

위식도역류질환의 내시경 소견

Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease



성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과 이 준 행

위식도역류질환 환자의 30~40%에서 내시경에서 점막결손(mucoosal break)이 관찰된다. 위식도역류질환은 내시경에서 점막결손이 발견되면 역류성 식도염(reflux esophagitis)으로, 점막결손이 발견되지 않으면 비미란성역류질환(non-erosive reflux disease)으로 분류한다. 점막결손은 an area of slough or erythema clearly demarcated from the adjacent normal appearing mucosa로 정의된다. 이 정의에 따르면 점막결손은 미란과 궤양뿐만 아니라 경계가 뚜렷한 발적까지 포함하는 개념이므로 점막결손이 있다는 이유로 역류성 식도염 또는 미란성식도염(erosive esophagitis)로 부르는 것은 논리적으로 타당하지 않다. 필자는 mucosal break esophagitis라는 용어가 더 적합할 것이라고 주장하고 있지만, 의료계의 관례에 따라 역류성 식도염 또는 미란성식도염이라는 표현이 널리 사용되고 있다. 본고에서는 위식도역류질환 환자의 내시경소견을 다양한 증례 사진과 함께 살펴본다. 독자께서는 저자의 주관적인 의견이 많이 포함되어 있을 수 있음을 고려해 주시기 바란다.

1. 점막결손(mucoosal break)

점막결손의 전형적인 내시경 소견은 편평상피-원주상피접합부(squamo-columnar junction)에서 시작하여 근위부로 이어지는 식도 주름 상단의 선상 미란이다(그림 1). 음식물을 삼키지 않는 상황에서 식도는 장미처럼 주름이 모인 상태인데, 역류가 있는 경우 주름 상단에서 가장 강한 자극이 발생하기 때문에 점막결손이 발생되는 것으로 추정된다. 점막결손은 주로 종주성 식도 주름의 상단에 위치하는데, 초기에는 식도 주름의 선단(distal end), 즉 편평상피-원주상피접합부에서 관찰되는데 역류가 심해지면 길어지고 융합된다. 역류의 정도와 점막결손의 크기 및 정도가 항상 비례하는 것은 아니다. 궤양이라고 불러야 마땅한 다소 깊은 병소도 점막결손의 범주에 포함된다. 점막결손 표면의 백태(白苔, white exudate)는 심한 염증을 반영하는 소견으로 발적이 심하고 경계도 불분명하게 관찰된다. 과거 Savary-Miller 분류법에 따라 기술할 때에는 미란과 궤양의 구분이 문제였는데 점막결손이라는 개념이 제안된 후 미란과 궤양은 모두 점막결손으로 표현하고 있다. 아울러 함몰이 뚜렷하지 않은 선상의 발적도 점막결손으로 부르고 있다.

점막결손은 1996년 국제소화기학회에서 제안된 LA 분류에 따라 나눈다. 점막결손이 융합하지 않으며 5 mm 이하인 경우가 LA-A(그림 1, 2), 5 mm 이상인 경우가 LA-B(그림 3)이다. LA-A에서는 단발성인 경우도 있지만 LA-B 이상에서는 다발성인 경우가 많다. 개별 점막결손은 5 mm 이하이지만 하나의 종주성 주름 위에 다수의 점막결손이 있고 길이의 합이 5 mm를 넘는 경우도 LA-B로 부른다(그림 4). 원주형 점막결손이 편평상피-원주상피접합부를 따라 생성되면 관찰이 어려울 수 있다. 점막결손이 융합되었으나 원주의 3/4 미만을 차지하는 경우를 LA-C, 3/4 이상을 차지하는 경우를 LA-D(그림 5)로 부른다. LA-A와 LA-B를 경증, LA-C와 LA-D는 중증 역류성 식도염으로 나눈다. LA-C나 LA-D 중증 역류성 식도염은 대부분 열공탈장(hiatal hernia)에 동반되는 현상이다(그림 5). 열공탈장으로 인하여 위식도접합부의 압력이 낮아져 위산이 과도하게 역류되면 점막결손이 크고 넓게 생성되면서 하단이 융합될 수 있다. 중부식도나 상부식도에서 융합되는 소견은 거의 찾을 수 없다.

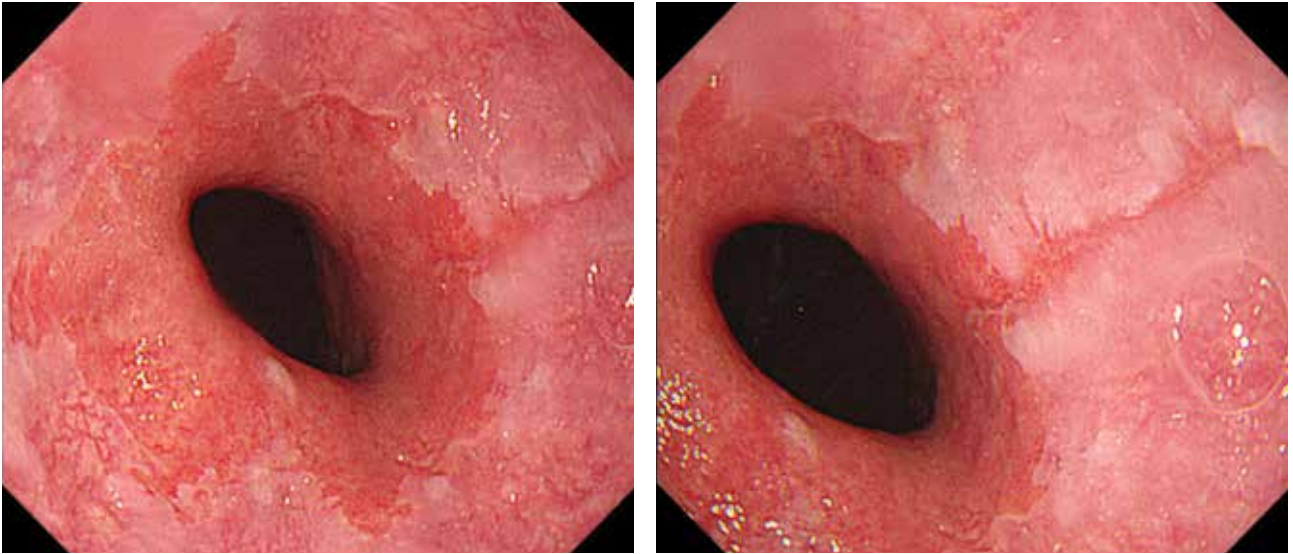


그림 1. Squamo-columnar junction에서 상방으로 linear한 mucosal break가 관찰된다. 약 4 mm 길이로 추정되어 LA 분류 A이다.

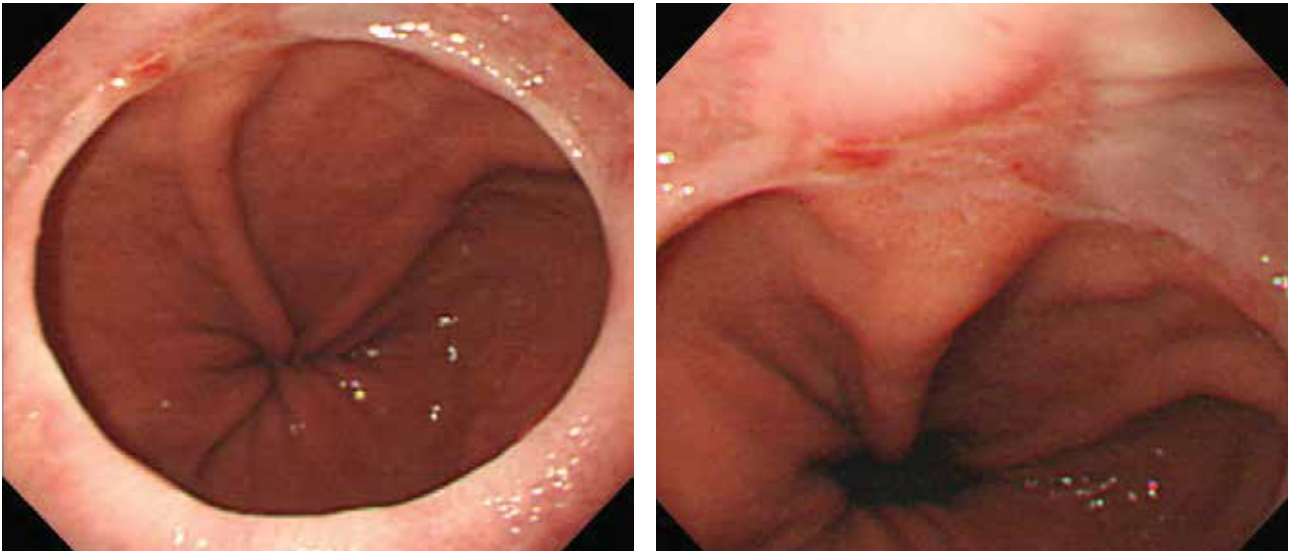


그림 2. Sliding hiatal hernia와 동반된 triangle-shape의 점막결손으로 LA 분류 A이다.

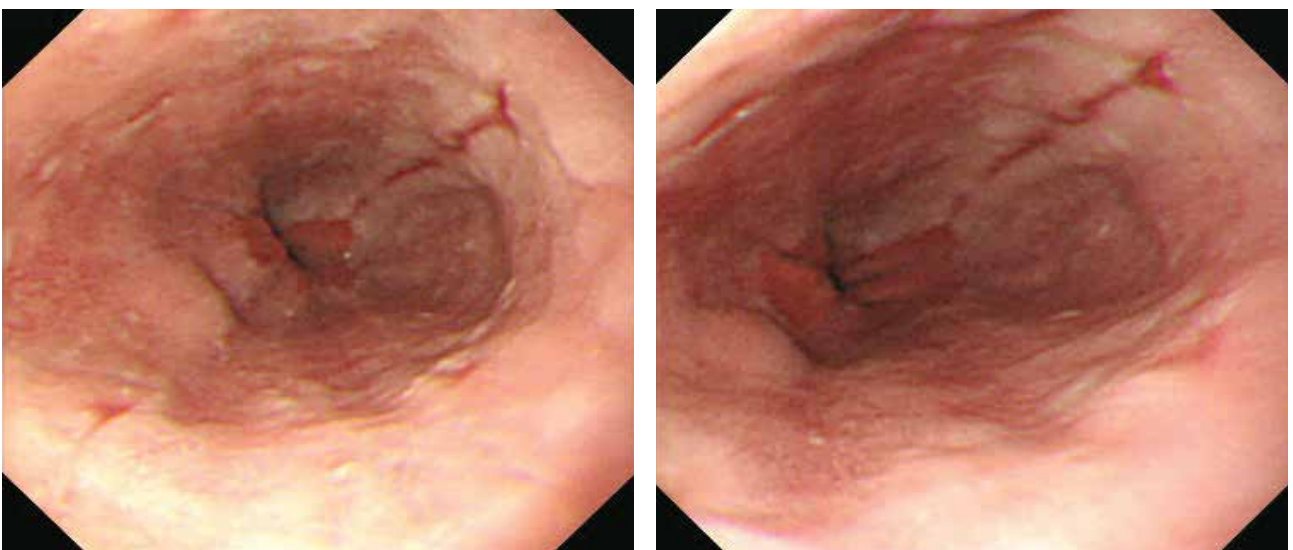


그림 3. 수 cm에 이르는 발적된 다발성 선상 미란이 하부식도에서 관찰된다. LA 분류 B이다.

주변의 squamous epithelial hyperplasia에 의하여 식도 점막이 하얗고 불투명하게 변했으며 이로 인하여 식도의 vascular network가 관찰되지 않는다.

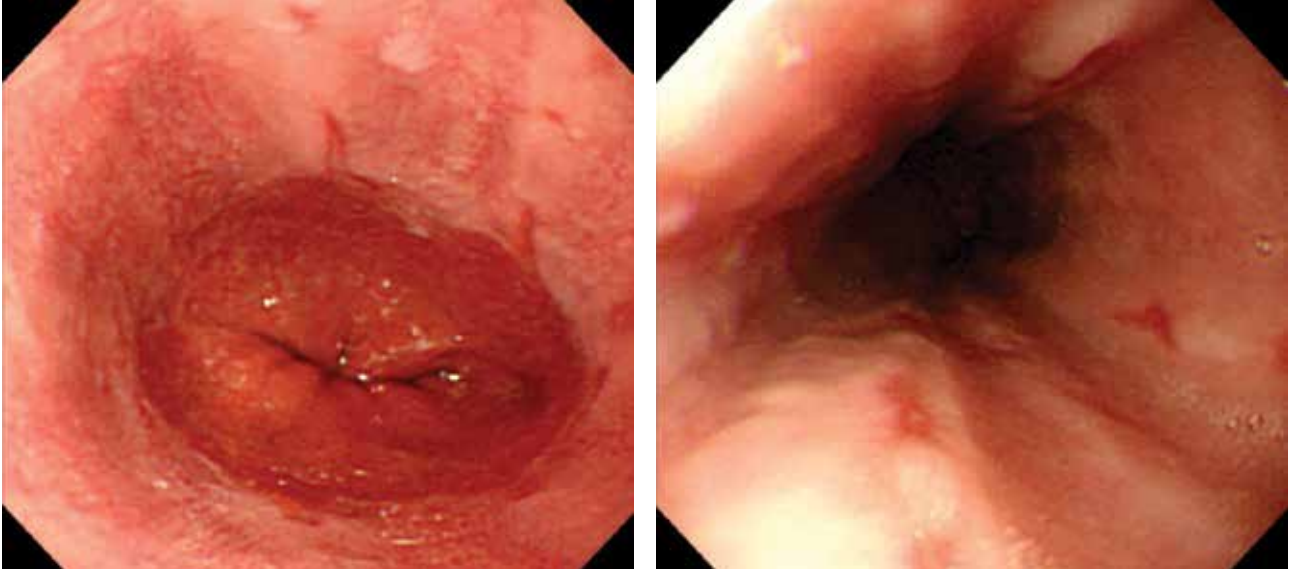


그림 4. 개별 점막결손은 5 mm 미만이지만 하나의 종주성 주름 위에 다수의 점막결손이 있고 길이의 합이 5 mm를 넘으므로 LA-B로 부르는 것이 타당하다.

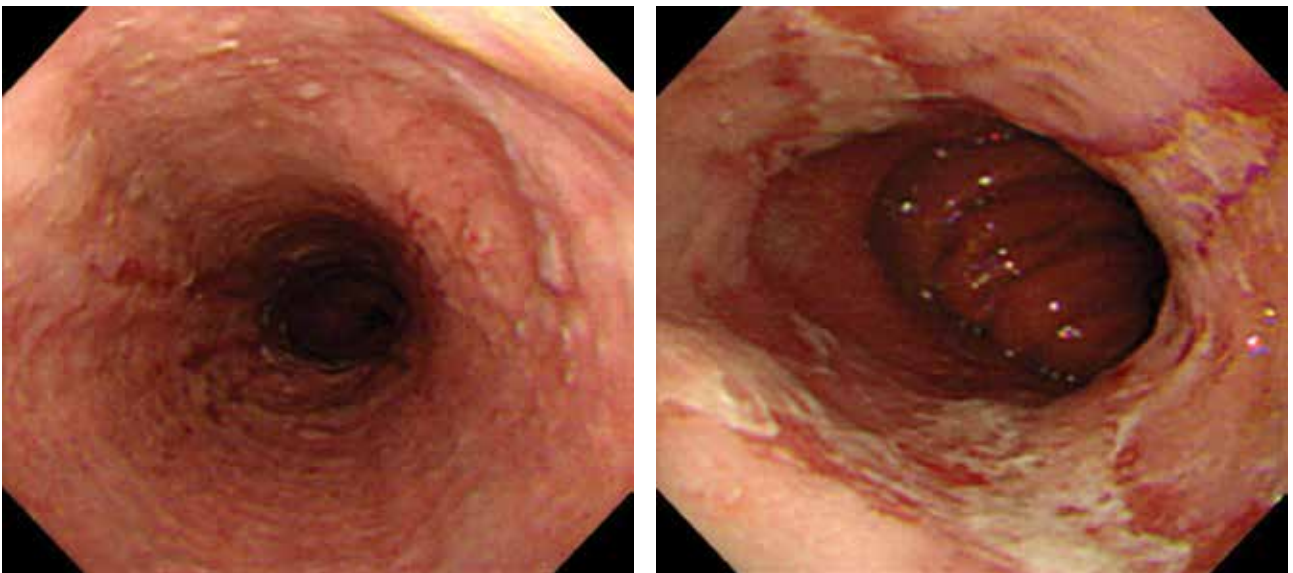


그림 5. 심한 열공탈장과 동반된 LA-D 중증 역류성 식도염

식도열공의 종류는 크게 sliding type과 mixed paraesophageal type으로 나뉘는데 사진만으로는 정확히 구분하기 어렵다.

과거 하부식도 점막의 색조변화, irregular Z-line 등을 미세병변(minimal change lesion, MCL)으로 지칭하며 위식도역류질환의 가벼운 내시경 소견으로 간주한 적이 있다. 그러나 관찰자 간 차이가 크고 위식도역류질환 증상과의 연관성이 낮아 최근에는 경한 열공탈장에 따른 이차적 변화이며 역류성 식도염의 내시경 소견은 아닌 것으로 판단한다. Reflux esophagitis, minimal change라는 진단명은 사용하지 말 것을 권한다.

전통적으로 위식도역류질환은 증상을 기준으로 진단되었는데 최근에는 객관적 근거를 강조하는 분위기이다. 2018년 Lyon consensus를 통하여 위식도역류질환의 진단기준이 검토되는데, LA-A 혹은 LA-B 역류성 식도염은 conclusive evidence for pathologic reflux에 포함되지 않았고, borderline or inconclusive evidence로 간주되었다. 특히 LA-A의 경미한 역류성 식도염은 그 자체가 위식도역류질환의 객관적 증거로 간주되지 않으며, PPI (proton pump inhibitor)에 대한 반응이나 24시간 보행성식도산도검사 소견 등이 보충되어야 한다.

2. 비미란성역류질환(nonerosive reflux disease, NERD)

증상 기반으로 진단한 위식도역류질환 환자의 60–70%에서는 내시경에서 점막결손이 발견되지 않는다(비미란성역류질환(그림 6, 7)). 그러나 점막결손이 없다는 것이 내시경 소견이 정상이라는 것을 말하지 않는다. 상당수에서는 경한 때로는 심한 열공탈장이 있으며, 식도가 단축되면서 하부식도 주행이 구불구불하게 관찰되기도 한다(그림 6). 열공탈장은 내시경 의사의 습관(공기 주입 등)과 검사 중 환자의 호흡 등에 따라 매번 다르게 관찰되므로 검사의 객관성이 낮다. 이 때문에 2 cm 이상의 뚜렷한 변화에 대해서 열공탈장이라는 진단을 붙이지만(그림 7), 많은 비미란성역류질환 환자에서 2 cm 이하의 경한 열공탈장 소견이 있고 호흡에 따라 다르게 관찰된다. 최근 high resolution manometry나 FLIP pantometry를 통하여 비미란성역류질환 환자에서 위식도접합부 압력이 낮고 호흡에 따라 열공탈장 소견이 변한다는 것이 확인되고 있다. 과거에 중요하게 간주되던 transient LES relaxation (tLESR)의 임상적 의의는 점차 감소되는 경향이다.

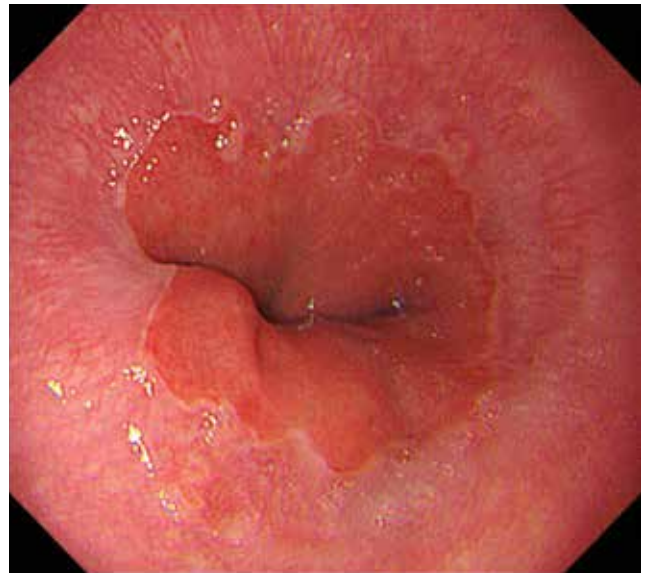
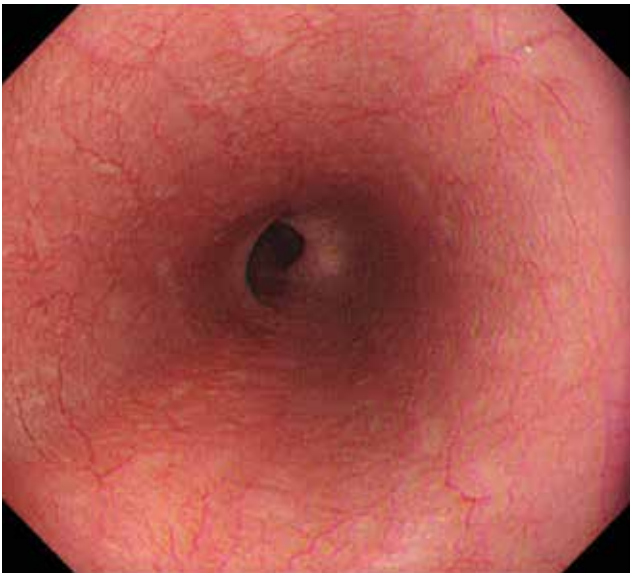


그림 6. 비미란성역류질환 환자에서 편평상피-원주상피접합부가 2 cm 미만으로 상승되어 있으며 하부식도가 구불구불하게 보인다. 경한 열공탈장의 소견으로 해석하는 것이 좋다.

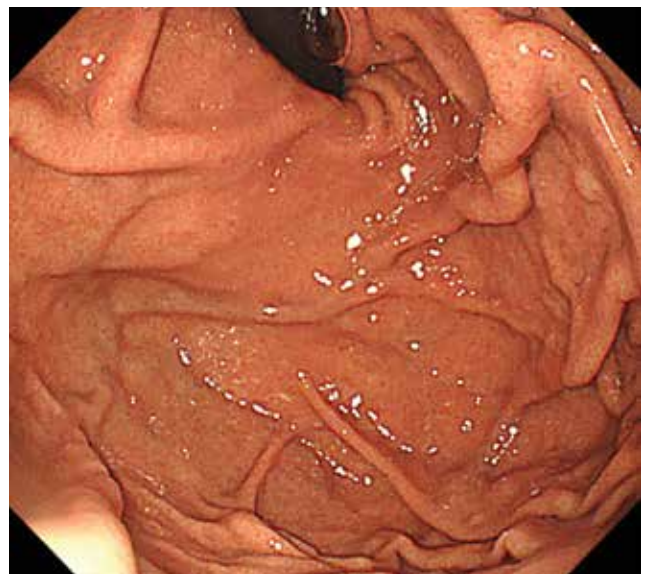
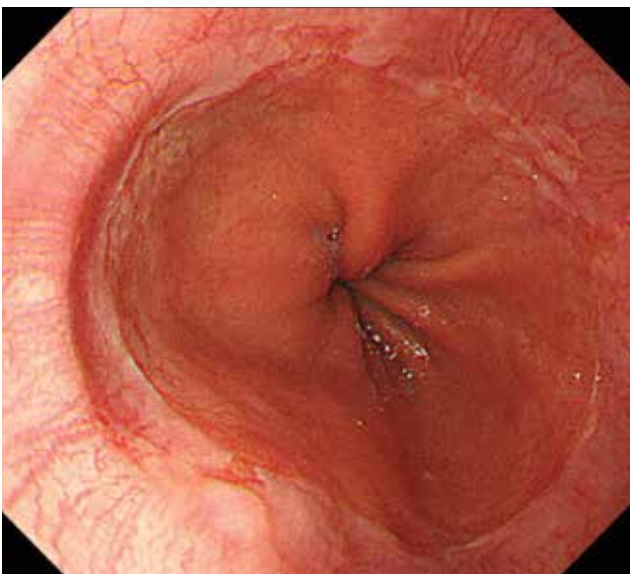


그림 7. 비미란성역류질환 환자에서 편평상피-원주상피접합부가 2 cm 이상으로 상승되어 있다. 내시경 진단에 반드시 열공탈장이 있다고 기술해야 한다.

3. 부분 치유(partial healing)

위식도역류질환은 악화와 호전을 반복하는 만성질환이므로 내시경 소견도 시간에 따라 변화를 보일 수 있다(그림 8, 9). PPI와 같은 위산분비억제제를 투여하면 점막결손이 호전되나, 장기치료는 on-demand 요법이 적용되므로 점막결손이 남아있거나 부분적으로 치유된 상태로 관찰되기도 한다. 점막결손이 남아있다는 것이 위산분비억제제 치료를 강화해야 하는 분명한 근거는 아니다. 환자의 증상을 다시 평가하고 적절한 치료 방법을 상의하는 것이 좋다.

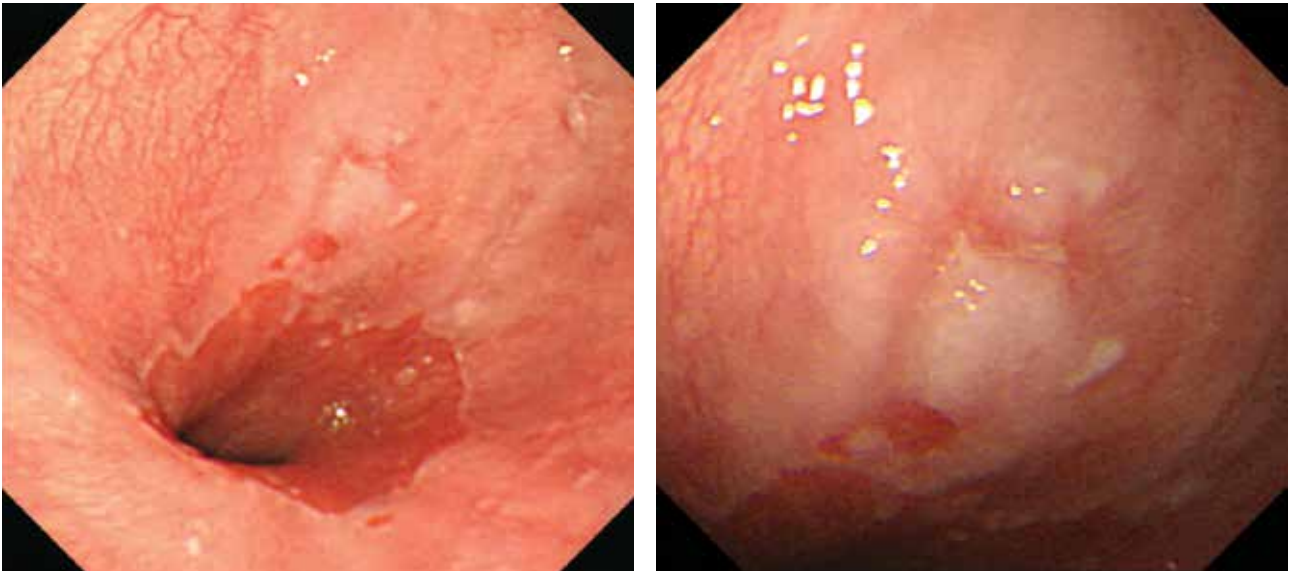


그림 8. 하부식도 말단의 점막결손이 거의 치유되어 하얀 편평상피로 거의 대체되었다.

