

ORIGINAL ARTICLE

## 미분화 조기위암에서 내시경 점막하박리술의 치료 성적

최문한, 홍수진, 한재필, 송정엽, 김대용, 서성우, 하지수, 이윤나, 고봉민, 이문성

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병센터 · 소화기병연구소

### Therapeutic Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection in Undifferentiated-type Early Gastric Cancer

Moon Han Choi, Su Jin Hong, Jae Pil Han, Jeong-Yeop Song, Dae Yong Kim, Sung Woo Seo, Ji Su Ha, Yun Nah Lee, Bong Min Ko and Moon Sung Lee

Digestive Disease Center and Research Institute, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

**Background/Aims:** Endoscopic submucosal dissection (ESD) has been accepted as a standard treatment of early gastric cancer (EGC). However, the indication of ESD in undifferentiated-type EGC was controversial. The aim of this study was to evaluate the therapeutic outcomes of ESD in undifferentiated-type EGC according to expanded indication.

**Methods:** At Soonchunhyang University Bucheon Hospital, a total of 82 lesions in 81 patients with undifferentiated-type EGC were treated with ESD. The therapeutic outcomes of ESD were evaluated by resection method (*en bloc* resection; piecemeal resection), histologic curative resection, complications and recurrence rates after ESD.

**Results:** The rate on *en bloc* resection and complete resection rate were 87.8% (72/82) and 80.5% (66/82), respectively. In signet ring cell carcinoma, the complete resection rate was higher than those in poorly differentiated adenocarcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma with signet ring cell features, but there was no statistical significance (89.3% vs. 75.0%, 76.7%;  $p=0.347$ ). The lateral margin positivity rate in poorly differentiated adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma with signet ring cell features were 12.5%, 3.6% and 13.3%, respectively ( $p=0.395$ ). The vertical margin positivity rate were 12.5%, 3.6% and 10.0%, respectively ( $p=0.485$ ). The overall recurrence rate was 3.0% during a mean follow-up period of 37.4 months.

**Conclusions:** ESD may be considered as a feasible treatment for undifferentiated-type EGC according to expanded indication. The therapeutic outcome of ESD in undifferentiated-type EGC is likely to be favorable, though further longer follow-up studies are needed. (Korean J Gastroenterol 2013;61:196-202)

**Key Words:** Undifferentiated carcinoma; Early gastric cancer; Endoscopic submucosal dissection; Complete resection

## 서론

위암은 우리나라에서 갑상선암 다음으로 발생률이 높은 암으로 최근 건강 검진의 증가, 진단 기술의 발달과 내시경 전문의의 숙달도 증가로 조기위암의 진단율이 증가하고 있다.<sup>1</sup> 조기위암은 림프절 전이 유무와 상관 없이 암세포가 점막 또는

점막하층에 국한된 경우를 말한다. 일부 조기위암에서 림프절 전이가 동반되지 않으며,<sup>2</sup> 고식적인 위암의 치료인 위 절제술 및 림프절 절제술이 지나는 삶의 질 저하의 단점으로 인해 림프절 전이가 없는 것으로 추정되는 일부 조기위암의 치료는 내시경 절제술로 대체되고 있는 추세다. 내시경 점막절제술을 조기위암의 치료로 이용했던 내시경 절제술 초기에는, 분화도

Received December 13, 2012. Revised January 29, 2013. Accepted January 29, 2013.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 홍수진, 420-767, 부천시 원미구 조마루로 170, 순천향대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병센터 · 소화기병연구소

Correspondence to: Su Jin Hong, Digestive Disease Center and Research Institute, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea. Tel: +82-32-621-5087, Fax: +82-32-621-5080, E-mail: sjhong@schmc.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

가 좋고 점막하층의 침범이 없는 2 cm 이하의 병변을 대상으로 한다.<sup>3</sup> 그러나, Gotoda 등<sup>2</sup>은 미분화 조기위암(undifferentiated-type early gastric cancer)에서도 크기가 2 cm 이하이면서 궤양을 동반하지 않는 점막내 종양의 경우 림프절 전이와 관련이 없으므로 내시경 점막하박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)이 유용하다 하였고, 이 외 몇몇 연구에서 미분화 조기위암에서 ESD의 유용성에 대해 보고하였다.<sup>4-9</sup> 따라서 최근에는 선택적인 경우에 한하여 미분화 조기위암에 대한 ESD가 시행되고 있다. 그러나 미분화 조기위암에서 ESD의 유용성 및 안전성에 대해서는 논란의 여지가 있으며,<sup>10-13</sup> 대규모 연구가 부족한 실정이다. 따라서 이번 연구에서는 최근 10년간 본원에서 미분화 조기위암을 ESD로 치료한 환자에서 완전 절제율 및 재발률, 합병증 등에 대해 분석하여 ESD의 치료 성적을 확인하고, 그 유용성 및 안전성에 대해 평가하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

