조기 위암의 내시경 절제 후 발생하는 이시성 위암

김광하^{1,2}부산대학교 의과대학 내과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

Metachronous Gastric Cancer Occurring after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer

Gwang Ha Kim^{1,2}Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine¹, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Endoscopic resection (ER) has been widely used as a curative treatment for early gastric cancers (EGCs). Especially endoscopic submucosal dissection has several merits such as high *en bloc* and curative resection rates for EGCs and preservation of the entire stomach. However, ER has the inevitable limitation that the possibility of newly developing gastric cancers in the preserved stomach is still present. Metachronous gastric cancer (MGC) is defined as a newly developed gastric cancer occurring at a previously uninvolved site ≥ 1 year after the index ER of EGCs. The incidence of MGC is 3.3~15.6% and increases over time after ER. Old age, male sex, current smoking, severe atrophy and intestinal metaplasia, persistent *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, differentiated-type histology, and multiple initial gastric cancers are risk factors of MGC. As *H. pylori* eradication could reduce the risk of MGC after ER of EGCs, *H. pylori* eradication is strongly recommended for the prevention of MGC after ER of EGCs. Most MGCs are found at an early stage on regular surveillance endoscopy after ER and successfully treated with ER, with excellent long-term outcomes. (Korean J *Helicobacter Up Gastrointest Res* 2020;20:295-299)

Key Words: Endoscopic resection; Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Metachronous neoplasm

서론

최근 조기 위암의 치료법으로 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)과 같은 내시경 절제술(endoscopic resection, ER)이 널리 사용되고 있다. ESD는 병변의 위치와 크기에 상관없이 높은 일괄 절제율(*en bloc* resection rate) 및 근치 절제율(curative resection rate)을 가능하게 하며, 조기 위암의 ESD의 장기 치료 성적, 즉 5년, 10년 생존율(overall survival rate)은 수술적 절제와 거의 대등한 것으로 보고되고 있다.^{1,2} 그리고 외과적 위 절제술과 비교하여 ESD는 최소 침습적인 치료법으로, 위 자체를 보존한다는 장점을 가지고 있다. 하지만 이러한 장점에도 불구하고 ER 후 보존된 위에서 시간이 지날수록 새로운 위암이 생기는 경우가 적지 않다는 문제점이 있다. 특히, 조기 위암에 대한 ER 시행 후

1년이 지난 이후에 원발 위암 부위와 관련성이 없는 부위에 새롭게 발생하는 위암을 이시성(metachronous) 위암이라고 정의한다. 본고에서는 이러한 이시성 위암의 발생 빈도, 위험인자, 병변의 특징 및 치료 방법에 대하여 기술하고자 한다.

본론

1. 이시성 위암의 발생 빈도

통상적으로 위암에 대하여 외과적 위 절제술을 시행한 경우 이시성 위암의 빈도는 0.9~3.0%로 알려져 있다.³⁻⁵ 이에 반하여 조기 위암에 대한 ER 시행 후에는 암의 발생 모지인 위축성 위염이나 장상피화생이 잔존 위에 지속적으로 존재하기 때문에, 이론상으로도 이시성 위암의 빈도는 위 절제술의 경우보다 높을 것을 예측할 수 있다. 실제로 조기 위암에 대한 ER 시행 후 발생하는 이시성 위암의 빈도는 추적 기간에 따라 다르지만 종합해보면 3.3~15.6%로 위 절제술의 경우보다는 높다(Table 1).⁶⁻¹⁹ 이러한 자료를 토대로 조기 위암에 대한 ER 시행 후 발생하는 이시성 위암의 연간 평균 발생률을 계산해보면 약

Received: March 23, 2020 Revised: April 14, 2020 Accepted: April 15, 2020

Corresponding author: Gwang Ha Kim

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180, E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2020.

2.5~3.5%이며, ER 시술 후 10년까지 선형으로 증가하는 경향을 보인다.⁵ 실제로 1,527명 환자를 대상으로 평균 82개월간 이시성 위암의 빈도를 조사한 연구에 의하면, 5년, 7년, 10년 동안 이시성 위암의 누적 발생률은 각각 9.5%, 13.1%, 22.7%였다.⁸ 10년 이상의 장기간 추적 관찰 연구에서는 이시성 위암의 빈도는 10년이 지나면 증가 경향이 둔화된다고 보고하였다.²⁰ 따라서 조기 위암에 대한 ER 후 최소 10년 동안은 매년 감시(surveillance) 내시경 검사가 필요할 것이다.