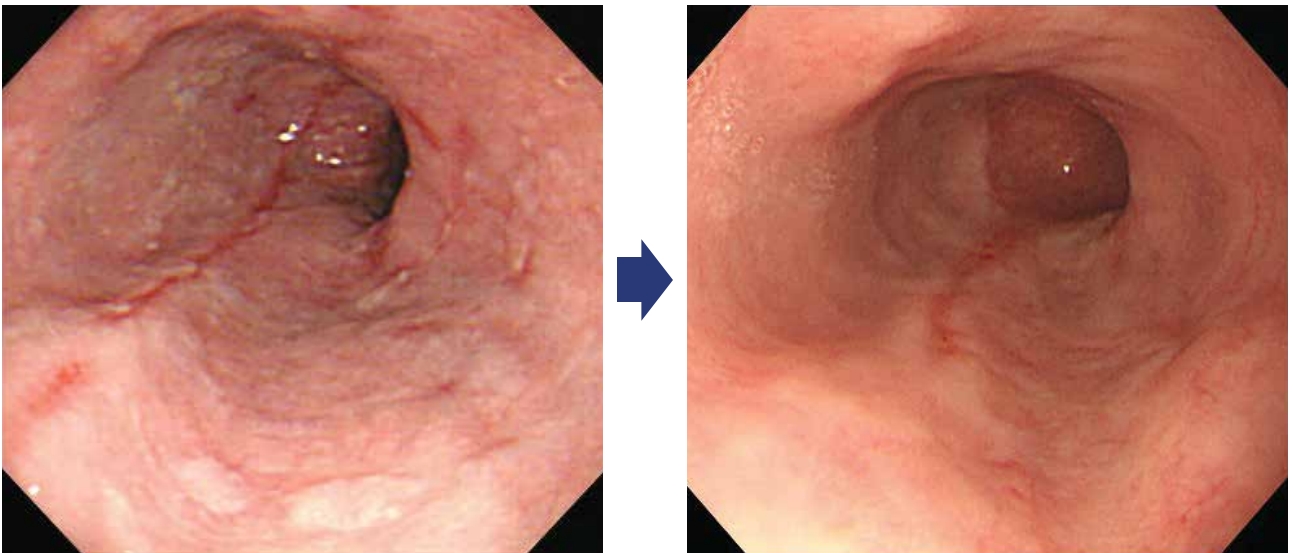


그림 9. 열공탈장이 있는 환자에서 중부식도까지 이어지는 긴 점막결손이 PPI 사용 후 호전되었으나 아직 한 가닥의 긴 점막결손이 남아있다.

4. 역류성 식도염의 합병증

만성 역류성 식도염의 가장 중요한 합병증은 협착이다. 반복적인 식도 염증의 악화와 호전이 반복된 결과인데 열공탈장이 심한 환자의 B-ring (= mucosal ring = Schatzki ring) 부위가 짧게 좁아진 경우가 흔하다(그림 10). 협착 상부에서는 다양한 길이의 점막결손이 관찰될 수 있다. 드물게 중부식도에서 협착이 발생하기도 한다. 출혈로 내원하는 환자도 있다(그림 11).

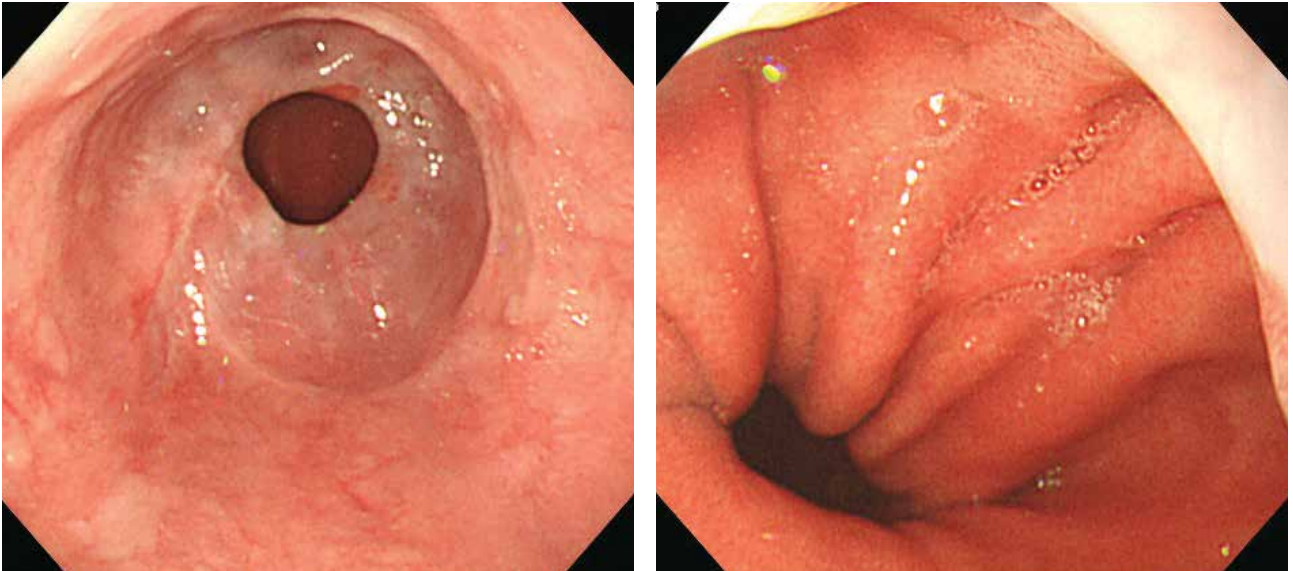


그림 10. Sliding type 열공탈장이 현저한 환자에서 관찰되는 B-ring의 협착
협착 상부에는 점막결손의 반복적인 악화와 호전에 의한 섬유화 반흔이 보인다.

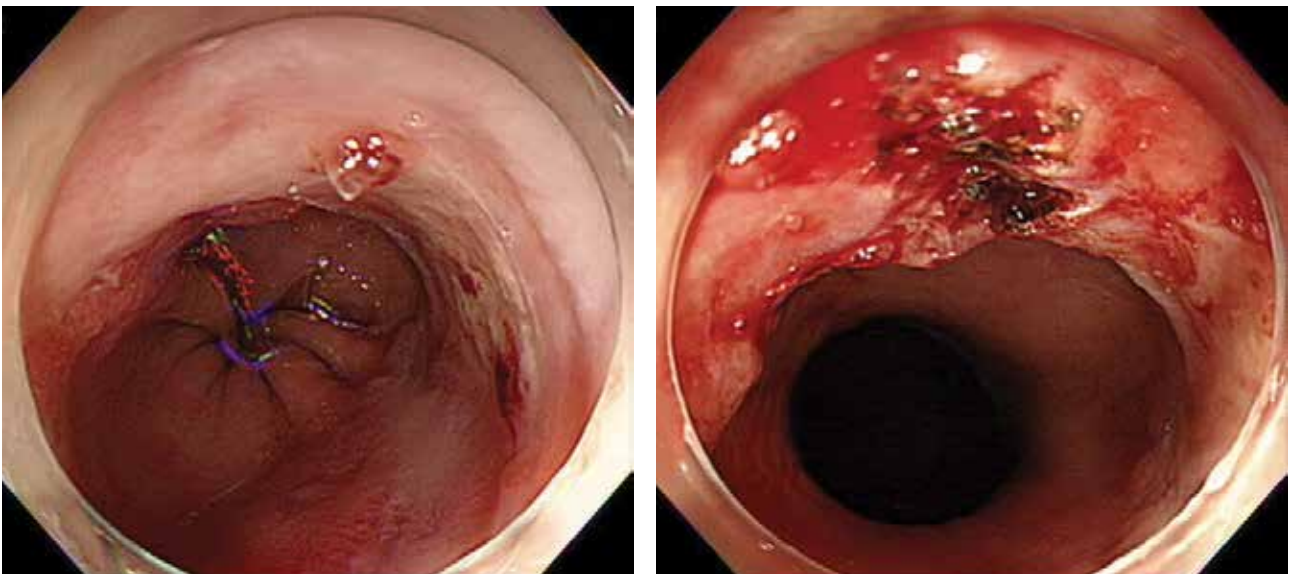


그림 11. Sliding type 열공탈장이 현저한 환자가 출혈로 내원하였다. 하부식도에서 작은 노출혈관이 관찰되어 내시경 응고지혈술로 치료하였다.

5. 검진 내시경에서 발견되는 역류성 식도염

40세 이상 모든 성인에 대한 위암 검진이 추천되는 우리나라에서는 검진 내시경에서 역류성 식도염이 발견되는 예가 많다 (그림 12). LA-A 혹은 LA-B 정도의 경한 역류성 식도염인 경우가 많으며 대부분 증상이 없다. 자세히 문진하면 간헐적인 가슴 통증이나 산역류 증상을 가지고 있는 환자도 있다. 증상이 없으면 야식, 과식, 지방식을 피하고 체중관리 등을 권하는 비약물요법이면 충분하다. 내시경 소견이 LA-C 혹은 LA-D이거나 뚜렷한 가슴 통증이나 산역류 증상이 있으면 위산분비억제제 투여가 필요하다.

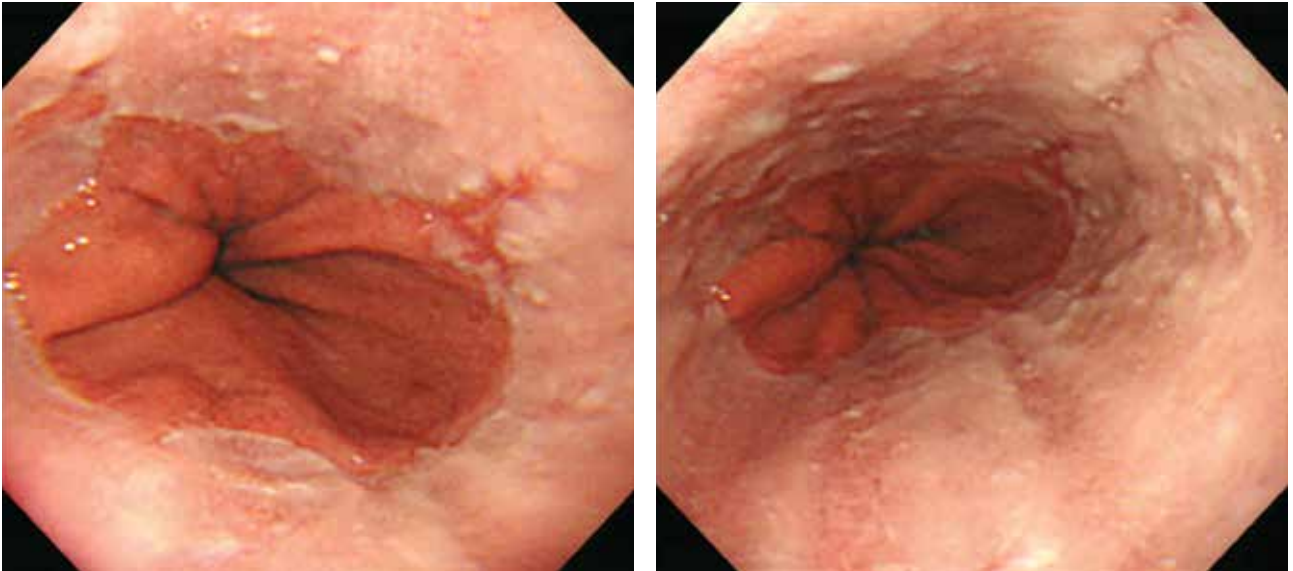


그림 12. 검진 내시경에서 발견된 LA-B 역류성 식도염

점막결손은 가늘고 길었으며 주변 편평상피 비후로 인하여 하부식도 점막이 하얗고 불투명하게 관찰된다. 환자는 평소 간헐적인 산역류 증상이 있었으나 특별한 치료는 받지 않고 있었다.

6. 감별진단

역류성 식도염의 가장 중요한 감별진단은 위식도접합부암이다. 전형적인 증상과 전형적인 점막결손을 가진 환자에서는 조직검사와 추적내시경이 모두 필요하지는 않다. 그러나 삼킴곤란, 체중감소나 혈변 등 만성 증상을 동반하였거나 비전형적인 소견을 보이는 경우에는 조직검사를 통하여 악성질환을 감별해야 한다(그림 13).

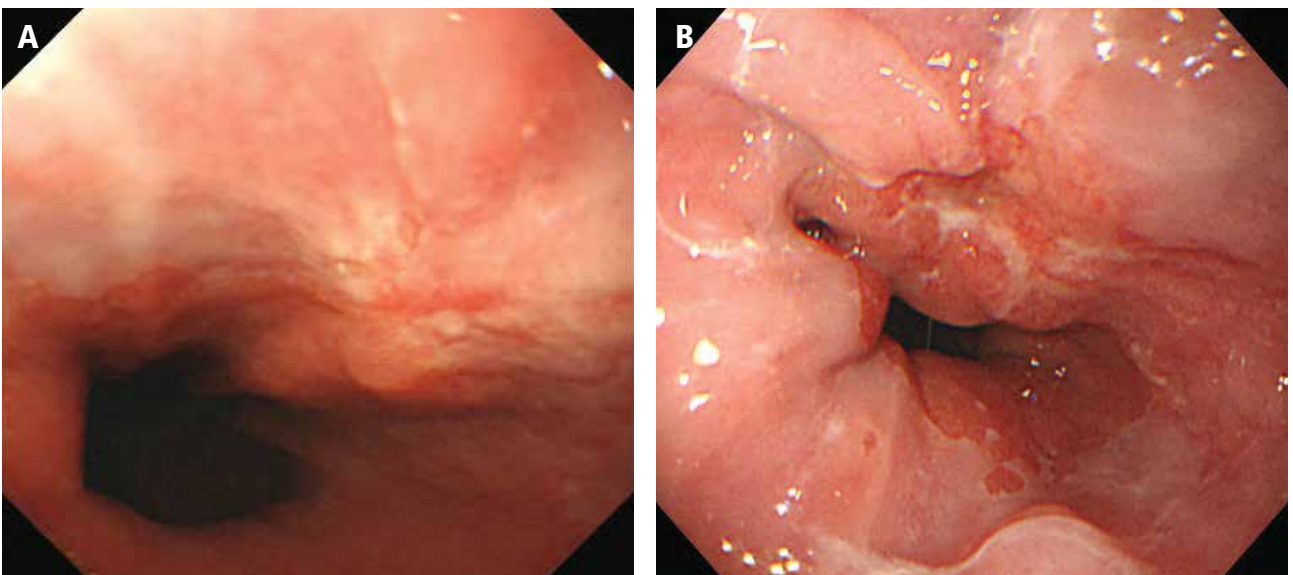


그림 13. (A)위식도접합부암, (B)동일 환자의 1년 전 내시경

당시에는 역류성 식도염으로 추정되었다. 이 정도의 병소에서 암을 의심하고 조직검사를 하는 것은 쉽지 않은 일이지만, 조금이라도 의심되면 조직검사를 하는 것이 좋다. High index of suspicion이 필요하다.

7. 바렛식도

바렛식도의 가장 중요한 내시경 소견은 위식도접합부보다 상방으로 이동한 편평상피-원주상피접합부다. 편평상피-원주상피접합부와 위식도접합부의 사이 점막은 위점막과 비슷한 연어빛 원주상피인데, 근접하여 관찰하면 바렛식도의 표면은 움모 같은 패턴을 보이기도 한다. 편평상피가 원주상피로 바뀌면서 군데군데 편평상피가 남아있는 경우가 흔하며, 이를 편평상피섬(squamous island)이라고 부른다. 바렛식도에서는 위점막에서는 보이지 않는 상피하 혈관이 관찰된다. 그러나 식도염이 있거나 협착이 있는 경우에는 편평상피-원주상피접합부를 명확히 구분하기 어렵고 하부식도 상피하 혈관이 잘 보이지 않을 수 있다. 바렛식도는 열공탈장을 동반하는 경우가 많고 드물게 바렛식도 상방으로 점막결손이 동반되기도 한다(그림 14, 15). 보다 많은 바렛식도 환자에서는 열공탈장만 있을 뿐 점막결손은 동반되지 않는다(그림 16, 17).

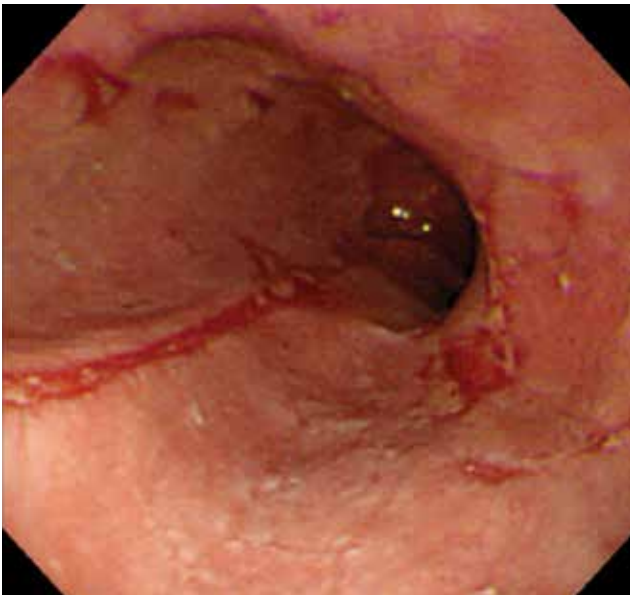


그림 14. 열공탈장을 가진 환자에서 하부식도의 장분절 바렛식도가 긴 점막결손과 함께 관찰되었다.

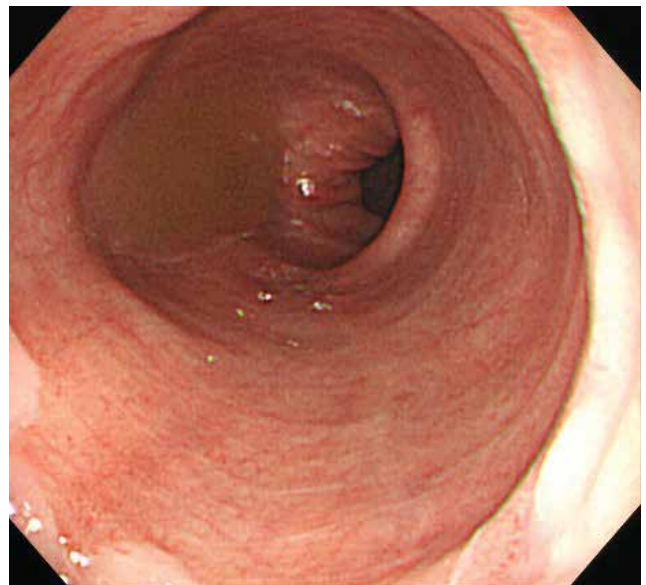
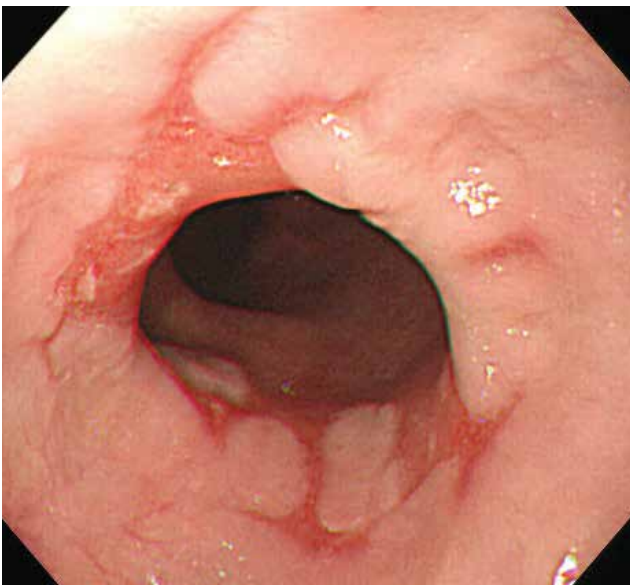


그림 15. 열공탈장을 가진 서양인에서 하부식도에 매우 긴 장분절 바렛식도가 관찰되었고 정상식도와와의 경계에 불규칙한 짧은 점막결손이 동반되어 있었다.

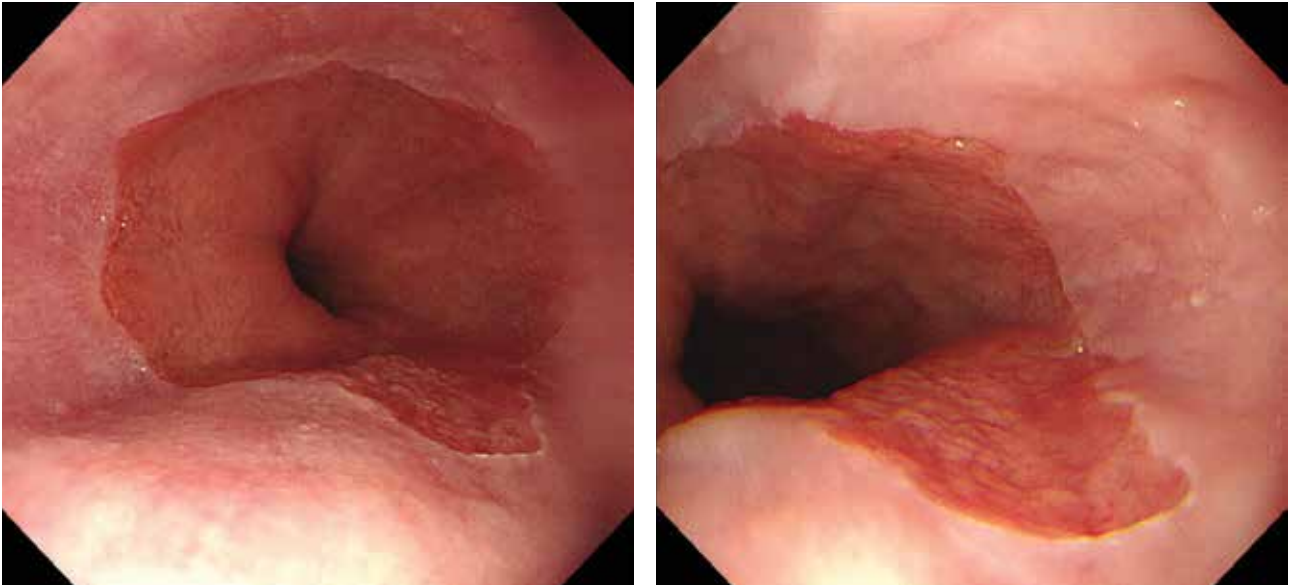


그림 16. 1.5 cm가량의 tongue-like projection 모양의 단분절 바렛식도

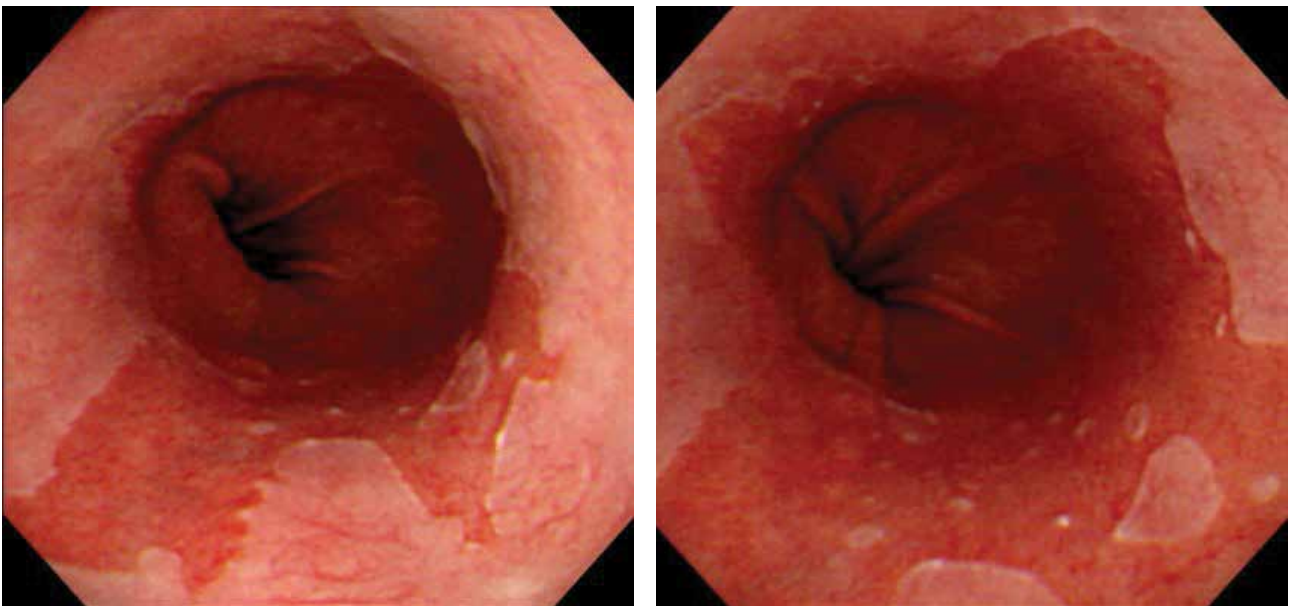


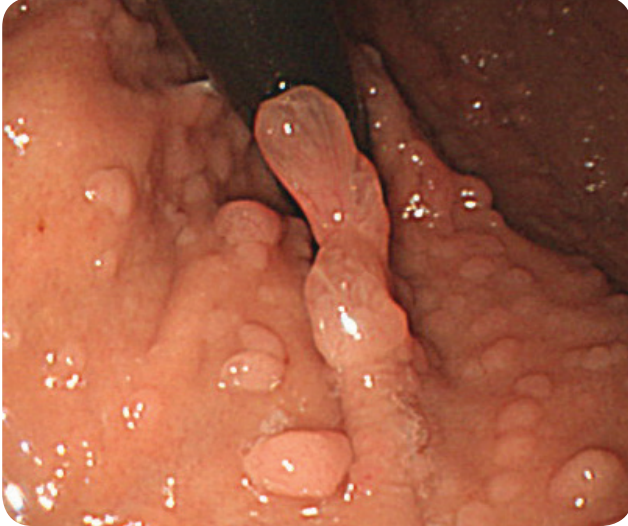
그림 17. 전형적인 위식도역류질환 증세로 장기간 PPI를 사용하는 환자이다. 프라하 분류 C2M6에 해당하는 장분절 바렛식도가 관찰된다.

편평상피-원주상피접합부는 부드럽게 물결치는 곡선으로 관찰되며 일부는 tongue-like projection을 보이고 있다. 원주상피 내에는 몇 개의 크고 작은 둥근 편평상피섬(squamous island)이 있다.

포이츠-예거 증후군에서 위용종

Stomach polyposis in Peutz-Jeghers syndrome

이준행 | 삼성서울병원 소화기내과



임상상 및 내시경 소견

소아 때부터 잦은 복통이 있었으며 장중첩증으로 수술을 하여 소장용종증이 진단되었다. 이후 반복적으로 소장용종절제술을 시행 받았다. 위내시경 검사에서는 위체부에 2-10 mm의 sessile polyp이 무수히 많이 관찰되었다. 대부분은 크기가 유사하였고 일부 길쭉한 모양을 보이는 것도 있었다. 전정부 점막은 비교적 정상이었다.

진단 및 경과

Stomach polyposis in Peutz-Jeghers syndrome

해설

포이츠-예거 증후군은 STK11 (LKB1) 유전자 배선 돌연변이에 의한 과오종성 용종증이다(돌연변이 진단율 90%). 용종은 소장 에 빈발하며, 개수는 장관의 분절당 1개에서 20개가 넘는 경우까지 다양하고 크기 또한 수 mm부터 5 cm까지 다양하다. 폴립의 모양은 크기가 작을 때는 무경성이지만 크기가 커짐에 따라 유경성으로 바뀌며 표면은 불규칙하고 분엽을 보인다. 폴립은 조직학적으로 잘 발달된 평활근이 나뭇가지 모양으로 점막고유층으로 뻗어 나가는 것에 비해 주위 상피세포는 정상인 특징적 형태를 보인다. 위에서는 몇 개의 과오종이 발견되는 경우는 많은데 이 증례는 용종증의 형태로 나타난 드문 경우이다.

특징적인 구강주변의 색소침착은 태어날 때는 드물지만 보통 6세 전에 나타나며 시간이 지날수록 벌어지기도 한다. 증상 발현 시기는 다양한데, 소아에서는 장중첩증이나 폐쇄성 장마비로 인한 급성 복통으로 발현하거나 빈혈을 동반한 만성 출혈을 보이기도 한다. 포이츠-예거 증후군은 대장직장암 뿐만 아니라 다양한 양성 혹은 악성 종양 위험도가 올라간다. 유방암, 난소암, 자궁경부암 등의 부인과 종양의 위험도가 높으며 남성에서는 Sertoli cell testicular tumor의 위험도가 높다. 선암종 평생 누적 위험도는 70-90% 정도이다. 용종과 관련된 합병증과 악성종양 가능성 때문에 임상적으로 포이츠-예거 증후군을 보이거나 STK11 유전자 돌연변이가 있는 환자는 surveillance가 추천된다.