2002년 5월부터 2012년 9월까지 순천향대학교 부천병원에서 ESD를 시행받은 환자 81명의 82병변을 대상으로 의무기록지를 후향적으로 조사하였다. 대상 환자의 선정 조건은 1) 18세 이상의 성인으로, 2) ESD 후에 최종 조직검사에서 저분화 선암종(poorly differentiated adenocarcinoma) 및 반지세포암종(signet ring cell carcinoma)을 포함하는 미분화 조기위암으로 진단받고,<sup>14</sup> 3) Gotoda 등<sup>2</sup>이 제안한 미분화 조기위암에 대한 확대 적응증에 해당하여 점막 내 국한된 종양으로, ESD 시행 후 조직학적 구축검사(histologic mapping)를 통해 측정된 종양의 크기가 2 cm 이하이면서 궤양을 동반하지 않는 경우로 한정하였다. 제외 조건은 1) 응고 장애가 있는 환자, 2) 내시경 초음파(EUS), 컴퓨터 단층촬영(CT)에서 종양이 점막하층에 침범하거나, 림프절 전이나 원격 전이가 있는 경우, 3) ESD 시행 전에 2 cm 이하의 병변으로 생각되었으나, ESD 시행 후에 조직학적 구축검사를 통해 측정된 종양의 크기가 2 cm를 넘어서는 병변으로 하였다.

이번 연구는 순천향대학교 부천병원 임상시험 심사위원회(SCHBC\_IRB\_2012-122)의 승인을 통과하였다.

### 2. 방법

#### 1) 내시경의 육안 분류

병변의 위치는 3부분으로 나누어 분문부, 저부와 체부의 상부는 상부, 체부의 중부와 하부는 중부, 전정부와 유문부는 하부로 구분하였다. 내시경 육안 분류는 1962년 일본 소화기 내시경학회에서 제안한 조기위암의 분류에 따라 용기형과 표

면 용기형은 용기형, 표면 평탄형을 평탄형, 표면 함몰형과 함몰형은 함몰형의 3가지로 구분하였다.<sup>15</sup>

#### 2) 내시경 점막하박리술

모든 병변은 생검 검자를 이용하여 완전히 열려있는 경우를 8 mm, 완전히 닫혀 있는 경우를 2 mm로 정하여 병변의 내시경적 크기를 평가하였다. ESD의 확대 적응증에 따라 크기가 2 cm 이하이면서 궤양을 동반하지 않았고, 시술 전에 EUS로 종양이 점막에 국한된 것을 확인하였으며, CT를 통해 림프절 전이나 원격 전이가 없는 것을 확인하였다. 모든 환자는 내시경(Olympus Q260J, 2TQ260M; Olympus Co., Tokyo, Japan)으로 병변을 관찰한 후에 종양 경계로부터 5 mm 정도의 여유를 두고 아르곤 플라즈마 응고법(argon plasma coagulation, APC)을 이용하여 경계 부위를 표시한 후에 injector로 고장성 생리식염수에 소량의 epinephrine (1 : 100,000)과 indigo carmine을 혼합한 용액을 주입하여 병변을 거상하였다. Hook knife (KD-620LR; Olympus Co.) 또는 IT knife (KD-610L; Olympus Co.)를 이용하여 표시된 경계로부터 5 mm 외측을 절개한 후 IT knife (KD-610L)나 IT knife 2 (KD-611L; Olympus Co.)를 이용하여 점막하층을 박리하였다.<sup>10,16</sup> 시술 후 출혈이 있는 경우에는 Coagrasper (FD-410LR; Olympus Co.)이나 EZ Clip (HX-610-090L; Olympus Co.)을 이용하여 지혈술을 시행하였다.

