바렛식도와 동반된 조기 식도암 및 형성이상의 치료

(Treatment of Barrett's Esophagus with Early Neoplasia: A Comparison of Endoscopic Therapy and Esophagectomy. Gastroinestinal Endoscopy 2008;67:595-601)

요약: 식도에서 발생하는 대부분의 선암종은 바렛식도에서 발생하기 때문에, 바렛식도를 가진 환자에서 정기적인 내시경검사와 조직검사를 통하여 고도형성이상(high-grade dysplasia)을 조기에 발견하는 것이 강조되고 있다. 고도형성이상을 동반한 바렛식도에 대한 다양한 치료방침이 제시되고 있으나 수술적인 식도절제술이 가장 널리 시행되고 있다. 그러나 식도절제술은 합병증의 발생률이 높고 경우에 따라서 사망 예도 보고되고 있기 때문에, 보다 안전한 내시경 치료가 시도되고 있는데 이에 대한 검증은 부족한 실정이다. 이번 연구[1]는 중간규모의 3차 의뢰기관인 미국 북서부지방의 한 종합병원에서 치료하였던 고도형성이상이나 조기 식도암을 동반한 바렛식도 94예를 분석하여 수술 치료와 내시경 치료의 성적을 비교한 후향 연구이다. 62명의 환자가 내시경치료를 받았는데 PDT (photodynamic therapy) 단독치료 20예, EMR (endoscopic mucosal resection) 단독치료 18예, APC (argon plasma coagulation) 단독치료 2예, EMR+PDT 복합치료 22예였으며, 모든 환자에서 경과관찰 과정에서 APC를 이용하여 국소 치료가 추가되었다. 수술은 32명에서 시행되었다. 내시경치료군의 중대 합병증 발생률은 8%였고, 사망 1예(게실염과 동반된 패혈증)와 출혈 2예가 포함되었다. 수술군의 중대 합병증 발생률은 13%였다. 4년 생존율은 수술군에서 93%, 내시경치료군에서 89%였으며 (p=0.49), 식도암과 관련된 사망 예는 없었다. 내시경치료군의 6% (4명)에서 암이 발생되었는데 2명은 점막암이었으며 2명은 침윤 식도암이었다. 소요된 의료비는 내시경치료군에서 약 40,079달러, 수술군에서 66,060달러였다. 저자들은 내시경치료가 여전히 질병이 진행할 가능성을 가지고 있다고 요약하면서, 수술 치료는 비록 고가이지만 대부분 완치가 가능하였다고 결론짓고 있다.

해설: 최근 국내에서 바렛식도와 바렛식도암의 진단이 증가하는 경향을 보이고 있으나 진단기준과 치료방법에 대한 의견이 분분하여 적지 않은 혼선이 발생되고 있다. 1950년 영국의 외과의사인 Norman Barrett이 원주상피로 덮인 하부식도의 궤양을 보고하면서 처음 언급되기 시작한 바렛식도는 그 후 점차 개념이 변화하여 현재는 관상 식도에 배세포를 동반한 특수원주상피가 존재하는 것("the presence of specialized columnar mucosa with goblet cell metaplasia in the tubular esophagus")으로 정의되고 있다.[2] 이러한 정의가 만들어진 것은 장상피화생이 없는 원주상피화생(columnar metaplasia)만으로는 식도선암종의 위험성이 증가되지 않는다고 판단되었기 때문이다.[3] 현재까지 육안으로 연어빛 점막을 보이는 하부식도에서 조직검사를 시행하여 원주상피만 관찰되고 특수 장상피화생이 발견되지 않는 경우는 바렛식도에 해당하지 않으며 원주상피식도(columnar-lined esophagus; CLE)로 부르는 것이 타당하다고 할 것이다.