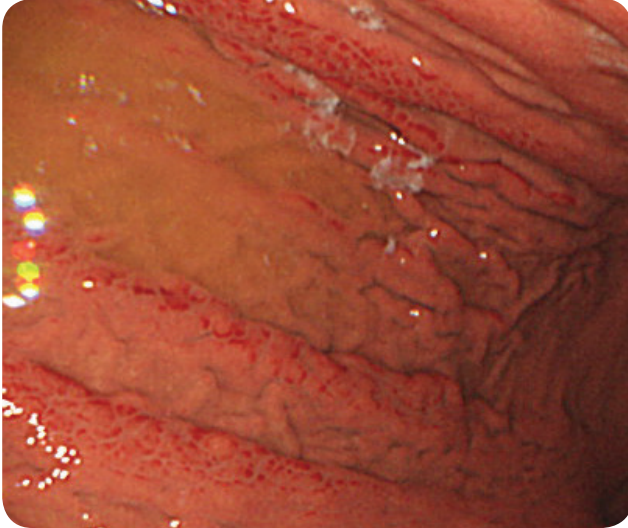
토의



작은 궤양으로 발견된 큰 보만4형 진행성 위암

Borrmann Type IV Advanced gastric cancer

이준행 | 삼성서울병원 소화기내과



임상상 및 내시경 소견

건강검진으로 가벼운 소화불량증 이외에 특별한 증상이 없었던 40대 여성이 방문했다. 마지막 내시경 검사는 약 2년 전이었다. 내시경 검사에서 위각부 전벽 쪽으로 작은 함몰형 병소가 있었고 조직검사서 반지세포암(signet ring cell carcinoma)이 나와 의뢰되었다. 내시경 재검을 시행하였으며 동일한 부위의 EGC IIc 혹은 III에 해당하는 작지만 조금 깊어 보이는 함몰형 병소였고 궤양형 병소 주변이 edematous해 보였다. 그러나 위체부의 주름이 장축 방향으로 다소 불규칙하게 두꺼워져 있었으며 일부 주름은 발적을 보였다.

진단 및 경과

작은 조기위암으로 추정되었으나 의뢰 후 재검에서 위의 거의 대부분을 차지하는 보만 4형 진행성 위암에 일부 함몰된 부위가 동반된 것으로 평가되었다. Total gastrectomy를 시행하였고 최종 병리 결과는 다음과 같았다.

Signet ring cell carcinoma, 17 cm × 15 cm, extension to subserosa, LN 17/35, perineural invasion (+)

해설

비록 위체부가 공기 주입 시 매우 잘 팽창되는 양상이었고 위체부에서 명백한 궤양성 병소나 종양성 병소가 관찰되지 않았지만, 주름이 두꺼워져 있고 일부 함몰형 병소에서 signet ring cell carcinoma가 나왔다는 점과 젊은 여성인 점을 고려하면 위체부의 소견은 보만 4형 진행성 위암에 합당한 것으로 해석해야 한다.

보만 4형 진행성 위암은 점막의 융기나 함몰 병소가 뚜렷하지 않기 때문에 내시경 검사에서 간과되기 쉽다. 진단 6개월 이내에 내시경 검사를 받은 경험이 진행성 위암 환자의 약 절반은 보만 4형 진행성 위암이고 나머지 절반은 fundus 등 진단이 어려운 위치였다 는 보고가 있다. 보만 4형 진행성 위암에 함몰형 병소가 동반될 수 있다. 반대로 함몰형 병소를 단서로 보만 4형 진행성 위암이 진단되기도 한다. 함몰형 병소가 보이면 주변 점막을 잘 살피는 습관이 필요하다.

토의

이 혁: 보만 4형이 의심되나 조직검사서 결과가 나오지 않으면 저는 주로 EMR 생검을 시행합니다.

박정호: EMR 시 점막까지, 아니면 점막하까지 targeting하시는지요?

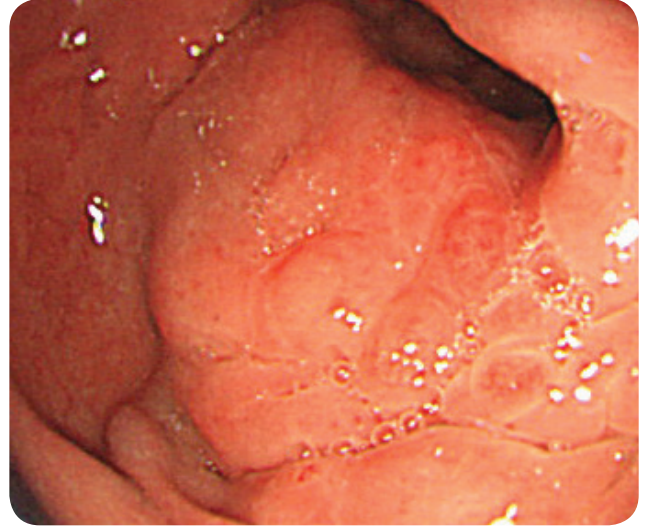
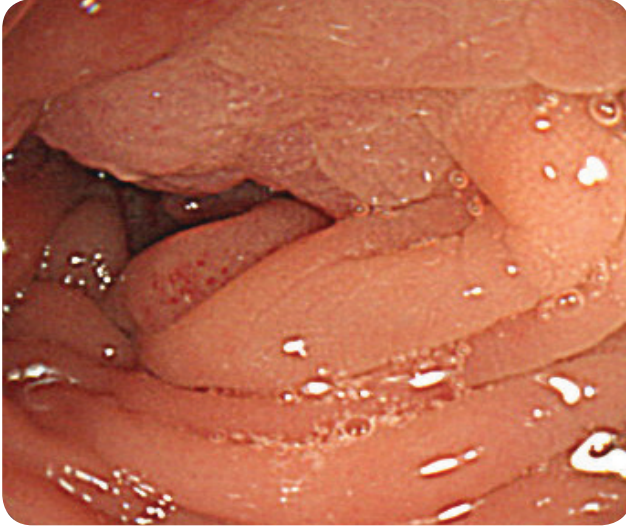
이 혁: 이런 환자에서는 절대 천공 위험이 없기 때문에 충분히 점막하까지 EMR로 절제하는 편입니다.



위암의 직장 재발

Rectal recurrence of the gastric cancer

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과



임상상 및 내시경 소견

52세 남성이 건강검진 직장경 이상소견으로 의뢰되었다. 6년 전 위암으로 수술을 받았으며 당시 병리 소견은 다음과 같았다. "Stomach, subtotal gastrectomy: 1) advanced gastric carcinoma, Borrmann type 3, 2) posterior wall of antrum, 3) signet ring cell carcinoma, 4) diffuse type, 5) 4.3 x 4.5 cm, 6) extension to subserosa, 7) endolymphatic tumor emboli, 8) metastasis to 13 out of 31 regional lymph nodes (lesser curvature 7/19, greater curvature 6/12)." 수술 후 항암치료와 방사선치료를 받았다. 이후 재발 소견이 없다가 최근 변 굵기가 가늘어진다는 증상으로 검진을 신청하여 직장경검사를 받았다. 검사 결과는 다음과 같았다. "The CF 200s was inserted up to 17 cm from anal verge. The scope was not advanced to proximal portion due to obstruction. The constricted mucosa was hyperemic, edematous and easily bleeding by touching. About 5 cm sized mass like lesion with surface nodularities was noticed on the 5 cm from anal verge." 직장경 조직검사는 signet ring cell carcinoma였다.

진단 및 경과

위암의 직장 재발로 진단하고 항암치료를 시작하였다.

해설

위암의 직장전이는 드물지만 내시경 의사에게는 매우 중요한 상황이다. 위암 수술 후 복강과 림프절 전이와 함께 직장 전이가 발견되는 경우가 많지만, 위암 진단의 과거력 없이 대장항문 증상으로 병원을 찾는 경우도 있기 때문이다. 직장경에서 내강은 좁아져 있으나 점막 병소는 뚜렷하지 않고 마치 보만4형 진행성 위암의 mosaic pattern과 유사하게 보일 수 있다. 본 증례에서는 조직검사에서 signet ring cell carcinoma가 나왔지만, 암이 확인되지 않는 경우도 많기 때문에 주의해야 한다.

토의

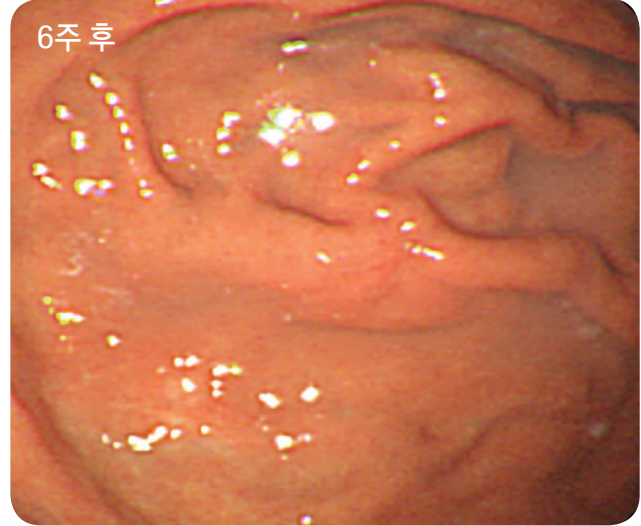
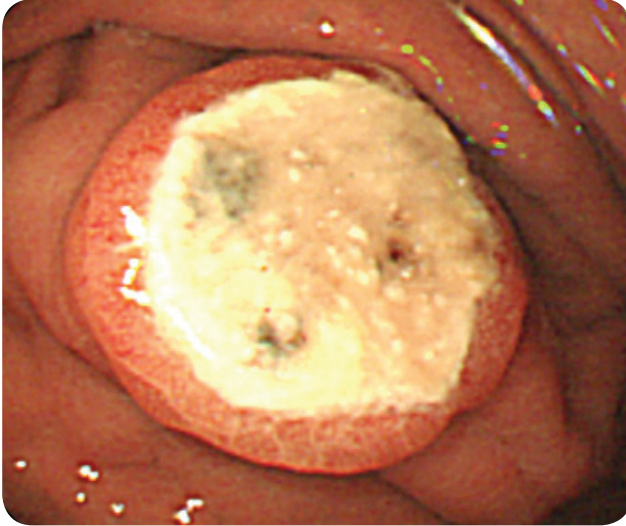
안지용: 위암 ESD 후 재발 여부 관찰은 보통 5년까지 1년간격으로 follow-up CT를 하고, 그 이후에는 2-3년마다 합니다. 이 증례는 5년이 경과한 이후에도 추적CT가 필요할 듯 합니다. ESD 이후 추적CT를 어떤 전략으로 하고 계십니까?

이준행: 추적관찰은 원칙적으로 최소 년 1회를 권장합니다. 초기 2-3년은 1년에 2회, 특히 미분화암은 5년까지 1년에 2회를 권장하기도 합니다. Follow-up은 대부분 약 7년까지 하되 점막하 침습 정도가 심하고 수술을 원하지 않는 경우에는 좀더 오래 추적합니다.

칸디다감염이 동반된 위궤양

Candida infected gastric ulcer

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과



임상상 및 내시경 소견

특이 과거력이 없던 69세 여성이 수주 전 시작한 비특이적인 상복부 불편감으로 내원하였다. 체중감소와 혈변은 없었다. 당뇨병의 과거력이 없었으나 혈액검사에서 공복 시 혈당이 146 mg/dl로 당뇨병이 처음 발견되었다. 위내시경에서 위체상부 대만에 3 cm 크기의 둥글고 상단이 평탄한 융기된 병소가 발견되었다. 병소의 중앙은 넓고 깊이 얇은 궤양인데 희고 약간 노란 빛의 삼출물(exudate)이 두껍게 덮여 있고 궤양부 주위 점막은 약간 발적이었다. 조직검사 결과는 1) Candidiasis, 2) H. pylori-chronic gastritis, active, with lymphoid follicle and erosion이었다. CT 검사를 시행하였으며 같은 부위에서 직경 약 1.5 cm의 wall thickening이 관찰되었고 림프절은 커지지 않았다.

진단 및 경과

Candida-infected gastric ulcer

위궤양에 준하여 헬리코박터 제균 치료와 수주 간의 PPI 치료를 하였으며 6주 후 추적검사서 병소는 반흔으로 변화되었다.

해설

위궤양 혹은 십이지장궤양에 진균의 집락형성(fungal colonization)이 동반되는 경우가 있다. 칸디다감염이 동반된 delayed healing gastric ulcer에 대한 증례 보고가 있었지만, 칸디다감염은 궤양 치유 속도에 영향을 미치지 않는다고 한다. 위궤양에 candidiasis가 동반되어 있을 때 치료는 통상의 위궤양과 같다. 따로 항진균제(antifungal agent)를 복용할 필요는 없다. 한 문헌(Hirasaki S. J Gastroenterol 1999;34:688-693)에서는 다음과 같이 언급하고 있다. “Candida-infected gastric ulcer should be suspected in patients with a gastric submucosal tumor-like lesion with a thick, yellowish-white coated ulcer of unclear border on its summit, and this lesion should be distinguished from malignant diseases.”

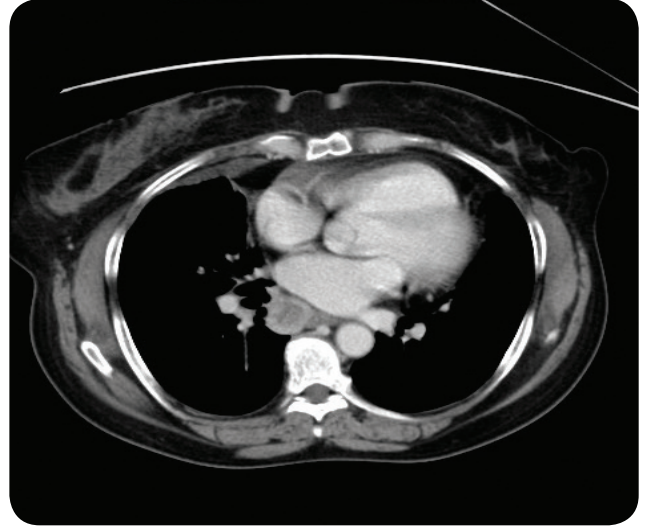
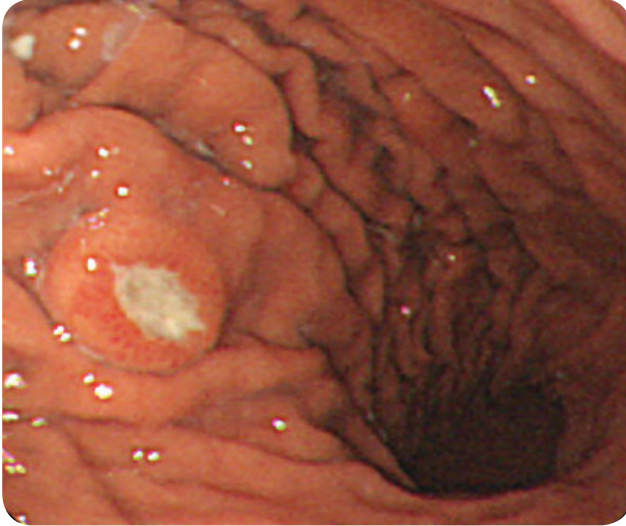
토의

안지용: 이 증례와 같이 위궤양에 칸디다감염이 동반된 경우, 칸디다 감염이 궤양의 주원인이 아닌 경우가 대부분이므로 PPI 만 쓰고 항진균제는 잘 사용하지 않는 편입니다.

흑색변으로 처음 발견된 폐암과 위전이

Lung cancer with stomach metastasis

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과



임상상 및 내시경 소견

63세 여자 환자가 흑색변으로 응급실 통하여 입원하였다. 환자는 2달 전부터 운동성 호흡곤란(dyspnea on exertion) 증상을 가지고 있었다. 내시경에서 위체 상부의 작은 병소가 발견되었고 조직검사서 위조직 검사 결과는 저분화 암종(poorly differentiated carcinoma)이었다. 조기 위암을 의심하고 시행한 stomach CT에서 “right main bronchus에서 right lower lobar bronchus로 이행되는 부위에 central low density를 가지면서 heterogeneous enhancement를 보이는 약 2.8 cm 크기의 mass가 관찰됨. Right lower lobe posterior basal segment에 약 3 cm 크기의 다른 mass가 관찰됨. Lung malignancy의 가능성이 있음” 소견으로 chest CT로 동일 병소를 확인하였으며 기관지경 조직검사서 저분화 선암종의 점막하 침투(submucosal infiltration of poorly differentiated adenocarcinoma), PET에서 다발성 골 전이(multiple bone metastasis)를 확인하였다. Chest PA에서는 특이 소견을 찾기 어려웠다.

진단 및 경과

NSCLC with bone, stomach metastasis로 결론 짓고 항암치료를 시작하였다.

해설

위로 전이를 잘 하는 악성 질환은 폐암, 유방암, 흑색종(melanoma) 등이다. 대부분의 환자는 원발 병소의 암이 먼저 발견되고 치료 도중 뒤늦게 위전이가 진단되지만 간혹 위전이가 먼저 발견될 수 있다. 위 전이의 전형적 소견은 multiple SMT-like lesions with top ulceration이지만 single 병소인 경우도 있고, top ulceration이 없는 경우도 있다. 위내시경에서 조기위암 의심 병소가 발견되었더라도 그 모양이 전형적이지 않거나, 조기 위암과 무관한 증세를 동반한 경우는 반드시 다른 장기의 질환이 없는지 검사해 보는 것이 좋다. 이 환자는 chest PA에서 병소가 잘 보이지 않았다는 점에서 진단이 어려운 경우였다.

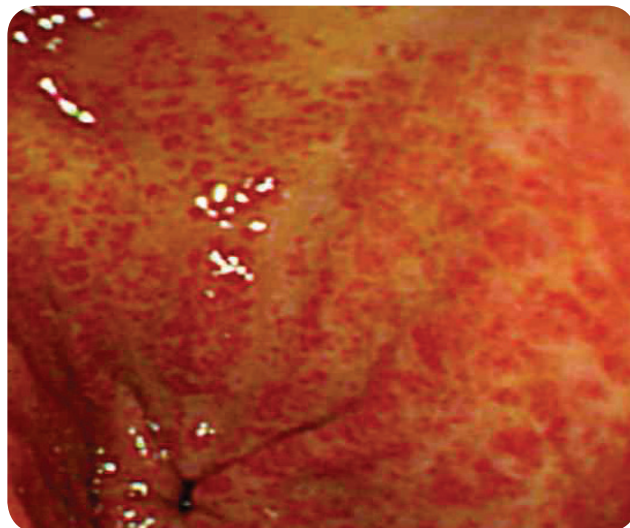
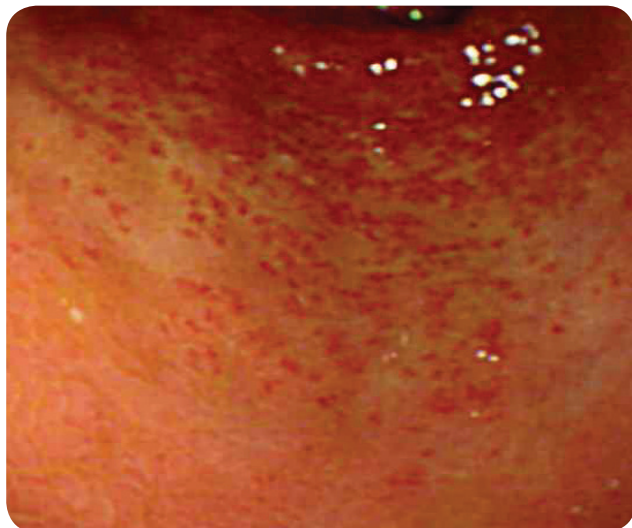
토의

이준행: 이 증례는 poorly differentiated로 나왔는데 그렇다면 poorly-differentiated adenocarcinoma인지 poorly-differentiated carcinoma인지 component를 보고 판단해야 하는데 어렵습니다. 병리를 공부하면 도움이 되겠다는 생각이 들었습니다.

간경변에 동반된 위전정부 혈관확장증

Gastric antral vascular ectasia (GAVE) associated with liver cirrhosis

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과



임상상 및 내시경 소견

B형 간염에 의한 간경변증을 가진 54세 여성이 쇠약감으로 시행한 혈액검사에서 혈색소 3.9 g/dL로 내시경 검사를 시행 받았다. 위체부는 정상이나 위전정부에 국한되어 다발성 발적이 미만성으로 분포하고 있었다. 발적부는 대부분 수 mm의 평탄(flat)하고 둥근(round) 병소였고 근접하였을 때 약간의 혈관상이 보였다. 일부 접촉성 출혈(easy touch bleeding) 소견도 보였다.

진단 및 경과

간경변에 동반된 위전정부 혈관확장증(gastric antral vascular ectasia associated with liver cirrhosis)으로 진단하고 아르곤 플라즈마 응고소작술을 4회 반복하였다. 내시경 치료 후 빈혈 증상은 호전되었다.

해설

GAVE는 흔히 "prominent erythematous stripes radiating in a spoke-like fashion from the pylorus to the antrum"으로 기술되어 있지만(이런 모양 때문에 Jabbari는 같은 condition을 watermelon stomach이라고 부르기도 했다), 띠(stripe)가 아니라 불규칙하게 산재된 발적처럼 보이기도 한다. 따라서 전정부 위염(antral gastritis)이라고 잘못 진단하기 쉽다. 전정부는 심한 발적이 있고 위체부는 정상이면서 그 경계가 비교적 뚜렷한 것이 특징이다. 고령에서 많고 여성에서 약간 더 흔하면서 간경변을 동반하는 경우가 많다. 대부분 잠재 출혈(occult blood loss)로 인한 만성적인 철결핍성 빈혈로 병원을 찾지만 간혹 현성 위장관 출혈(overt gastrointestinal bleeding)을 일으킬 수 있다. 진단을 위하여 조직검사가 필요한 것은 아니지만 조직학적으로는 "usually show fibromuscular hyperplasia of the lamina propria, intravascular fibrin thrombi and an increase in the mean cross-sectional area of the lumen in mucosal vessels"와 같이 기술되곤 한다.

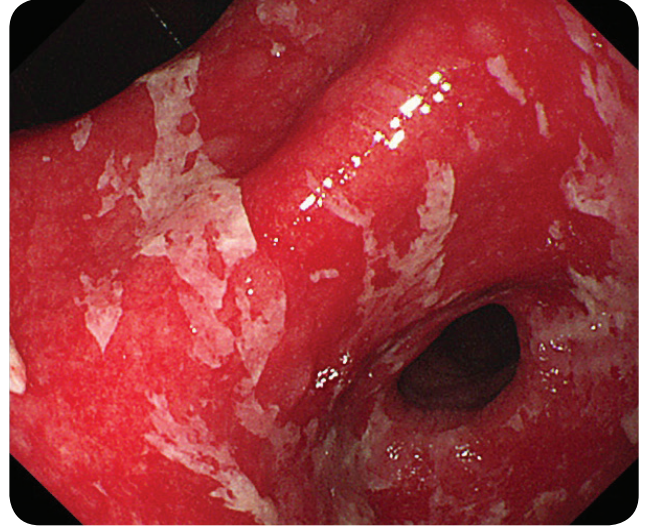
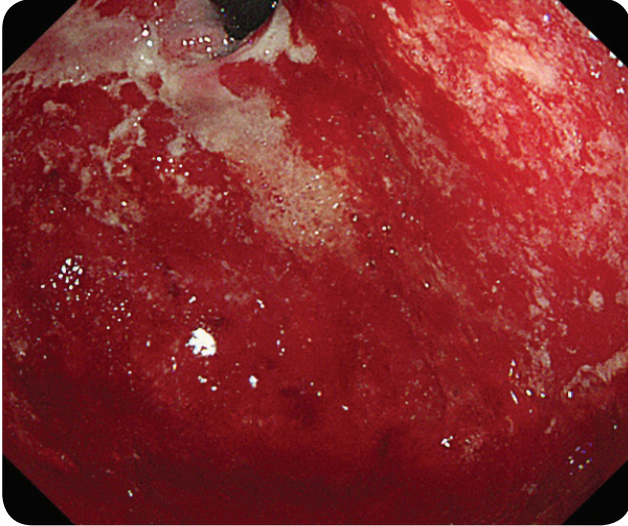
토의

이준행: GAVE의 치료에 argon plasma coagulation이 많이 사용되고 있습니다. 3년 전부터 ERBE 사에서는 일회용 catheter만을 판매하고 있습니다. 현행 수가는 reusable catheter를 기준으로 만들어진 것이므로 기존에 구입해 두었던 reusable catheter를 다 사용하면 마땅한 대안이 없는 실정입니다. 다른 회사의 reusable catheter를 대신 사용하는 방법이 있지만, 최신 electrosurgical unit에는 연결되지 않아서 곤란한 상황입니다. 1회용이 대세입니다. 수가 구조도 1회용을 사용할 수 있도록 바뀌어야 할 것 같습니다.

면역관문억제제에 의한 출혈성 위염

Immune checkpoint inhibitor-induced hemorrhagic gastritis

이준행 | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과



임상상 및 내시경 소견

52세 여성으로 non-small cell lung cancer (adenocarcinoma)로 진단되어 neoadjuvant CCRT (44Gy/22fx, paclitaxel/CDDP) 후 right middle lobe lobectomy 후 adjuvant genexol/cisplatin 치료를 받았다. 경과관찰 중 뇌전이가 발견되어 WBRT (whole brain RT, 30Gy/10fx)와 palliative pembrolizumab (Keytruda®) 치료를 받았다. 속쓰림과 복통이 있어 내시경 검사가 시행되었다. 위가 전반적으로 발적되어 있으면서 삼출물에 의한 위막(pseudomembrane)이 산재되어 있었다. 조직검사는 시행하지 않았다.

진단 및 경과

면역관문억제제에 의한 출혈성 위염(immune checkpoint inhibitor-induced hemorrhagic gastritis).

비록 조직검사가 시행되지 않았지만 병력, 전형적인 증상과 내시경 소견 의거 '면역관문억제제에 의한 출혈성 위염'으로 진단하고 충분한 영양공급과 함께 PPI와 스테로이드(prednisolone 60 mg daily로 시작하여 점차 감량)를 투여하고 증상이 호전되었고 약 2개월 후 시행한 내시경에서 병소는 모두 호전되었다.

해설

면역관문억제제는 면역기능에 작용하는 약이므로 면역과 관련된 부작용이 여러 장기에서 발생할 수 있다. 대장염, 피부 발진, 갑상선 기능저하증 등이 흔하지만 출혈성 위염도 가능하다. 조직검사에서는 lymphocytic 혹은 eosinophilic gastritis의 양상을 보인다. 크론병 비슷한 양상을 보일 수 있다. PD-1/PD-L1 억제제에 의한 위장관 염증은 언제든 발생할 수 있으나 치료 시작 후 수 개월 이후에 나타나는 경우가 많다. 반면, CTLA-4 억제제인 경우는 두 번째나 세 번째 투여할 때 나타나는 경우가 많다. 항암제 치료를 지속하면서 적절한 대증요법을 시행하는데 호전이 없으면 스테로이드나 infliximab을 사용한다.

