

The Extended Indications of Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) for Early Gastric Cancer Are Thus Not Entirely Safe

Ju-Hee Lee², and Hyung-Ho Kim^{1,2}

Department of Surgery, ¹Seoul National University College of Medicine, Seoul,
²Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Early gastric cancer (EGC) is defined as tumor invasion confined to the mucosa or submucosa, regardless of the presence of regional lymph node metastasis. Lymph node metastasis is the most powerful and important prognostic factor for gastric cancer. Based on the risk of lymph node metastasis in EGC obtained from a large number of surgical cases in Japan, it was suggested that the criteria for endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal resection (ESD) as local treatment for EGC might be extended. However, extending the indications for EMR and ESD remains controversial because the long-term outcomes of these procedures have not been fully documented, and there is a risk for lymph node metastasis. Furthermore, current diagnostic imaging techniques are unsatisfactory for accurately predicting metastasis to lymph nodes. Moreover, the long-term results of standard radical gastrectomy including minimally invasive procedures for stage IA have been increasing and have reached 99 to 100%. To determine the true efficacy of endoscopic resection of EGC, we need more evidence of long-term follow-up, standardization of techniques, and pathological interpretation.

Key Words: Early gastric cancer, Endoscopic resection, Extended indication, Long-term follow-up

Introduction

위암은 우리나라에서 가장 발생률이 높은 암이며 암 관련 사망의 주요 원인 중 하나이다. 조기 위암은 림프절 전이 여부에 관계없이 위의 점막층 및 점막하층에 국한된 위암으로 정의된다. 최근 진단 기술의 발달과 건강 검진의 증가로 전체 위암 중 조기위암이 차지하는 비율이 증가하고 있으며, 최근 보고에 의하면 2004년 우리나라 위암의 47.4%를 차지하고 있다.(1) 조기 위암은 림프절 전이 유무가 가장 중요한 예후 인자 중의 하나로 알려져 있으며, 조기위암의 림프절 전이 빈도는 점막암의 경우 2.7%, 점막하암의 경우 20% 내외로 보고되고 있다.(2) 근

치적 위절제 후 림프절 전이가 없는 조기 위암의 경우 재발률이 2% 이내이지만,(3) Isozaki 등(4)이 시행한 다변량 분석에 따르면 림프절 전이가 있는 조기 위암의 경우 재발률이 18.6배 올라간다고 보고되었다. 그러므로 림프절 전이가 예상되는 경우 현재까지 림프절 절제를 포함하는 근치적 절제술이 조기 위암의 표준술식으로 여겨져 왔으며, 림프절 전이가 없는 조기 위암의 경우 내시경적 치료가 근치적 치료술 중의 하나로서 점차 인정받게 되었다. 최근 내시경 점막하 박리법(Endoscopic submucosal dissection, ESD)이 도입되면서 크기의 제한 없이 병변의 완전 절제가 가능해짐에 따라 조기 위암에 대한 내시경 절제술의 적응증이 확대되는 추세이다.(5) 하지만 현재까지 림프절 전이를 수술 전 진단할 수 있는 정확한 방법이 없다. 내시경초음파와 전산화 단층 촬영의 수술적 진단의 정확도는 각각 50-87%와 52-71%로 아직은 림프절 전이 유무의 변별력을 기대하기에는 진단능이 떨어진다. 복강경 수술을 포함한 전통적 방법의 표준 수술(위아전절제 혹은 전절제 후 제2군 림프절 광청술)의 장기 생존율은 최근 99-100%로 향상된 반면 내시경

Correspondence to: Hyung-Ho Kim
Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, 166, Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7095, Fax: +82-31-787-4055
E-mail: hhkim@snuh.org
Received August 19, 2010
Accepted August 23, 2010

절제술은 아직까지 장기 추적관찰의 결과가 부족하기 때문에 내시경절제술의 확대 적응증의 적용에 신중한 접근이 필요하다. 본 중설에서는 여러 문헌을 통해 내시경 절제술의 확대 적용하는데 따르는 위험을 검토해보고자 한다.