비교적 간단한 정의에도 불구하고 실제 임상에서 바렛식도의 진단에서 많은 혼선이 지속되고 있는 것은 (1) 정상인에서 들문부(cardia)가 존재하는가에 대한 논란과 (2) 바렛식도의 진단에서 배세포를 보이는 장상피화생이 필수적인지에 대한 논란에 기인하고 있다. 이에 대해서 보다 자세히 논의하기 위해서는 우선 위식도접합부의 점막이 크게 점액분비 세포로만 되어 있는 들문부 점막(cardiac mucosa), 점액분비 세포와 벽세포를 모두 가진 혼합형 점막(oxyntocardiac mucosa) 및 점액 분비 세포가 없이 벽세포와 주세포로만 되어 있는 산분비 점막(oxyntic mucosa)으로 나누어진다는 점을 강조하고 싶다.[4]

전통적인 조직학 교과서에는 위의 가장 근위부에 약 2 cm의 들문부 점막이 존재하는 것으로 언급되고 있다. 그러나 최근 연구들에서는 정상인의 들문부 점막은 과거에 생각되었던 것에 비하여 훨씬 짧거나 아예 존재하지 않는 것으로 보고되는 경향이다. Kilgore 등[5]은 소아 부검례를 분석하여 모든 예에서 들문부 점막이 존재함을 관찰하였으나 들문부 점막의 평균 길이는 1.8 mm (범위: 1.0-4.0 mm)에 불과하였다. Chandrasoma 등[6]은 부검례에서 위식도접합부를 자세히 관찰하여 56%에서 들문부 점막이 발견되지 않았고 들문부 점막과 혼합형 점막 길이도 76%에서 0.5 cm 미만이었다. Oberg 등[7]은 334명의 위식도접합부에서 조직검사, 식도운동검사 및 24시간 식도산도검사를 시행하여 들문부 점막 존재가 하부식도 괄약근 기능 이상 및 비정상 위산역류와 의미있는 상관관계 존재함을 밝혔다. 국내 연구에서도 30세 이하에서 위식도접합부의 들문부 점막은 매우 드문 것으로 보

고되고 있다.[8] 이러한 결과들은 근거로 Chandrasoma[9]는 정상 위식도접합부는 항상 편평-산분비 상피 접합부(squamo-oxyntic junction)로 이루어졌으며 들문부 점막이나 혼합부 점막이 발견되는 것은 위식도 역류질환이 존재함을 보여주는 조직학적 증거라고 주장하기에 이르렀다. 그의 주장("Histologically normal cardiac mucosa does not exists.")[9]은 내시경 의사의 위치에 대한 상세한 기술 없이도 위식도 접합부의 내시경 생검 조직의 형태학적인 관찰만으로 하부식도 편평상피의 화생 변화를 진단할 수 있다는 것으로 귀결된다. 만약 조직검사만으로 편평상피의 화생 변화를 정확히 진단할 수 있다면 바렛식도의 조직학적인 진단은 매우 간단한 일이 될 것이다. 즉, 위식도 접합부에서 조직검사를 시행하여 산분비 점막만 관찰되면 편평상피의 원주세포화생은 없는 것으로 판단할 수 있으며, 들문부 점막이나 혼합형 점막이 관찰되는 경우에는 편평상피의 원주세포화생을 진단할 수 있다. 후자의 경우에 배세포가 관찰되면 바렛식도이고 배세포가 관찰되지 않으면 원주상피식도(CLE)가 된다. 그러나 아직까지는 내시경 소견 없이 조직학적인 소견만으로 바렛식도를 진단할 수 있다는 Chandrasoma의 주장[9]은 소수 의견에 지나지 않는다.