#### 3) 조직병리 검사

내시경 일괄 절제 여부를 확인하고, 절제된 조직은 잘 퍼서 핀으로 고정하여 시술 전에 표시한 경계가 모두 포함되었는지 확인한 후 10% 포르말린 용액으로 고정하여 H&E 염색을 시행하였다. 조직학적으로 절제면 잔류 병변 또는 림프관 및 맥관 침윤의 여부를 확인하였고, 이에 양성 소견이 보이거나 점막하층 침범이 있는 경우에는 불완전 절제로 정의하였다.<sup>2,17-19</sup> 2000년에 발표된 World Health Organization 분류에 따라서 종양의 현미경적 특성에 의해 저분화 선암종과 반지세포암종을 확인하였고, 전체 종양 세포의 50% 이상을 차지하는 세포 조직을 기준으로 주된 조직형으로 분류하였으며, 반지세포를 동반한 저분화 선암종(poorly differentiated adenocarcinoma with signet ring cell features)은 저분화 선암종이 주된 조직형이며 반지세포암종의 요소가 10-50% 정도로 부분적으로 분포하는 경우로 분류하였다.<sup>14</sup>

#### 4) 추적 검사

시술 후 첫 2년 동안은 6개월마다 내시경을 시행하고 그 이후에는 매년 내시경을 시행, 검자 생검으로 조직검사를 하여 ESD를 시행한 병변의 국소 재발 여부를 확인하였으며, CT와 양전자단층촬영(PET)을 1년 간격으로 시행하여 림프절 전이나 원격 전이 여부를 확인하였다. 이와 같은 정보를 바탕으로 추적관찰기간, 재발률과 합병증에 대해 분석하였다.

### 3. 통계

통계 분석은 윈도우용 SPSS ver 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 저분화 선암종과 반지세포암종, 반지세포를 동반한 저분화 선암종 사이의 임상적 특징 비교에는 연속변수에 대해서는 ANOVA를, 범주형 변수에 대해서는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 완전 절제율에 연관되는 요소를 분석하기 위해서는 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 모든 통계 분석에서 p-value가 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 내시경 점막하박리술 전 임상 및 내시경적 특징

총 81명의 환자에서 남자가 43명, 여자가 38명이었고, 나이는 27세부터 78세까지로 평균 나이는 53.5세였다. ESD 전 임상 및 내시경적 특징은 Table 1과 같다. 위치에 따른 조기 위암의 분포는 중부(43/82, 52.4%), 하부(33/82, 40.2%), 상부(6/82, 7.3%) 순이었으며, 중부와 하부가 90% 이상이었다. 내시경 육안 분류는 함몰형(38/82, 46.3%), 평탄형(24/82, 29.3%), 용기형(20/82, 24.4%) 순이었으나, 세 군에서 각각 다른 분포를 보였다. 병변의 크기는 1 cm를 초과하고 2 cm 이하인 경우가 58예로 70.7%였고, 1 cm 이하인 경우가 24예로 29.3%였으며, 세 군에서 유의한 차이점을 보이지 않았다.

### 2. 내시경 점막하박리술 후 조직학적 특징

ESD로 얻어진 82개의 종양에 대한 조직검사 결과 저분화

선암종은 24개의 병변(29.3%), 반지세포암종은 28개의 병변(34.1%), 반지세포를 동반한 저분화 선암종은 30개의 병변(36.6%)을 확인하였다. ESD 후 조직학적 및 임상적 특징은 Table 2, Fig. 1와 같다. 일괄 절제율은 87.8% (72/82)로, 반지세포암종에서 92.9% (26/28)로 저분화 선암종에서 87.5% (21/24), 반지세포를 동반한 저분화 선암종에서 83.3% (25/30)인 것에 비해 높았으나 통계적 차이는 없었다. 완전 절제율은 80.5% (66/82)이었고, 반지세포암종에서 89.3% (25/28)로 저분화 선암종에서 75.0% (18/24), 반지세포를 동반한 저분화 선암종에서 76.7% (23/30)인 것에 비해 높은 완전 절제율을 보였으나 통계적 차이는 없었다. 조직학적 구축검사를 통해 측정된 종양의 크기는 1 cm를 초과하고 2 cm 이하인 경우가 60예로 73.2%였고, 1 cm 이하인 경우가 22예로 26.8%였으며, 세 군에서 유의한 차이점을 보이지 않았다. 종양의 침윤 깊이는 87.8% (72/82)가 점막층에 국한되어 있었으나 통계적 차이는 없었다. 불완전 절제를 분석해 보면 점막하층 침범이 있는 경우는 10예(12.2%)였으며, 절제 후 림프관강 침윤이 확인된 경우는 4예(4.9%)였고, 종양세포의 측면절제면 양성이 확인된 경우는 8예(9.8%), 기저절제면 양성이 확인된 경우는 7예(8.5%)였다. 이 중 2가지 이상의 불완전 절제 요소를 확인한 경우가 7예(8.5%)였다. 미분화형을 조직학적 아형으로 구분하여 분석하였을 때 저분화 선암종, 반지세포암종, 반지세포를 동반한 저분화 선암종에서 각각 측면절제면 양성은 12.5% (3/24), 3.6% (1/28), 13.3% (4/30)였고, 기저절제면 양성은 12.5% (3/24), 3.6% (1/28), 10.0% (3/30)로 반지세포암종에서 완전 절제율이 높은 경향을 보였다.

