

ORIGINAL ARTICLE

미분화 조기위암에서 내시경 점막하박리술과 위절제수술의 장기 치료 성적 비교

정민우, 정 오¹, 박영규¹, 이경화², 이재혁², 이완식, 주영은, 최성규, 조성범
전남대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실¹, 병리학교실²

Comparison on the Long Term Outcome between Endoscopic Submucosal Dissection and Surgical Treatment for Undifferentiated Early Gastric Cancer

Min Woo Chung, Oh Jeong¹, Young Kyu Park¹, Kyung Hwa Lee², Jae Hyuk Lee², Wan Sik Lee, Young Eun Joo, Sung Kyu Choi and Sung Bum Cho

Departments of Internal Medicine, General Surgery¹, and Pathology², Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Background/Aims: There are controversies on the efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection (ESD) for undifferentiated early gastric cancer (EGC) despite the expansion of ESD indications. The aim of this study was to evaluate the long term outcome of ESD compared to that of surgical treatment in patients with undifferentiated EGC.

Methods: A total of 76 patients who underwent ESD for undifferentiated EGC and 149 patients who met the ESD indication and received surgical treatment from January 2005 to December 2010 at Chonnam National University Hwasun Hospital were included.

Results: In the ESD group, *en bloc* resection and complete resection were achieved in 84.2% (64/76) and 76.3% (58/76) of patients, respectively. Among these patients, 58 (76.3%) met the ESD indication (indication group), and the remaining 18 (23.7%) did not meet the ESD indication (above indication group). Complete resection rates for indication group and above indication group were 86.2% (50/58) and 44.4% (8/18), respectively ($p < 0.05$). The mean follow-up period was 42.2 ± 19.2 months. Total recurrence rates in the ESD group and operation group were 14.1% (9/76) and 0.7% (1/149), respectively ($p < 0.05$). The main complication of ESD was bleeding (5.2%, 4/76). In the operation group, 2 (1.3%) patients died from postoperative bleeding and leakage of anastomosis site.

Conclusions: ESD may be a feasible and safe treatment modality compared to that of surgical treatment for undifferentiated EGC when managed according to the expanded criteria. However, close endoscopic surveillance is required in this group because of higher incidence of intragastric recurrence. (Korean J Gastroenterol 2014;63:90-98)

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Undifferentiated carcinoma; Early gastric cancer; Gastrectomy

서 론

위암은 한국에서 발생률이 가장 높은 암으로서 국가 조기 검진 사업의 확대, 진단 기술의 발달과 내시경 시술의의 숙달도 증가로 진행성 위암에 비해 조기위암 비중이 60% 이상으

로 조기위암 진단율이 증가하고 있다.¹ 고식적인 조기위암의 치료는 수술이지만 이는 수술 후 위 절제에 따른 삶의 질 저하 및 수술 합병증 등을 초래할 수 있다. 림프절 전이가 없는 조기위암에서 내시경 점막하박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)은 수술 치료와 비슷한 치료 효과를 보여 최

Received December 16, 2013. Revised January 7, 2014. Accepted January 8, 2014.

© 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: 조성범, 501-757, 광주시 동구 백서로 160, 전남대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Sung Bum Cho, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 160 Baekseo-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea. Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: portalvein@naver.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

근 최소 침습 치료법으로서 조기위암의 중요한 치료법이 되고 있다.²

조기위암 환자에서 내시경 치료 적응증은 림프절 전이가 없는 국소 병변인 경우에만 해당이 된다. 따라서 실제 임상에서 조기위암 환자 중 내시경 절제를 시행하는 경우는 영상검사에서도 림프절 전이가 의심이 되지 않는 환자에서 확대된 ESD 적응증에 근거하여 병변의 크기, 형태, 위치, 개수, 유착, 침범 깊이, 조직형 등 내시경 및 병리 소견과 여러 가지 환자 요인을 고려하여 치료법을 결정할 수 있다. 내시경 절제 후에는 절제연 침범, 침범 깊이, 림프 혈관 침범 등 병리 소견을 근거로 완전 절제 유무를 판단한다. 조기위암 환자에서 내시경 치료는 환자의 삶의 질, 비용, 합병증 등의 측면에서 수술 치료에 비해 많은 장점을 가지고 있지만 림프절 전이 유무를 명확히 예측할 수 없고 추후 국소 재발 가능성이 높아 정확한 환자 선택과 추적관찰이 매우 중요하다. 일부 환자에서는 내시경 치료 후 위 내 재발 없이 림프절 전이나 원격 전이로 재발하는 경우가 있어 조기위암 환자에서 무리한 내시경 치료는 오히려 근지적인 암 치료 시기를 놓치는 결과를 초래할 수 있다.

미분화 조기위암은 내시경 절제술의 유용성과 안정성에 논란의 여지가 있다. 조기위암에 대한 내시경 절제가 도입된 초기에는 분화도가 좋고 점막하층 침범이 없는 2 cm 이내 병변을 대상으로 하였지만 점차적으로 경험이 축적되고 많은 연구를 통해 내시경 절제 적응증이 확대되어 왔다.³ 최근에는 미분화 조기위암에서도 크기가 2 cm 이내이면서 궤양을 동반하지 않는 점막내 종양은 확대된 ESD 적응증에 포함하고 있으며 이외 여러 연구에서 미분화 조기위암에서 ESD 유용성에 대해 보고하였다.⁴⁻⁹ 하지만 미분화 조기위암에 대한 ESD 유용

성과 안정성에 대한 대규모 장기간 연구는 매우 부족하며 수술 치료와 비교하여 ESD 치료 효과를 분석한 연구는 아직 없다.¹⁰⁻¹³ 따라서 이번 연구에서는 ESD를 시행받은 미분화 조기위암 환자의 임상 결과를 분석하여 ESD 확대 적응증에 근거하여 적응증군과 비적응증군으로 나누어 ESD 치료 효과를 분석하였고, 미분화선암종에 대한 ESD 확대 적응증 기준에 부합하는 2 cm 이내 점막에 국한된 미분화 조기위암으로 위 절제수술을 시행받은 환자의 장기 추적 결과와 비교하여 ESD 장기적인 안정성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2010년 12월까지 화순 전남대학교병원에서 미분화 조기위암으로 선정 기준과 제외 기준에 부합하는 수술 환자 149명과 ESD 환자 76명을 대상으로 두 군 간 치료 효과를 후향적으로 조사하였다.