2. 이시성 위암의 위험인자

이시성 위암의 발생과 관련된 위험인자로 남성, 고령, 흡연, 심한 위축성 변화, 장상피화생, 지속적인 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염, 혈청 pepsinogen I/II ≤ 3 , 장형(intestinal type)

위암 및 처음 발견 시 다수의 위암이 존재한 경우가 보고되고 있다(Table 2).^{8,9,11-16,19} 이 중 고령, 남성 및 흡연은 일반인에서도 위암의 위험인자이다. 또한 Correa와 Piazzuelo²¹의 가설에 따르면 만성적인 *H. pylori* 감염이 있는 경우 시간이 지남에 따라 만성 위염, 위축성 위염, 장상피화생, 이형성 과정을 거쳐 장형 위암이 발생할 수 있다. 상기에서도 기술한 바와 같이 ER은 위 자체를 보존하는 치료법이기에 때문에 조기 위암에 대한 ER 후에도 장형 위암의 위험인자가 되는 조직학적 변화가 남아 있을 수밖에 없다. 그러므로 이시성 위암의 위험인자는 장형 위암의 위험인자와 비슷할 수 밖에 없을 것이다. 마찬가지로 위의 광범위한 위축성 변화의 진단에 유용하다고 알려진 혈청 pepsinogen I/II 비도 이시성 위암의 위험인자로 보고되고 있다.¹⁵

Table 1. Summary of the Incidence of Metachronous Gastric Cancer Occurring after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer

Study	Subject number	Mean follow-up period (years)	Incidence of metachronous cancer (%)
Kato et al. ⁶ (2013)	1,258	2.2	5.2
Min et al. ⁷ (2015)	1,306	5	3.6
Abe et al. ⁸ (2015)	1,526	6.8	15.6
Sugimoto et al. ⁹ (2015)	155	4.2	14.8
Hahn et al. ¹⁰ (2016)	1,347	2.4	4.3
Mori et al. ¹¹ (2016)	594	4.5	13.3
Ami et al. ¹² (2017)	539	8.7	13.0
Cho et al. ¹³ (2017)	2,334	3.5	3.3
Chung et al. ¹⁴ (2017)	185	5.6	13.0
Kwon et al. ¹⁵ (2017)	590	4.0	10.8
Okada et al. ¹⁶ (2019)	384	4.1	15.6
Kim et al. ¹⁷ (2020)	1,510	5.5	9.0

Table 2. Summary of the Risk Factors of Metachronous Gastric Cancer Occurring after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer

Study	Risk factors of metachronous gastric cancers
Min et al. ⁷ (2015)	Multiple initial cancers/differentiated-type histology
Abe et al. ⁸ (2015)	Multiple initial cancers/male sex
Sugimoto et al. ⁹ (2015)	Intestinal metaplasia/neutrophil infiltration
Hahn et al. ¹⁰ (2016)	Old age/intestinal metaplasia/ESD criteria
Mori et al. ¹¹ (2016)	Male sex/severe atrophy/multiple initial cancers
Ami et al. ¹² (2017)	Old age/current smoking
Cho et al. ¹³ (2017)	Aging
Chung et al. ¹⁴ (2017)	Old age/persistent <i>Helicobacter pylori</i> infection
Kwon et al. ¹⁵ (2017)	Persistent <i>Helicobacter pylori</i> infection/serum pepsinogen I/II ratio ≤ 3
Okada et al. ¹⁶ (2019)	Aging/differentiated-type histology/multiple initial cancers

ESD, endoscopic submucosal dissection.

3. 이시성 위암의 내시경 소견

위의 위축성 변화는 전정부에서 체부의 소만 측으로 진행하기 때문에 이시성 위암은 위의 하부 1/3 부위에 주로 호발한다(Fig. 1).¹³ 이시성 위암을 가진 대부분의 환자들은 배경 위점막 상태로 심한 위축성 위염과 장상피화생을 가지고 있는 경우가 많다(field cancerization). 따라서 이시성 위암은 처음 발견된 조기 위암의 조직형이 장형 즉, 분화형(differentiated type)일 때 많이 발생하며, 또한 이시성 위암의 조직형도 대부분 분화형이다.²² 이러한 심한 위축성 위염과 장상피화생의 배경 점막 외에도, 위암의 빈도를 줄이기 위한 *H. pylori* 제균 치료는 *H. pylori* 감염으로 인한 위점막 내의 염증을 감소시키기 때문에 이시성 위암의 조기 발견과 경계 평가를 어렵게 한다(Fig. 2). 특히, *H. pylori* 제균 후에는 위축 영역의 장상피화생을 가진

점막이 발적으로, 반대로 비위축 영역의 위저선 점막은 미만성 발적의 소실로 백색으로 보이게 된다. 이러한 색조역전현상으로 인하여 장상피화생 부위가 지도상 발적(map-like redness)으로 관찰되는 경우가 많으므로²³ 이러한 부위에서 이시성 위암을 찾으려는 노력이 필요하다. 또한 제균 치료 후 발견되는 이시성 위암의 일부는 비종양성 상피로 덮여 있어 더욱 더 진단이 어렵다.²⁴ 실제로 이시성 위암은 대개 조기 위암에 대하여 ER 시행 후 추적 내시경 검사 시 발견되는 경우가 대부분이므로, 크기가 2 cm 이하의 작은 점막암으로 나타난다.⁵ 그러므로 ER 후 추적 내시경 검사 시 이시성 위암을 발견하기 위해서는 좀 더 많은 시간을 투자해야 하며, 의심스러운 경우는 적극적인 조직검사가 필요하다.