대부분의 전문가들은 바렛식도의 진단에 내시경 요소와 조직학적인 요소가 필요하다는 의견을 보이고 있는데,[10-12] 이는 정상 들문부가 존재한다는 가설에 기초하고 있는 견해이다. 이러한 의견에 따르면 내시경 육안 소견에 기초하여 식도의 편평상피가 원주세포로 화생 변화를 보인 것이 의심되고(endoscopically suspected esophageal metaplasia, ESEM) 이 부위에서 조직검사를 시행하여 배세포를 포함한 원주세포화생이 발견되면 바렛식도로 진단할 수 있다. 그러나 바렛식도의 진단에 내시경 요소와 조직학적인 요소를 모두 고려하면 단분절 바렛식도, 특히 초단분절 바렛식도를 진단하기 어려워진다. 식도상피의 원주세포화생으로 의심되는 부위가 짧으면 조직검사의 위치가 식도인지 위인지를 확실하게 지적하기 어렵기 때문이다. 이를 위하여 내시경 위식도접합부를 명확히 정의해야 하는데, 일반적으로 위내에 공기를 최소한으로 주입한 상태에서의 위주름의 근위부(proximal margin of gastric folds)를 기준으로 하고 있다.[13] 위주름의 근위부를 명확히 구분하기 어려운 경우에는 하부식도의 혈관상 중 하나인 palisade zone의 원위부 말단을 보조적인 기준으로 사용하기도 한다. 이러한 기준에도 불구하고 바렛식도의 진단에 내시경 요소를 고려하는 현재의 기준은 내시경 의사가 조직검사 위치를 식도로 기술하면 바렛식도로 진단되고 위로 기술하면 들문염(carditis)으로 진단될 위험성을 내포하고 있다. 또 다른 단점으로는 위식도접합부의 원주상피가 들문부 점막, 혼합형 점막 및 산분비 점막으로 나누어진다는 점[4]을 무시하고 있다는 점을 들 수 있다.

바렛식도의 진단과 관련된 두 번째 문제는 장상피화생의 증거가 필요한지에 대한 논란이다. 전통적으로는 바렛식도의 진단에 배세포의 존재는 필수불가결한 요건으로 간주되어 왔다.[2] 그러나 아무리 많은 수의 생검을 한다고 하더라고 조직검사가 전체를 대표할 수 없으므로 가음성(pseudo-negative)에 의한 진단오류를 피할 수 없다("sampling error"). 이에 대한 대책으로 British Society of Gastroenterology에서는 육안으로 ESEM이 의심되고 조직검사에서 원주세포화생이 발견되면 배세포의 존재 여부와 무관하게 바렛식도로 진단할 수 있다는 지침을 제정하였다.[12,14] 그러나 아직까지 장상피화생이 없는 원주상피식도(CLE)의 암발생 위험에 대한 신뢰할 수 있는 대규모 연구결과가 없는 실정이다. 가장 최근에 발표된 미국 진료지침에서도 바렛식도의 진단을 위하여 장상피화생은 필요하다는 입장이 고수되고 있다.[10]

일단 바렛식도가 진단되면 암발생 위험을 고려하여 정기적인 검진은 필수적이다. 서구에서 바렛식도의 감시내시경(surveillance endoscopy) 간격은 형성이상(dysplasia) 등급에 의하여 결정되고 있다. 바렛식도에 대한 경험이 많은 병리학자의 재검을 거친 후, 형성이상이 없으면 3년 간격, 저도 형성이상에서는 1년 간격, 고도 형성이상에서는 즉시 수술을 하거나 3개월 간격으로 내시경 조직검사를 권하는 것이 일반적이다.[10,15] 그러나 우리나라에서는 아직까지 바렛식도의 감시내시경을 위한 조직검사 방법이나 형성이상 등급판정의 표준적인 방법이 제안된 바가 없으며, 설혹 바렛식도에 형성이상이 없더라고 위암의 조기진단을 위한 상부위장관 내시경을 1-2년 간격으로 시행할 것이 권고되고 있으므로 바렛식도를 가진 환자에서 감시내시경 전략은 서구와 다를 수 밖에 없을 것으로 생각된다.