조기위암 환자는 총 2,607명이었고 2,014명은 수술을 받았으며 593명은 내시경 절제를 받았다. 대상 환자를 다음과 같은 기준에 의해 최종 분류하였다. 수술 환자 선정 조건은 다음과 같다. 1) 조기위암 수술 후 최종 조직검사에서 저분화 선암종 및 반지세포암종을 포함하는 미분화 조기위암으로 확진 (n=950), 2) 수술 후 조직에서 종양 침범이 점막에만 국한된 경우(n=498), 3) 종양의 크기가 2 cm 이하인 병변(n=213). 제외기준에 해당되는 환자 64명을 제외하고 수술군은 149명이 선정되었다. ESD 환자는 ESD 후 최종 조직검사에서 저분화 선암종 및 반지세포암종을 포함하는 미분화 조기위암으로 확진된 환자로 하였다. ESD 환자 선정은 다음과 같았다. 1)

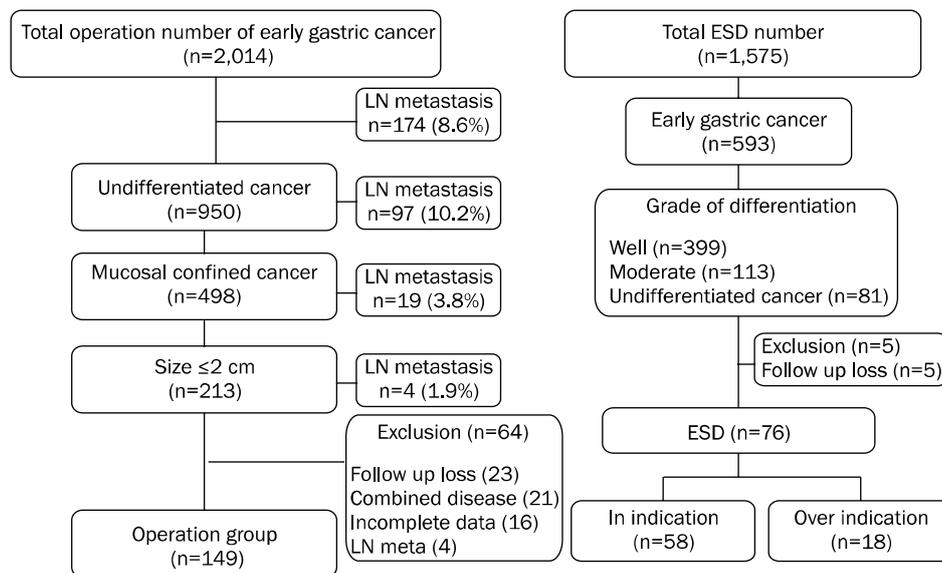


Fig. 1. Flow chart of patient inclusion. LN, lymph node; ESD, endoscopic submucosal dissection.

총 ESD 환자(n=1,575), 2) 조기위암 ESD 환자(n=593), 3) 미분화선암종 환자(n=81). 제외 기준 5명을 제외하고 ESD군은 76명이 선정되었다. ESD 확대 적응증에 근거하여 2 cm 이내 궤양을 동반하지 않는 환자는 적응증군(n=58)으로, 적응증을 넘어서는 환자는 비적응증군(n=18)으로 나누었다. 대상 환자 제외 기준은 1) 20세 이하 또는 90세 이상, 2) 조기위암 치료 이후 3년 이상 추적관찰이 되지 않았던 환자, 3) 의무기록지에 조사 항목이 누락된 환자, 4) 다른 암과 동반이 되어 있는 경우, 5) 비대상성 간경변, 중증 심뇌혈관 질환, 만성 신부전 등 중증 질환자, 6) 수술 환자의 경우 복강경하 췌기절제술만 시행한 경우로 하였다(Fig. 1).

이번 연구는 화순 전남대학교병원 임상시험 심사위원회의 승인을 통과하였고, 대상 환자의 임상 정보는 병원 내 전산망을 통해 만들어진 위암 환자 database와 의무기록을 통해 조사하였다.

2. 방법

1) 내시경 육안 분류

병변의 위치는 세 부분으로 나누어 분문부, 저부와 체부의 상부는 상부, 체부의 중부와 하부는 중부, 전정부와 유문부는 하부로 구분하였다. 내시경 육안 분류는 1962년 일본 소화기 내시경학회에서 제안한 조기위암 분류에 따라 용기형과 표면 용기형은 용기형, 표면 평탄형을 평탄형, 표면 함몰형과 함몰형은 함몰형 3가지로 구분하였다.¹⁴ 병변의 크기는 조직절제 후 조직학적 구축검사를 통해 측정된 크기를 기준으로 하였다.¹⁵

2) 내시경 절제

미분화 조기위암 치료법 선택은 위장관 외과 전문의와 소화기 내시경 전문의가 각각 독립적으로 선택하였다. 모든 환자는 CT를 통해 림프절 전이나 원격 전이 유무를 확인하였고 필요한 경우 PET나 EUS를 통해 추가 검사하였다. 수술 치료는 복강경 또는 개복 수술을 통해 위절제 및 림프절 절제를 하였다. 내시경 절제는 ESD 확대 적응증에 따라 이전 조직검사서 미분화 선암종으로 확진된 경우는 크기가 2 cm 이하 이면서 궤양을 동반하지 않는 경우를 대상으로 하였다. 이전 조직검사서 미분화 선암종으로 진단되지 않았으나 내시경 절제 후 미분화 선암종으로 확진되었거나 환자가 수술보다는 내시경 절제를 원하는 경우는 크기가 2 cm 초과되었어도 ESD군에 포함시켰다.