**Table 1.** Clinical Characteristics of Undifferentiated EGC before ESD

	Total	PD	SRC	PD + SRC	p-value
Patient	81	24	27	30	
Age (yr)	53.5±12.7	58.4±12.8	50.9±11.2	52.0±13.3	0.074
Gender (male/female)	43/38	13/11	14/13	16/14	0.949
Tumor	82	24	28	30	
Location					0.160
Upper	6 (7.3)	2 (8.3)	2 (7.1)	2 (6.7)	
Middle	43 (52.4)	9 (37.5)	13 (46.4)	21 (70.0)	
Lower	33 (40.2)	13 (54.2)	13 (46.4)	7 (23.3)	
Gross type					0.104
Elevated	20 (24.4)	6 (25.0)	5 (17.9)	9 (30.0)	
Flat	24 (29.3)	7 (29.2)	13 (46.4)	4 (13.3)	
Depressed	38 (46.3)	11 (45.8)	10 (35.7)	17 (56.7)	
Size (cm)					0.521
≤ 1	24 (29.3)	9 (37.5)	8 (28.6)	7 (23.3)	
> 1, ≤ 2	58 (70.7)	15 (62.5)	20 (71.4)	23 (76.7)	

Values are presented as n, mean±SD, or n (%).

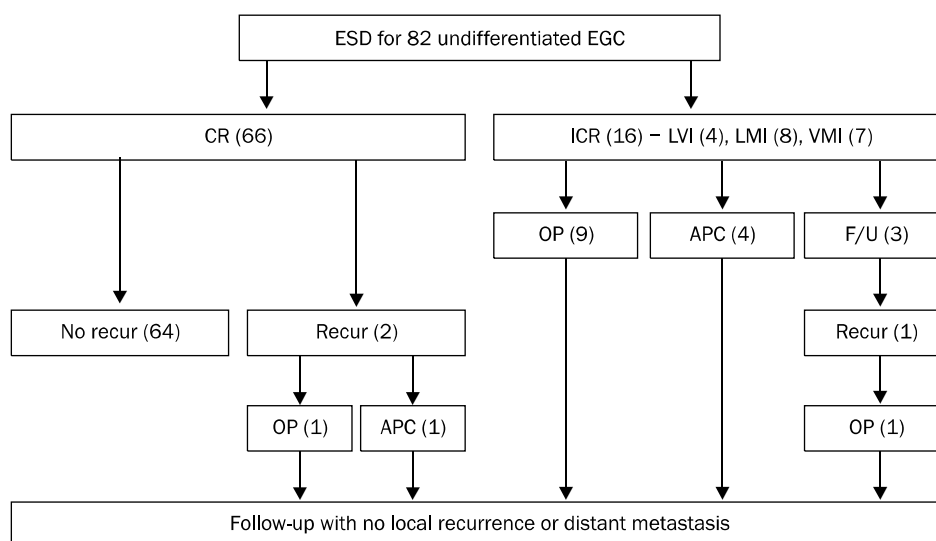
EGC, early gastric cancer; ESD, endoscopic submucosal dissection; PD, poorly differentiated adenocarcinoma; SRC, signet ring cell carcinoma; PD+SRC, poorly differentiated adenocarcinoma with signet ring cell features.

