

조기위암 내시경치료의 최근 풍경

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과 이준행

Corresponding author: Jun Haeng Lee, M.D. Department of Medicine, Samsung Medical Center, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: stomachlee@gmail.com

1. 서론

우리나라에서 조기위암 내시경치료에 대한 첫 논문이 발표된 것이 벌써 18년, 첫 다기관 연구가 발표된 것도 7년이 지났습니다.^{1, 2} 현재 조기위암에 대한 내시경절제술은 절대적응증 (absolute indication)에 해당하는 환자의 표준치료로 자리잡았습니다. 조기위암 내시경절제술은 위를 보존할 수 있는 최소침습치료이고, 기구의 발전과 시술경험의 증가에 따라 향후 적응증이 확대될 것으로 기대됩니다. 이 글에서는 조기위암 내시경절제술 적응증과 삼성서울병원의 ESD 경험을 중심으로 살펴보려고 합니다.

2. 조기위암 내시경치료의 절대적응증

조기위암 내시경치료의 적응증 선정의 핵심적 고려점은 림프절 전이와 원격 전이의 가능성입니다. 국소치료가 잘 된다면 치료방법에 따라 적응증이 달라야 할 이유는 없습니다. 과거 사용되던 내시경점막절제술(endoscopic mucosal resection, EMR)과 최근의 내시경점막하절제술(endoscopic submucosal dissection, ESD) 모두 절대적응증 병소에 대한 국소치료가 가능합니다. 다만 ESD 방법이 EMR 방법에 비하여 일괄절제율(en bloc resection rate)이 높고, 절제변연(resection margin)을 충분히 확보할 수 있으므로 표준적인 방법으로 사용되고 있습니다.³

현재 조기위암 내시경절제술의 절대적응증은 (1) 점막에 국한된 고분화 혹은 중등도 분화암 (well or moderately differentiated adenocarcinoma), (2) 장경 2 cm 이하, (3) 궤양이나 궤양 반흔이 없고, (4) 암세포의 림프혈관 침범이 없고, (5) CT에서 림프절 전이가 없는 경우입니다. 심평원에서 2012년 4월 제시한 ESD 인정기준도 '점막에 국한된 궤양이 없는 2 cm 이하의 분화형 조기암'입니다. 절대적응증에 대한 보험급여를 인정하고 있습니다.

절대적응증에 대한 내시경 치료 후 생존율은 다수의 후향적 연구에서 수술과 비슷한 결과를 보였습니다.⁴ 다만 내시경 치료와 수술의 성적을 비교한 무작위 대조연구는 시행된 바 없습니다. 2013년 발표된 근거기반 위암진료 권고안⁵에서는 "조기 위암 환자 중 절대 적응증에 해당하는 경우 내시경 치료를 할 수 있다 (권고등급 1, 근거수준 D)"고 제시되어 있습니다.

3. 조기위암 내시경치료의 확대적응증

최근 ESD의 적응증을 확대하려는 움직임이 있습니다. 확대적응증(expanded indication)이란 (1) 병변의 크기와 관계없이 궤양이 없는 점막내 분화형 선암, (2) 궤양이 있더라도 3 cm 이하의 점막내 분화형 선암, (3) 2 cm 이하이고 궤양이 없는 점막내 미분화형 선암, (4) 점막하 침윤 깊이가 500 μ m (SM1) 이하인 분화형 선암입니다. 지금까지 보고된 관찰연구에서 확대적응증에 대

한 내시경치료의 성적은 절대적응증에 비하여 큰 차이는 없습니다. 그러나 후향적 연구의 한계인 선택 비틀림(selection bias)이 크게 작용하고 있습니다. 확대적응증에 해당하는 환자 중 내시경치료 후 재발이 적을 것으로 예상되는 비교적 안전한 환자만 선택되었을 가능성이 적지 않습니다. 아직까지 확대적응증에 대한 충분한 경험과 문헌근거는 부족하다고 보는 것이 안전합니다.