토의

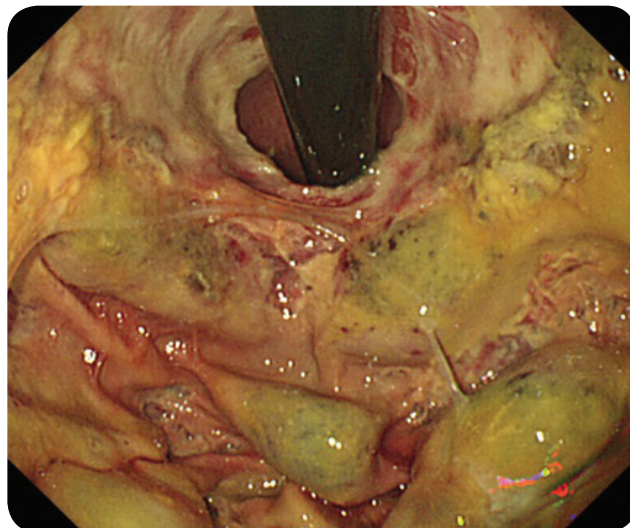
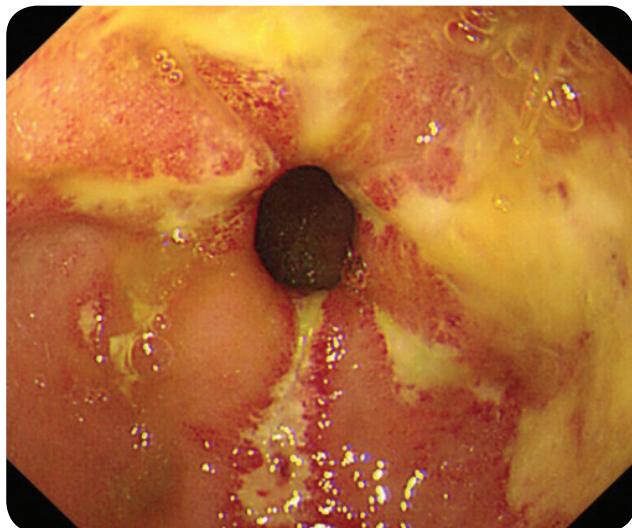
김수진: 궤양성 출혈 때는 고용량 PPI를 사용하고 72시간 후 유지요법을 하는데 이 경우도 이와같이 접근하면 될까요?

이준행: 이 환자는 속쓰림과 복통은 있었으나 hematemesis나 melena는 없었습니다. 내시경 검사에서 공기 유입 때문인지 전체적으로 약간의 blood woozing이 있었기 때문에 출혈 환자에서 사용하는 것처럼 PPI loading을 할 필요까지는 없을 것 같습니다. 통상 용량의 PPI를 경구 혹은 정주로 투여하면 충분합니다. 그리고 스테로이드를 사용해 보고 경우에 따라 infliximab 등을 써서 조절해야 하는 증례였습니다.

급성 봉소염성 위염

Acute phlegmonous gastritis

이준행 | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과



임상상 및 내시경 소견

고혈압과 당뇨병으로 치료받던 84세 여성이 갑작스런 복통과 구토로 응급실을 방문하였다. 발열이 있었으며 상복부 압통(tenderness)이 현저하였고, 복부 CT에서 위가 전반적으로 심하게 부어 있는 소견(diffuse edematous layered wall thickening)이 있었다. 내시경 검사에서 위가 전반적으로 심한 발적과 부종을 보였고 노란색의 exude로 덮여 있으면서 다발성 longitudinal ulcer가 관찰되었다. 조직검사에서는 궤양과 활동성 위염 소견이었다(*H. pylori*-chronic gastritis, active, with ulcer).

진단 및 경과

급성 봉소염성 위염(acute phlegmonous gastritis).

급식을 유지하며 ceftriaxone과 metronidazole을 투여하였으며 점차 증상이 호전되어 퇴원하였다. 혈액 배양 검사는 음성이었다.

해설

급성 봉소염성 위염은 세균 침입에 의해 발생하는 감염성 질환으로 염증이 점막하층에서 시작하여 위벽 전층에 광범위한 화농성 병변을 형성하며 패혈증을 유발할 수 있는 치명적 질환이다. 위험 인자는 과도한 음주, 면역저하 상태(사람면역결핍바이러스 감염, 영양결핍, 당뇨, 류마티스성 관절염, 만성 신부전, 카포시 육종, 다발성 골수종, 백혈병, 만성부신피질 호르몬제 사용) 등이다. 감염 경로는 위점막 직접 손상과 다른 감염 병소에서의 혈행성 또는 임파성 전이 등인데 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 경우도 있다. 위 ESD 후 발생한 증례도 있다. *Streptococci*, *Staphylococci*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* 등이 흔한 원인균이며 주로 위 생검 조직, 복수, 및 위액 배양에서 동정된다. 광범위 항생제 투여로 호전되는 예가 많으나 상태가 악화될 때에는 위전절제술이 필요할 수 있다.

토의

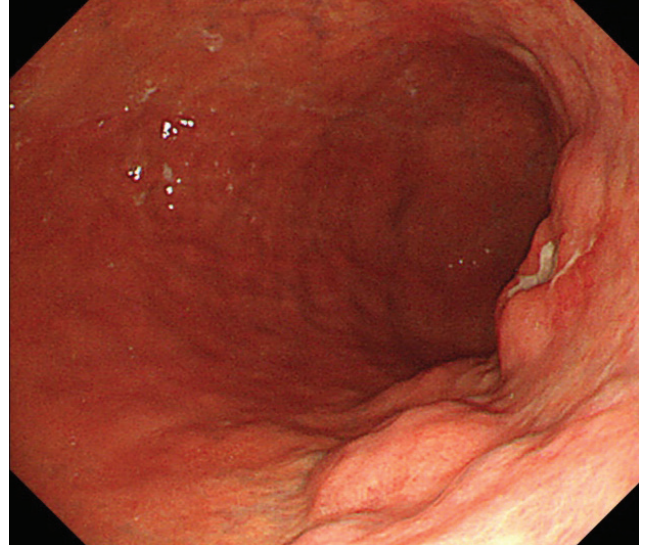
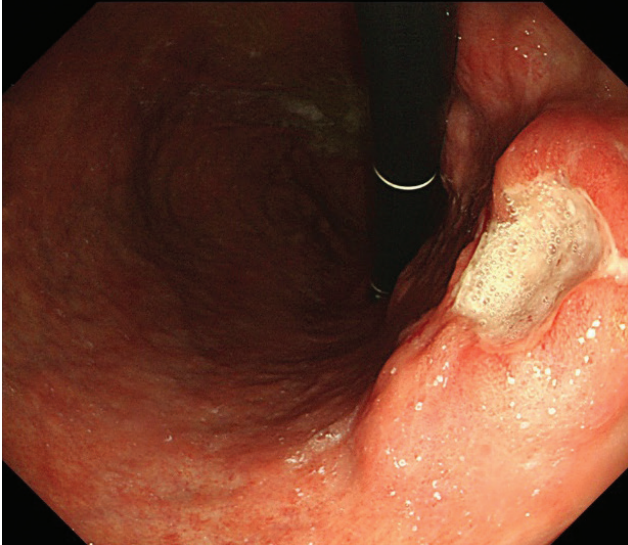
김광하: 이런 경우 조직 검사에서 culture를 보내시는지 아니면 L-tube 에서 aspiration해서 culture를 보내시는지 궁금합니다.

이준행: Culture를 보내지는 않았습니다. 조직 culture를 하면 좋을 것 같은데, 내시경실에서 조직으로 culture를 보내는 것은 쉬운 일이 아닙니다. Transfer media도 준비되어 있어야 합니다. 저희는 못하고 있습니다.

EBV 음성 림프양상피종양암증

EBV negative lymphoepithelioma-like carcinoma

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과



임상상 및 내시경 소견

65세 남성이 건진 내시경에서 발견된 위암 의심 소견으로 의뢰되었다. 조직검사 결과는 atypical cells, suspicious for poorly differentiated adenocarcinoma였다. 내시경 재검(오른쪽 사진)에서 위체하부 소만에 4 cm 크기의 융기된 병소가 있었고 중심부가 함몰되어 있었다. 이 병소의 근위부인 위체중부에 마치 무덤과 비슷한 1~3 cm 크기의 융기부가 몇 개 있었다. 위체하부 함몰을 동반한 융기부 조직검사는 tubular adenocarcinoma, moderately differentiated (cytokeratin AE1/AE3 positive)였으며 이보다 근위부 점막하종양 유사한 융기부들의 조직검사는 gastritis뿐이었다. 수술을 시행하였다.

진단 및 경과

EBV negative lymphoepithelioma-like carcinoma. 수술장에서 subtotal gastrectomy 계획으로 위를 절제하였으나 검체 확인 시 proximal margin이 1 cm 정도였으며 위식도접합부와 가까워 total gastrectomy로 전환하였다. 병리 결과, advanced gastric cancer, lymphoepithelioma-like carcinoma, Lauren indeterminate, 5 × 8 × 4.8 cm, penetrates subserosal connective tissue, resection margin negative, no lymph node metastasis out of 40 이었다(AJCC 8th pT3NO). 궤양부 이외는 정상 점막 아래로 넓게 침윤을 보였다. Epstein-Barr virus 음성이었다.

해설

림프양 상피종양은 조직학적으로 비인두암과 유사하고 림프구성 간질을 가진 미분화된 위종양으로 SMT-like cancer 중 하나이다. 예후는 일반적인 위암보다 좋다. 이 증례처럼 EBV 음성인 예는 상대적으로 예후가 나쁘다(*Gastric Cancer* 2016;19:852-859).

토의

조준형: 림프양 상피종양암증을 ESD를 하신 경험이 있는지 궁금합니다.

이준행: 림프양 상피종양 암증은 대부분 SMT-like cancer로 보이는 수가 있고 EST indication처럼 보였던 경우가 없어서 저는 경험이 없습니다. 수년 전 식도에 있는 림프양 상피종양 암증을 case report 한 적은 있습니다. 병력이 거의 10년 정도인 SMT-like 병소가 있었는데 천천히 조금씩 커지다가 여러 번 조직 검사 끝에 결국 림프양 상피종양 암증으로 진단되었는데, 환자가 80대 후반이고 증상이 없어서 수술하지 않았던 경우는 있었습니다. ESD를 한 적은 없었습니다.

IN DEPTH CASE ANALYSIS

증례를 통해 살펴보는 EGC IIc의 치료 방침 결정에서 고려해야 할 사항들

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

내시경 소견

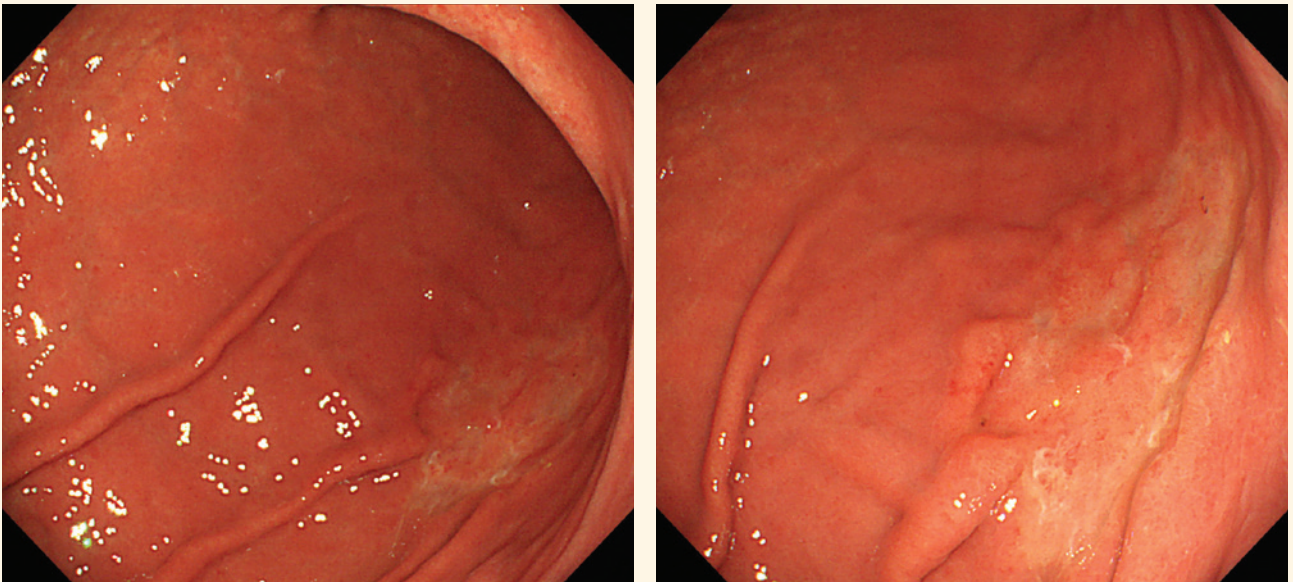


그림 1. 내시경 소견

- 위치: 위체하부 후벽
- 크기: 3 × 3 cm
- 주소견: Pale depressed lesion
- 부소견: 정상 점막과 병소의 edge는 다소 불분명하지만 flat round depressed lesion으로 관찰된다. 병소 바닥은 균일하지 않게 퇴색되어 있으나 tumor island는 없다. 주변 점막은 비교적 정상인데 위체하부의 정상 주름 2개가 flat depressed lesion에 의하여 단절되어 있다.
- 내시경 진단: 조기위암
- 분류: IIc

병리 및 CT 소견

병소의 edge와 바닥에서 시행한 조직검사는 tubular adenocarcinoma, moderately differentiated로 보고되었다(그림 2). CT에서 조기위암 병소는 관찰되지 않았고 림프절 종대나 원격 전이 소견은 없었다(그림 3).

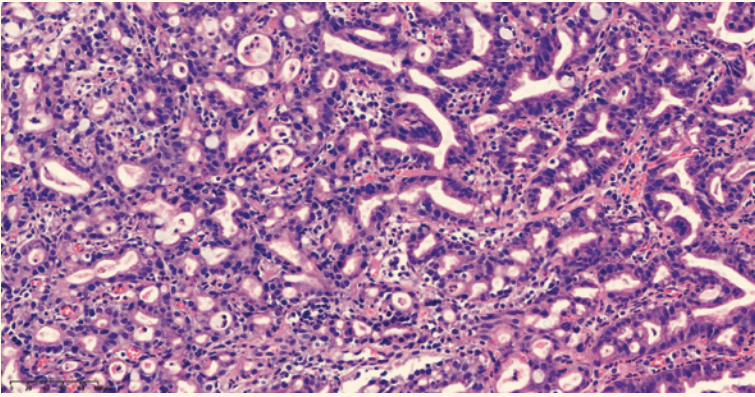


그림 2. 내시경 조직검사

Tubular adenocarcinoma, moderately differentiated

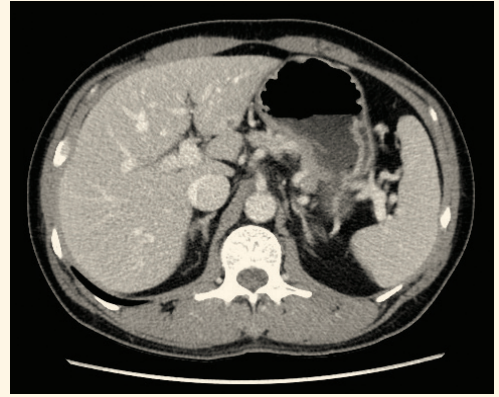


그림 3. 컴퓨터단층촬영 검사

위암 병소가 보이지 않음. 림프절 전이 소견 없음.

치료

50대 남성에서 발견된 경계가 다소 불분명한 flat depressed type의 조기위암이었다. 약간 함몰된 모양이지만 그로 인하여 정상 위주름이 뚜렷하게 단절되어 있었고, 병소를 향하여 끌려오는 새로운 주름은 없었다. 크기는 3 cm 혹은 그보다 조금 클 것으로 추정되는 상황이었는데 병소의 위치는 위체하부 대만으로 내시경 절제술을 위한 접근이 다소 까다로울 수 있는 위치였다. 주름 절단을 동반한 함몰형 위암으로 크기가 절제적응증 기준을 초과하고 내시경 절제술도 쉽지 않은 위치인 점을 고려하여 내시경 절제술보다는 수술적 치료를 권하였다. 부분위절제술(subtotal gastrectomy)을 시행하였다(그림 4).



그림 4. Subtotal gastrectomy 절제 표본

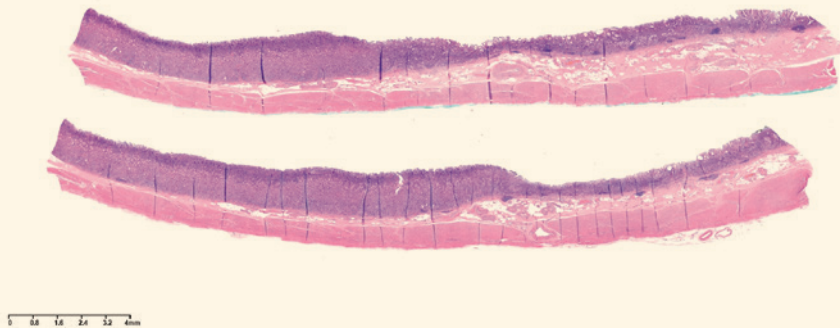
수술 후 최종 병리 결과는 아래와 같았다. 장경 4 cm, 점막에 국한된 중등도 분화 선암이었고 림프절 전이는 없었다(그림 5).

Stomach, radical subtotal gastrectomy: early gastric carcinoma

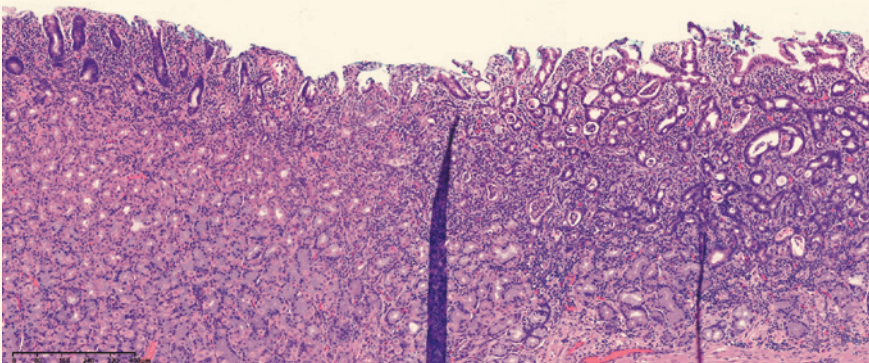
1. Location: lower third, center at body and greater curvature
2. Gross type: EGC type IIc
3. Histologic type: tubular adenocarcinoma, moderately differentiated
4. Histologic type by Lauren: mixed
5. Size: 4.0 × 3.0 cm

6. Depth of invasion: invades mucosa (muscularis mucosae) (pT1a)
7. Resection margin: free from carcinoma, safety margin: proximal 1.5 cm, distal 10.5 cm
8. Lymph node metastasis: no metastasis in 33 regional lymph nodes (pN0) (0/33: "3", 0/7; "4", 0/7; "1", 0/4; "11p", 0/1; "12a", 0/4; "4sb", 0/0; "5", 0/0; "6", 0/2; "7", 0/2; "8a", 0/3; "9", 0/2; "4d", 0/1)
9. Lymphatic invasion: not identified
10. Venous invasion: not identified
11. Perineural invasion: not identified
12. AJCC stage by 8th edition: pT1a N0
13. c-erbB-2(HER2): negative (1+)
14. MLH1: intact

A



B



C

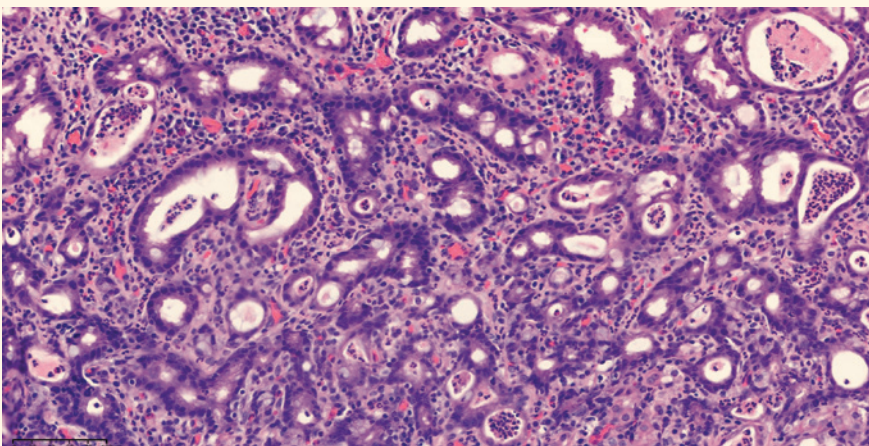


그림 5. 수술 병리

- (A) 좌측 절반은 정상, 우측 절반은 점막에 국한된 위암.
- (B) 정상과 위암의 경계부위.
- (C) Tubular adenocarcinoma, moderately differentiated

고찰

2020년 박찬혁 등이 발표한 '조기위장관암 내시경 치료 임상진료지침'의 권고안 G3는 조기위암 내시경치료의 절대적응증에 해당한다.

권고안 G3: 분화형 선암(well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma)이고 궤양이 없으면서 내시경 소견으로 점막하 침윤이 의심되지 않는 직경 2 cm 이하의 육안적 점막 침범 조기위암은 내시경 절제술을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

동 권고안 G4는 분화 조직형 조기위암의 내시경치료 확대적응증에 해당한다. 미분화 조직형 조기위암의 내시경치료 확대적응증은 권고안 G5에 언급되어 있다.

권고안 G4: 분화형 선암(well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma)이면서 내시경 소견에서 1) 궤양이 없고 크기가 2 cm를 초과하는 점막암이거나, 2) 궤양이 있으면서 크기가 3 cm 이하인 점막암의 경우 내시경 절제술 시행을 권고한다(권고등급: 약함, 근거수준: 중등도).

본 증례는 초기 평가에서 3 cm 크기의 flat depressed lesion이었으므로 절대적응증(권고안 G3)에는 해당하지 않는다. 문제는 확대적응증(권고안 G4)에 해당하는가 여부이다. 핵심 이슈는 flat depressed lesion을 궤양으로 볼 것인가 여부이다. 만약 flat depressed lesion을 궤양으로 본다면 권고한 G4-1에는 해당하지 않고 G4-2에는 해당한다고 볼 수 있다. 3 cm로 평가하였기 때문이다. 그러나 병소의 경계가 불명확하여 최소한 3 cm이지 좀 더 클 수 있겠다고 추정되었고 비교적 뚜렷한 depression이었기 때문에 필자는 내시경절제술 대신 수술적 치료를 권하였다. 각 항목을 하나씩 평가하면 뚜렷하게 확대적응증을 초과하는 것은 아니었으나 여러 기준이 아슬아슬한 상황이고 내시경 치료가 쉽지 않은 위치라는 점을 고려한 판단이었다. 이에 대해서는 ESD 시술자에 따라 의견이 다를 수 있다고 생각된다.

최종 병리 결과는 4 cm 크기의 muscularis mucosa cancer였는데 시술 전 추정하였던 것보다 1 cm 정도 큰 것으로 나왔다. 다행스럽게 림프절 전이가 없었다.

토의

이준행: 위체 하부 후벽에 3 × 3 cm 크기의 pale depressed lesion이 발견되었고 조직검사서 moderate differentiated adenocarcinoma였습니다. 다소 고령인 남성이었는데, 이 정도 병소라면 ESD를 시도해야 할지, 수술을 고려해야 할지 의견을 부탁드립니다.

문희석: 저 같으면 처음부터 바로 수술을 고려할 것 같습니다.

이준행: 일반적으로 3 cm까지는 ESD를 하고 있는데 이 환자는 보시는 바와 같이 명백하게 폴드 커팅이 좀 있고 병소와 병소 경계가 명확하지 않아 resection margin을 정하는 것도 까다로울 것 같아 저도 바로 수술을 선택했습니다. 수술 전 조직검사서 moderate differentiated adenocarcinoma가 나왔고 CT에서 특별한 림프절 전이는 없었습니다. ESD 하기 전에 EUS는 거의 안 하고 있는데, 왜냐하면 EUS로 minute submucosal invasion을 확인하기는 거의 어렵다고 판단하기 때문입니다. 수술 결과가 4 × 3 cm 크기의 T1a muscularis mucosa로 나왔고 림프절 전이가 없었습니다. 크기가 4 cm이고 함몰형이었기 때문에 수술이 적절하였다는 생각이 들었습니다.

수술한 부위에 deep mucosa 층의 확대 소견을 보면 gland를 형성하는 moderate differentiated adenocarcinoma였습니다. 분류를 하자면 궤양이 있다고 봐야 할까요, 없다고 봐야 할까요?

명대성: 저도 실제로 그걸 늘 고민을 하고 있는데, 저는 일단 궤양이 없다고 볼 것 같고, Ilc lesion으로 보고 EGC type III 라고 보지는 않을 것 같습니다.

이준행: EGC type III가 아니고 type IIc인데 개념적으로 궤양이 있다고 봐야 할까요, 없다고 봐야 할까요?

조진웅: Type IIc 병변 중에도 궤양이 있을 수도 있고, 없을 수도 있지 않을까 생각합니다.

이준행: 점점 어려워지고 있습니다. 양민아 선생님은 어떻게 생각하십니까?

양민아: 저는 엄밀한 의미에서 궤양이 없다고 생각하고 궤양이 아니라고 생각하는데, 다른 선생님들 의견이 궁금합니다.

이준행: Slightly depressed 된 lesion은 틀림없고 나중에 수술 봤을 때도 그 부분은 약간 함몰된 erosion에 해당하는 정도의 깊이였습니다. 그래서 궤양이 있다고 얘기하기는 어렵지만, 고토다 선생님의 논문을 보면 'ulcer'라는 표현을 쓰지 않고 'ulcer finding'이라는 표현을 썼는데요, 조기암의 거의 50%에서 'ulcer finding'이 관찰됩니다. 그래서 아마 고토다 선생님이 얘기하신 'ulcer finding'은 'erosion' + 'ulcer'가 아닐까 추측합니다.

명대성: 실제로 조기위암의 생활사에서 보면 워낙 EGC 모양이 천차만별이고 이전에 궤양이 있었다가 회복된 병변이 있기 때문에 'ulcer finding'이라고 설명한 것 같습니다.

이준행: Scar 타입의 depressed lesion이나, EGC type III는 전체 EGC중 mucosa cancer에서 보통 10% 내지는 5% 미만인데 고토다 논문에 보시면 'ulcer finding'이 50% 정도로 추산됩니다. 아마 굉장히 넓은 의미에서 조금이라도 함몰되었으면 모두 'ulcer finding'이라고 한 것이 아닌가 해석하기도 합니다.

조진웅: 궤양이 있는지 여부를 병리적인 기준에 의해서 판단해서 발표한 논문들이 간혹 있지 않습니까?

이준행: 네, 그런 것 같습니다. 관련해서 중요한 질문을 해보겠습니다. 병리 소견을 볼 때 병리학자가 궤양이 있다고 하면 그에 따라서 판단을 달리 하시는 지, 아니면 침윤 깊이와 림프선 침윤만 고려하시는지 궁금합니다.

명대성: 저희 병원에서는 병리적으로 'ulcer finding' 여부를 잘 언급하지는 않으셔서 저는 그것을 판단의 기준으로 삼고 있지는 않습니다.

이준행: 병리학적 궤양에 대해서는 오늘 이 자리에서 모두 논하기는 어렵지만 아직 명확하게 정리가 안 된 부분이 있는 것으로 생각합니다.

코로나19에 따른 어려움 속에서 바쁜 일정에도 불구하고 실용적인 경험과 식견을 나누어 주신 여러 선생님들께 다시 한번 감사드리며 자리를 정리하겠습니다.

IN DEPTH CASE ANALYSIS

헬리코박터 음성 위저선형 선암

Helicobacter negative fundic gland type adenocarcinoma

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

EndoTODAY 요약

- 위암은 대부분 헬리코박터와 관련되어 있으며 헬리코박터 음성 위암은 1 – 5% 미만이다.
- 비분문부성 헬리코박터 음성 위암은 반지세포암(signet ring cell carcinoma), 위저선형 선암(fundic gland-type adenocarcinoma), 초고분화도 선암(extremely well-differentiated adenocarcinoma), 유문선에서 발생하는 고분화도 유문선암(well-differentiated pyloric gland cancer)이 있다.
- 위저선형 선암은 분문부나 위체상부에 점막하종양과 유사한 EGC IIa로 관찰되며 내시경절제술 후 예후는 좋다.

