경우가 많다. 특히 우리나라에서는 40세 이상의 성인에서 위암 조기진단을 위한 건강검진 내시경이 활발히 시행되고 있으므로 무증상 보초용종을 드물지 않게 만나게 된다.

보초용종은 식도열공탈장(hiatal hernia)가 없는 환자에서 발견될 수도 있으나 대부분 약간의 식도열공탈장을 가진 환자에서 보다 흔히 관찰된다. 식도열공탈장의 정도는 2-3 cm 미만이 대부분이다. 보초용종의 위치는 식도위 접합부 직하방의 탈장낭 안이며 위의 전벽이나 대만 방향에서 호발한다. 이 경우 보초용종은 탈장낭까지 연결된 위점막주름의 말단이 부풀어오른 양상을 보인다. 모양은 대부분 둥글지만 간혹 길쭉한 경우도 있다. 보초용종의 직상방에서 선형, 삼각형, 혹은 별 모양의 미란 또는 궤양이 동반되는 경우가 많다.

과거 보초용종은 위종양(pseudotumor) 혹은 염증성 용종(inflammatory polyp)으로 불리면서 불필요하게 올라미를 이용하여 내시경 용종절제술로 치료하기도 하였다. 그러나 보초용종 자체는 진행성이 아니고 악성질환이 아니므로 특별한 치료가 필요없다. 식도역류질환에 대한 비약물치료와 함께 수 개월의 양성자펌프억제제를 투여하는 경우가 많다. 간혹 약물투여로 인하여 보초용종이 제거되기도 하지만 장기간 변화없이 지속되는 예도 있다.

보초용종의 내시경 진단에서 가장 중요한 점은 악성질환과

의 감별진단이다. 간혹 들문암(cardia cancer)이 보조용종과 비슷한 모습을 보이는 경우가 있으므로 매우 주의해야 한다. 따라서 보조용종이 처음 발견되는 경우 조직검사를 통하여 암이 아니라는 점을 확인해야 하며 PPI 투여 후 추적관찰을 해 보는 것이 좋다.

결론

바렛식도는 아직까지 진단에 있어서 관찰자간 차이라는 문제가 남아있고, 치료면에서도 안전하고 효과가 뚜렷한 방법이 확립되지 못한 질환이다. 임상에서 바렛식도로 진단되는 환자에게 최선의 관리방법 및 치료법을 제시하는 것은 매우 중요한 일일 것이다. 바렛식도암은 국내에선 아직까지 드문 질환으로 진단과 치료에 있어 의견이 분분하여 적지 않은 혼선이 발생하고 있다. 서구와 같은 폭발적 증가 이전에 바렛식도에 대한 경각심을 불러 일으키고 체계적인 감시를 위한 내시경적 조직검사 방법이나 이형성 등급 판정의 표준화 그리고 치료방침에 대한 논의가 필요하리라 생각한다.

참고문헌

- Bak YT. Management strategies for gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19 Suppl 3:S49-53.
- Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-95.
- Guillem PG. How to make a Barrett esophagus: pathophysiology of columnar metaplasia of the esophagus. *Dig Dis Sci* 2005;50:415-24.
- Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. *Lancet* 2009; 373:850-61.
- Dellon ES, Shaheen NJ. Does screening for Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus prolong survival? *J Clin Oncol* 2005;23:4478-82.
- Sharma P, Falk GW, Sampliner R, et al. Management of non-dysplastic Barrett's esophagus: where are we now? *Am J Gastroenterol* 2009;104:805-8.
- Son JI, Park HJ, Song KS. A single center's 30 years' experience of esophageal adenocarcinoma. *Korean J Intern Med* 2001;16:250-253.
- O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2037-42.
- Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 212-5.
- Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:394-8.
- Corley DA. Cancer incidence in Barrett's esophagus: does it really matter, and who's counting anyway? *Gastrointest Endosc* 2008;67:399-401.
- Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:86-91.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
- Kubo A, Corley DA. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. *Am J Gastroenterol* 2004;99:582-8.
- Tang LH, Klimstra DS. Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: a pathologic perspective. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:715-32.
- Ministry of health and welfare. 2002 Annual report of the Korea central cancer registry. 2003.
- Kim JH, Rhee PL, Lee JH, et al. Prevalence and risk factors of Barrett's esophagus in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:908-12.
- Kim SJ, Lee JH, Kim BJ. The clinical characteristics and outcomes of Barrett's cancer at a single institution in Korea. (in press).
- Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Clinicopathologic characteristics of Barrett's cancer in Korea. *Gut Liver* 2008;2:193-198.
- Hornick JL, Odze RD. Neoplastic precursor lesions in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:775-96, v.
- Inoue H. Endoscopic mucosal resection for the entire gastrointestinal mucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11:459-78.
- Pacifico RJ, Wang KK. Nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:321-36.
- Yoshinaga S, Gotoda T, Kusano C, et al. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:202-9.
- Spechler SJ. Dysplasia in Barrett's esophagus: limitations of current management strategies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:927-35.
- Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;132:1226-33.
- Schembre DB, Huang JL, Lin OS, et al. Treatment of Barrett's esophagus with early neoplasia: a comparison of endoscopic therapy and esophagectomy. *Gastrointest Endosc* 2008;67: 595-601.