이러한 문제를 극복하기 위하여 확대적응증을 세부분류하는 노력이 필요합니다. 예를 들면 궤양이 없는 점막내 분화형 선암은 조금 크더라도 내시경절제술을 조심스럽게 시도해 볼 수 있을 것 같습니다.⁶ 대부분 분화형이지만 일부 미분화형이 섞인 경우 내시경 치료를 시도할 수 있습니다.⁷ 다만 미분화형이 섞인 경우는 그렇지 않은 경우에 비하여 점막하침윤의 빈도가 다소 높다는 점을 고려해야 합니다.⁸ 저분화선암과 달리 반지세포암(signet ring cell carcinoma)에 대해서는 ESD를 시도해 볼 수 있다는 분석도 있습니다.⁹

조기위암 내시경치료의 적응증은 현재의 절대적응증보다는 넓혀져야 한다고 생각합니다. 그러나, 확대적응증에 따른 ESD가 표준치료로 간주되는 것은 우려스럽습니다.¹⁰ 우리나라보다 조기위암 내시경 치료의 역사가 긴 일본에서도 확대적응증에 대한 ESD는 연구단계의 치료(investigational treatment)로 분류되고 있습니다. 절대적응증으로 판단하여 ESD를 시행한 후 병리 결과가 확대적응증--확대기준(expanded criteria)으로 부르는 것이 보다 정확합니다--에 해당하면 조심스럽게 경과관찰을 선택할 수 있습니다. 이러한 경우가 조기위암 ESD 증례의 1/3 정도입니다. 현재까지 보고된 확대적응증 ESD 증례의 70-80%는 시술 전 절대적응증으로 평가되었던 경우입니다.

너무 고령이거나, 심장질환, 폐질환, 간질환, 혈액질환 등으로 수술에 따른 위험이 평균을 상회하는 경우 확대적응증에 대한 ESD를 고려할 수 있습니다.¹¹ 이 경우에도 사전에 환자와 보호자에게 충분히 설명하고 동의를 받아야 하는 것은 당연합니다. 확대적응증에 대한 ESD가 (1) 표준치료라고 부르기에는 자료와 경험이 부족하고, (2) 국내외의 많은 의사들이 연구단계의 치료로 간주하고 있으며, (3) 우리나라 보험정책에서 인정비급여(=치료비를 환자 본인이 부담)로 다뤄지고 있다는 점을 분명히 설명해야 합니다.

수술에 따른 특별한 위험이 없는 환자의 확대적응증에 따른 ESD는 더욱 조심스럽게 접근할 필요가 있습니다. 이상적으로는 임상시험(clinical trial)의 틀에서 시행하는 것이 바람직합니다. 임상시험으로 시행하기 어려운 경우라도 불완전한 정보에 의존하고 덜 침습적인 치료법을 선호하기 마련인 환자의 판단을 확대적응증에 대한 ESD의 주된 근거로 삼는 것은 위험한 일입니다. 요컨대, 확대적응증에 대한 ESD가 표준치료이고 당연한 것처럼 접근하는 것은 타당하지 않다고 생각합니다.

4. 조기위암 내시경치료의 금기증

내시경절제술은 합병증을 동반할 수 있고, 일부 합병증은 수술적 치료를 요합니다. 실제로 ESD와 관련된 사망례가 국내에서 몇 건 있었습니다. 따라서 전신마취하 개복수술에 대한 절대적 금기증을 가지고 있는 사람은 내시경절제술의 대상이 되지 못합니다. 다른 장기 질환으로 전신마취하 개복수술의 고위험 환자에서 내시경절제술을 시도할 때에도 각별히 주의해야 합니다. 고령이나 다른 장기 질환으로 예상생존기간이 짧은 환자의 내시경절제술은 득과 실의 균형을 고려하여 선택되어야 합니다. 무의미한 내시경절제술은 시행하지 않는 것이 바람직하기 때문입니다.