내시경 소견

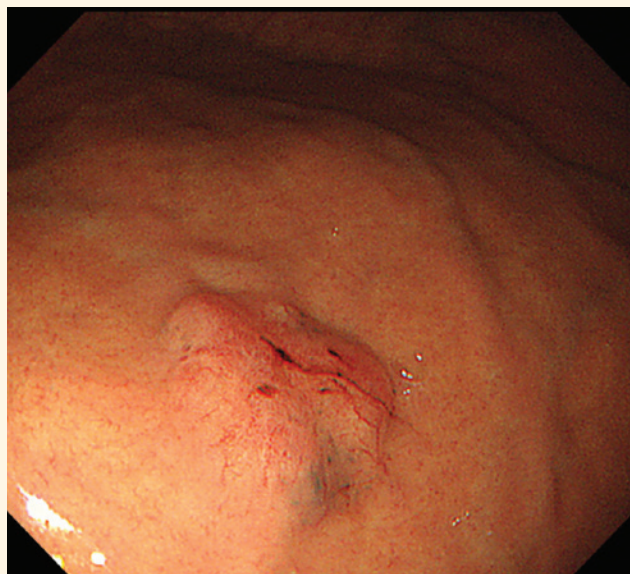
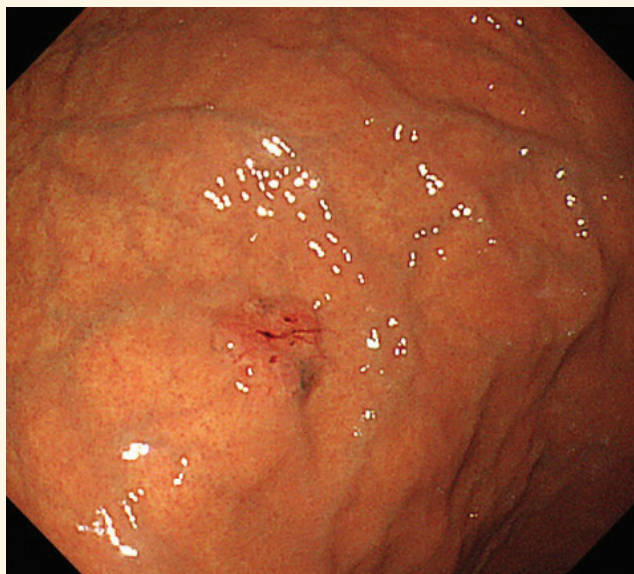


그림 1. 내시경 소견

- 위치: 위체상부 대만 후벽 쪽(saddle area)
- 크기: 1.5 cm
- 주소견: flat elevated lesion
- 부소견: 위체상부 대만 후벽 쪽에 약 1.5 cm 크기의 삼각형의 비교적 flat한 elevated lesion이 있다. 표면은 아주 약간 uneven하고 발적을 보이고 몇 개의 hematin이 부착되어 있다. Background gastric mucosa는 정상이다.

- 내시경 진단: adenoma (r/o EGC)
- 분류: IIa
- English description (김지운 교수): A 1.5 cm, flat elevated, triangular lesion is seen in the high body along the greater curvature on the posterior wall side. Raised surface is slightly uneven and hyperemic with several hematin. Surrounding background gastric mucosa is normal.
- 조직검사 결과: Atypical proliferation of fundic glands, suggestive of tubular adenocarcinoma, well differentiated, fundic gland type
- EndoTODAY 생각: Suggestive of 라는 표현은 보통 70% 이상 암이 의심될 때 사용된다. 내시경 육안 소견에서 선종이나 암과 같은 neoplasia가 의심되는 상황에서 조직검사에서 suggestive of malignancy로 보고되면 시술 혹은 수술 후 최종 병리 결과가 암으로 확인되는 경우가 대부분이다. 조직검사에서 suggestive of malignancy라는 표현이 있다는 것을 근거로 C-code를 부여할 수 있는가에 대해서는 논란의 여지가 있다. 필자는 상황에 따라 다르게 하고 있다. 내시경 육안 소견도 암을 강력히 시사하는 상황에서 suggestive of malignancy가 나오면 시술이나 수술 전이라도 일단 C-code를 부여한다. 그러나 암을 의심하지 못한 상황에서 조직검사 결과가 suggestive of malignancy로 보고되면 일단 C-code를 보류하고 추후 결과에 따라 조치한다.

임상 소견

무증상 40대에서 발견된 flat elevated lesion으로 표면이 아주 약간 uneven하지만 발적은 뚜렷하고 몇 개의 hematin 이 붙어있는 모양으로 염증성보다는 종양성으로 판단되었다. Adenoma의 가능성이 더 높다고 추정하였으나 조직검사에서 atypical glands, suggestive of cancer에 해당하는 소견이었고 따라서 위암의 가능성이 90% 이상인 병소였다. Stomach CT에서 위 주변 림프절 전이 소견은 없었다. 내시경 육안소견에서 헬리코박터 감염의 증거나 위축성 위염의 소견은 없었다. 헬리코박터 혈청검사는 음성, pepsinogen I은 41.4 ng/ml, pepsinogen II는 10.5 n/ml, pepsinogen I/II ratio는 3.9, 헬리코박터 Giemsa staining 병리는 음성이었다.

ESD 및 병리

통상적인 방법으로 ESD가 진행되었다(그림 2). 특별한 투약은 하지 않았으나 진단내시경 당시보다 발적이 줄어든 모습이었고 hematin은 보이지 않았으며 공기를 적게 넣었을 때 용기부 표면의 중앙이 약간 함몰된 모습이었다. NBI 영상에서 표면은 연한 갈색이었고 중앙의 점막 pattern이 다소 coarse한 양상이었다. 광확대를 하지 않았으므로 micro한 혈관이나 표면 변화를 관찰할 수는 없었다. Spray coagulation을 이용한 marking 후 dual knife로 circumferential cutting을 시행한 후 IT-2 knife를 이용하여 submucosal dissection을 시행하였다. 부분적으로 절제된 flap이 병소를 덮는 양상이었기 때문에 submucosal dissection을 80 - 90% 시행한 시점에서 시야가 좋지 않았다. 치실을 이용한 traction method 혹은 snare resection이 필요하다고 판단되었고, snare resection을 시행하였다. Coagrasper를 이용한 지혈술 후 절제 병소를 수거하고 시술을 마쳤다.

현미경 소견에서 주로 점막에 국한되어 있고 일부 300 um까지 점막하층에 침윤된 분화가 좋은 위암이었다(그림 3, 4).

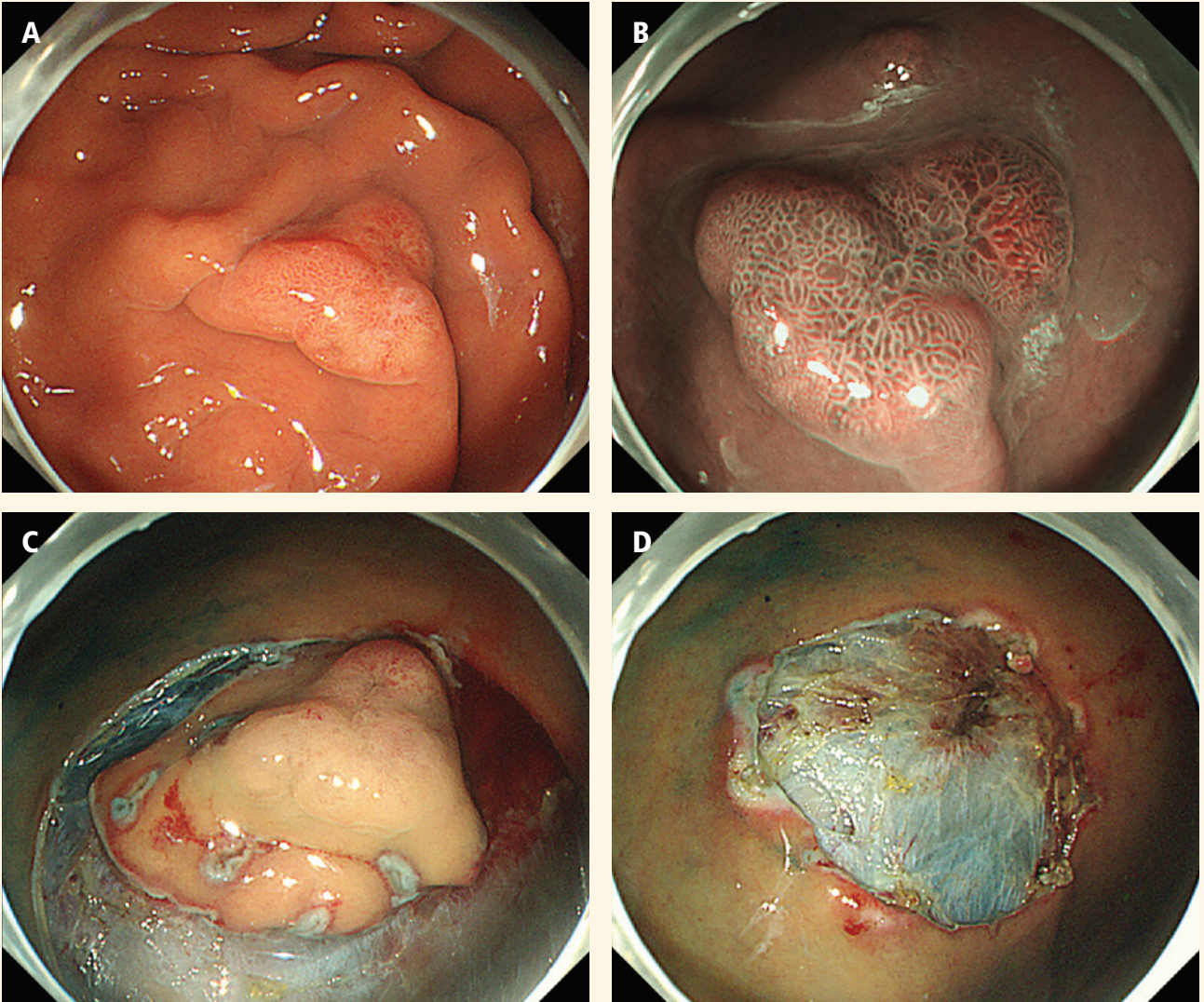


그림 2. A) White light endoscopy. B) NBI, C) Submucosal dissection을 90%가량 시행한 후 snare resection을 하기 직전. D) 절제와 지혈을 모두 마친 모습

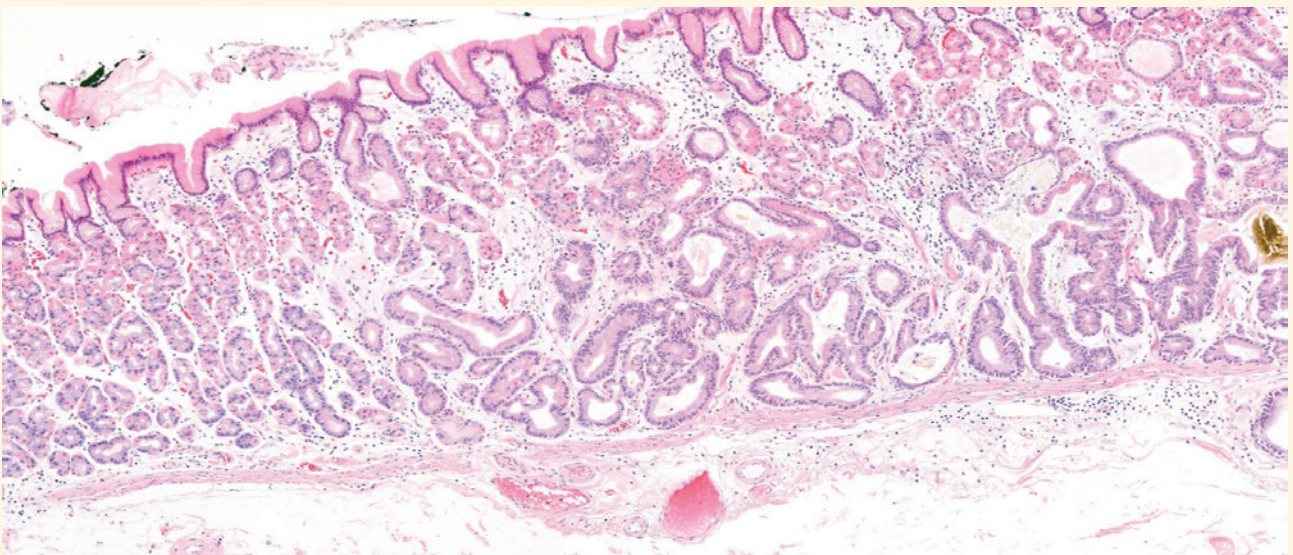


그림 3. 좌측 1/3은 정상 fundic gland이고 우측 2/3는 fundic gland type의 위암이다. 표면은 대부분 정상적인 foveolar epithelium이었고 일부에서 erosion을 보여 fundic gland type 위암이 표면에 노출되어 있었다(이 사진에는 포함되지 않음). 암세포의 cytological atypia는 심하지 않아 정상 fundic gland를 이루는 세포와 유사했다. Gland의 모양은 불규칙한 cystic dilatation, branching, back to back arrangement를 보여 structural atypia는 뚜렷하였다.

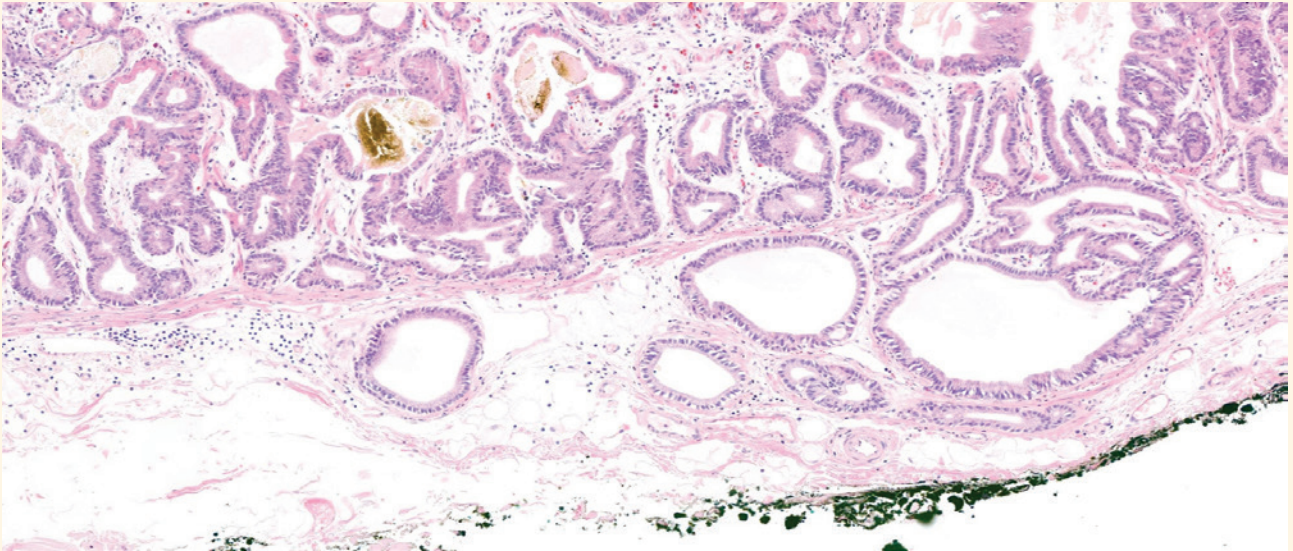


그림 4. 점막하 침윤을 보이는 부분도 cellular atypia가 심하지 않은 dilated gland 양상이었고 deep resection margin은 50 um 정도의 거리로 음성이었다.

최종 병리결과는 아래와 같았다.

ESD: Early gastric carcinoma

1. Location: high body, greater curvature
2. Gross type: EGC type IIa
3. Histologic type: tubular adenocarcinoma, well differentiated (fundic gland type)
4. Histologic type by Lauren: intestinal
5. Size of carcinoma: (1) longest diameter, 18 mm, (2) vertical diameter, 11 mm
6. Depth of invasion: invades submucosa (depth of submucosal invasion: 300 μ m)
7. Resection margin: free from carcinoma
8. Lymphatic invasion: not identified
9. Venous invasion: not identified
10. Perineural invasion: not identified
11. Microscopic ulcer: absent
12. Histologic heterogeneity: absent

분화가 좋은 fundic gland type의 선암이었지만 점막하층으로 300 μ m invasion이 되어 있으므로 추가적인 수술 여부에 대하여 충분한 상의 후 내시경 경과관찰을 결정하였으며, 시술 4년까지 추적관찰을 하고 있는데 재발 소견은 없었다. 시술 후 몇 번의 헬리코박터 조직검사에서 모두 음성이었다.

해설

대부분의 위암은 헬리코박터 감염과 관계되어 있고, 헬리코박터 음성 위암은 드물다. 넓은 의미의 헬리코박터 음성 위암은 (1) 헬리코박터에 노출된 적이 없는 점막에서 발생하는 위암(가족성 위암, EBV 관련 위암, 자가면역성 위암 관련 위암, 기타 원인을 모르는 헬리코박터 음성 위암)과 (2) 과거 헬리코박터 감염이 있었으나 치료 혹은 자연 소실로 현재 헬리코박터 감염이 없는 위암이다. 보통 헬리코박터 음성 위암이라고 부를 때에는 좁은 의미의 헬리코박터 음성 위암을 말하는 것으로 위의 (1)에 해당하는 종류이다.

좁은 의미의 헬리코박터 음성 위암의 빈도는 0.42–5.4%로 추정된다. (1) 헬리코박터 음성을 어떻게 정의하는가에 따라 여러 연구에서 그 빈도는 상당히 다르게 보고되었다. 분당서울대병원 김나영 교수님 팀의 분석에 의하면 5개의 기준 – 1) 제균 치료의 과거력이 없고, 2) 혈청 항헬리코박터 IgG 음성, 3) 조직 검사 음성, 4) CLOtest 음성, 5) 위점막조직 배양 검사 음성 –을 만족하는 헬리코박터 현재 감염이 없는 환자는 30.0% (188/627)이었고 2개의 기준 – 1) 혈청 pepsinogen 검사에서 혈청학적

위축 없음, 2) 조직 검사에서 장상피화생이나 위축 없음 -을 추가한 헬리코박터에 노출된 적이 없는 환자는 5.4% (34/627)였다. (2) 일본에서 진행된 연구에서는 배경 위점막의 내시경 소견으로 감염 상태를 판단하는 과정과 요소호기검사를 추가하였을 때 헬리코박터 음성 위암의 유병률이 0.67%로 우리나라보다 낮았다. (3) 여러 상황을 고려할 때 현재 우리나라에서도 1% 미만으로 보면 크게 틀리지 않을 것으로 생각된다.

(4) 비분문부성 헬리코박터 음성 위암은 아래와 같은 4 종류로 분류된다.

- 반지세포암(signet ring cell carcinoma)
- 위저전형 선암(fundic gland-type adenocarcinoma)
- 초고분화도 선암(extremely well-differentiated adenocarcinoma)
- 유문선에서 발생하는 고분화도 유문선암(well-differentiated pyloric gland cancer)

이 중 증례는 위저전형 선암에 해당한다. 주세포 우세형의 위저선의 선암(chief cell-predominant type, gastric adenocarcinoma of the fundic gland)으로도 불리는 종류이다. 장기간의 양성자펌프억제제 복용과 관련이 있을 수 있으나 약제 복용력이 없는 환자에서도 발생할 수 있다. 증례에서는 약제 복용력이 없었다. 위저전형 선암은 헬리코박터 과거 감염자, 자가면역성 위염 환자, 가족성선종성 용종증(familial adenomatous polyposis, FAP) 환자에서도 진단될 수 있다. 내시경에서 백색의 투명한 상피하종양으로 관찰되며 EGC IIa나 EGC IIa+처럼 보이고 표면이 정상 상피로 덮여 있어 암의 경계가 불명확한 경우가 많다고 기술되어 있으나 증례에서는 표면의 발적이 있었다. 내시경 절제술로 치료할 수 있고 예후는 좋다.

다양한 증례

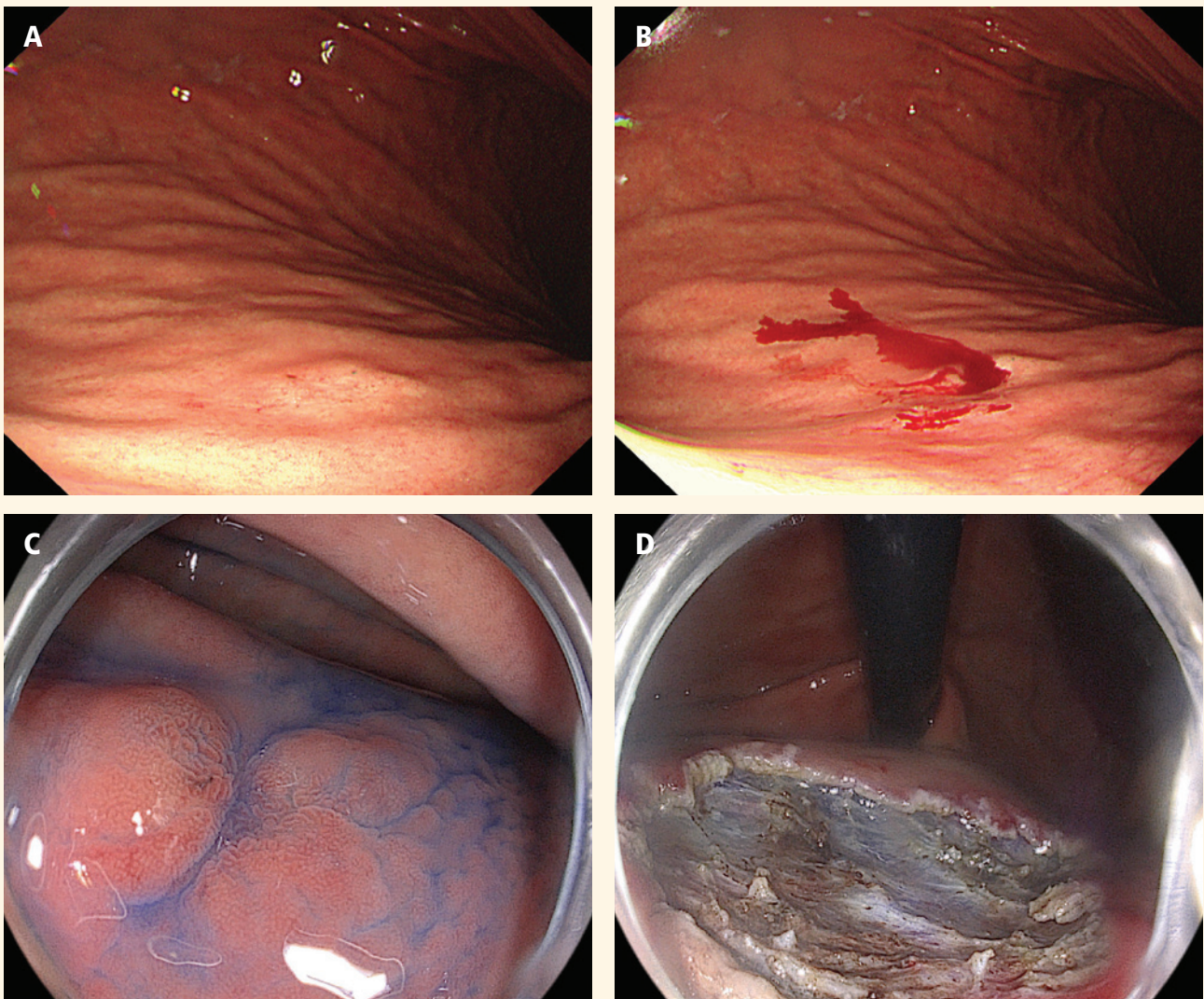


그림 5. 검진 내시경에서 발견되어 ESD로 치료한 헬리코박터 음성 위저전형 선암

(A,B) Olympus GIF-H290 내시경. 위체상부 후벽에 0.6 cm 크기의 경계가 불분명한 융기형 병소가 발견되었다. 종양은 약간 함몰되어 보이고 작은 hematin이 부착되어 있다. 조직검사를 2점 시행하였고 atypical glands with high grade dysplasia, highly suggestive of tubular adenocarcinoma of fundic gland type, well differentiated로 나왔다. (C,D) Pentax EG29-i10c 내시경. Indigocarmine을 분무 후 사진에서 조직검사로 인한 함몰부가 관찰된다. ESD를 시행하였고 최종 병리 결과는 tubular adenocarcinoma, well differentiated of fundic gland type, Lauren: intestinal, 5×4 mm, invades muscularis mucosa, negative resection margins, L/V/N (-/-/-)였다.

토의

김수진: 대개 위저전형 선암은 일본에서 정의하는 내용입니다. WHO 기준에서는 well differentiated adenocarcinoma로 분류되는지 궁금합니다.

이준행: WHO에서는 따로 분류된 정의가 없기 때문에 ‘well-differentiated’를 붙여서 명명하고 있습니다. 일본에서는 WHO 분류 기준과 무관하게 세부적으로 자체 진단명을 분류, 정의해 놓아서 WHO와 1:1로 매칭하기 어려운 측면이 있습니다.

이상길: 똑같은 위치에 위저전형 선암이 생긴 유사 병변 환자들이 있었는데 병변 크기가 작았는데도 점막하 침범(SM invasion)이 있었습니다.
헬리코박터 음성 위저전형 위암 치료에 대한 자세하고 깊은 분석 내용으로 향후 많은 도움이 될 것 같습니다.

이준행: 위 사례와 같은 경우는 점막하 침범이 있더라도 예후가 좋다고 보고되고 있어서 조금 편안한 마음으로 환자의 경과를 관찰하고 있습니다.

References

1. Yamamoto Y, Fujisaki J, Omae M, Hirasawa T, Igarashi M. Helicobacter pylori-negative gastric cancer: characteristics and endoscopic findings. Dig Endosc. 2015;27(5):551-61.
2. Yoon H, Kim N, Lee HS, Shin CM, Park YS, Lee DH, et al. Helicobacter pylori-negative gastric cancer in South Korea: incidence and clinicopathologic characteristics. Helicobacter. 2011;16(5):382-8.
3. Matsuo T, Ito M, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Low prevalence of Helicobacter pylori-negative gastric cancer among Japanese. Helicobacter. 2011;16(6):415-9.
4. Lee SY. Helicobacter pylori-negative gastric cancer. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2021;21:10-21.