**Table 2.** Clinical Results after ESD in Undifferentiated EGC

	Total	PD	SRC	PD + SRC	p-value
Resection method					0.541
<i>En bloc</i> resection	72 (87.8)	21 (87.5)	26 (92.9)	25 (83.3)	
Piecemeal resection	10 (12.2)	3 (12.5)	2 (7.1)	5 (16.7)	
Curative resection					0.347
Complete resection	66 (80.5)	18 (75.0)	25 (89.3)	23 (76.7)	
Incomplete resection	16 (19.5)	6 (25.0)	3 (10.7)	7 (23.3)	
Tumor size (cm)					0.862
≤ 1	22 (26.8)	7 (29.2)	8 (28.6)	7 (23.3)	
> 1, ≤ 2	60 (73.2)	17 (70.8)	20 (71.4)	23 (76.7)	
Depth of invasion					0.953
Mucosa	72 (87.8)	21 (87.5)	25 (89.3)	26 (86.7)	
Submucosa	10 (11.2)	3 (12.5)	3 (10.7)	4 (13.3)	
Marginal residual tumor					
Lymphovascular invasion (+)	4 (4.9)	1 (4.2)	1 (3.6)	2 (6.7)	0.845
Lateral margin invasion (+)	8 (9.8)	3 (12.5)	1 (3.6)	4 (13.3)	0.395
Vertical margin invasion (+)	7 (8.5)	3 (12.5)	1 (3.6)	3 (10.0)	0.485
Treatment after ICR					0.123
APC	4 (25.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	
Operation	9 (56.2)	3 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	
Follow-up	3 (18.8)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Recurrence, n (%)	3 (3.7)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0.347
In complete resection	2 (3.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (4.3)	0.437
In incomplete resection	1 (6.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.746
Recurrence type					< 0.001
Local metastasis	3 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Distant metastasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Treatment after recurrence					0.223
APC	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
Re-ESD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Operation	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Follow-up loss	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Values are presented n (%).

ESD, endoscopic submucosal dissection; EGC, early gastric cancer; PD, poorly differentiated adenocarcinoma; SRC, signet ring cell carcinoma; PD + SRC, poorly differentiated adenocarcinoma with signet ring cell features; ICR, incomplete resection; CR, complete resection; APC, argon plasma coagulation.



**Fig. 1.** Clinical courses after ESD in undifferentiated EGC. ESD, endoscopic submucosal dissection; EGC, early gastric cancer; CR, complete resection; ICR, incomplete resection; LVI, lymphovascular invasion; LMI, lateral margin invasion; VMI, vertical margin invasion; OP, operation; APC, argon plasma coagulation; F/U, follow-up; Recur, recurrence.

### 3. 내시경 점막하박리술 후 임상적 특징

불완전 절제 16예 중 9예에서 위절제술을 시행했고, 전신 상태 불량, 고령, 수술 거부 등의 이유로 4예에서 APC를 시행했고, 3예에서 추적관찰했다. 총 82예의 ESD를 시행한 후 평균 37.4개월을 추적관찰하는 동안 재발은 3예(3.7%)가 있었는데, 완전 절제된 경우의 재발은 2예(3.0%)였고 불완전 절제된 경우의 재발은 1예(6.3%)였다. 조직학적 아형으로 구분했을 때는 저분화 선암종과 반지세포를 동반한 저분화 선암종에서 각각 2예와 1예였으며, 이는 모두 추적 내시경검사에서 ESD를 시행한 병변의 국소 재발을 확인한 경우였고 CT나 PET에서 림프절 전이나 원격 전이는 없었다. ESD 후 국소 재발까지의 기간은 각각 14, 19, 24개월 후였고 이에 대한 치료로는 APC가 1예, 수술이 2예였다. 조직학적으로 완전 절제된 경우에는 재발률이 3.0%로 이는 분화형 조기위암의 내시경 절제술 후 재발률과 비슷한 수준을 보여주었다.<sup>20</sup>

### 4. 내시경 점막하박리술 후 합병증

시술 후 토혈, 흑색변이 있거나 24시간 이내에 혈색소 수치가 2 g/dL 이상 감소하거나 수혈이 필요할 정도의 출혈이 있었던 경우가 5예(6.1%) 있었지만, Coagrasper나 EZ clip 등으로 쉽게 지혈되었고, ESD 시술 과정 중에 5예(6.1%)의 천공이 있었으나 수술로 치료한 1예를 제외하고는 보존적 치료로 모두 회복되었다.