Fig. 1. An example of a metachronous gastric cancer occurring after endoscopic submucosal dissection of an early gastric cancer. (A) An 81-year-old man underwent endoscopic submucosal dissection of an early gastric cancer (first cancer) of the upper body. (B) The metachronous gastric cancer (second cancer) is found at the gastric angle on the follow-up endoscopy 18 months later. (C) The metachronous gastric cancer (third cancer) is found at the prepylorus on the follow-up endoscopy 7 years later.

Fig. 2. An example of a metachronous gastric cancer occurring after *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication. (A) A 48-year-old woman underwent endoscopic submucosal dissection of an early gastric cancer at the gastric angle and then achieved successful *H. pylori* eradication. (B) The metachronous gastric cancer is found at the gastric antrum (arrow) on the follow-up endoscopy 12 years later. The cancer and its margin are difficult to recognize. (C) Indigo carmine chromoendoscopy clearly depicts the cancer.

4. 이시성 위암의 치료

이시성 위암은 처음 발견되는 조기 위암과 동일한 치료 방침을 적용할 수 있다. 전술한 바와 같이 이시성 위암은 대부분 크기가 작은, 분화형 조직형의 점막암이므로 ER로 치료할 수 있다. 일반적인 조기 위암의 경우처럼 근치적 절제가 이루어진 경우 이시성 위암에 대한 ER의 장기 치료 성적은 우수하다. 여러 연구를 종합해보면 이시성 위암의 근치적 절제율은 89~99%이며, 5년 및 10년 질병 특이 생존율(disease-specific survival rate)은 각각 99%와 93%로 보고하고 있다.^{8,11,13} 당연히 조기 위암에 대한 ESD의 확대 적응증을 벗어난 경우는 외과적 위 절제술이 필요하다. 최근 발표된 국내 연구에 의하면 다변량 분석 결과 낮은 체질량지수와 처음 발견 시 다수의 위암이 존재한 경우 이시성 위암 발생 시 수술이 필요한 경우가 많았다.¹⁷

전통적으로 위암으로 인한 위 절제술을 시행한 경우는 술 후 대부분의 림프절 및 원격 전이가 5년 이내에 발생하고, 잔존 위의 감소로 인하여 이시성 위암의 발생률이 낮기 때문에 위암의 치료 성적은 흔히 5년 생존율과 질병 특이 생존율로 평가를 하고 있다. 하지만 이시성 위암을 ER로 치료한 경우는 또 다른 이시성 위암의 위험 요소가 여전히 남아 있으므로, 정기적인(적어도 1년 간격의) 감시 내시경 검사가 평생 필요할 것이다.

5. *H. pylori* 제균 치료와 이시성 위암

H. pylori 제균 치료가 이시성 위암의 발생 감소에 도움이 되는가에 대해서는 의견이 분분하다. 여러 연구에서 *H. pylori* 제균 치료가 조기 위암의 ER 후 이시성 위암의 발생을 항상 감소시키지 않는다고 제시하고 있다.¹⁶ 이는 장상피화생을 동반한 심한 위축성 변화가 있는 위점막의 변화는 흔히 말하는 "point of no return"이므로, 이러한 경우는 *H. pylori* 제균 치료만으로는 위암의 발생을 예방할 수 없다는 사실에 기인하고 있다. 이와는 반대로 많은 연구에서 지속적인 *H. pylori* 감염이 이시성 위암의 위험인자이며, 13개의 연구를 포함한 메타분석(3,863명)에 의하면 *H. pylori* 제균 치료가 이시성 위암의 발생률을 효과적으로 줄일 수 있음이 밝혀졌다(pooled risk ratio 0.46, 95% CI 0.37~0.57, $P<0.001$).²⁵ 11개의 후향적 코호트 연구와 3개의 무작위 대조군 연구를 포함하는 최근의 메타분석(7,273명)에서도 *H. pylori* 제균 치료가 이시성 위암의 발생 예방에 효과적임을 보고하였다(hazard ratio 0.65, 95% CI 0.50~0.86, $P=0.002$).²⁶ 따라서 조기 위암의 ER 후 이시성 위암을 예방하기 위한 목적으로 *H. pylori* 제균 치료가 강력하게 추천되고 있다.