Risk of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer Which Met the Extended Indication Criteria of Endoscopic Resection

고전적인 내시경 절제술의 적응 대상은 분화도가 좋고 점막층에 국한된 장경 2 cm 미만의 I형 및 IIa형의 용기형 병변과 장경 1 cm 미만의 IIc형의 함몰형 병변이다.(6) 그러나 최근 내시경 장비의 발달과 시술 경험의 축적으로 크기가 큰 조기 병변에 대해서도 ESD를 시행하는 경우가 증가하게 되었고, 내시경적 치료 대상을 확대하자고 제안되어 오고 있다. Gotoda 등(2)은 위절제술을 시행받은 5,265명의 조기 위암 수술 조직을 분석하여 림프절 전이 위험도를 고려한 내시경적 절제술의 확대 적응증으로 궤양이 동반되지 않은 분화형 점막암의 경우는 병변의 크기에 관계없이, 궤양이 동반된 경우도 병변의 크기가 3 cm 이하까지 확대 하자고 하였으며, 점막하층까지 침범한 경우는 점막하층의 침범 정도가 SM1 (500 μm) 이하일 때, 그리고 미분화형암의 경우에도 2 cm 이하의 점막암까지 림프절 전이가 없었기 때문에 내시경 절제가 가능하다고 제시하였다. 반면 Ishikawa 등(7)은 조기 위암으로 근치적 위절제술을 받은 환자 중 내시경 절제술의 확대 적응증에 맞는 98명 중 궤양을 동반한 점막암 1예와 점막하암 2예에서 림프절 전이를 보고하여 내시경적 치료의 확대 적용을 우려하였으며 점막하암의 경우 침윤이 깊지 않더라도 근치적 위절제술과 림프절 절제술을 시행해야 한다고 하였다. 서양의 경우, 정확한 내시경적 확대 적응증을 가지고 평가한 보고는 없지만 Hölscher 등(8)은 조기위암으로 수술받은 126명의 환자를 대상으로 침윤의 깊이와 종양의 크기에 따라 분류하여 림프절 전이율을 분석해보았을 때 점막근층(muscularis mucosa)까지 침윤이 있는 점막암은 12.8%에서 SM1 이하의 점막하층 침윤이 있는 종양의 경우 20.7%에서 림프절 전이를 관찰할 수 있었다고 보고하였다. 또한 종양의 크기가 2 cm 이상인 경우가 2 cm 미만인 경우와 비교해 림프절 전이를 예측할 수 있는 통계적으로 유의한 인자였으며, 2 cm 미만의 점막암과 점막하층 암 중 1 cm 미만인 경우에서만 림프절 전이가 없어 점막하층을 침범하는 점막암과 크기가 2 cm가 넘는 점막하층 암은 내시경적 절제술의 적응증이 될 수 없다고 하였다. 국내의 경우, An 등(9)에 의하면 외과적 절제 후 점막하 침윤이 있는 1,043예의 조기 위암을 점막하 침윤의 깊이에 따라 삼등분하여 림프절 전이 여부를 확인한 결과, SM1 침윤과 1 cm 미만의 크기의 병변인 경우 림프절 전이가 없었다고 보고하여

이 범위 내에서 내시경적 절제술의 적용이 가능하다고 하였다. 본 교실에서도 수술적 치료 후 조직검사 결과에서 내시경적 확대 적응증에 맞는 점막암 129명, 점막하암 52명의 환자를 분석해 보았을 때 5예(2.8%)의 환자에서 림프절 전이를 보여 보고하였다.(10) 단지 궤양이 없는 분화형 점막암의 경우만이 종양의 크기에 관계없이 림프절 전이가 없어 확대 적응증 중 이 경우만이 내시경적 절제가 가능하리라고 생각한다. 위에서 언급했듯이 일부 점막하층암의 경우 내시경적 치료가 가능하다고 보고하고는 있지만, 아직까지 대규모 연구가 없고 수술 전 검사에서 점막하층의 침윤 정도의 평가가 어려움이 있어 확대 적응증의 적용은 신중할 필요가 있다고 생각한다.