모든 환자는 종양 경계로부터 5 mm 이상 여유를 두고 아르곤 플라즈마 응고법이나 dual knife를 통해 경계 표시 후 injector로 고장성 생리식염수 또는 hyaluronic acid에 소량의 epinephrine (1:100,000)과 indigo carmine을 혼합한 용액을 병변을 거상 후 IT knife (KD-610L 또는 KD-611L;

Olympus Co., Tokyo, Japan) 또는 Hook knife (KD-620LR; Olympus Co.)를 이용하여 병변을 절개 후 고유근층을 기준으로 점막하층을 박리하였다.^{16,17}

3) 조직 병리 및 용어 정의

내시경 일괄 절제 여부를 확인하고, 절제된 조직은 잘 펴서 핀으로 고정 후 10% 포르말린 용액으로 고정하여 H&E 염색을 시행하였다. 절제된 표본에서 점막하침범이 있는 경우는 점막하층을 3등분하여 점막근판에서 500 μm 이내인 경우를 SM1으로 정의하였고 그 이상 침범한 경우를 SM2, SM3로 정의하였다. 일괄 절제는 육안으로 병변 경계 표시한 부분을 포함하여 병변을 한번에 모두 절제한 경우로 하였고 그렇지 못한 경우를 분할 절제로 정의하였다. 불완전 절제는 조직 검사서 절제면 잔류 병변 또는 림프관이나 혈관 침윤 여부, 점막하 침범을 보이는 경우로 정의하였다.¹⁸⁻²⁰ 종양의 병리적 특성에 따라 전체 종양세포의 50% 이상을 차지하는 종양세포를 기준으로 주된 조직형을 분류하였다.

4) 추적관찰

수술 환자는 수술 후 6개월 이내에 내시경 및 CT 검사를 하였고 그 이후는 1년마다 시행하였다. 내시경 절제 환자는 시술 후 3개월에 내시경 검사를 하였고 그 이후에는 6개월에서 1년 간격으로 내시경 및 CT 추적검사를 시행하였다. 임상 의에 판단에 따라 필요한 경우에는 PET 검사를 추가적으로 시행하였다.

5) 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics (version 20.0, IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 명목 변수에 대해서는 chi-square test를 이용하였고, 연속 변수에 대해서는 Student t-test를 이용하였다. 두 지표법 간 재발률의 차이를 분석하기 위해 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 모든 통계 분석에서 p값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 임상 특징

ESD군의 평균 연령은 적응증군 60.1±13.2세, 비적응증군 64.9±9.6세로 수술군 56.7±12.8세에 비해 많았으나 성별 차이는 없었다. 내시경 검사서 위암의 육안적 형태에 따라 함몰형이 수술군에서 89명(59.7%)으로 ESD군 25명(32.9%)에 비해 유의하게 많았다. 수술 방법은 복강경하 수술이 105명(70.5%), 개복 수술 44명(29.5%)이었고 위아전절제술이 137명(91.9%), 위전절제술이 12명(8.1%)이었다(Table 1).

점막하 침범까지 포함한 조기위암 수술 환자에서 림프 전이를 분석했을 때 수술 후 병리 조직에서 림프 전이가 있었던 경우는 174명(8.6%)이었다. 미분화 조기위암 환자의 림프 전

Table 1. Clinical Characteristics

Parameter	ESD group (n=76)			p-value
	Indication group* (n=58)	Above indication group (n=18)	Operation group (n=149)	
Age (yr)	60.1±13.2	64.9±9.6	56.7±12.8	0.013
Sex (male/female)	34/24	10/8	72/77	0.174
Location				0.147
Upper third	1 (1.7)	1 (5.6)	12 (8.1)	
Mid third	35 (60.3)	12 (66.7)	76 (51.0)	
Lower third	22 (37.9)	5 (27.8)	61 (40.9)	
Horizontal location				0.536
Anterior wall	12 (20.7)	6 (33.3)	38 (25.5)	
Great curvature	15 (25.9)	4 (22.2)	25 (16.8)	
Posterior wall	11 (19.0)	3 (16.7)	31 (20.8)	
Lesser curvature	20 (34.5)	5 (27.8)	55 (36.9)	
Gross type				0.005
Depressed	18 (31.0)	7 (38.9)	89 (59.7)	
Flat	20 (34.5)	7 (38.9)	32 (21.5)	
Elevated	20 (34.5)	4 (22.2)	28 (18.8)	
Size (cm)				0.001
≤1	14 (24.1)	0 (0)	41 (27.5)	
>1, ≤2	44 (75.9)	0 (0)	108 (72.5)	
>2, ≤4	0 (0)	15 (83.3)	0 (0)	
>4	0 (0)	3 (16.7)	0 (0)	
Operation method				
Laparoscopic	NA	NA	105 (70.5)	
Open	NA	NA	44 (29.5)	

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

NA, not available.

*Indication signifies expand indication of endoscopic submucosal dissection (ESD), i.e. tumor size of undifferentiated cancer ≤2 cm without ulcer.

이율은 10.2% (97/950)였으며 그 중 점막에 국한된 미분화 선암종 환자의 림프 전이율은 3.8% (19/498)였다. 점막에 국한된 2 cm 이하의 미분화 선암종의 림프 전이율은 1.9% (4/213)였다(Fig. 1).