IN DEPTH CASE ANALYSIS

림프양상피종양 암종

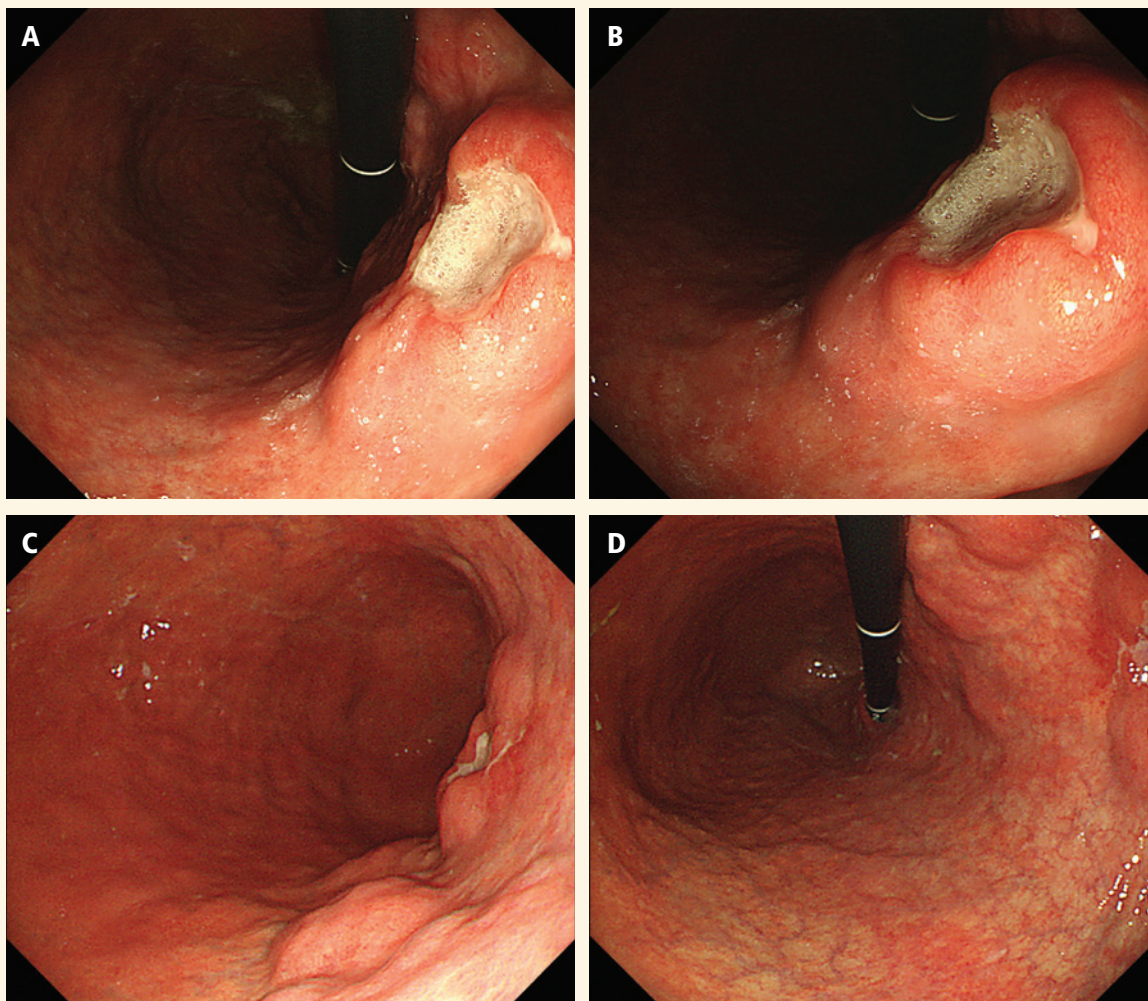
Lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

EndoTODAY 요약

- Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC)는 접시 모양의 다소 납작한 보만 2형 진행성 위암처럼 보이는 경우가 많다. SMT-like cancer의 한 종류이다.
- Lymphoid infiltration으로 인하여 조직검사 위음성이 가능하다.
- 85%에서 EBV 양성이고 예후는 좋은 편이다. EBV 음성에는 예후가 나쁠 수 있다.

내시경 소견



〈그림 1〉

- **위치:** 위체하부 소만
- **크기:** 4 cm
- **주소견:** Mass with central ulceration
- **부소견:** 4 cm의 SMT와 비슷한 느낌으로 융기된 둥근 mass가 있고 그 중앙에 지름 2 cm의 궤양이 있다. 궤양의 edge는 비교적 sharp하지만 첫 사진 3시 방향에 overriding 소견이 있으며 5시부터 7시 방향과 11시부터 12시 20분 방향은 blurred되어 있다. 위체하부 소만에 4 cm 크기의 융기 병소가 있었고 중심이 함몰되어 있었다. 이 병소의 근위부인 위체중부에 마치 무덤과 비슷한 1–3 cm 크기의 몇 개의 융기부가 있었다. 궤양의 바깥 margin에 해당하는 융기부는 비교적 주변 정상 점막으로부터 부드럽게 올라온 모양이고 표면은 대부분 평탄하지만 일부 uneven하며 색조는 대부분 정상이지만 첫 사진 5시부터 7시 방향은 약간 발적되어 보인다. 이 ulcerative mass와 1 cm 정도 떨어진 위체중부 소만에 1 cm 가량의 얇은 dome과 비슷한 SMT 유사 병소들이 몇 개 보인다.
- **내시경 진단:** (1) AGC (2) SMT-like lesions around the AGC
- **분류:** Borrmann type 2
- **English description (김지운 교수):** A 4 cm, round, elevated mass with 2 cm central ulcer is observed in the lower body along the lesser curvature. The mass has a similar appearance to a submucosal tumor with central ulceration. Ulcer base is mostly smooth with partial erythema and uneven surface. Ulcer edge is relatively sharp, but overriding at 3 o'clock position and blurring from 5 o'clock to 7 o'clock and 11 o'clock to 12 o'clock positions are observed on the first picture. Ulcer margin is edematous, softly elevated from the surrounding normal mucosa. Several other mound-like masses, measuring 1–3 cm, are noted proximal to the mass in the mid body. There are other smaller dome-like (SMT like) lesions in the mid body along the lesser curvature.
- **조직검사 결과:** atypical cells, suspicious for poorly differentiated adenocarcinoma

임상 소견

65세 남성이 건진내시경에서 발견된 위암 의심 소견으로 의뢰되었다. 조직검사 결과는 atypical cells, suspicious for poorly differentiated adenocarcinoma였다. 내시경 재검(그림 1C, 1D)에서 위체하부 함몰을 동반한 융기부 조직검사는 tubular adenocarcinoma, moderately differentiated (cytokeratin AE1/AE3 positive) 였으며 이보다 근위부 점막하종양 유사한 융기부들의 조직검사는 gastritis 뿐이었다. CT에서 림프절 전이는 없었다.

수술 및 병리 소견

수술장에서 subtotal gastrectomy 계획으로 위를 절제하였으나 검체 확인 시 proximal margin이 1 cm 정도였으며 식도위접합부와 가까워 total gastrectomy로 전환하였다.

병리 결과(그림 2-4)는 advanced gastric cancer, lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC, 림프양상피종양 암종), Lauren: indeterminate, 5x8x4.8 cm, penetrated subserosal connective tissue, resection margin negative, no lymph node metastasis (0/40)이었다(AJCC 8th pT3N0). 궤양부 이외는 정상점막 아래로 넓게 침윤을 보였다. Epstein-Barr virus: 음성, c-erbB-2: 음성, intact MLH1이었다.

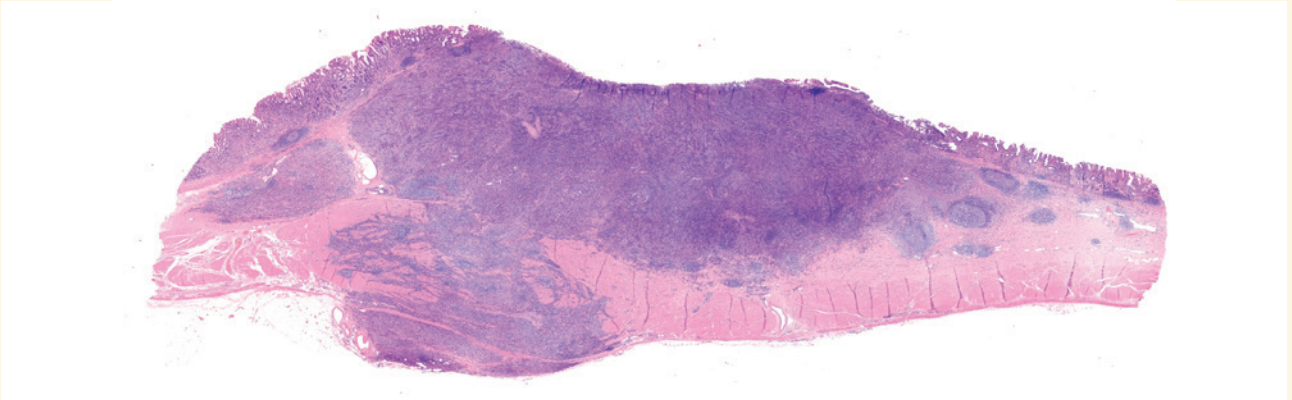


그림 2. 주로 점막하층에 분포하는 큰 종괴가 있다. 종양은 점막층이 없어지고 종양이 노출되어 있지만 바깥은 점막은 정상이고 종양은 정상 점막 아래에서 폭넓게 관찰된다. Main mass와 조금 떨어진 여러 개의 암 덩어리들이 보인다. 종양의 종양은 proper muscle과 subserosal area에 침윤되어 있다.

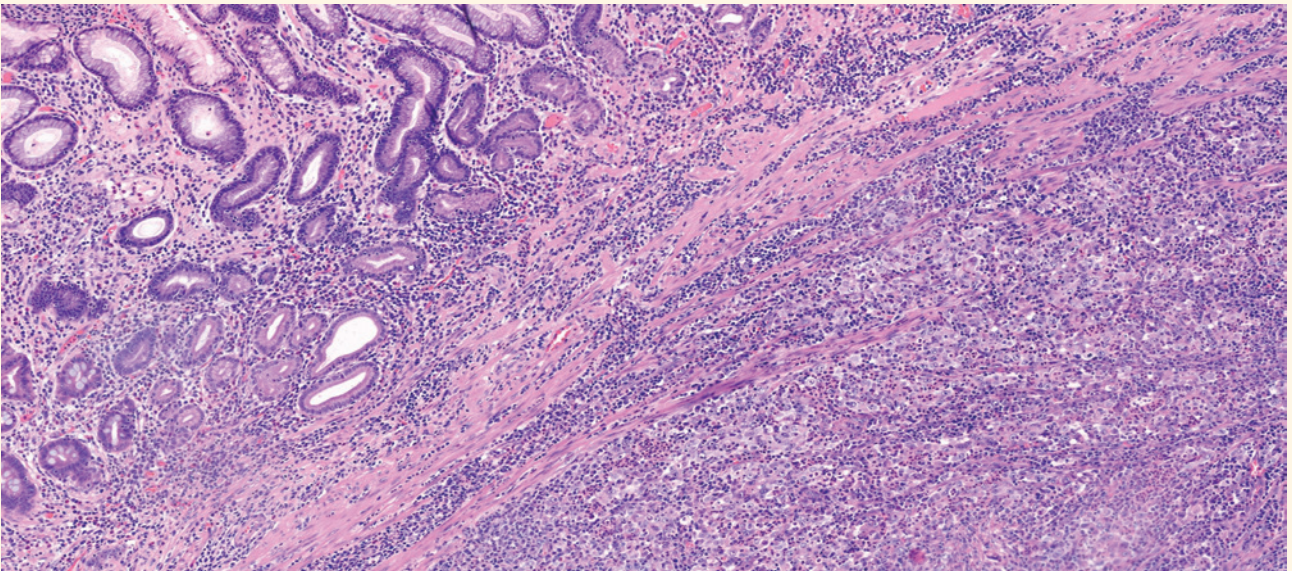


그림 3. 정상 점막과 종양이 한 화면에서 보이는 부분이다. 깊은 점막층에는 림프구와 종양 세포가 일부 침윤되어 있고 muscularis mucosa도 림프구와 종양 세포에 의하여 expansion되어 있으며 주된 종양 부위는 점막하층에 넓게 분포되어 있다.

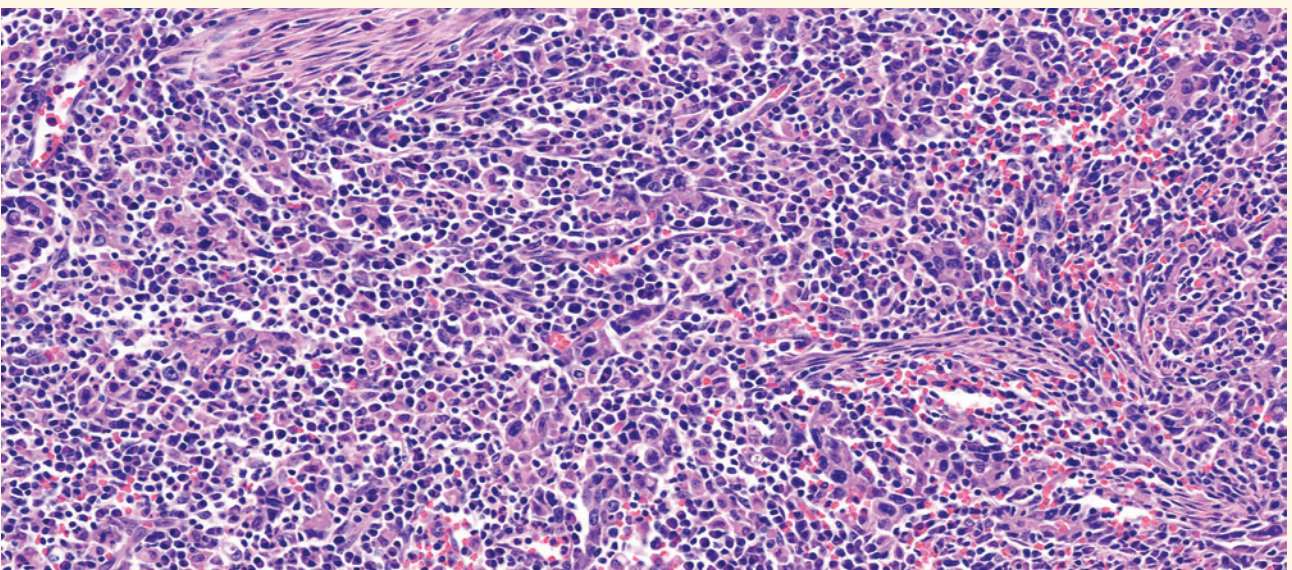


그림 4. Irregular sheets of polygonal tumor cells infiltrated by numerous lymphocytes

해설

Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC)는 조직학적으로 비인두암과 유사하고 림프구성 간질을 가진 미분화된 위종양이다. Medullary carcinoma 혹은 gastric carcinoma with lymphoid stroma로도 불리는 이 질환은 (1) EBV 감염이나 (2) microsatellite instability (MSI)와 관련되어 있다. EBV 양성 증례는 남성, 근위부 위(proximal stomach)에 흔한데, 재활성화 된 EBV를 가진 림프구에 의하여 위세포가 감염되어 발생하는 것으로 생각된다. MSI 관련 증례는 여성, 고령, 전정부에 흔하다. 위암 중 5-15%에서 EBV 감염이 있고 LELC의 85%에서 EBV 양성이지만, 이 증례는 LELC임에도 불구하고 EBV 음성이라는 점이 특징이다.

LELC는 함몰을 동반한 완만한 융기 병소(ulcerated plaque-like lesion 혹은 saucer-like tumor)로 관찰되는 경우가 많고 간혹 papillary growth를 보인다. 점막하종양 유사 위암(SMT-like gastric cancer)으로 나타나기도 한다. 내시경 검자 생검에서는 림프구 침윤이 많기 때문에 진단이 어려울 수 있다. 수술 병리 소견에서 림프구 침윤이 현저하고 종양 세포는 cords를 형성하며 분포된다(irregular sheets of medium-to-large sized polygonal cells associated with a prominent lymphocytic infiltrate).

EBV 양성 LELC의 예후는 림프절 전이가 적은 편이므로 병기가 낮은 상태에서 발견되어 전체적인 예후는 좋다. 그러나 본 증례처럼 EBV 음성인 예는 상대적으로 예후가 나쁠 수 있다.¹

다양한 증례

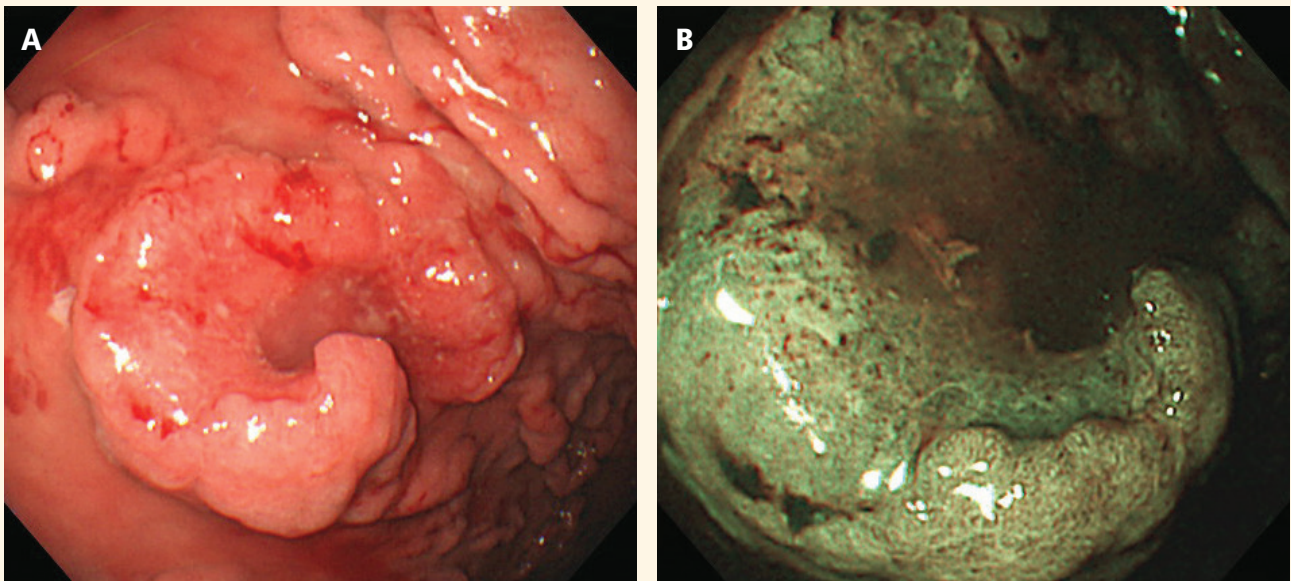


그림 5. 위체상부 대만 약 4 cm 크기의 다소 얇은 보만 2형 진행성 위암으로 판단되었고, 조직검사는 tubular adenocarcinoma, poorly differentiated 였다. Total gastrectomy가 시행되었고 수술 후 병리는 다음과 같았다. AGC, lymphoepithelioma-like carcinoma, Lauren: diffuse, 4.4×3.2 cm, extension to proper muscle, negative resection margin, no lymph node metastasis (0/67), EBV in-situ hybridization: positive

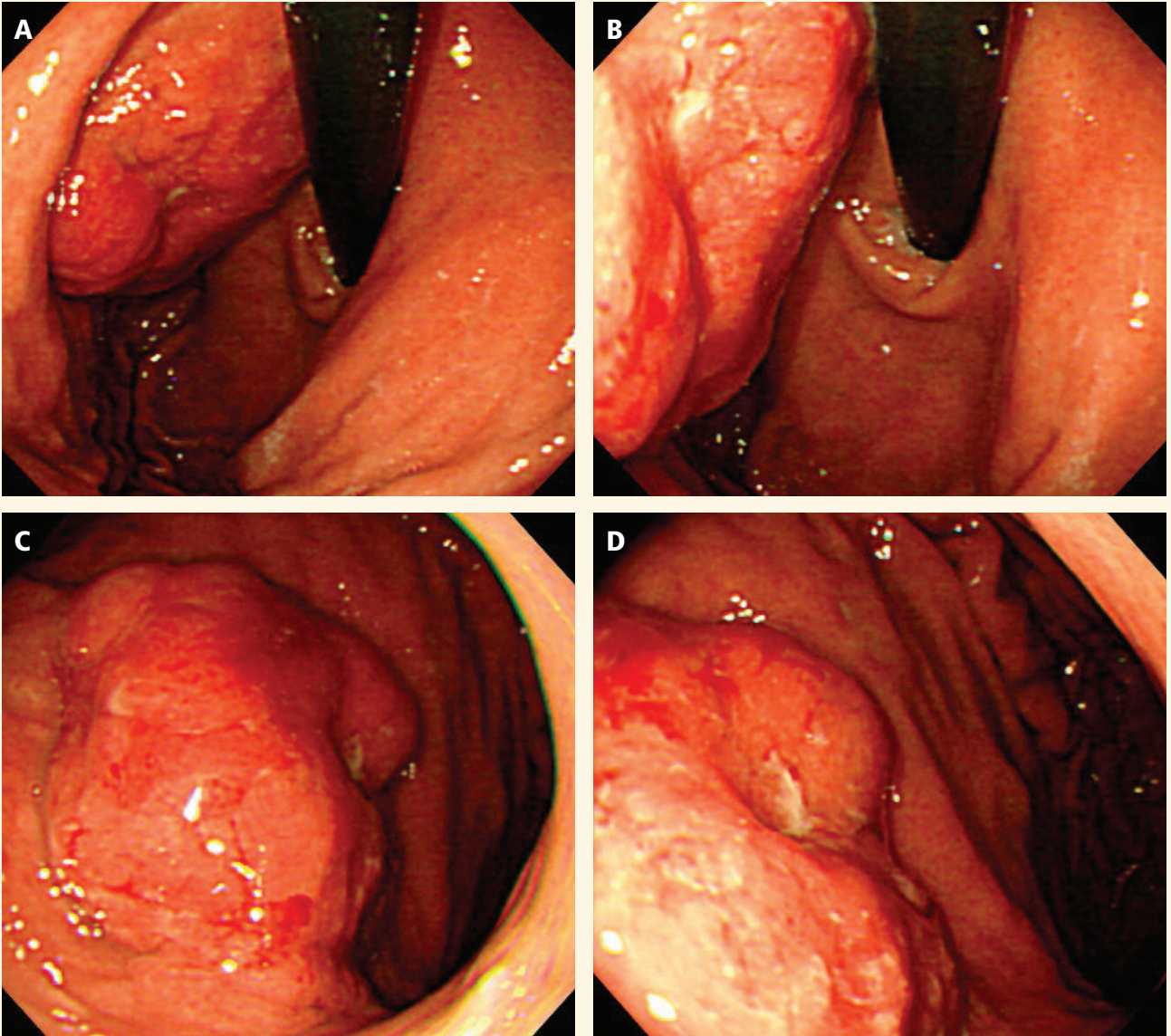


그림 6. 위체상부 대만/후벽에 5 cm 크기의 protruded mass lesion이 있고 그 중앙은 약간 함몰되어 있다. EGC type 1 혹은 AGC Borrmann type 1의 가능성이 있다고 판단하였고 조직검사는 tubular adenocarcinoma, well differentiated였다. Total gastrectomy가 시행되었고 수술 후 병리는 다음과 같았다. EGC, lymphoepithelioma-like carcinoma, Lauren: intestinal, 7.7×3.7 cm, extension to subserosa (SM3), negative resection margin, no lymph node metastasis (0/37), EBV in-situ hybridization: positive

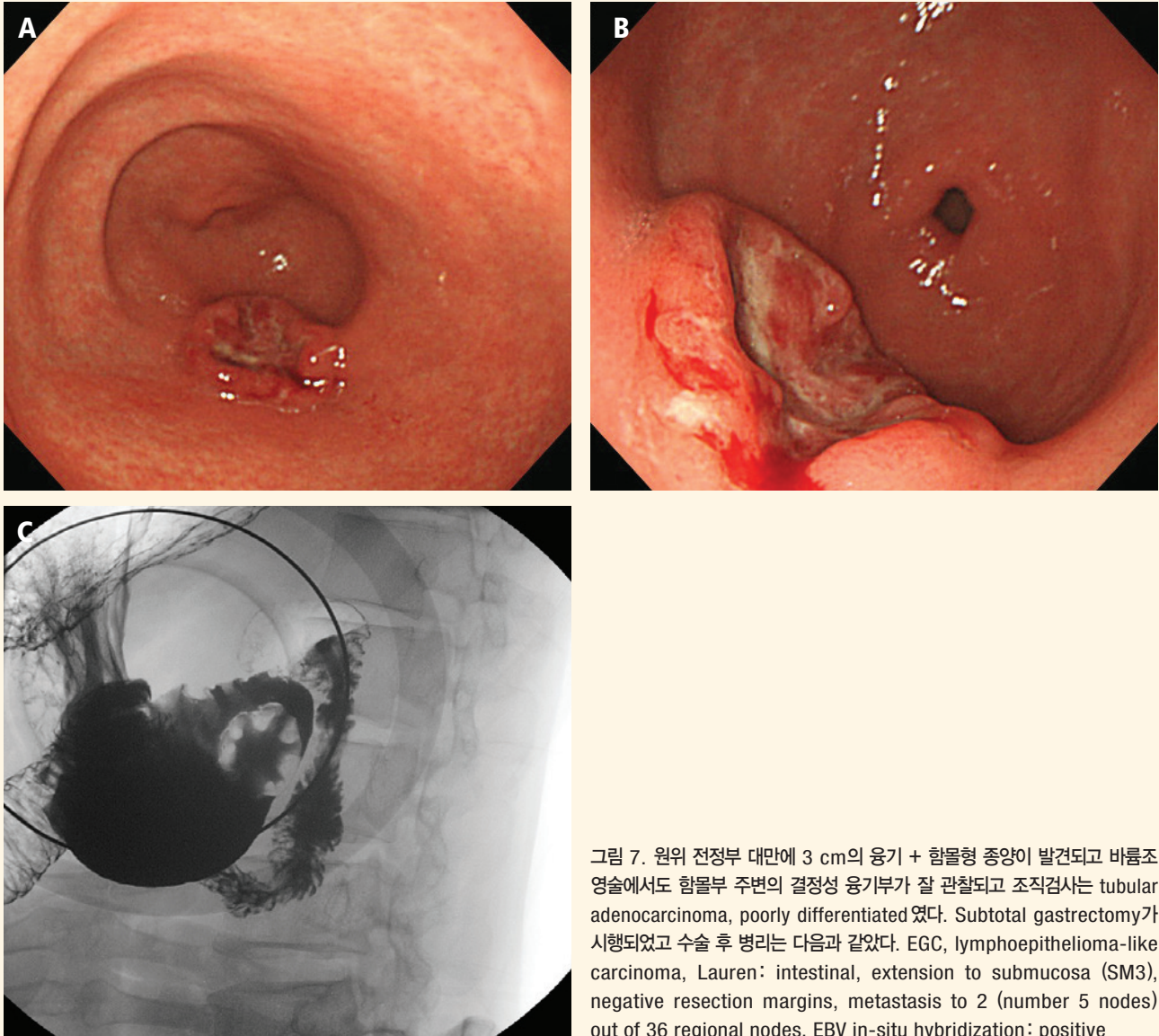


그림 7. 원위 전정부 대만에 3 cm의 용기 + 함몰형 종양이 발견되고 바륨조영술에서도 함몰부 주변의 결정성 용기부가 잘 관찰되고 조직검사는 tubular adenocarcinoma, poorly differentiated였다. Subtotal gastrectomy가 시행되었고 수술 후 병리는 다음과 같았다. EGC, lymphoepithelioma-like carcinoma, Lauren: intestinal, extension to submucosa (SM3), negative resection margins, metastasis to 2 (number 5 nodes) out of 36 regional nodes, EBV in-situ hybridization: positive

토의

이준행: 내시경 소견을 보면 elevated lesion central ulceration인 것 같으나, <그림 1C>에 작은 언덕처럼 울퉁불퉁 튀어나온 데까지 전부 종양이었던 경우입니다. Pathology를 보시면 <그림 2>에서 보듯이 일부분은 necrosis가 있어서 ulceration이 되어 있는 부분이 있으나, tumor 위쪽을 상당 부분 정상 조직이 덮고 있습니다. 그래서 half ulcerative, half SMT-like 병소입니다. 조직 소견은 <그림 4>에 잘 나오는데, 핵이 좀 크고 cytoplasm이 있는 세포들은 adenocarcinoma이고, 핵이 작고 진하고 cytoplasm이 거의 없는 것은 lymphocyte입니다. 조직에 lymphocyte 침윤이 매우 많은 lymphoid carcinoma에 해당하는 부분이라 lymphoepithelioma-like carcinoma라고 명명합니다. 해설에서 다양한 증례를 볼 수 있는데, A, B에서는 elevated lesion central depression이 보이고, <그림 6>에서 보듯이 elevated lesion central이 약간 depression된 경우가 제일 많고, <그림 7>처럼 일반적인 Borrmann type 2와 약간 다르지만 비슷하게 보이는 그런 경우도 있었습니다. 그래서 lymphoepithelioma-like carcinoma는 병리 의사가 이 질환의 entity를 잘 떠올리지 못하거나 조직검사가 정확하게 되지 않으면 lymphoid inflammation, chronic inflammation으로 보고될 가능성이 높습니다. 그래서 재차 조직검사를 해서 진단할 수 있는 질환입니다.

Reference

1. Min BH, Tae CH, Ahn SM, Kang SY, Woo SY, Kim S, *et al.* Epstein-Barr virus infection serves as an independent predictor of survival in patients with lymphoepithelioma-like gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2016;19(3):852-9.