### 5. 완전 절제율에 영향을 주는 인자

이 연구에서는 완전 절제율에 영향을 주는 인자를 분석하려고 시도하였고, 이는 Table 3와 같다. 그 결과 병변의 위치, 종양 침윤 깊이가 연관이 있을 것으로 생각되었다. 성별, 내시경 육안 분류, 병변의 크기, 조직학적 아형, 일괄 절제 여부는 유의한 차이점을 보이지 않았다. 병변의 위치가 상부인 경우는 근치적 절제가 이루어지지 않는 경우가 많았는데 이는 종양의 위치나 경계를 내시경으로 파악하는 것이 어려운 경우가 많고 또한 이 부위가 시술 중 출혈이 많이 되는 부분이기 때문이라고 추정하였다.

## 고 찰

조기위암의 ESD는 위를 정상 해부학적 구조로 보존할 수 있어 시술 후에 기능 장애가 발생하지 않고, 전신 마취와 관련한 수술에 대한 위험도와 수술 후 합병증 발생 가능성을 낮출 수 있다는 장점이 있다. 이에 따라 최근에는 그 적응증이 확대되고 있고, 실제로 수술의 위험도가 큰 환자들에게 많은 도움이 되고 있다. 하지만, 악성종양에 대한 치료의 가장 중요하고 궁극적인 목표인 근치적 절제 여부에 대한 평가가 아직 확립

**Table 3.** Relationship between Clinicopathologic Factors and Histologically Complete Resection

	CR	ICR	p-value
Gender			0.828
Male	35 (53.8)	8 (50.0)	
Female	30 (46.2)	8 (50.0)	
Location			0.009
Upper	2 (3.0)	4 (25.0)	
Middle	37 (56.1)	6 (37.5)	
Lower	27 (40.9)	6 (37.5)	
Gross type			0.395
Elevated	14 (21.2)	6 (37.5)	
Flat	20 (30.3)	6 (37.5)	
Depressed	32 (48.5)	4 (25.0)	
Size (cm)			0.149
≤ 1	20 (30.3)	2 (12.5)	
> 1, ≤ 2	46 (69.7)	14 (87.5)	
Histology			0.347
PD	18 (27.3)	6 (37.5)	
SRC	25 (37.9)	3 (18.8)	
PD + SRC	23 (34.8)	7 (43.8)	
Resection type			0.967
En bloc	58 (87.9)	14 (87.5)	
Piecemeal	8 (12.1)	2 (12.5)	
Depth of invasion			<0.001
Mucosa	64 (97.0)	8 (50.0)	
Submucosa	2 (3.0)	8 (50.0)	

Values are presented as n (%).

CR, complete resection; ICR, incomplete resection; PD, poorly differentiated adenocarcinoma; SRC, signet ring cell carcinoma; PD + SRC, poorly differentiated adenocarcinoma with signet ring cell features.

되지 않은 실정이다. 근치적 치료에 영향을 주는 요소 중 가장 중요하다고 할 수 있는 림프절 전이 가능성을 아직까지는 완전히 배제하기 어렵기 때문이다.<sup>2,11-13,17-19</sup> 2000년 Gotoda 등<sup>2</sup>이 림프절 절제와 위 절제를 받은 5,265건의 조기위암 수술 소견과 조직학적 분석을 통해 미분화 조기위암에서도 4.2%에서는 림프절 전이가 관련이 있다고 보고하였다. 그러나 2 cm 이하의 궤양이 없는 점막암에서는 림프절 전이가 관계없다고 보고하였고 이를 바탕으로 ESD의 확대 적응증을 제시하였다. 국내에서도 2009년 Kim 등<sup>4</sup>이 58건의 미분화 조기위암에 대한 분석에서 일괄 절제율은 84.5%, 완전 절제율은 67.2%로 보고하였는데, 이는 분화 조기위암보다 낮은 완전 절제율을 보이고 저분화 선암종과 반지세포암종 사이에서는 큰 차이를 보이지는 않았다. 또한 2012년 Park 등<sup>8</sup>이 72개의 병변에 대해 분석한 연구에서는 일괄 절제율은 83.1%, 완전 절제율이 45.4%였고, 평균 41개월의 추적관찰기간 동안 재발률이 5.2%인 것으로 보고하였다.

이번 연구에서도 일괄 절제율은 87.8%, 완전 절제율은 80.5%로 확인되어, 기존의 연구결과들과 비슷하거나 우수한

결과를 보여주었다.<sup>4,9</sup> 조직학적 아형으로 구분하여 분석하였을 때 반지세포암종에서의 일괄 절제율과 완전 절제율이 저분화 선암종과 반지세포를 동반한 저분화 선암종에서보다 높았지만, 연구에 포함된 대상 인원수가 많지 않아 통계학적인 유의점은 없었고 이는 앞으로 추가적인 연구를 통해 확인해야 할 것으로 생각된다.