2. ESD 환자의 내시경 및 조직학적 특징

ESD군의 위치에 따른 조기위암 분포는 중부(47/76, 61.8%), 하부(27/76, 35.5%), 상부(2/76, 2.6%) 순이었으며, 내시경 육안 분류는 함몰형(28/76, 36.8%), 평탄형(27/76, 35.5%), 용기형(21/76, 27.6%) 순이었다. 병변 크기는 1 cm 초과하고 2 cm 이하(44/76, 57.9%), 2 cm 초과(18/76, 23.7%), 1 cm 이하(14/76, 18.4%) 순이었다.

ESD 후 조직검사 결과 저분화 선암종은 51명(67.1%)이었고 반지세포암종은 25명(32.9%)에서 보였다. ESD 이전 조직 검사에서 미분화 선암종이 아니었으나 ESD 후 미분화 선암종으로 확인된 경우는 13명(17.1%)이었다. Lauren 분류에 따라 분류했을 때 미만형 23명(30.3%), 혼합형 23명(30.3%), 장

Table 2. Clinical Characteristics of Poorly Differentiated Adenocarcinoma and Signet Ring Cell Carcinoma in ESD Patients

Parameter	Total	Poorly differentiated	Signet-ring cell	p-value
Patient	76	51	25	
Age (yr)	61.1±12.6	62.5±12.2	58.5±13.4	0.148
Sex (male/female)	44/32	31/20	13/12	0.466
Location				0.202
Upper third	2 (2.6)	2 (3.9)	0 (0)	
Mid third	47 (61.8)	34 (66.7)	13 (52.0)	
Lower third	27 (35.5)	15 (29.4)	12 (48.0)	
Horizontal location				0.933
Anterior wall	18 (23.7)	11 (21.6)	7 (28.0)	
Great curvature	19 (25.0)	13 (25.5)	6 (24.0)	
Posterior wall	14 (18.4)	10 (19.6)	4 (16.0)	
Lesser curvature	25 (32.9)	17 (33.3)	8 (32.0)	
Gross type				0.821
Depressed	28 (36.8)	19 (37.3)	9 (36.0)	
Flat	27 (35.5)	17 (33.3)	10 (40.0)	
Elevated	21 (27.6)	15 (29.4)	6 (24.0)	
Size (cm)				0.491
≤1	14 (18.4)	8 (15.7)	6 (24.0)	
>1, ≤2	44 (57.9)	29 (56.9)	15 (60.0)	
>2	18 (23.7)	14 (27.5)	4 (16.0)	
Lauren classification				0.001
Diffuse type	23 (30.3)	9 (17.6)	14 (56.0)	
Mixed type	23 (30.3)	12 (23.5)	11 (44.0)	
Intestinal type	30 (39.5)	30 (58.8)	0 (0)	

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

ESD, endoscopic submucosal dissection.

형 30명(39.5%)이었다. 저분화 선암종은 장형(30/51, 58.8%)이 가장 많았으나, 반지세포암종은 미만형(14/25, 56.0%)이 가장 많았고 장형은 보이지 않았다. 그러나 저분화 선암종과 반지세포암종 간의 내시경 분류에서 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2).

3. ESD 치료 효과

전체 ESD 일괄 절제율은 84.2% (64/76)였고 완전 절제율은 76.3% (58/76)였다. ESD 적응증군에서는 일괄 절제율이 87.9% (51/58), 완전 절제율이 86.2% (50/58)로, 비적응증군 일괄 절제율 72.2% (13/18), 완전 절제율 44.4% (8/18)에 비해 내시경 술기와 연관이 있는 일괄 절제율에서는 통계적 유의성은 보이지 않았으나 병리 검사를 통한 암종 특성과 연관이 있는 완전 절제율에서는 유의하게 비적응증군에서 낮았다 (p<0.05). 종양 침범 깊이는 점막 고유층(29/76, 38.2%), 점막근관(31/76, 40.8%), SM1 (10/76, 13.2%), SM2 (4/76, 5.3%), SM3 (2/76, 2.6%)로 점막에 국한된 경우가 78.9% (60/76)였고, 점막하층을 침범한 경우가 21.1% (16/76)였다. 종양세포의 측면 절제면 양성을 보인 경우는 9명(11.8%)이었고 기저절제면 양성인 경우는 5명(6.6%)이었다. 림프

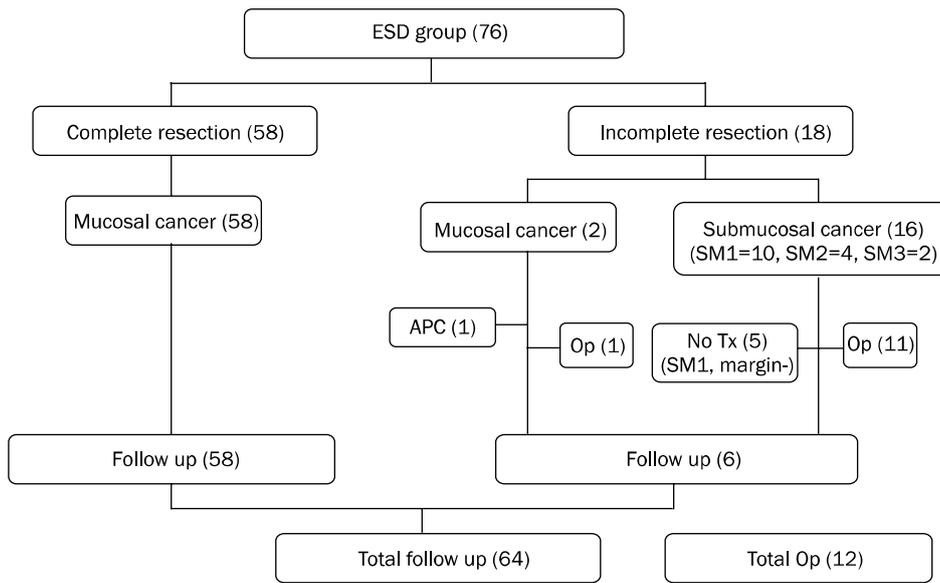


Fig. 2. Clinical courses after the endoscopic submucosal dissection (ESD) for undifferentiated early gastric cancer. APC, argon plasma coagulation; Tx, treatment; Op, operation.