IN DEPTH CASE ANALYSIS

정상 가스트린 신경내분비종양

Normal gastrin neuroendocrine tumor

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

EndoTODAY 요약

- 위 신경내분비종양의 치료 방침 결정에는 병소의 크기와 모양, 혈청 gastrin, 위축성 위염, 병리학적 등급 등을 고려한다.
- 혈청 gastrin이 정상인 제3형 위 신경내분비종양에서 병소의 크기가 작으면(1.5 cm 이하) 내시경절제술을 시도할 수 있다. 시술 후 병리학적 절제변연 침범 여부, 림프혈관 침범 여부 및 병리학적 grade 등을 고려하여 추가 수술 여부를 결정한다. 수술을 하지 않은 예에서도 정기적인 추적검사가 필요하다.

내시경 소견

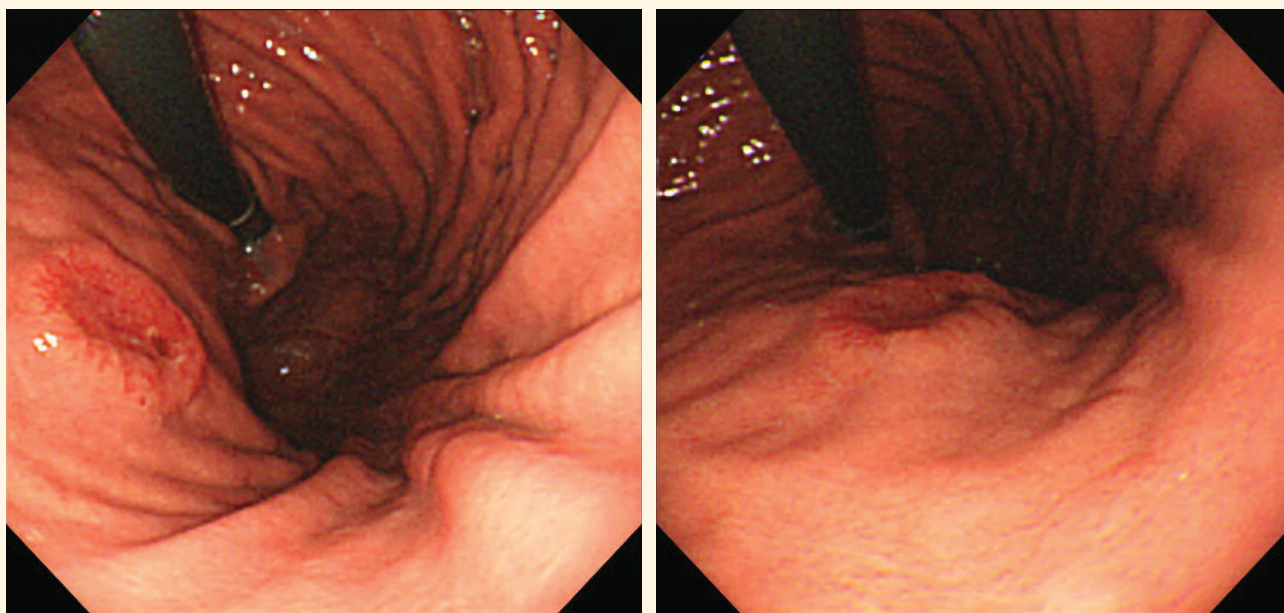


그림 1

- 위치: 위체상부 후벽
- 크기: 1.5 cm
- 주소견: flat elevated lesion with central depression
- 부소견: 1.5 cm의 round flat hyperemic elevated lesion으로 그 중앙은 경계가 불분명하게 함몰되어 있다. 함몰부를 둘러싼 융기부(제방, bank)는 약간 nodular하며 내측은 hyperemic하지만 외측은 정상 점막처럼 보인다. Converging fold는 없다.

- **내시경 진단:** EGC
- **분류:** IIa+ IIc
- **English description (김지운 교수):** A 1.5 cm, round, flat elevated lesion with central depression is observed in the high body on the posterior wall. Central depression is irregular with indistinguishable edge and the ridge surrounding the depression is nodular and hyperemic. The lesion is relatively well-demarcated from the normal mucosa. Converging folds are not observed.
- **조직검사 결과:** carcinoid tumor
- **EndoTODAY 생각:** 내시경 육안소견만으로 adenocarcinoma와 neuroendocrine tumor를 구분하기 어려운 증례이다. 대부분의 neuroendocrine tumor는 점막층에서 기원하므로 내시경 검자 조직검사의 민감도가 높다. 다만 neuroendocrine carcinoma는 내시경 검자 조직검사서 poorly differentiated carcinoma (혹은 adenocarcinoma)로 보고되는 예가 있다.

임상 소견

46세 남성이 외부 병원 검진 내시경에서 발견된 위 신경내분비종양의 치료를 위하여 의뢰되었다. 내시경 재검의 소견은 위와 같았고 조직검사 결과는 carcinoid tumor였다. 혈청 gastrin은 23.5 pg/mL였다. 정상 가스트린 위 신경내분비종양으로 크기가 1.5 cm 정도이며 중앙은 함몰된 모양이므로(그림 2-A) 우선적으로 수술적 치료를 권하였으나 환자는 내시경 절제술을 원하였다. ESD를 시행하였다(그림 2-B). ESD 후 최종 병리 결과는 다음과 같았다(그림 3).

Well differentiated neuroendocrine tumor (carcinoid tumor), 1.6×1.5 cm, confined to mucosal and submucosa, mitosis: 0/10 HPFs, chromogranin: strong positive, synaptophysin: positive, Ki-67: positive in less than 1% of tumor cells.

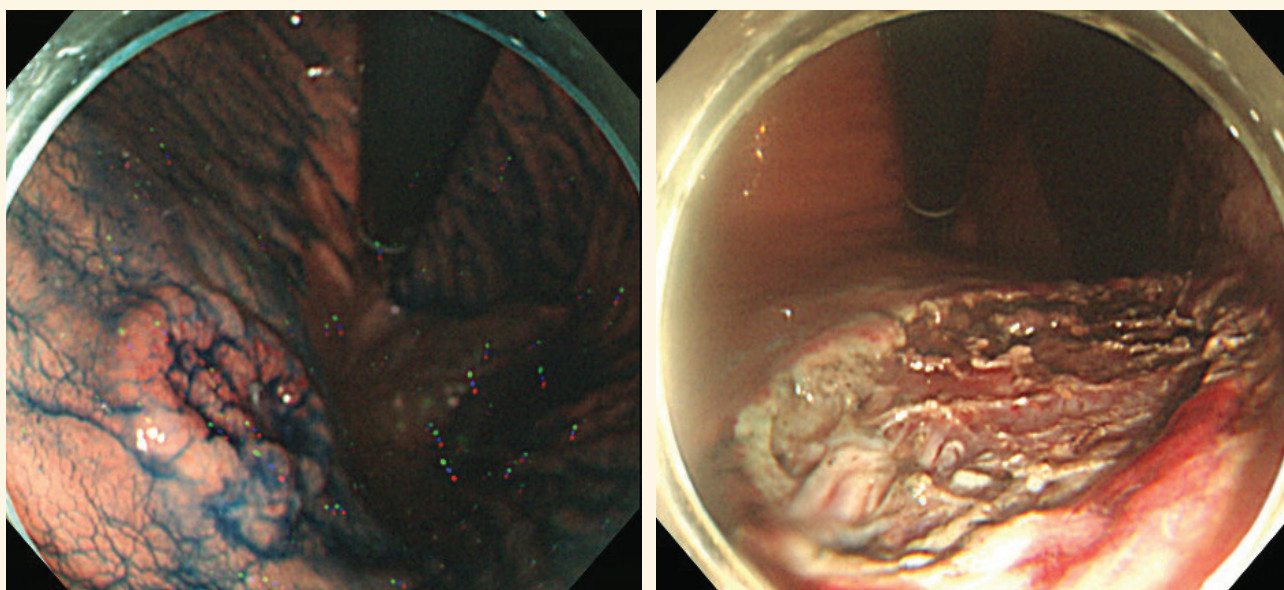


그림 2. ESD for a neuroendocrine tumor in a patient without hypergastrinemia

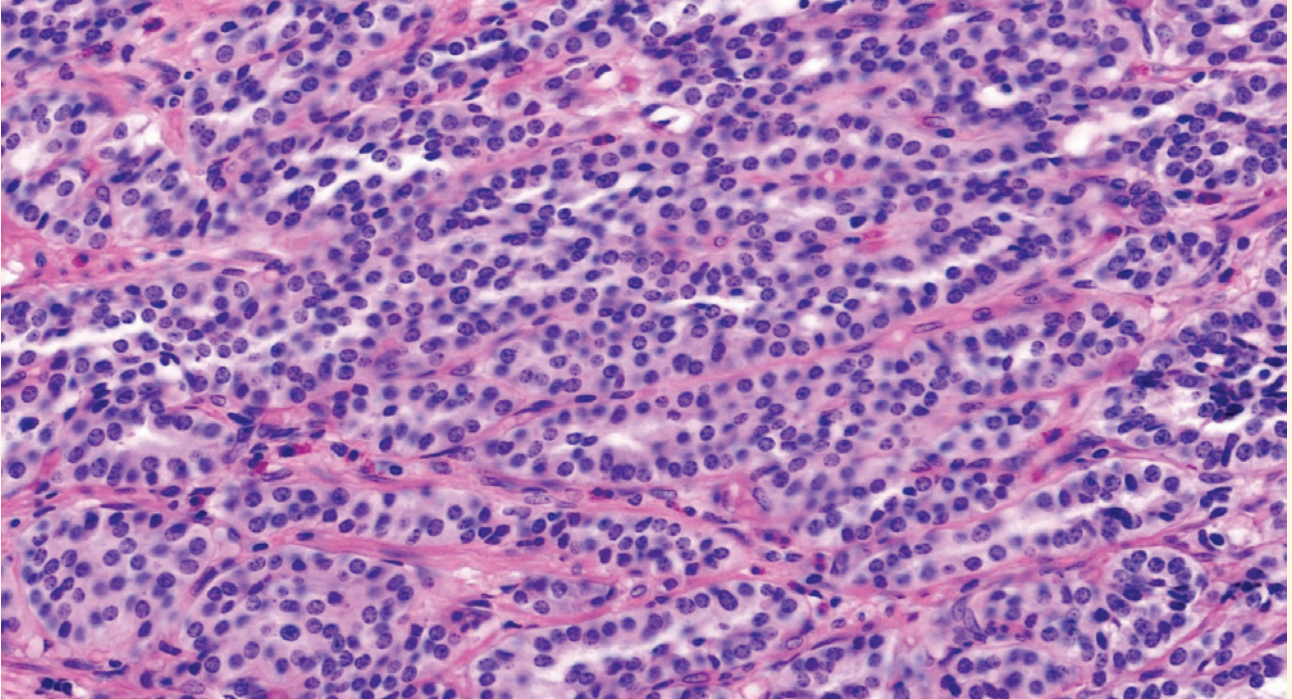


그림 3. ESD 검체 고배율 소견

이후 추적 관찰되지 않다가 11년 후 연고지에서 시행한 내시경 검사에서 ESD 반흔 주위로 발적과 융기부가 발견되었고 조직검사에서 well-differentiated neuroendocrine tumor가 확인되어 다시 의뢰되었다(그림 4-A). CT에서 위체상부 소만과 맞닿은 3×2.5 cm 림프절이 관찰되었고(그림 4-B), ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET에서 강하게 uptake가 되었다(그림 4-C).

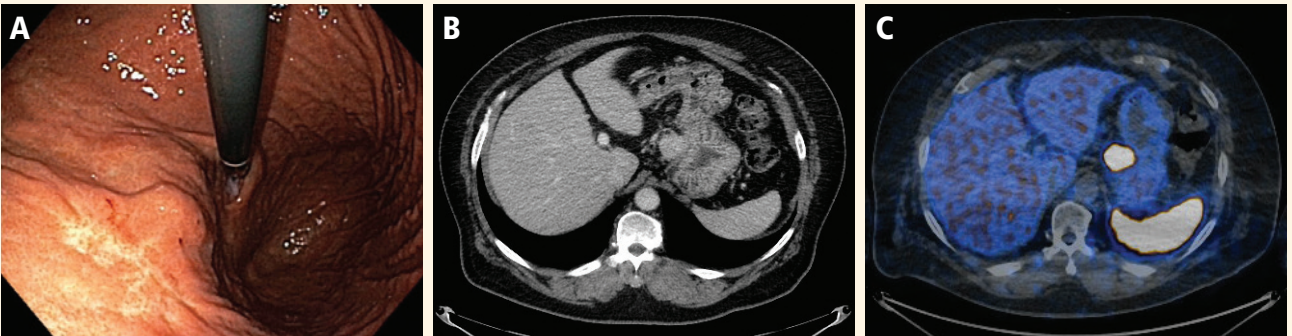


그림 4. A. 내시경, B. CT, C. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET

수술 및 병리

Total gastrectomy가 시행되었다. 최종 병리 결과는 다음과 같았다(그림 5, 6).

Stomach, radical total gastrectomy: Status post endoscopic submucosal dissection (Well differentiated neuroendocrine tumor). Metastatic well differentiated neuroendocrine tumor (G2), LN "3.5" (1/45: "1", 0/2; "2", 0/8; "5", 0/3; "6", 0/4; "7", 0/1; "9", 0/5; "8a", 0/1; "11p", 0/0; "12a", 0/0; "4sb", 0/0; "3.5", 1/15; "4.6", 0/6)

1. Site: LN "3.5" (perinodal extension: present), extension into gastric serosa to mucosa
2. Size: 2.9×1.9 cm
3. Grading: Mitotic count 3/10 HPFs
4. Lymphatic invasion: present

5. Venous invasion: present (extramural)
6. Perineural invasion: present
7. Resection margin: negative (safety margin: proximal, 3 cm; distal, 18 cm).
Tumor deposit (size: 0.5×0.3 cm), LN "3.5"

수술 후 lanreotide를 투약하며 경과 관찰을 하고 있다.

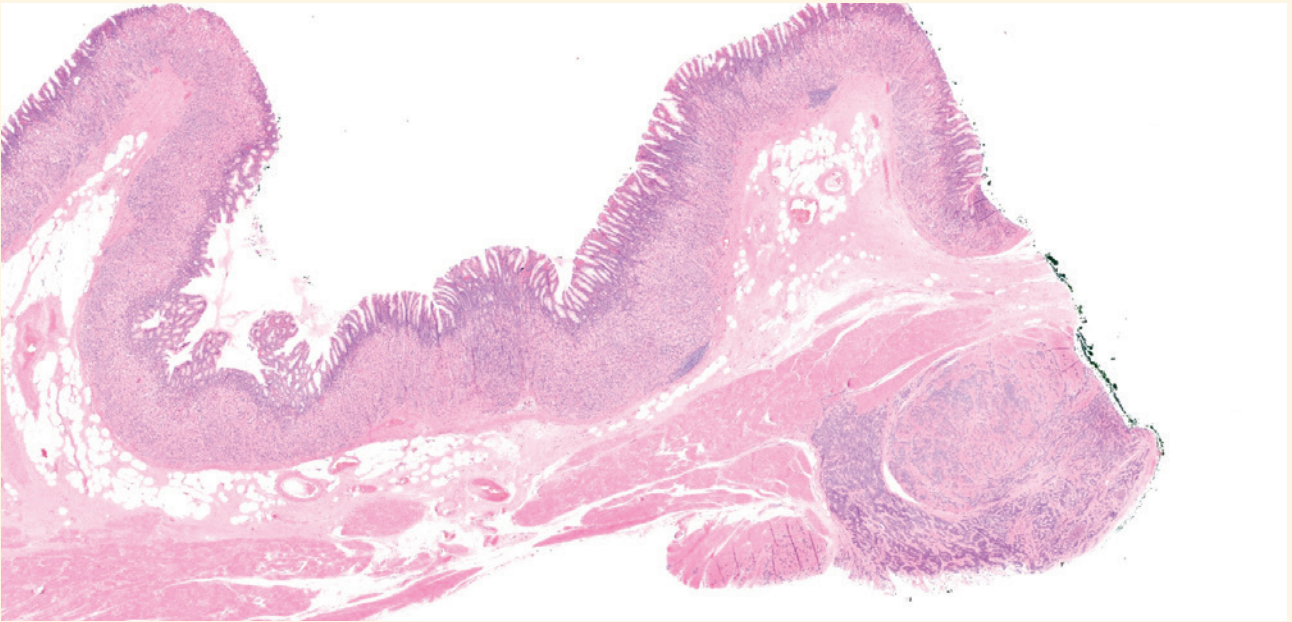


그림 5. 저배율 소견

신경내분비종양의 림프절 전이 소견으로 림프절로부터 위벽으로 perinodal extension이 관찰된다.

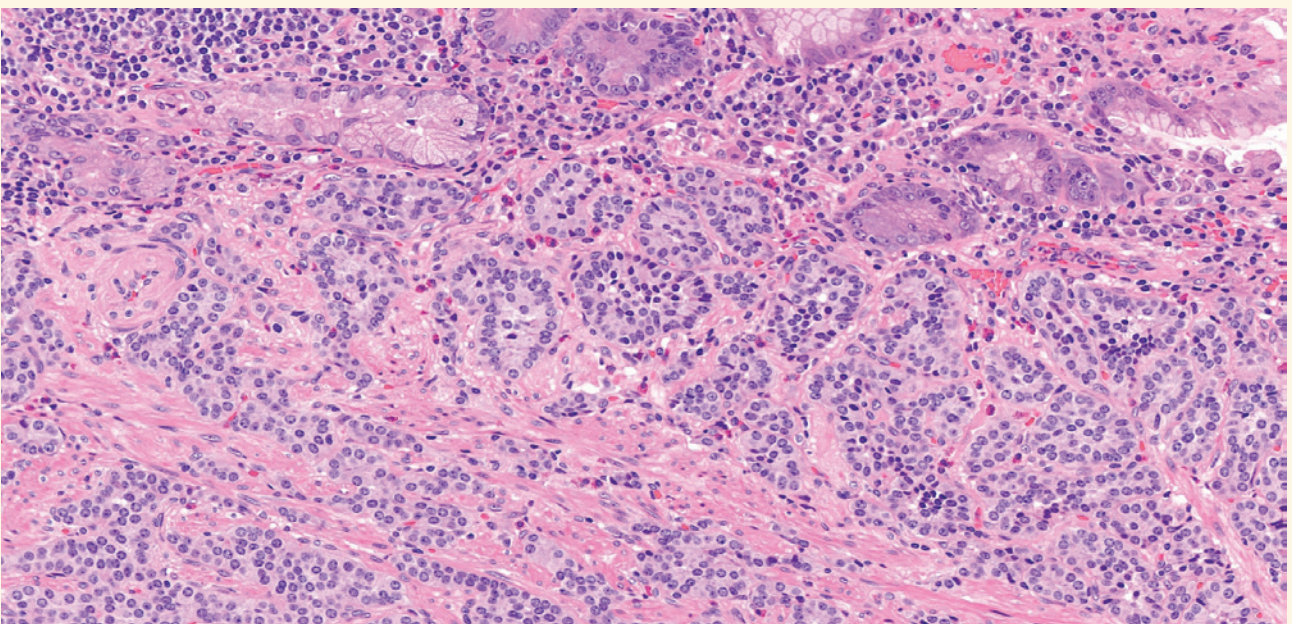


그림 6. 고배율 소견, Typical solid nest and tubule structure

해설

위 신경내분비종양은 점차 증가하고 있다. 위에 존재하는 내분비 세포 중 대부분의 위 신경내분비종양의 기원이 되는 세포는 histamine을 분비하는 enterochromaffin-like (ECL) 세포이다.

위 신경내분비종양은 전통적으로 Rindi 등(1)이 제안한 방법에 따라 1형, 2형, 3형으로 나눈다. Rindi 등은 "twenty-eight cases, none metastatic, arose in a background of body-fundus atrophic gastritis and hypergastrinemia"와 같이 표현함으로써 분류에 있어 위축성 위염이 더 중요한지, 혈청 gastrin이 더 중요한지 밝히지 않고 있다. 위축성 위염도 현저하고 hypergastrinemia도 있으면 제1형으로 분류하는 것은 문제가 없다. 위축성 위염 소견도 없고 혈청 gastrin도 정상이면 3형으로 분류하는 것이 타당하다. 그런데 위축성 위염 소견은 있으나 혈청 gastrin은 정상이거나, 위축성 위염 소견이 없고 gastrin이 높은 경우는 혼선이 발생한다.

연구 논문에서는 혈청 gastrin을 보다 중요한 기준으로 삼는다. 혈청 gastrin이 높으면 1형, 정상이면 3형으로 분류한다. 쉽고 명료하고 객관적이기 때문이다. 2018년 삼성서울병원 민병훈 교수가 발표한 제3형 위 신경내분비종양에 대한 논문(2)에서 3형의 정의는 "biopsy-proven gastric NET and a normal fasting serum gastrin level"이었다. 임상에서는 위축성 위염과 혈청 gastrin을 모두 고려하여 상황에 따라 적절하게 적용할 수 있지만, 연구 논문에서는 하나의 객관적인 기준이 필요하므로 혈청 gastrin을 단독 기준으로 채택하는 것이다.

일반적으로 위 신경내분비종양의 치료 원칙은 혈청 gastrin에 의한 Rindi 분류에 따라 달라진다. 전통적으로 고가스트린형(1형)은 경과 관찰 혹은 내시경 절제술을 적용하는 예가 많은 반면, 정상 가스트린형(3형)은 질병이 크고 예후가 나쁘기 때문에 위절제술을 시행하였다. 2형은 multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1과 관련된 증례들이다. 최근에는 증상이 없는 성인의 건강검진을 통하여 작은 신경내분비종양이 발견되는 예가 많다. 이 경우 혈청 gastrin이 높으면 내시경 절제술을 적용하면 되지만, 혈청 gastrin이 정상이라고 모두 수술을 시행하는 것은 과잉 치료로 연결될 위험이 있다.

작은 위 신경내분비종양에서 혈청 gastrin이 정상이면 위축성 위염 유무에 따라 두 가지 상황을 고려할 수 있다(1). 내시경적 위축성 위염이 현저하고 pepsinogen 수치도 위축성 위염에 합당하면 1형에 준하여 내시경적 치료를 고려할 수 있다. 내시경적 혹은 pepsinogen 수치에 의한 위축성 위염이 뚜렷하지 않으면 치료방침에 대하여 고민하지 않을 수 없다. 최근에는 혈청 gastrin이 정상인 작은 위 신경내분비종양에 대하여 내시경 치료를 시도하는 경향이기 때문이다. 삼성서울병원에서 32명의 정상 가스트린 위 신경내분비종양 중 22명에 대하여 내시경 치료를 시행한 결과를 참고하기 바란다(2).

시술 후 고려할 점은 병리학적 절제변연 침범 여부, 림프혈관 침범 여부 및 병리학적 grade이다. 신경내분비종양의 병리학적 grade는 mitotic count와 Ki-67 index로 결정한다(표 1)(3). 시술 후 병소의 크기가 1.5 cm 이하이고, 병리학적으로 절제변연이 음성이고, 림프혈관 침범이 없고 G1이면 조심스럽게 경과 관찰을 할 수 있다. G2에 대해서는 논란의 여지가 있는데 수술을 권하는 경우가 많다. G3에 대해서는 예외 없이 수술을 권한다. 증례는 1.6 cm라는 크기와 함몰형인 점을 고려하여 시술 후 수술을 권했지만 환자께서 수술을 원치 않았고 병리학적으로도 다른 위험인자가 없어서 경과 관찰을 하였다. 아쉽게도 수 년 후 림프절 전이가 발생하였고 위벽 침윤이 있어서 total gastrectomy 후 palliative 항암치료를 추가하였다.

표 1. Grading of neuroendocrine neoplasms (NENs) ⁽³⁾

Grade	Mitotic count (10 HPF)	Ki-67 index (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

신경내분비종양은 세포 분화도가 좋은 neuroendocrine tumor (NET, grade에 따라 NET-G1가 NET-G2로 나누어짐)와 세포 분화가 나쁜 neuroendocrine carcinoma (NEC)로 구분되어 왔다. 최근 세포 분화도가 좋은 NET 중 G3를 보이는 종양(NET-G3)이 알려졌고 NEC와 비슷한 나쁜 예후를 보인다고 한다.(4) 이로 인하여 임상가의 입장에서 위 신경내분비종양의 치료법 선택은 날로 복잡해지고 있다. 필자는 세포형과 grade에 따라 NET-G1, NET-G2, NET-G3와 NEC로 나누고 혈청 가스트린에 따라 고가스트린형과 정상 가스트린형으로 나눈 후 병소의 크기, 모양, 개수 등을 고려한 개인적인 algorithm을 적용하고 있다(표 2).

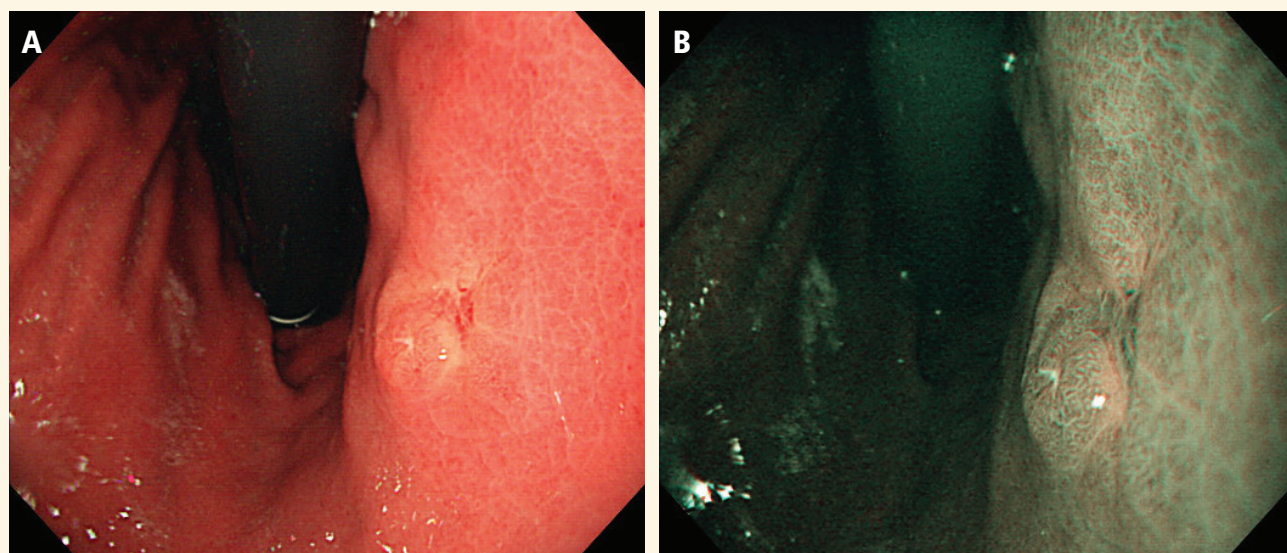
표 2. Personal approach to gastric neuroendocrine neoplasms

Classification	High gastrin	Normal gastrin
WO-NET G1	Observation (small, single or multiple) EMR/ESO (small, 1-3) Wedge resection (large)	EMR/ESO (small) Wedge resection (small) Gastrectomy + D2 (large)
WO-NET G2	EMR/ESO +/- additional surgery (?) Wedge resection + additional lymph node dissection (?)	Gastrectomy + D2
WO-NET G3	Gastrectomy + D2	Gastrectomy + D2
P-0 NEC	Gastrectomy + D2	Gastrectomy + D2

Lanreotide (Somatulin Depot, Ipsen, France)는 somatostatin 유도체로 '1. 카르시노이드 종양과 관련하여 일어나는 임상증상의 치료, 2. 절제불가능하고 고도로 분화된 혹은 중등도 분화된 국소 진행성 또는 전이성 위·장·췌장계 신경내분비종양의 치료'라는 국내 적응증을 가지고 있다.

증례의 수술 전 평가에는 기존의 ^{111}In -옥트레오타이드보다 소마토스타틴 수용체에 대한 친화도를 높인 ^{68}Ga -DOTA-TOC (^{68}Ga -DOTA⁰-Phe¹-Tyr³-octreotide)를 이용한 PET 검사를 시행하였다(5). ^{68}Ga 는 ^{11}C 나 ^{18}F 와 달리 사이클로트론이 없어도 얻을 수 있다는 장점이 있다. ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTATATE (^{68}Ga -DOTA⁰-Tyr³-octreotide), ^{68}Ga -DOTA-NOC (^{68}Ga -DOTA⁰-NaI³-octreotide)와 같은 ^{68}Ga -소마토스타틴 유사물은 쉽게 만들 수 있고, 신경내분비종양에 특이적이며, 치료 반응을 평가하고 추적 관찰하는데 보다 유용하다.