5. ESD 후 수술

조기위암 내시경절제술 후 불완전절제로 수술한 환자의 잔류암 빈도는 수술 적응증에 따라 큰 차이가 있습니다. 2008년까지 삼성서울병원에서 내시경치료 후 수술한 증례 중 24.6%에서 잔류암이 확인되었습니다.¹² 일본 국립암센터 동경병원의 보고에 의하면, 절제단면 양성으로 수술한 경우 잔류암은 47.4%에서 발견되었고 림프절 전이는 없었습니다.¹³ 반면 림프절 전이 가능성으로 수술한 경우 잔류암은 4.2%, 림프절 전이는 6.3%에서 발견되었습니다.¹³

측면 절제단면 양성(lateral resection margin positive)이라는 이유만으로 수술한 환자에서 림프절 전이는 극히 드뭅니다. 따라서 측면 절제단면 양성인 경우 수술 대신 추가 ESD 혹은 소작술이 시도되고 있습니다. 삼성서울병원에서 시행한 추가 ESD 16예를 살펴보면, 10 병소에서 잔류암이, 3 병소에서 선종이 발견되었으며 완전절제율은 93.8%였습니다.¹⁴ 향후 측면 절제단면 양성 에 대한 비수술적 치료가 많아지면 ESD 후 수술한 증례의 잔류암 빈도는 낮아질 것으로 추정됩니다.

7. 결론

조기위암 내시경치료는 향후 좀 더 폭넓게 시행될 것으로 생각됩니다. 이를 위하여 몇 가지 불명확한 부분에 대한 연구가 필요합니다. 예를 들면 (1) ESD 전 진단과 ESD 후 진단의 차이, (2) 확대적응증의 세부 분류, (3) 림프혈관 침윤의 임상적 의의, (4) 궤양 혹은 궤양반흔에 대한 관찰자간 차이, (5) 드문 형태의 조직형에 대한 치료 적응증 설정,¹⁵ (6) 최선의 clinical pathway에 대한 연구 등입니다. 우리 실정에 맞는 우리의 자료를 만들기 위하여 노력합시다.

참고문헌

1. Lee JH, Yoon JH, Kim BG, et al. Endoscopic mucosal resection (EMR) as a curative treatment of early gastric cancer. *Korean J Gastrointest Endosc* 1996;16:928-934.
2. 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.
3. Min BH, Lee JH, Kim JJ, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P). *Dig Liver Dis* 2009;41:201-9.
4. Lee JH, Hong SJ, Jang JY, et al. Outcome after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Korea. *World J Gastroenterol* 2011;17:3591-5.
5. Lee JH, Kim JG, Jung HK, et al. [Synopsis on clinical practice guideline of gastric cancer in Korea: an evidence-based approach]. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:66-81.
6. Kim BJ, Lee JH, Bae SS, et al. Endoscopists' view on superficial spreading type of early gastric cancer--endoscopic resection or surgery? *Scand J Gastroenterol* 2010;45:909-16.
7. Min BH, Kim KM, Park CK, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for differentiated-type early gastric cancer with histological heterogeneity. *Gastric Cancer* 2014.
8. Lee SM, Yang S, Joo M, et al. Poorly differentiated component in gastric pinch biopsies predicts submucosal invasion. *Diagn Pathol* 2014;9:34.
9. Ha TK, An JY, Youn HK, et al. Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:508-13.
10. Min YW, Lee JH. Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer beyond Absolute Indication with Emphasis on Controversial Issues. *J Gastric Cancer* 2014;14:7-14.
11. Choi JH, Kim ER, Min BH, et al. The feasibility and safety of the endoscopic submucosal dissection of superficial gastric neoplastic lesions in patients with compensated liver cirrhosis: a retrospective study. *Gut Liver* 2012;6:58-63.
12. Jung H, Bae JM, Choi MG, et al. Surgical outcome after incomplete endoscopic submucosal dissection of gastric cancer. *Br J Surg* 2011;98:73-8.
13. Oda I, Gotoda T, Sasako M, et al. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg* 2008;95:1495-500.
14. Bae SY, Jang TH, Min BH, et al. Early additional endoscopic submucosal dissection in patients with positive lateral resection margins after initial endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;75:432-6.
15. Kang KJ, Kim KM, Kim JJ, et al. Gastric extremely well-differentiated intestinal-type adenocarcinoma: a challenging lesion to achieve complete endoscopic resection. *Endoscopy* 2012;44:949-52.