Table 3. Treatment Efficacy of Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) for Undifferentiated Early Gastric Cancer

Parameter	Total (n=76)	Indication group (n=58)	Above indication group (n=18)	p-value
Resection method				0.110
<i>En bloc</i> resection	64 (84.2)	51 (87.9)	13 (72.2)	
Piecemeal resection	12 (15.8)	7 (12.1)	5 (27.8)	
Result of resection				0.001
Complete resection	58 (76.3)	50 (86.2)	8 (44.4)	
Incomplete resection	18 (23.7)	8 (13.8)	10 (55.6)	
Depth of invasion				0.015
Lamina propria	29 (38.2)	26 (44.8)	3 (16.7)	
Muscularis mucosae	31 (40.8)	24 (41.4)	7 (38.9)	
Submucosa upper 1/3 (SM1)	10 (13.2)	6 (10.3)	4 (22.2)	
Submucosa mid 1/3 (SM2)	4 (5.3)	2 (3.4)	2 (11.1)	
Submucosa lower 1/3 (SM3)	2 (2.6)	0 (0)	2 (11.1)	
Positive lateral margin invasion	9 (11.8)	3 (5.2)	6 (33.3)	0.001
Positive vertical margin invasion	5 (6.6)	3 (5.2)	2 (11.1)	0.375
Positive lymphovascular invasion	10 (13.2)	6 (10.3)	4 (22.2)	0.193
Complication				0.949
Bleeding	4 (5.3)	3 (5.1)	1 (5.5)	
Perforation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Sequential gastrectomy after ESD	12 (15.8)	6 (10.3)	6 (33.3)	0.019

Values are presented as n (%).

관 침윤이 확인된 경우는 10명(13.2%)이었다. 이중 두 가지 이상의 불완전 절제 요소를 가진 경우가 12예(15.8%)였다.

불완전 절제를 보인 환자 18명 중 SM1 침범이 있었으나 절제연 음성이면서 림프 혈관 침범을 보이지 않는 환자 5명과 점막하암이면서 절제연 양성이었으나 추가적인 아르곤플라즈마 응고술을 시행했던 1명을 포함하여 총 6명은 추가 수술 없이 추적관찰 하였고, 나머지 12명(15.8%)은 ESD 직후 추가 수술을 받았다(Fig. 2).

ESD 합병증은 ESD 후 출혈이 5.3% (4/76)에서 발생하였으나 모두 내시경 치료로 조절이 되었고 천공은 없었으며 시

술과 관련하여 사망한 경우는 없었다(Table 3). 수술군에서 2명(1.3%)의 환자가 수술 합병증으로 사망하였고 1명은 문합부 출혈, 1명은 문합부 누공에 의한 농양으로 사망하였다.

4. ESD군과 수술군 추적관찰

평균 추적기간은 ESD군은 41.7±22.6개월, 수술군은 42.8±17.3개월이었다. 추적관찰 기간 중 암 재발률은 ESD군이 14.1% (9/64)로, 수술군 0.7% (1/149)에 비해 유의하게 높았다(p<0.05). ESD군 암 재발은 대부분 1년 이내 발생하여 동시성 병변으로 판단되는 환자가 6명(6/9, 66.7%)이었고, 1-2

년 사이 2명, 5년 이후에 재발한 경우가 1명이었다(Fig. 3). 수술군에서는 수술 후 26개월에 1명에서 잔존 위분문부에 재발하여 추가적인 ESD를 받았다.

ESD군 암 재발 부위는 9명 중 8명(88.9%)이 위 내 국소 재발이었고, ESD 18개월 후 1명은 위 내 재발 없이 위 주변 림프절 종대가 증가하여 수술 시행하여 림프절 전이로 확진되었다. 위 내 국소 재발한 환자는 ESD 반흔 부위에서 생긴 경

우는 1명이었고 대부분 이전 암 부위와는 다른 부위에서 재발하였다. ESD군 추적관찰 기간 중 이형성증은 2예에서만 발생하여 대부분 재발 시 암종으로 재발하는 경향을 보였다. 추적관찰 중 재발 환자의 치료는 6명이 추가적인 ESD를 하였고 5명은 추가 수술을 하였다(Table 4).

고찰

조기위암 치료로 ESD가 도입된 이후 ESD를 위한 치료 장비 및 테크닉이 확립되고 많은 연구 결과와 임상 경험을 통해 수술과 비슷한 치료 효과가 증명되면서 전암성 병변 뿐 아니라 조기위암에서도 중요한 치료법으로서 그 시술수가 증가하고 있다.^{21,22} 하지만 실제 임상에서 조기위암 환자의 림프절 미세침윤을 사전에 예측하기가 쉽지 않아 치료 선택에 있어서 수술 치료와 ESD를 쉽게 결정할 수 없는 경우가 많다. 특히 미분화 선암종 환자에서는 림프절 전이가 더 흔하고 수술 치료와 비교하여 ESD 치료효과에 대한 장기 성적이 부족하여 아직까지 논란이 많다. 따라서 이번 연구는 미분화 조기 위암 환자에서 ESD 치료 효과를 분석하고 장기 추적 관찰된 환자를 대상으로 ESD군과 수술군 사이의 재발률을 분석하여 수술 치료와 비교하여 ESD의 장기 치료 효과를 알아보고자