완전 절제가 이루어지지 못한 경우에는 저분화 선암종과 반지세포를 동반한 저분화 선암종에서 종양 세포의 측면절제면 양성과 기저절제면 양성인 경우가 모두 10%를 넘었으나, 반지세포암종에서는 각각 1예(3.6%)로, 완전 절제를 위해 고려해야 할 사항이 조직학적 아형마다 다르다는 것을 시사하였다. 이는 ESD에 있어 내시경 육안 경계와 조직학적 경계가 일치하지 않음을 시사하여, 실제 ESD시 병변 경계와 10 mm 정도 여유를 두는 것이 부족할 수도 있다. 따라서, 정확한 경계를 판단하기 위해서 병변 경계에서 충분한 겹자 생검을 시행해 절제면을 미리 확인하는 방법이나 narrow band image with magnification endoscopy나 confocal laser endomicroscopy 등이 도움이 될 것으로 보인다.<sup>21,22</sup> 특히 반지세포암종에서는 위점막 상피가 정상이라 하더라도 암세포가 점막 고유층에 존재하기도 해서, 내시경 육안 경계와 조직학적 경계가 달라질 수 있다.<sup>23</sup>

또한, 완전 절제와 관련된 요인에 대한 분석을 통해 종양 침윤 깊이가 완전 절제 여부와 관련이 크다는 것을 확인하였다. 점막에 국한된 경우에는 완전 절제가 가능하지만, 점막하층까지 침윤된 경우에는 완전 절제가 어려운 것을 보여주었다. 이는 ESD 시행 전에 EUS를 시행하여 종양 침윤 깊이를 확인하여 시술을 위한 정확한 적응증 여부를 확인하는 것이 도움이 될 수 있다는 것을 시사한다. 하지만, Mouri 등<sup>24</sup>의 연구에 의하면 미분화 조기위암에서 점막 병변에서는 100%의 정확도를 보였고, Okada 등<sup>25</sup>의 연구에서는 미분화 조기위암에서 75%로 낮게 확인되었으며, Choi 등<sup>26</sup>의 국내 연구에서는 미분화 조기위암에서 59.1%로 정확도가 매우 낮게 보고되어 아직 논란이 있다. 또한 종양 침윤 깊이에 따라서도 EUS의 정확도는 달라지는 것으로 보고되고 있고 EUS로 종양 침윤 깊이를 확인할 때 과소평가되는 경우가 있을 수 있어 주의를 요하며, 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

미분화 조기위암에 대한 ESD가 근치적 치료가 되기 위해서는 조직학적인 완전 절제 여부도 중요하지만, 더 중요한 것은 림프절 전이가 없는 것을 확인하는 것이다. 시술 전에 EUS, CT와 같은 영상학적 검사로 T stage와 N stage를 예측하고 림프절 전이의 가능성이 적은 병변에 대해서만 선택적으로 ESD를 시행하며 적응증에 적합한 병변에 대해서는 병변의 경계를 정확하게 평가해서 되도록 일괄 절제를 하는 기술

적인 방법이 뒷받침되어야 할 것이다.

미분화 조기위암의 ESD가 근치적인 치료가 될 수 있는지 여부에 대한 보다 장기적이고 대규모의 연구가 필요하지만, 이번 연구에서의 결과처럼 확대 적응증을 수술의 위험성이 크거나 환자가 수술을 원치 않는 경우로 국한하여 조심스럽게 적용하는 것이 바람직할 것으로 여겨진다.

## 요 약

**목적:** 내시경 점막하박리술은 조기위암의 표준 치료로 받아들여지고 있다. 하지만, 미분화 조기위암에 대한 내시경 점막하박리술의 적응증은 아직 논란이 있다. 이번 연구에서는 확대 적응증에 의한 미분화 조기위암에서 내시경 점막하박리술의 치료 성적에 대해 파악하고자 하였다.

**대상 및 방법:** 순천향대학교 의과대학 부천병원에서 미분화 조기위암 환자 81명을 대상으로 82병변에 대해 내시경 점막하박리술을 시행하였다. 치료 성적에 대해 절제 방법(일괄 절제, 분할 절제), 완전 절제율, 합병증, 재발률에 대해 조사하였다.