다양한 증례



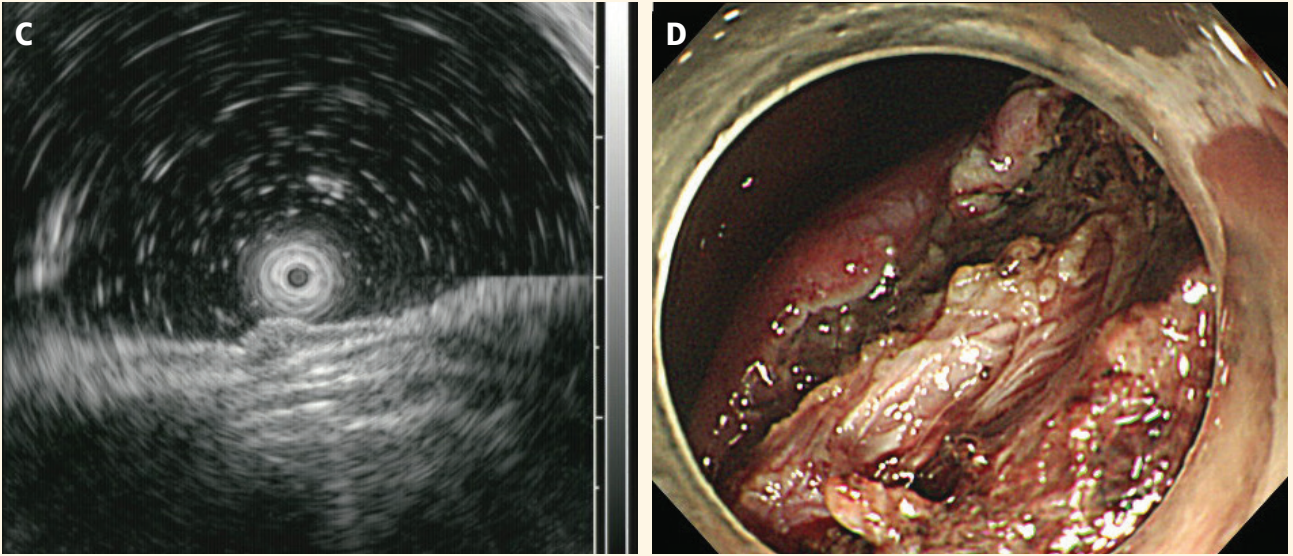


그림 7. ESD 후 수술하였던 정상 gastrin 위 신경내분비종양

- A. 위체하부 후벽에 1 cm의 round pale flat elevated lesion with central depression이 있다. 조직검사는 well differentiated neuroendocrine tumor였다. 혈청 gastrin은 34.7 pg/mL로 정상이었다.
- B. NBI 영상
- C. Miniature probe EUS에서 주로 점막에 국한된 hypoechoic lesion이었고 subtle한 submucosal invasion이 의심되었다.
- D. ESD를 시행하였고 점막층과 점막하층의 1.0×0.8 cm의 neuroendocrine tumor였고 절제변연은 음성이었다. Mitotic count가 2-20, Ki-labeling index 가 3%-20%로 G2에 해당하였으며 lymphovascular invasion이 있었다. Subtotal gastrectomy가 시행되었고 위벽과 37개 림프절에 잔류 병소는 없었다. 5년 추적 관찰 동안 재발 소견은 없었다.

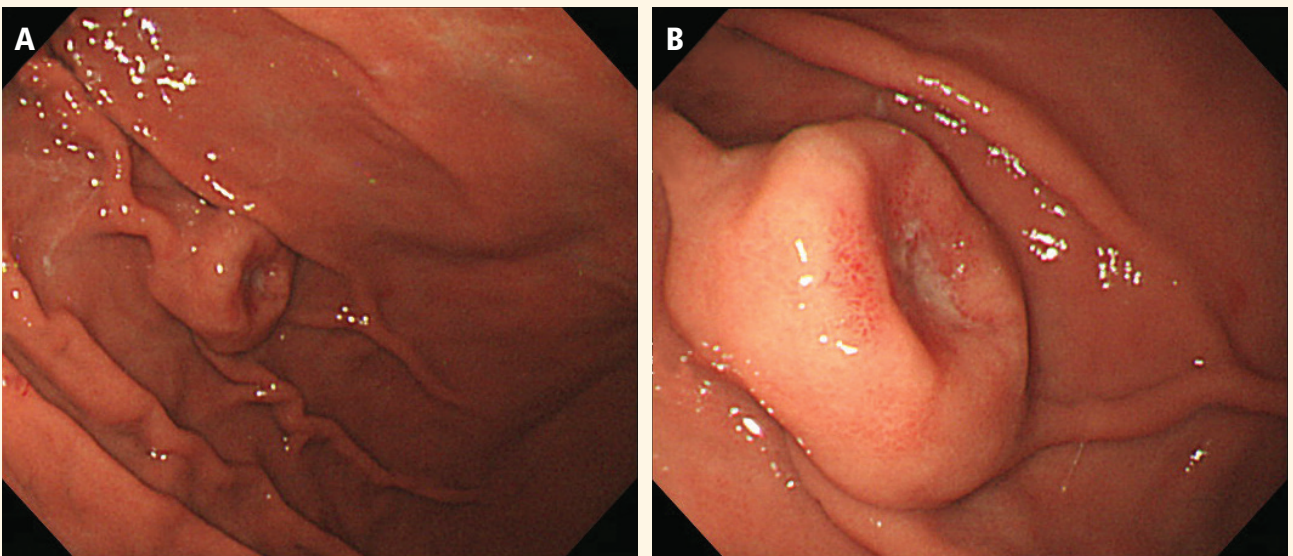


그림 8. 수술로 치료한 정상 gastrin 위 신경내분비종양

- A. 위체중부 대만에 1.5 cm의 round elevated lesion with central depression이 있다. 함몰부와 융기부의 경계는 blurred되어 있고 발적을 보이지만, 그 주변과 융기부 측면은 정상점막처럼 보여 궤양을 동반한 SMT 양상이다. 조직검사는 carcinoid tumor였다. 혈청 gastrin은 58.0 pg/mL로 정상이었다.
- B. 근접 영상. Subtotal gastrectomy를 시행하였으며 2.0×1.8 cm의 well differentiated neuroendocrine tumor (G1)였다. 점막층과 점막하층에 침윤되어 있었고 mitotic count: 0-1/HPF, Ki-67 labeling index < 2%였고 림프절 전이는 없었다. 8년 추적 관찰 동안 재발 소견은 없었다.

References

1. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104(4):994-1006.
2. Min BH, Hong M, Lee JH, Rhee PL, Sohn TS, Kim S, *et al*. Clinicopathological features and outcome of type 3 gastric neuroendocrine tumours. *Br J Surg*. 2018;105(11):1480-6.
3. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, *et al*. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449(4):395-401.
4. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2017;29:11-6.
5. Gaertner FC, Plum T, Kreppel B, Eppard E, Meisenheimer M, Strunk H, *et al*. Clinical evaluation of [(68)Ga]Ga-DOTA-TOC in comparison to [(68)Ga]Ga-DOTA-TOC in patients with neuroendocrine tumours. *Nucl Med Biol*. 2019;76-77:1-9.

IN DEPTH CASE ANALYSIS

점막층에 국한된 표재성 분포형 조기위암

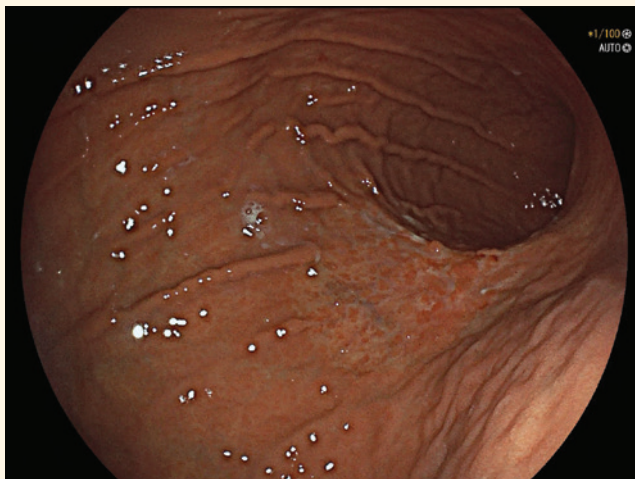
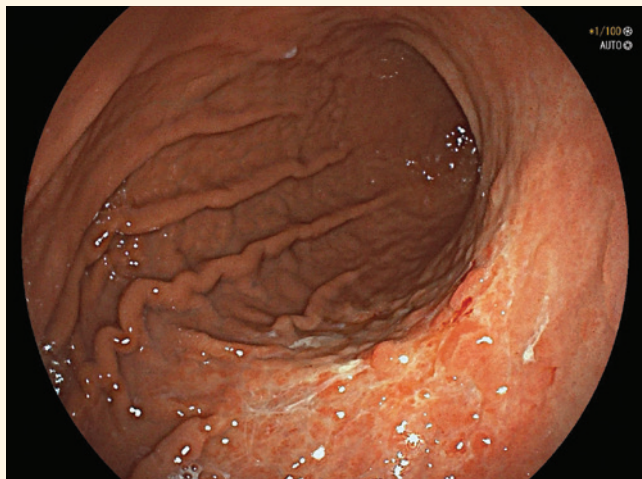
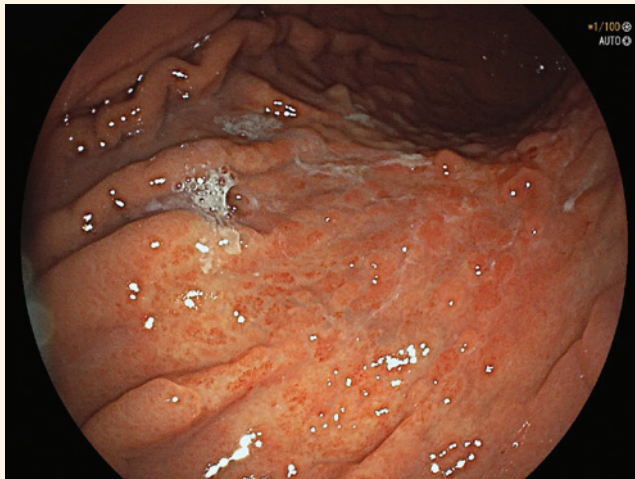
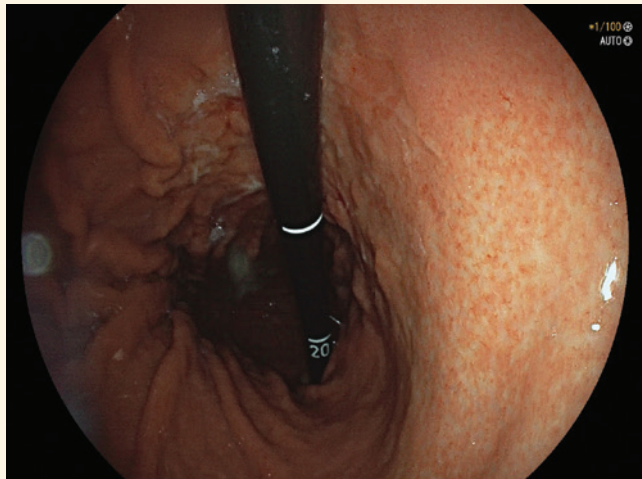
Superficial spreading type of early gastric cancer limited in the mucosal layer

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

EndoTODAY 요약

- 표재성 분포형 조기위암은 장경 5 cm 이상 혹은 장경과 단경의 곱이 25 cm² 이상인 조기위암을 지칭한다. 미분화 조직형, 점막하 침윤, 림프절 전이가 통상의 조기위암보다 많다.
- 표재성 분포형 조기위암은 국소 병소보다는 미만형 점막변화로 관찰되므로 점막 색조의 변화, 표면의 거친 형태, 미세한 함몰, 주름의 변화 등을 섬세히 관찰해야 발견할 수 있다.

내시경 소견



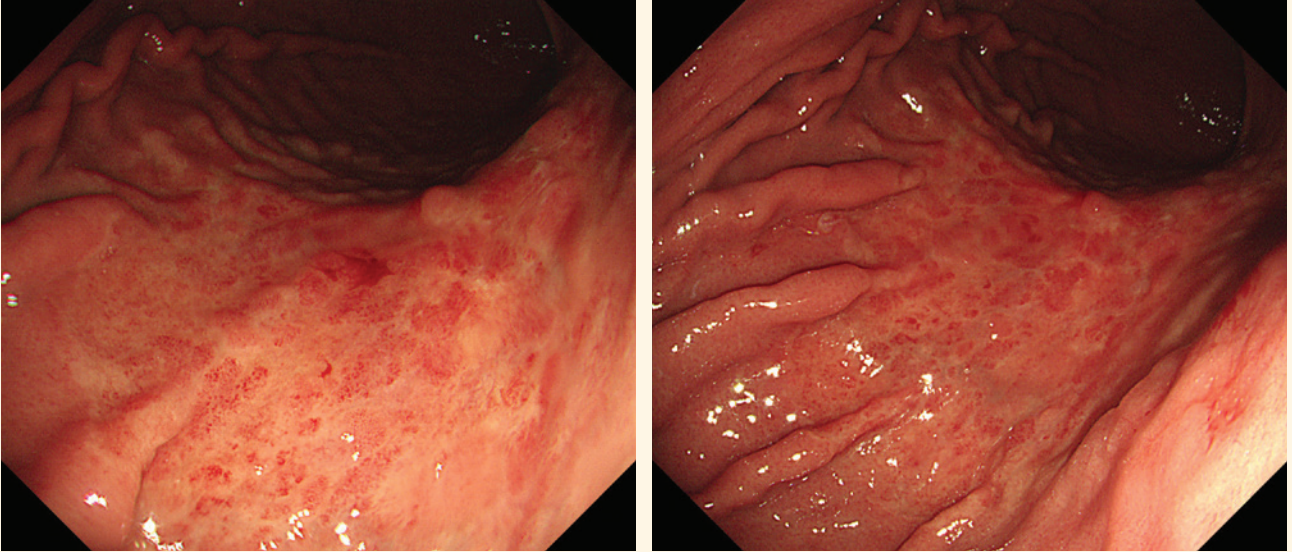


그림 1

- 위치: 위체중부 후벽
- 크기: 6 cm
- 주소견: flat depressed lesion
- 부소견: 함몰부 바닥은 퇴색 부위와 발적 부위가 비교적 균일하게 섞여 있다.
- 내시경 진단: 조기위암
- 분류: IIc
- English description (김지운 교수): About 6 cm, flat depressed lesion with spotty hyperemia on the background of pale mucosa is observed in the mid-body on the posterior wall. A few, small, nodular lesions can be seen within the depression. The border between the lesion and normal mucosa is blurred.
- 조직검사 결과: Poorly cohesive carcinoma, signet ring cell type. H. pylori (+)

임상 소견

51세 여성이 건강검진에서 발견된 위암으로 의뢰되었다. 전정부와 위체중부에서 시행한 조직검사에서 헬리코박터 양성이었고, 헬리코박터 혈청검사도 양성(93.9 U/ml, 참고치 음성 <8 U/ml)이었다. Pepsinogen 1은 105.8 ng/ml, pepsinogen 2는 26.7 ng/ml, pepsinogen 1/2 ratio는 4.0으로 혈청학적 위축성 위염 소견은 없었다.

수술 및 병리

Subtotal gastrectomy를 시행하였고 절제표본에 대한 병리 결과는 다음과 같았다<그림 2>.

Stomach, radical total gastrectomy: Early gastric carcinoma

1. Location: middle third, Center at body and posterior wall
2. Gross type: EGC type IIc
3. Histologic type: tubular adenocarcinoma, poorly (poorly cohesive) differentiated
4. Histologic type by Lauren: mixed

5. Size: 7 x 6.5 cm
6. Depth of invasion: invades mucosa (muscularis mucosae) (pT1a)
7. Resection margin: free from carcinoma, safety margin: proximal 3.5 cm, distal 9 cm
8. Lymph node metastasis: no metastasis in 42 regional lymph nodes (pN0) (0/42: "3,5", 0/11; "4,6", 0/5; "1", 0/2; "11p", 0/2; "12a", 0/2; "4sb", 0/0; "5", 0/1; "6", 0/3; "7", 0/3; "8a", 0/2; "9", 0/7; "2", 0/3; "perigastric LN", 0/1)
9. Lymphatic invasion: not identified
10. Venous invasion: not identified
11. Perineural invasion: not identified
12. Peritoneal cytology: negative
13. AJCC stage by 8th edition: pT1a N0
 - c-erbB-2: negative (1+)
 - MLH1: intact
 - Epstein-Barr virus: negative



그림 2. 수술로 절제한 표본

해설

표재성 분포형 조기위암(superficial spreading type of early gastric cancer)은 1942년 Stout 등에 의하여 처음 그 특징적 성장 형태가 보고되었는데, 점막에서 발생하여 점막 또는 점막하층을 따라 내강에 평행하게 퍼지는 드문 형태의 위암이다. 표재성 분포형 조기위암의 정의는 연구마다 다르지만 대강의 특징은 비슷하다. 미분화 조직형, 점막하 침윤, 림프절 전이가 통상의 조기위암보다 많다.

Kitamura 등(1)은 장경과 단경의 굵 25 cm² 이상을 표재성 분포형 조기위암으로 정의하였을 때 조기위암의 5.5%를 차지하였고, 미분화 조직형이 46.9%, 점막하 침윤이 62.5%, 림프절 전이는 21.9%였다. 필자가 장경 5 cm 이상의 조기위암을 표재성 분포형 조기위암으로 정의하여 2000년 1월부터 3년간 삼성서울병원에서 수술받은 3,112명을 분석한 바 있다(2). 표재성 분포형 조기위암의 빈도는 15.4%이었으며 미분화 조직형이 55.4%, 점막하층 침윤이 59.4%, 림프절 전이는 19.2%였다.

표재성 분포형 조기위암은 국소 병소보다는 미만형 점막 변화로 관찰되기 때문에 내시경검사에서 놓치기 쉽다. 점막 색조의 변화, 표면의 거친 형태, 미세한 함몰, 주름의 변화 등을 섬세히 관찰해야 발견할 수 있다. 내시경 치료의 대상은 아니므로 수술이

필요하다. 수술 시 병소의 범위가 뚜렷하지 않기 때문에 절제변연 양성으로 인하여 수술장에서 추가 절제를 하거나 수술 며칠 후 최종 병리 결과에서 재수술이 필요하다고 나오는 예가 있기 때문이다.

다양한 증례

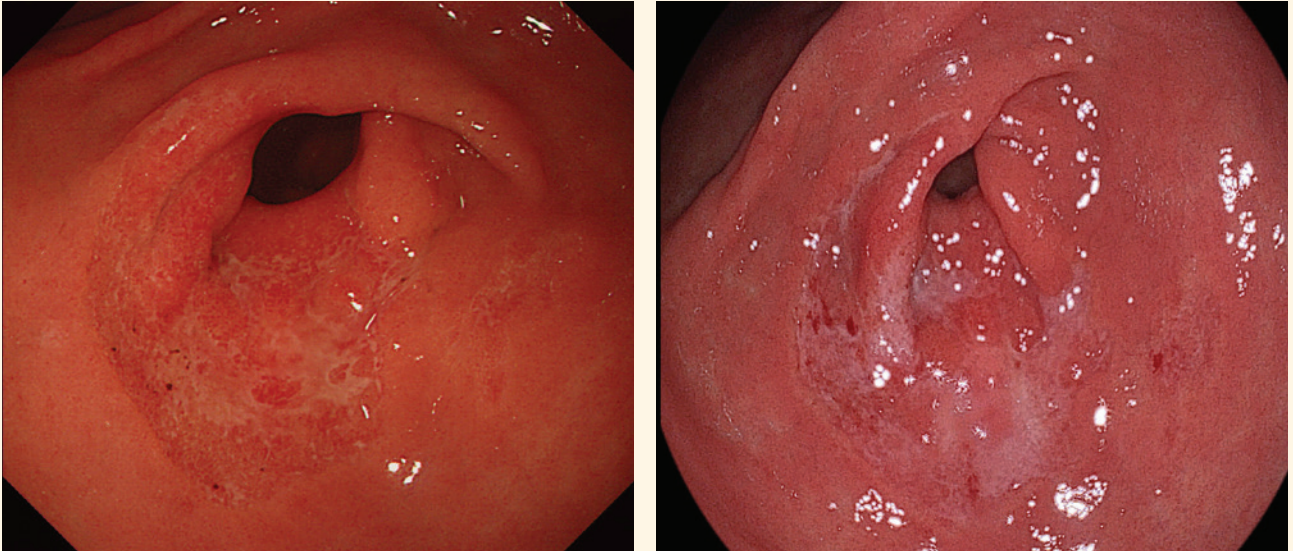


그림 3. Distal antrum 부터 pyloric ring의 대만과 전벽에 걸친 약 5 cm 크기의 경계가 명확한 함몰형 조기위암(좌: Olympus 사진, 우 Pentax 사진)
수술 후 최종 병리: EGC, Ilc, signet ring cell carcinoma, 5 cm, invades lamina propria, negative resection margins (proximal: 8.0 cm, distal 1.0 cm), no lymph node metastasis

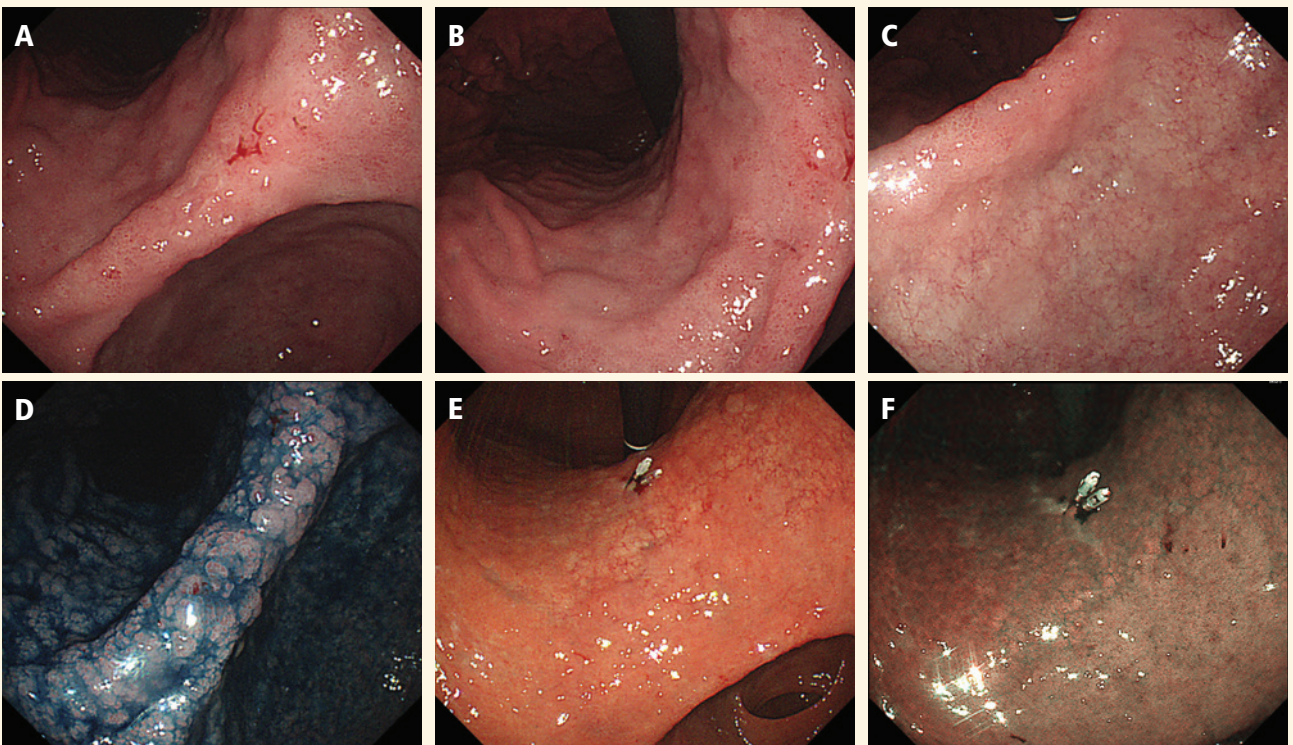


그림 4. 궤양성 질환 중 우연히 시행한 내시경검사에서 발견된 위암

A) 위각 점막이 다소 두껍고 불규칙하고 발적된 부위와 일부 자발출혈 병소가 발견되었다. 경계는 매우 불분명하였다. B) 위체하부 소만쪽 경계. C) 근위전정부 소만쪽 경계. D) Indigo carmine 분무 후 병소 표면은 주변 intestinal metaplasia 점막보다 좀 더 불규칙해 보였다. E-F) 수술 전 clip-ping을 시행하였다. 수술 후 최종 병리: EGC, tubular adenocarcinoma well differentiated (80%) and poorly (solid) differentiated (20%), Lauren: mixed, 6.5 × 4.0cm, invades muscularis mucosae, negative resection margins, 1 lymph node (#7) metastasis out of 25 nodes

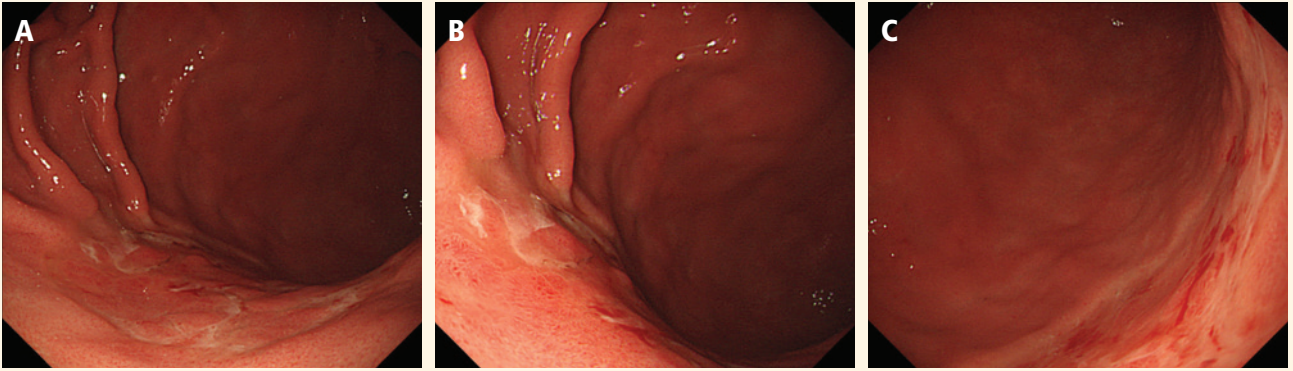


그림 5.

A) 위체하부 후벽에 약 5 cm 크기의 flat depressed lesion이 보인다. Edge는 sharp하고 base는 uneven, hyperemic하며 군데군데 white exudate로 덮여 있다. B) 전벽과 대만쪽으로부터 asymmetric하게 몇 개의 긴 fold가 converge되고 있는데 병소의 edge에서 abrupt cutting을 보이고 있다. C) Fold가 없는 부위에서 edge가 pale, sharp하고 주변에 비하여 살짝 함몰된 소견이 잘 관찰된다. 수술 후 최종 병리: EGC, tubular adenocarcinoma, poorly (poorly cohesive) differentiated with signet ring cells (about 40%), Lauren: diffuse, 4 cm, negative resection margins, no lymph node metastasis

References

1. Kitamura K, Yamaguchi T, Okamoto K, Nishida T, Takahashi T. Superficial spreading type of early gastric cancer. *Br J Cancer*. 1996;74(11):1834-7.
2. 배상수, 박형석, 이준행, 손희정, 이풍렬, 김재준, *et al*. 표재성 분포형 조기 위암. *대한소화기내시경학회지*. 2003;27:346.