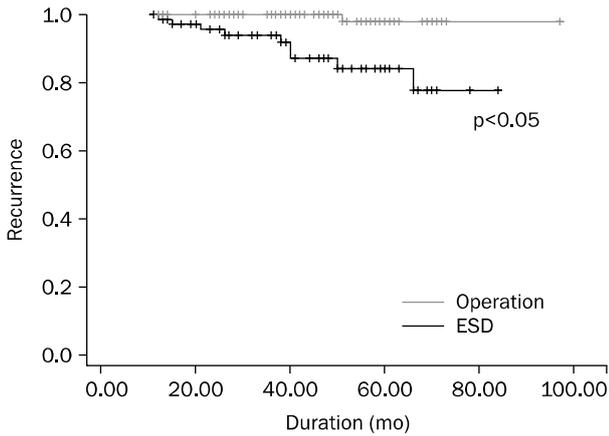


Fig. 3. Kaplan-Meier curve of recurrence rates in patients with undifferentiated early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection (ESD) or gastrectomy.

Table 4. Clinical Outcomes after Long Term Follow Up in Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) and Operation Group

Parameter	ESD group (n=64)	Operation group (n=149)	p-value
Mean duration of follow up (mo)	41.7±22.6	42.8±17.3	0.703
Total recurrence of cancer after initial treatment	9 (14.1)	1 (0.7)	0.001
Intragastric	8 (12.5)	1 (0.7)	
Lymph node	1 (1.6)	0 (0)	
Synchronous intragastric lesion (≤12 mo)			0.001
Carcinoma	6 (9.3)	0 (0)	
Dysplasia	1 (1.6)	0 (0)	
Metachronous intragastric lesion			0.036
Carcinoma	2 (3.1)	1 (0.7)	
Dysplasia	1 (1.6)	0 (0)	
Site of new lesion (carcinoma+dysplasia)			0.001
ESD scar	1 (1.6)	0 (0)	
Other site	9 (14.1)	1 (0.7)	
Time of new lesion (mo)			0.224
≤6	4 (6.3)	0 (0)	
>6, ≤12	3 (4.7) ^a	0 (0)	
>12, ≤24	2 (3.1) ^b	0 (0)	
>24, ≤36	0 (0)	1 (0.7)	
>36, ≤60	0 (0)	0 (0)	
>60	2 (3.1) ^a	0 (0)	
Treatment for new lesion			0.261
ESD	6 (9.4)	0 (0)	
Operation	5 (7.8)	1 (0.7)	
Mortality related initial treatment	0 (0)	2 (1.3)	0.604

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

^aIncluding one patient with dysplasia; ^bIncluding one patient with lymph node recurrence.

하였다.

ESD는 내시경을 통한 국소절제라는 특성상 많은 장점을 가지고 있는 반면 악성 종양 환자에서는 근치적 절제가 아닌 병변만을 대상으로 하므로 림프절 전이를 평가할 수 없고 장기적으로 위 내 국소 재발이 흔하다는 한계를 가지고 있다. 실제 임상에서 간혹 조기위암 환자에서 적응증을 넘어서는 무리한 ESD는 오히려 미세 종양세포를 키워 근치 치료 시기를 놓치는 결과를 초래할 수 있다. 따라서 조기위암 환자 치료 선택에서 가장 중요한 것은 림프절 전이 가능성을 평가하는 것이다.¹⁰ 조기위암 환자에서 림프절 전이는 진행성 위암 환자와는 달리 종양세포가 미세 침윤하고 있어 림프절 종대가 저명하지 않은 경우가 많다. 병기 결정을 위해 사용되는 CT, MRI, PET 등 영상 검사는 조기위암 환자에서 림프절 전이 예측률이 약 50% 정도에 불과해 한계를 가지고 있다.^{11-13,18-20} 결국 조기위암 환자에서 림프절 전이 예측은 경험적인 연구 결과에 의존하여 판단할 수 밖에 없다. 조기위암 림프절 전이는 침윤 깊이, 분화도, 림프 혈관 침윤 등 조직학적 특징과 종양 크기와 형태, 위치 등 육안상의 특징 등 다양한 변수와 연관이 있다. 특히 미분화 선암종은 점막에 국한된 병변이라 할지라도 림프절 전이 양성률(0-4.2%)이 점막에 국한된 분화 선암종(0-0.4%)에 비해 높아 내시경 절제에 대해서는 논란이 있다.²³

이번 연구에서도 점막에 국한된 미분화 선암종 498예 중 19예(3.8%)에서 림프절 전이가 있었다. 최근 미분화 선암종이라 하더라도 궤양을 동반하지 않는 점막에 국한된 2 cm 이내의 경우는 림프절 전이를 보이지 않았다는 연구 결과와 미분화 선암종에 대한 ESD 치료 효과에 대한 연구결과를 토대로 ESD 적응증을 확대하고 있다.²⁴ 하지만 이번 연구에서 수술 절제된 2 cm 이하의 점막에 국한된 미분화 선암종 환자 213예 중 4예(1.9%)에서는 림프절 전이 양성을 보였다. 4예 모두 크기는 10-20 mm 사이였고 3예는 함몰성 병변, 1예는 평탄형 병변이었으며, 수술 전 CT에서 1예는 림프절 종대가 보였으나 3예는 림프절 종대가 보이지 않았다. 따라서 미분화 선암종 환자에서 ESD 치료 선택은 여러 가지 임상 상황을 고려하여 신중하게 결정해야 하며 ESD 이후의 면밀한 추적관찰이 필요하다.