결론

조기 위암에 대한 ER을 시행받은 환자들에서 이시성 위암의 발생 빈도는 높으며, 적어도 10년간은 선형으로 증가하는 경향이 있다. 물론 일반적인 경우와 동일하게 *H. pylori* 제균 치료가 이시성 위암의 발생 빈도를 감소시킬 수는 있지만 배경 위 점막에 위축성 변화와 장상피화생이 남아 있기 때문에 여전히 이시성 위암의 위험도는 존재한다. 그러므로 이시성 위암을 조기에 발견하기 위해서는 정기적인 감시 내시경 검사가 필수적이며, 이를 위해서는 이시성 위암에 대한 환자 개개인의 위험 요인에 따라 계층화 및 추적 기간의 조절이 필요하다. 하지만 아직 이에 대해서는 체계화된 가이드라인 없는 실정으로, 현 시점에서는 적어도 1년 1회 정도의 감시 내시경 검사가 권장된다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Gwang Ha Kim <https://orcid.org/0000-0001-9721-5734>

REFERENCES

1. Abdelfatah MM, Barakat M, Ahmad D, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:418-424.
2. Jeon HK, Kim GH, Lee BE, et al. Long-term outcome of endoscopic submucosal dissection is comparable to that of surgery for early gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:133-143.
3. Nozaki I, Hato S, Kobatake T, et al. Incidence of metachronous gastric cancer in the remnant stomach after synchronous multiple cancer surgery. *Gastric Cancer* 2014;17:61-66.
4. Hosokawa O, Kaizaki Y, Watanabe K, et al. Endoscopic surveillance for gastric remnant cancer after early cancer surgery. *Endoscopy* 2002;34:469-473.
5. Abe S, Oda I, Minagawa T, et al. Metachronous gastric cancer following curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Clin Endosc* 2018;51:253-259.
6. Kato M, Nishida T, Yamamoto K, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD Study Group.

- Gut 2013;62:1425-1432.
7. Min BH, Kim ER, Kim KM, et al. Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Endoscopy* 2015;47:784-793.
 8. Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015;47:1113-1118.
 9. Sugimoto T, Yamaji Y, Sakitani K, et al. Neutrophil infiltration and the distribution of intestinal metaplasia is associated with metachronous gastric cancer following endoscopic submucosal dissection. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:321-325.
 10. Hahn KY, Park JC, Kim EH, et al. Incidence and impact of scheduled endoscopic surveillance on recurrence after curative endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2016;84:628-638.e1.
 11. Mori G, Nakajima T, Asada K, et al. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer* 2016;19:911-918.
 12. Ami R, Hatta W, Iijima K, et al. Factors associated with metachronous gastric cancer development after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:494-499.
 13. Cho CJ, Ahn JY, Jung HY, et al. The incidence and locational predilection of metachronous tumors after endoscopic resection of high-grade dysplasia and early gastric cancer. *Surg Endosc* 2017;31:389-397.
 14. Chung CS, Woo HS, Chung JW, et al. Risk factors for metachronous recurrence after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2017;32:421-426.
 15. Kwon Y, Jeon S, Nam S, Shin I. *Helicobacter pylori* infection and serum level of pepsinogen are associated with the risk of metachronous gastric neoplasm after endoscopic resection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:758-767.
 16. Okada K, Suzuki S, Naito S, et al. Incidence of metachronous gastric cancer in patients whose primary gastric neoplasms were discovered after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc* 2019;89:1152-1159.e1.
 17. Kim JL, Kim SG, Kim J, et al. Clinical outcomes of metachronous gastric cancer after endoscopic resection for early gastric cancer. *Gut Liver* 2020;14:190-198.
 18. Choe AR, Shim KN, Kim TO, et al. Risk factors for metachronous recurrence after endoscopic submucosal dissection of a gastric neoplasm. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:184-192.
 19. Lee MW, Kim GH. Metachronous gastric cancer: another hurdle for successful endoscopic treatment for early gastric cancer? *Gut Liver* 2020;14:145-147.
 20. Kobayashi M, Narisawa R, Sato Y, Takeuchi M, Aoyagi Y. Self-limiting risk of metachronous gastric cancers after endoscopic resection. *Dig Endosc* 2010;22:169-173.
 21. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13:2-9.
 22. McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, et al. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. *Gastroenterology* 2008;134:500-510.
 23. Kim GH. Endoscopic findings of Kyoto classification of gastritis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:88-93.
 24. Saka A, Yagi K, Nimura S. Endoscopic and histological features of gastric cancers after successful *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Gastric Cancer* 2016;19:524-530.
 25. Fan F, Wang Z, Li B, Zhang H. Effects of eradicating *Helicobacter pylori* on metachronous gastric cancer prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2020;26:308-315.
 26. Zhao B, Zhang J, Mei D, et al. Does *Helicobacter pylori* eradication reduce the incidence of metachronous gastric cancer after curative endoscopic resection of early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:235-241.