**결과:** 일괄 절제율과 완전 절제율은 각각 87.8% (72/82)과 80.5% (66/82)였다. 반지세포암종에서 저분화 선암종과 반지세포를 동반한 저분화 선암종에 비해 높은 완전 절제율을 보였으나, 통계학적 의미는 없었다(89.3% vs. 75.0%, 76.7%;  $p=0.347$ ). 저분화 선암종, 반지세포암종, 반지세포를 동반한 저분화 선암종에서 측면절제면 양성이 확인된 경우는 각각 12.5%, 3.6%, 13.3%였다( $p=0.395$ ). 기저절제면 양성이 확인된 경우는 각각 12.5%, 3.6%, 10.0%였다( $p=0.485$ ). 평균 37.4개월의 추적기간 동안 재발률은 3.0%였다.

**결론:** 확대 적응증에 의한 미분화 조기위암에서의 내시경 점막하박리술은 유용한 치료가 될 것으로 생각되나, 장기적이고 대규모의 연구가 필요하겠다.

**색인단어:** 미분화암종; 조기위암; 내시경 점막하박리술; 완전 절제

## REFERENCES

1. Choi JJ. Gastric cancer screening and diagnosis. Korean J Gastroenterol 2009;54:67-76.
2. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer 2000;3:219-225.
3. Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. Endoscopy 1993;25:445-450.
4. Kim JH, Lee YC, Kim H, et al. Endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer. Gastrointest Endosc 2009;

- 69:e1-e9.
5. Kang HY, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Surg Endosc* 2010;24:509-516.
6. Yamamoto Y, Fujisaki J, Hirasawa T, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection of undifferentiated-type intramucosal gastric cancer without ulceration and pre-operatively diagnosed as 20 millimetres or less in diameter. *Dig Endosc* 2010;22:112-118.
7. Kamada K, Tomatsuri N, Yoshida N. Endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer as the expanded indication lesion. *Digestion* 2012;85:111-115.
8. Park J, Choi KD, Kim MY, et al. Is endoscopic resection an acceptable treatment for undifferentiated EGC? *Hepatogastroenterology* 2012;59:607-611.
9. Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endoscopy* 2012;44:122-127.
10. Abe N, Watanabe T, Sugiyama M, et al. Endoscopic treatment or surgery for undifferentiated early gastric cancer? *Am J Surg* 2004;188:181-184.
11. Nasu J, Nishina T, Hirasaki S, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with undifferentiated early gastric cancers. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:412-415.
12. Park YD, Chung YJ, Chung HY, et al. Factors related to lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic mucosal resection for treating poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. *Endoscopy* 2008;40:7-10.
13. Ye BD, Kim SG, Lee JY, et al. Predictive factors for lymph node metastasis and endoscopic treatment strategies for undifferentiated early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:46-50.
14. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2000.
15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-112.
16. 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* 2001;33:221-226.
17. Kurihara N, Kubota T, Otani Y, et al. Lymph node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion. *Br J Surg* 1998;85:835-839.
18. Yamada H, Nihei Z, Yamashita T, Shiota Y, Ichikawa W, Sugihara K. Is lymphadenectomy needed for all submucosal gastric cancers? *Eur J Surg* 2001;167:199-203.
19. Park DJ, Lee HK, Lee HJ, et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: feasibility of minimally invasive surgery. *World J Gastroenterol* 2004;10:3549-3552.
20. Kim JJ, Lee JH, Jung HY, et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:693-700.
21. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Diagnosis of undifferentiated type early gastric cancers by magnification endoscopy with narrow-band imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1262-1269.
22. Jeon SR, Cho WY, Jin SY, Cheon YK, Choi SR, Cho JY. Optical biopsies by confocal endomicroscopy prevent additive endoscopic biopsies before endoscopic submucosal dissection in gastric epithelial neoplasias: a prospective, comparative study. *Gastrointest Endosc* 2011;74:772-780.
23. Kumarasinghe MP, Lim TK, Ooi CJ, Luman W, Tan SY, Koh M. Tubule neck dysplasia: precursor lesion of signet ring cell carcinoma and the immunohistochemical profile. *Pathology* 2006;38:468-471.
24. Mouri R, Yoshida S, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Usefulness of endoscopic ultrasonography in determining the depth of invasion and indication for endoscopic treatment of early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:318-322.
25. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Endoscopic ultrasonography is valuable for identifying early gastric cancers meeting expanded-indication criteria for endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2011;25:841-848.
26. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Endoscopy* 2010;42:705-713.