미분화 선암종에 대한 ESD 치료 효과는 대상 병변이 다양하고 ESD 도입 초기 자료를 포함시킨 연구가 많기 때문에 일률적으로 비교하기는 어렵지만, 일괄 절제율이 80-90%, 완전 절제율이 45-81% 정도로 보고되고 있다.^{4,9,25-27} 이번 연구에서도 일괄 절제율이 84.2%, 완전 절제율이 76.3%로 기존 연구와 비슷하였다. 미분화 선암종에 대한 ESD 치료효과에 대한 성적이 비교적 낮은 이유는 육안적 병변 경계 모호성, 병변 위치, 반흔 등 병변 특징 외에 ESD 도입 초창기에 기술

장비 및 기술적 미숙, 시술자에 따른 다른 적응증 등 외부적인 요인이 관여했을 것으로 생각된다. 일괄 절제율은 반흔이나 크기와 같은 병변은 육안적 특징과 ESD 기술적인 부분과 관련이 깊고, 완전 절제율은 암종의 병리적인 특징과 관련이 깊다. 이번 연구에서도 일괄 절제율에 비해 완전 절제율은 ESD 확대 적응증 범위를 넘어선 비적응증군 44.4%에 비해 적응증군 86.2%로 높아 신중한 대상 환자 선정이 중요하다. 선종과 달리 위암에 대한 ESD는 병변의 경계로 부터 충분한 절제연 확보가 필수적이며 점막하 박리 시에도 고유근층을 경계로 하여 점막하 전층을 박리하여 충분한 기저 절제연을 확보하는 것이 중요하다. 또한 조기위암 ESD 시술 의사는 충분한 ESD 경험이 필요하며 무엇보다도 적절한 환자 선택을 할 수 있도록 외과 의사와 내시경 의사 간의 적응증이 공유되어야 한다.

이번 연구의 목적은 수술 치료와 비교하여 ESD 치료 효과 및 안정성과 장기 성적을 비교하고자 하였다. ESD 부작용은 출혈, 천공, 폐렴 등으로 이번 연구에서는 출혈이 4예에서 발생하였으나 모두 내시경 치료로 지혈이 되었고 천공이나 폐렴이 발생하거나 ESD와 연관되어 사망한 경우는 없었다. 수술군에서는 2명이 수술 합병증으로 사망하였고 사망 원인은 1명은 조절되지 않는 문합부 출혈, 1명은 문합부 누공에 의한 농양으로 사망하였다.

미분화 선암 환자에서 ESD와 수술 치료간 장기 성적을 비교한 연구는 아직까지 없다. 수술군은 ESD 확대 적응증에 근거하여 미분화 조기위암 수술 환자 950명 중 수술 후 조직에서 림프절 전이가 없고 2 cm 이하의 점막에 국한된 미분화 선암종 환자 149명을 대상으로 하였다. 이번 연구에서 수술 환자를 대상으로 암 침윤 깊이에 따른 림프절 전이율은 조기위암 환자 8.6% (174/2,014), 미분화 조기위암 환자 10.2% (97/950), 점막에 국한된 미분화 조기위암 환자 3.8% (19/498), 2 cm 이하의 점막에 국한된 미분화 조기위암 환자 1.9% (4/213)였다. 특히 2 cm 이하 점막에 국한된 미분화 선암종 환자 4명 중 1명만이 CT에서 림프절 종대를 보였고 3명은 수술 이전 검사에서 림프절 전이를 예측하지 못하였다. ESD 후 완전 절제로 판단 후 추적 관찰한 환자 64명 중 1명에서 18개월 후 림프절 전이를 보여 실제 임상에서는 면밀한 추적관찰이 필요하다.

미분화 선암종 환자에서 ESD 후 재발률은 3.0-5.2%로 완전 절제된 경우 분화 암종과 큰 차이는 없다고 알려져 있다.²⁸ 이번 연구에서는 ESD 환자 재발률이 14.1%로 수술군 0.7%에 비해 높았으며, ESD 환자를 대상으로 하는 다른 연구에 비해서도 높았다. 이는 ESD 시행 당시에는 내시경에서 발견되지 않았으나 ESD 후 6개월이나 1년 추적내시경에서 ESD 시행 부위가 아닌 다른 부위에서 암이 새로 다시 발견되어 동시성 병변으로 판단할 수 있는 환자 6명을 포함시켰기 때문이다. 1년 이내 확인된 동시성 병변 환자 6명을 제외한다면

재발률은 4.7%로 다른 연구와 비슷하지만 수술군 0.7%에 비하면 높다. 하지만 재발하더라도 위 내 국소 재발이 흔하여 추가적인 내시경 치료로 치료할 수 있는 경우가 많았다. 이번 연구에서 특이한 사항으로는 첫 번째 내시경에서 분명치 않는 동시성 병변이 흔했다는 것이고, 두 번째 미분화 선암종은 완전 절제 후 국소 재발하더라도 암이 다시 생기는 경우가 8명이었으나 선종이 다시 생기는 경우는 2예에 불과하였으며, 세 번째 완전 절제 후 재발 없이 5년이 경과하더라도 2예에서 다시 국소 재발하여 장기적인 추적관찰이 필요하고, 네 번째 한 번 재발하여 추가적인 ESD를 받았던 환자 6명 중 3예에서 또다시 재발이 있었다는 점이다. 따라서, 미분화 선암종 환자는 ESD 후 추적관찰이 매우 중요하므로 2년까지는 6개월마다 내시경과 복부 CT 등 추적검사가 필요하고, 그 후는 1년에 한 번씩 추적 검사하는 것이 바람직하며 5년 이상 장기적인 추적관찰이 필요하다고 생각된다.

