미분화형 조기 위암의 내시경 치료 시 고려할 점들

정경원

고신대학교 의과대학 내과학교실

Considerations for Endoscopic Treatment of Undifferentiated-type Early Gastric Cancer

Kyoungwon Jung

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Article: Endoscopic Features of submucosal invasion in undifferentiated-type early gastric cancer less than 20 mm in size without ulceration (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2021;21:127-134)

우리나라에서는 1999년부터 시작된 국가암검진 사업 중 하나인 상부위장관 내시경 검사가 잘 정착되면서 조기 위암의 진단 비율이 늘어나고 있고, 이에 따라 조기 위암의 내시경 절제술도 매우 빠르게 증가하고 있다.¹ 내시경 절제술은 전신 마취 없이 내시경실에서 비교적 쉽게 시행할 수 있고, 회복도 빨라 입원 기간도 짧은 장점이 있다. 하지만 이러한 장점에도 불구하고 주위 림프절 절제가 이루어지지 않기 때문에 내시경 절제술 선택의 가장 중요한 선행 조건은 림프절 전이의 위험도이다.²

지금 많이 사용되는 내시경 절제술의 기준은 2000년 Gotoda 등²에 의하여 제안되었다. 위 절제술을 받은 5,265명의 환자를 통해 분석한 림프절 전이의 발생률을 토대로 절대 적응증과 확대 적응증이라는 개념이 만들어졌다. 국내에서도 최근 조기 위암의 내시경 절제술에 대한 임상진료지침이 발표되었고, 2 cm 이하의 궤양을 동반하지 않는 점막에 국한된 분화형 선암에서는 내시경 절제술을 우선적인 치료 방법으로 권고하고 있다.³ 또한 권고 등급은 낮지만 통상적인 확대 적응증으로 분류되는 궤양을 동반하지 않고 2 cm를 초과하는 점막에 국한된 분화형 선암, 궤양을 동반하는 3 cm 이하의 점막에 국한된 분화형 선암 그리고 2 cm 이하의 궤양을 동반하지 않는 점막에 국한된 미분화형 암도 내시경 절제술 시행을 권고하고 있다.³ 최근 일본에서 발표된 위암의 치료지침에서는 앞서 언급한 미분화형 암을 제외하고는 분화형 선암의 3가지 상황 모두 내시경 절제술의 절대 적응증으로 확대 개정하였다.⁴

국내외 임상지침에서 모두 아직까지는 내시경 치료의 절대 적응증으로 분류되지는 않았지만, 미분화형 조기 위암의 내시경 절제술에 대한 임상 결과는 계속적으로 보고되고 있다. 특히, 여러 연구들을 종합하여 보고한 종설에서 미분화형 조기 위암에서의 내시경 절제술의 장·단기 종양학적 치료 결과는 분화형 조기 위암과 유의한 차이를 보이지 않았다.⁵ 다만, 내시경 일괄 절제율은 83.1~100%로 높았지만 완치 절제율은 28.3~87.7%로 낮았는데, 이는 병변의 경계나 침윤 깊이를 예측하기 어려워 측면 및 수직면 양성 소견이 많았기 때문이었다.⁵ 최근 국내 다기관 후향적 연구에서는 확대 적응증에 해당하는 미분화형 조기 위암에 대한 내시경 절제술을 받은 환자를 성향 점수 매칭 방법(propensity score matching)을 통해 수술적 치료와 비교하였을 때 생존율의 차이는 보이지 않았다.⁶ 다만, 수술적 치료를 받은 미분화형 조기 위암 환자 중 1.56%에서 림프절 전이를 보여 내시경 절제술 시 림프절 전이 가능성을 고려한 적절한 환자 선택이 필요함을 보고하였다.⁶ 국내의 다른 기관에서 시행한 연구에서도 확대 적응증에 해당하는 미분화형 조기 위암의 경우 수술적 치료와 생존율 차이를 보이지 않았다.⁷ 림프절 전이의 위험성은 병변의 크기가 2 cm를 초과하는 경우와 점막하 침윤이 500 μ m 이상 보였던 경우 그리고 림프혈관 침범이 있을 경우에 증가하는 것으로 확인되었지만, 육안 소견에 따른 림프절 전이 위험성의 차이는 없었다.⁷ 최근 일본에서 전국적으로 49개 기관에서 궤양을 동반하지 않는 2 cm 이하의 미분화형 조기 위암으로 내시경 절제술을 시행받은 346명에 대한 전향적 연구 결과를 발표하였다.⁸ 내시경 절제술의 일괄 절제는 99%에서 확인되었지만 절제 후 분석에서 최종 완치