Long-term Outcomes after Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer

내시경적 절제가 일반화됨에 따라 최근 조기 위암의 내시경 절제 치료 성적에 대한 연구가 보고되고 있다. Song 등(11)은 다기관 연구를 통해 내시경적 절제 후 재발하였거나 불완전 절제가 이루어진 86예의 환자를 분석하였는데, 이 중 21명의 환자가 완전 절제 후 재발한 환자였으며, 이 중 5명(6%)은 수술 후 림프절 전이가 발견되었다. Kim 등(12)이 발표한 13개 국내 기관의 2000년부터 2002년 동안 514예의 조기 위암에 대한 내시경 절제 성적의 후향적 분석을 살펴보면 339개 병변에서 완전 절제(77.6%), 103개 병변에서 불완전 절제가 이루어졌으며(20.0%), 완전 절제가 이루어졌던 환자군에서 23.5개월(5~70개월)의 중앙 추적관찰 기간 동안 24명(6.0%)에서 국소 재발이 발생하였다. 국소 재발이 있었던 환자군에서 EMR 후 재발까지의 기간은 평균 17.9개월(3.5~51.7개월)이었다. 합병증으로 3명에서 천공, 71명에서 출혈이 발생하였고, 39개월의 중앙 추적관찰 기간 동안 위암의 재발과 관련된 사망은 없었다. ESD 치료 성적에 대한 대규모 다기관 연구가 2009년 우리나라에서 보고되었는데, 6개 병원에서 1,000예의 조기 위암 병변에 대한 ESD를 시행한 결과 완전 절제율은 87.7%였으며, 평균 시술시간은 47.8분이었고, 시술 후 지연 출혈률은 15.6%, 심각한 출혈은 0.6%, 천공은 1.2%, 그리고 합병증으로 인한 수술률은 0.2%였다.(13) 일본의 Isomoto 등(14)은 내시경 절제의 확대 적응증에 해당되는 208명의 환자에서 시행한 ESD의 장기 성적을 보고하였는데, 완전 절제율은 90.4%였고, 시술 후 출혈률은 2.9%, 천공은 6.3%로 보고하고 있으며 중앙 추적관찰 기간 30개월(6~89개월)동안 국소 재발이 1명(0.5%)에서 있었고 원발 부위의 재발이 7명(3.4%)에서 발생하였다고 하였다. 2006년에 보고된 일본의 다기관 연구에 의하면 내시경적 절제술을 받은 655명의 환자 중 139명(19.5%)에서 불완전 절제되었으며, 이 중 56.1%는 실제로 확대 적응증의 조직학적 소견을 벗어나는 경우였으며, 3년 무병 생

존율은 93.7%로 보고하였다.

최근 근치적 복강경 위 절제술 후 림프절 전이가 없는 조기 위암(병기 IA)의 5년 무병 생존율은 거의 100%로 보고되고 있다.(15,16) 본 교실에서도 2003년부터 2009년까지 복강경과 개복 수술을 포함하여 근치적 위절제술을 받은 병기 IA 환자의 경우 5년 무병 생존율이 99.7%였다(비출간자료). 이와 비교한다면 지금까지 보고된 내시경 절제술의 성적은 근치도면에서 만족할 만 하다고 말할 수 없을 것으로 생각한다. 또한 아직까지 보고 들이 환자수가 적고, 장기간의 추적관찰에 따른 결과가 없기 때문에 조기 위암에서 내시경절제의 적응증으로 확대 적용하는 것은 선부른 판단이라고 생각한다.