이번 연구에서 점막하 침범을 보였지만 절제연 음성이고 림프 혈관 침범이 없어 국소 종양은 완전 절제된 것으로 판단되어 수술 없이 추적관찰하였던 환자 5명과 점막에 국한되어 있으나 림프혈관 침범을 보였던 환자 1명이 추가적인 수술 없이 추적관찰하였으나, 추적관찰 기간 중 재발을 보이지 않아 ESD 추적관찰군에 포함시켰다. 향후 점막하 침범은 있으나 국소 완전 절제된 것으로 판단되는 환자에서 ESD 직후 조기수술을 할 것인지 아니면 추적관찰 후 재발 시 수술을 할 것인지에 대해 추가적인 연구가 필요하다. 또한 이번 연구는 단일기관 후향적 연구라는 한계점을 가지고 있어 추후 시술의 안정성과 효율성을 판단하기 위해서는 무작위 전향적 연구가 필요하다.

결론으로 ESD는 수술 치료와 비교하여 확대 적응증에 부합하는 미분화 조기 위암 환자 치료에 유용하면서 안전한 치료이다. 하지만 미분화 조기 위암 환자는 육안으로 발견하기 어려운 동시성 병변이 있을 가능성이 있고, ESD 완전 절제 후에도 위절제 수술에 비해 재발률이 유의하게 높아 장기적인 추적관찰이 반드시 필요하다.

요 약

목적: 내시경 점막하박리술(ESD)은 최근 최소 침습 치료법으로서 조기위암의 중요한 치료법이 되고 있다. 하지만 미분화 조기위암 환자에서 내시경 절제는 아직까지 유용성과 안정성에 대해서는 논란이 많다. 이번 연구에서는 ESD를 시행받은 미분화 조기위암 환자의 임상 결과를 분석하여 ESD 치료 효과를 평가하고, 동일한 적응증으로 위절제수술을 시행받은 환자의 장기 추적 결과와 비교하여 ESD의 장기적인 안정성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법: 2005년 1월부터 2010년 12월까지 화순 전남대학교병원에서 미분화 조기위암으로 ESD를 시행받은 환자 76명을 대상으로 ESD 치료 효과를 분석하였다. 또한, ESD와 동일한 적응증으로 수술받은 미분화 조기위암 환자 149명과 비교하여 장기 추적결과를 조사하였다.

결과: ESD 환자 중 확대 적응증에 해당되는 환자는 58명(76.3%)이었고 적응증을 넘어선 환자는 18명(23.7%)이었다. ESD 일괄 절제율은 84.2% (64/76)였고 완전 절제율은 76.3% (58/76)였다. ESD 적응증군에서는 일괄 절제율이 87.9% (51/58), 완전 절제율이 86.2% (50/58)로 비적응증군 일괄 절제율 72.2% (13/18), 완전 절제율 44.4% (8/18)에 비해 일괄 절제율에서는 통계적 유의성은 보이지 않았으나 완전 절제율에서는 유의하게 비적응증군에서 낮았다($p < 0.05$). 동일 적응증으로 수술 환자와 ESD 환자의 평균 추적 관찰기간은 42.2 ± 19.2 개월이었다. 암 재발률은 ESD군이 14.1% (9명)로 수술군 0.7% (1명)에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). ESD군 암 재발은 대부분 1년 이내 발생하여 동시성 병변으로 판단되는 환자가 6명(66.7%)이었고, 1년 이후에 재발한 경우는 3명(33.3%)이었다. ESD 합병증은 ESD 후 출혈이 5.2% (4/76)에서 발생하였으나 모두 내시경 치료로 조절이 되었고 천공이나 시술과 관련하여 사망한 경우는 없었다. 수술군에서는 수술 직후 문합부 출혈과 누공으로 총 2명이 사망하였다.

결론: ESD는 수술 치료와 비교하여 확대 적응증에 부합하는 미분화 조기위암 환자 치료에 유용하면서 안전한 치료이다. 하지만 미분화 조기위암 환자는 육안으로 발견하기 어려운 동시성 병변이 있을 가능성이 있고, ESD 완전 절제 후에도 위절제수술에 비해 재발률이 유의하게 높아 장기적인 추적관찰이 반드시 필요하다.

색인단어: 내시경 점막하박리술; 미분화암종; 조기위암; 위절제술

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. Kamada K, Tomatsuri N, Yoshida N. Endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer as the expanded indication lesion. Digestion 2012;85:111-115.
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. Kim JH, Lee YC, Kim H, et al. Endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:e1-e9.
7. 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.
8. Park J, Choi KD, Kim MY, et al. Is endoscopic resection an acceptable treatment for undifferentiated EGC? *Hepatogastroenterology* 2012;59:607-611.
9. Yamamoto Y, Fujisaki J, Hirasawa T, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection of undifferentiated-type intramucosal gastric cancer without ulceration and preoperatively diagnosed as 20 millimetres or less in diameter. *Dig Endosc* 2010;22:112-118.
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. Akahoshi K, Chijiwa Y, Hamada S, et al. Pretreatment staging of endoscopically early gastric cancer with a 15 MHz ultrasound catheter probe. *Gastrointest Endosc* 1998;48:470-476.
15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14:101-112.
16. Reshamwala PA, Darwin PE. Endoscopic management of early gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:541-545.
17. 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.
18. 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.
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. Yamada H, Nihei Z, Yamashita T, Shirota Y, Ichikawa W, Sugihara K. Is lymphadenectomy needed for all submucosal gastric cancers? *Eur J Surg* 2001;167:199-203.
21. 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.
22. Oda I, Saito D, Tada M, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:262-270.
23. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006;41:929-942.
24. Choi MH, Hong SJ, Han JP, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection in undifferentiated-type early gastric cancer. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:196-202.
25. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-229.
26. Takeuchi Y, Uedo N, Iishi H, et al. Endoscopic submucosal dissection with insulated-tip knife for large mucosal early gastric cancer: a feasibility study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007;66:186-193.
27. Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, et al. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electrosurgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002;55:576-581.
28. 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.