Received: February 28, 2021 Revised: March 1, 2021 Accepted: March 3, 2021

Corresponding author: Kyoungwon Jung

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: +82-51-990-6103, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: forjkw@gmail.com

Copyright © 2021 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

절제는 71%에서 이루어졌고, 5년 생존율은 99.3%로 확인되었다. 완치 절제율이 낮게 확인된 점은 내시경 절제 전 종양의 깊이와 크기 그리고 궤양 유무의 내시경 진단 정확도가 87~92%로 낮은 점이 원인이었다.⁸ 이러한 부분이 조금 더 보완된다면 조만간 2 cm 이하의 궤양을 동반하지 않는 미분화형 조기 위암도 수술적 치료보다는 내시경 절제술이 표준 치료로 자리 잡을 것으로 판단된다.

지금까지의 연구들을 종합하면 조기 위암의 내시경 절제술은 림프절 전이 가능성이 낮은 것으로 확인된 치료 전 절제 또는 확대 적응증 병변에서 시행하는 것이 일차적으로 중요하겠다. 또한 이런 적응증을 근거로 내시경 절제술을 시행하였다면 완치 절제 여부가 장기 치료 성과에 중요하다. 일본에서는 eCura라는 기준을 만들어 내시경 절제술의 적응증과 절제술 후 완치성을 따로 구분해서 향후 치료 성과와 추가 치료 여부를 결정하는 방법을 사용하고 있다.⁹ 내시경 절제술의 완치 절제율을 높이기 위해서는 치료 전 내시경 소견에서 정확한 크기와 점막하 침윤 가능성을 확인하는 것이 중요하므로, 내시경 절제 전 조기 위암에서 정확한 병변의 절제 범위를 결정하기 위해 인디고카민이나 아세트산을 이용한 색소내시경이나 혈대역영상 및 확대 내시경 등과 같은 영상강화내시경 시행을 적극 추천하고 있다.^{3,10,11} 반면, 조기 위암의 침윤 깊이는 내시경 초음파를 이용하여 평가하는 것을 추천하지만, 점막층과 점막하층 침윤을 구분하는 데 있어 내시경 초음파의 정확도가 일반 내시경 소견에 비해서 더 우월하지 않다는 보고와 정확도가 더 높다는 보고까지 다양하여 아직까지 결론이 나진 않은 상황이다.^{3,12} 또한 미분화형 조기 위암에 대한 내시경 초음파의 정확도는 분화형 조기 위암보다 낮은 것으로 알려져 있다.¹² 따라서 모든 조기 위암 환자에서 내시경 초음파 검사는 필수적이지는 않고 내시경 육안 소견에서 점막하층 침윤이 의심되는 경우 일부 환자에서 도움이 될 것으로 판단된다.

그렇다면 내시경 육안 소견을 좀 더 세밀하게 확인하여 육안 소견의 차이에 따른 침윤 깊이를 예측하는 것이 중요하다고 할 수 있겠다. 내시경 치료와 수술적 치료를 받은 2,105명의 환자에서 내시경 육안 소견을 통해 침윤 깊이를 예측하였을 때 진단 정확도는 78.0%였다.¹³ 특히, 점막에 국한된 암의 경우는 보통 매끄러운 표면 돌출 또는 함몰 소견을 보이거나 종양 경계의 경한 상승과 매끄럽게 수렴되는 집중성 추벽 소견을 보이고, 점막하층까지 침윤된 암은 불규칙한 표면, 뚜렷한 경계부 상승, 곤봉/절단/융합 형태의 집중성 추벽 소견을 보이는 경우로 정의하였다.¹³ 이 연구는 분화형과 미분화형 모두 포함하는 연구였으며, 다변량 분석에서 병리 조직 차이에 따른 점막하 침윤의 정확도 차이는 보이지 않았다. 최근 Kang 등¹⁴이 331명의 반지세포 조기 위암을 분석한 연구에서는 집중성 추벽, 결절성 점