Further Limitations of Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer

내시경적 치료의 또 다른 제한점은 림프절의 미세 전이이다. 조기 위암의 근치적 절제 후 재발률은 1.7~3.4%까지 보고되고 있으며, 이는 림프절의 미세전이에 의한 것으로 추정된다.(17-22) Cai 등(17,22)에 의하면 점막하층의 침습이 있거나 종양의 크기가 클수록, 궤양을 동반할 경우, 그리고 미분화형일 경우 림프절의 미세 전이에 의한 재발의 위험이 올라간다고 보고하였다. 그러므로 이런 경우는 내시경적 절제술은 제한이 되어야 할 것이다.

또 다른 내시경 절제술의 제한점으로는 점막하 암에서 조직학적으로 침습의 깊이에 대한 병리 조직학적 평가에 어려움이 있다는 것이다. 내시경적 절제 후 얻어진 병변의 조직학적 분석을 통하여 추가적인 수술이 필요한지를 결정해야 하기 때문에 정확한 병리조직학적 분석이 필수적이다. 그러나 침습의 깊이의 측정 중양의 결합조직의 증식(desmoplasia)에 의해 영향을 받으며 조직이 당겨지거나 하면 감소될 수 있다.(23,24) 또한 Song 등(11)은 내시경적 절제 후 절제면이 조직검사에서 음성 이었던 점막하 암 환자 10명 중 2명의 환자에서 수술 후 얻은 조직에서 내시경적 절제면 주변으로 종양 세포가 남아 있었다고 보고하였다. 이는 점막하 암에서 내시경적 절제술의 시행은 종양의 실제 침습 깊이를 저평가할 수 있는 위험을 동반한다는 것을 의미하기 때문에 점막하 암의 경우 내시경적 절제술을 시행하는 것은 주의를 요한다고 할 수 있겠다.

A New Technique for Detection of Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer: Sentinel Node Navigation Surgery

조기 위암에 대한 내시경 절제술이 근치적 치료가 되기 위해서는 주변의 림프절 전이가 없는 것이 가장 중요한 전제조건일 것이다. 현재까지 시술 전 주변의 림프절 전이를 정확히 예측할

수 있는 진단 술기는 없다. 림프절 전이를 정확히 예측할 수 있다면 불필요한 광범위 림프절 광청이나 위절제를 피할 수 있기 때문에 술 후 이환율을 줄이고 위장관의 기능을 보존할 수 있어 삶의 질이 높아질 것이다. 이런 취지에서 최근 조기 위암환자에서 감시 림프절 생검법의 적용을 위한 여러 연구들이 진행되고 있어 차츰 타당성을 얻고 있다.(25,26) 특히 최소침습 수술로 널리 받아 들여지고 있는 복강경 수술과의 접목은 기대해볼만 하다고 생각한다.

Conclusions

최근 내시경 술기와 기기의 발전으로 내시경적 절제 가능한 병변의 크기에 제한이 없어지고 그 적응증 역시 확대 추세이다. 불필요한 수술이나 전신 마취를 피하고 전신 상태가 안좋은 경우 좋은 적응증이 될 수 있을 것이다. 그러나 특히 점막하 암의 경우 림프절 전이 동반 가능성을 완전히 배제하기 어려우며, 아직까지 장기 성적에 대한 보고가 없어 수기적으로 가능하다고 맹목적으로 적용하는 것은 경계해야 할 것이다. 최근 개복수술과 비교해 복강경 수술은 최소 침습수술로서 통증이 덜하고, 면역염증 반응이 덜 일으키며, 장 운동이 빨리 회복되고, 재원일수 감소와 삶의 질 향상이라는 면에서 장점을 갖는 것이 증명되고 있다.(27) 게다가 수술 술기와 장비의 발전으로 복강경 위절제술은 조기 위암에서 안전한 술식으로 자리잡고 있다.(28) 림프절 전이를 배제할 수 없는 확대 적응증의 경우 복강경 위절제술이 근치도와 삶의 질 향상을 모두를 가능하게 할 수 있을 것이다.