바렛식도에서 고도 형성이상이 진단되었을 때 표준적인 치료법은 외과적인 식도절제술이다. 그러나 수술에 따른 위험성이 상당히 높기 때문에 고도 형성이상이나 조기 선암종의 경우 내시경 치료를 시도하기도 한다.[11,16-20] 바렛식도의 내시경 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 점(sweeping it under the rug[20])이 단점으로 지적되고 있다. 내시경 절제술은 치료방법이 통일되어 있지 못하고 천공이나 협착 등의 합병증이 많다는 점, 그리고 넓은 바렛상피를 모두 제거하기가 쉽지 않다는 점 등이 문제이다. 최근 Mayo Clinic에서 고도 형성이상 199예를 후향 분석한 결과[21]에서 광역동치료를 받은 129명과 외과적인 식도절제술을 받은 70명의 사망률이 각각 9% (11/129)와 8.5% (6/70)로 유의한 차이가 없었다. 이번에 소개하는 연구[1]에서도 저자들이 내시경 치료가 여전히 질병이 진행할 가능성을 가지고 있다고 요약하면서, 수술

치료는 비록 고가이지만 대부분 완치가 가능하였다고 결론짓고 있는 점도 비슷한 맥락으로 해석될 수 있다. 이런 결과들은 향후 우리나라에서의 치료방침에 대한 논의를 진행함에 있어 반드시 고려되어야 할 것이다. 다만 이번 연구[1]에서 대부분의 환자가 소작술로 치료받았거나 부분적인 내시경 절제술 후 소작술을 추가로 시행받았기 때문에, 아직까지는 바렛식도에 동반된 고도형성이상이나 조기선암종에 대한 내시경 절제술의 효과를 예단하기는 어려울 것이다.

(정리: 성균관대학교 의과대학
삼성서울병원 소화기내과 이준행)

참고문헌

1. Schembre DB, Huang JL, Lin OS, Cantone N, Low DE. Treatment of Barrett's esophagus with early neoplasia: a comparison of endoscopic therapy and esophagectomy. Gastrointest Endosc 2008;67:595-601.
2. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2002;97:1888-1895.
3. Paraf F, Flejou JF, Pignon JP, Fekete F, Potet F. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. Am J Surg Pathol 1995;19:183-191.
4. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. N Engl J Med 1976;295:476-480.
5. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, et al. The gastric cardia: fact or fiction? Am J Gastroenterol 2000;95:921-924.
6. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Dalton P, Taira M. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. Am J Surg Pathol 2000;24:402-409.
7. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. Ann Surg 1997;226:522-532.
8. Lee JS, Kim HW, Lee JH, Youn HS, Jung WT, Ko GH. Relationships between types of proximal gastric mucosa and clinicopathological features. Korean J Pathol 2003;37:15-18.
9. Chandrasoma P. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus. Histopathology 2005;46:361-373.
10. Wang KK, Sampliner RE. Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol 2008;103:788-797.
11. Hornick JL, Odze RD. Neoplastic precursor lesions in Barrett's esophagus. Gastroenterol Clin North Am 2007;36:775-796.
12. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut 2006;55:442.
13. Boyce HW. Barrett esophagus: endoscopic findings and what to biopsy. J Clin Gastroenterol 2003;36:S6-18.
14. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar lined esophagus. A report of the working party of the British Society of Gastroenterology. http://www.bsg.org.uk (accessed 28 April 2008).
15. Singh R, Ragunath K, Jankowski J. Barrett's esophagus: diagnosis, screening, surveillance, and controversies. Gut Liver 2007;1:93-100.
16. Inoue H. Endoscopic mucosal resection for the entire gastrointestinal mucosal lesions. Gastrointest Endosc Clin N Am 2001;11:459-478.
17. Pacifico RJ, Wang KK. Nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:321-336.
18. Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS, et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. Endoscopy 2007;39:1086-1091.
19. Yoshinaga S, Gotoda T, Kusano C, Oda I, Nakamura K, Takayanagi R. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophagogastric junction. Gastrointest Endosc 2008;67:202-209.
20. Spechler SJ. Dysplasia in Barrett's esophagus: limitations of current management strategies. Am J Gastroenterol 2005;100:927-935.
21. 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;132:1226-1233.