막 변화, 깊은 함몰이 점막하층 침윤의 위험성을 3.4~6.0배 높였으며, 이 세 가지 인자를 이용하여 202명의 환자에서 검증시 점막하층 침윤의 예측도는 민감도 76.8~78.6%, 특이도 61.6~74.7%로 확인되었다.

이번 호에서 Kim 등¹⁵은 미분화형 조기 위암 중에서 내시경 절제술의 확대 적응증에 포함된 궤양이 없는 2 cm 이하의 암에만 국한하여 내시경 소견을 분석하였다. 수술이나 내시경 치료를 받은 120명의 환자를 분석하여 점막하 침윤을 보이는 내시경 소견을 확인하였고, 다변량 분석에서 용종형, 용기형, 깊은 함몰을 보이는 경우가 점막하 침윤의 위험인자였다. 또한 이 연구에서는 내시경 소견 중 위암의 위치도 함께 평가하였는데, 상부와 중부에 위치한 경우가 하부에 위치한 경우보다 점막하 침윤 가능성이 높았다.

따라서 앞으로 지속적으로 확대될 것으로 판단되는 미분화형 조기 위암의 내시경 치료에 있어서 확대 적응증에 해당되는 궤양이 없는 2 cm 이하 병변이라고 할지라도 내시경 육안 소견 등과 같은 다른 요소들을 함께 고려하는 것이 필요하다. 특히, 내시경에서 전정부에 위치하는 표면이 매끄럽고 색조 변화만 보이거나 얇은 함몰만 보이는 경우는 내시경 치료를 고려해 볼 수 있겠다. 하지만 용종형, 용기형 또는 깊은 함몰을 보이는 육안 소견과 상부와 중부에 위치하는 미분화형 조기 위암일 경우 점막하 침윤 가능성이 높기 때문에 내시경 절제술 시행에 있어 신중한 판단이 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

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

ORCID

Kyoungwon Jung <https://orcid.org/0000-0002-5324-7803>

REFERENCES

- Kim SG, Iyu DH, Park CM, et al. Current status of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Korea: role and benefits. Korean J Intern Med 2019;34:785-793.
- 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.
- Park CH, Yang DH, Kim JW, et al. Clinical practice guideline for endoscopic resection of early gastrointestinal cancer. Clin Endosc 2020;53:142-166.

4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021; 24:1-21.
5. Lee A, Chung H. Endoscopic resection of undifferentiated-type early gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2020;20:345-354.
6. Ahn JY, Kim YI, Shin WG, et al. Comparison between endoscopic submucosal resection and surgery for the curative resection of undifferentiated-type early gastric cancer within expanded indications: a nationwide multi-center study. *Gastric Cancer* 2021;24:731-743.
7. Lim JH, Kim J, Kim SG, Chung H. Long-term clinical outcomes of endoscopic vs. surgical resection for early gastric cancer with undifferentiated histology. *Surg Endosc* 2019;33:3589-3599.
8. Takizawa K, Ono H, Hasuie N, et al. A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1009/1010). *Gastric Cancer* 2021;24:479-491.
9. Hatta W, Gotoda T, Koike T, Masamune A. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. *Dig Endosc* 2020;32:180-190.
10. Lee BE, Kim GH, Park DY, et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type. *BMC Gastroenterol* 2010;10:97.
11. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:523-529.
12. 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.
13. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2011;73:917-927.
14. Kang SH, Moon HS, Sung JK, et al. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric signet ring cell carcinoma. *Dig Dis* 2019;37:201-207.
15. Kim SJ, Park BS, Choi CW, et al. Endoscopic features of submucosal invasion in undifferentiated-type early gastric cancer less than 20 mm in size without ulceration. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2021. doi: 10.7704/kjhugr.2020.0062. [Epub ahead of print]