References

1. Korean Gastric Cancer Association. 2004 Nationwide gastric cancer report in Korea. J Korean Gastric Cancer Assoc 2007;7:47-54.
2. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer 2000;3:219-225.
3. Seto T, Nagawa H, Muto T. Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer. World J Surg 1997;21:186-189.
4. Isozaki H, Tanaka N, Okajima K. General and specific prognostic factors of early gastric carcinoma treated with curative surgery. Hepatogastroenterology 1999;46:1800-1808.
5. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. J Gastroenterol 2006;41:929-942.

6. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:1-11.
7. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, et al. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 2007;10:35-38.
8. Hölscher AH, Drebber U, Mönig SP, Schulte C, Vallböhmer D, Bollschweiler E. Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Ann Surg* 2009;250:791-797.
9. An JY, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg* 2007;246:749-753.
10. Jee YS, Hwang SH, Rao J, Park DJ, Kim HH, Lee HJ, et al. Safety of extended endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection following the Japanese Gastric Cancer Association treatment guidelines. *Br J Surg* 2009;96:1157-1161.
11. Song KY, Hyung WJ, Kim HH, Han SU, Cho GS, Ryu SW, et al; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Is gastrectomy mandatory for all residual or recurrent gastric cancer following endoscopic resection? A large-scale Korean multi-center study. *J Surg Oncol* 2008;98:6-10.
12. Kim JJ, Lee JH, Jung HY, Lee GH, Cho JY, Ryu CB, et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:693-700.
13. Chung IK, Lee JH, Lee SH, Kim SJ, Cho JY, Cho WY, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1228-1235.
14. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009;58:331-336.
15. Hwang SH, Park DJ, Jee YS, Kim MC, Kim HH, Lee HJ, et al. Actual 3-year survival after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Arch Surg* 2009;144:559-564.
16. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg* 2007;245:68-72.
17. Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. *Surgery* 2000;127:32-39.
18. Nakajo A, Natsugoe S, Ishigami S, Matsumoto M, Nakashima S, Hokita S, et al. Detection and prediction of micrometastasis in the lymph nodes of patients with pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:158-162.
19. Maehara Y, Oshiro T, Endo K, Baba H, Oda S, Ichiyoshi Y, et al. Clinical significance of occult micrometastasis in lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. *Surgery* 1996;119:397-402.
20. Harrison LE, Choe JK, Goldstein M, Meridian A, Kim SH, Clarke K. Prognostic significance of immunohistochemical micrometastasis in node negative gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;73:153-157.
21. Cai J, Ikeguchi M, Tsujitani S, Maeta M, Liu J, Kaibara N. Significant correlation between micrometastasis in the lymph nodes and reduced expression of E-cadherin in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001;4:66-74.
22. Cai J, Ikeguchi M, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes of mucosal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000;3:91-96.
23. Cho JY, Kim YS, Jung IS, Ryu CB, Lee MS, Shim CS, et al. Controversy concerning the cutoff value for depth of submucosal invasion after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 2006;38:429-430.
24. Kim SH, Cho JY, Kim HG, Eun SH, Ko BM, Hong SJ, et al. The value of half stretching method of ESD specimen as interpretation of depth of tumor invasion: interim report. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;35(suppl 2):117A.
25. Park DJ, Kim HH, Park YS, Lee HS, Lee WW, Lee HJ, et al. Simultaneous indocyanine green and ^{99m}Tc-antimony sulfur colloid-guided laparoscopic sentinel basin dissection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010. [Epub ahead of print]
26. Ichikura T, Sugawara H, Sakamoto N, Yaguchi Y, Tsujimoto H, Ono S. Limited gastrectomy with dissection of sentinel node stations for early gastric cancer with negative sentinel node biopsy. *Ann Surg* 2009;249:942-947.
27. Adachi Y, Shiraishi N, Kitano S. Modern treatment of early gastric cancer: review of the Japanese experience. *Dig Surg* 2002;19:333-339.
28. Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, Fujita I, Yamashita N, Ikeda K, et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: 5 years' experience. *J Nippon Med Sch* 2006;73:214-220.