

## Small gastric SMT: Careful observation may be enough

성균관대학교 의과대학 내과학교실

김 은 란 · 이 준 행

### 서 론

점막하 종양은 임상에서 흔히 볼 수 있는 질환으로 발생률에 대한 정확한 보고는 없으나 90년대 초에 시행된 외국의 한 보고에 의하면 상부위장관 내시경을 시행받은 환자의 0.36%에서 발견된다고 하였다.<sup>1</sup> 그러나 최근 내시경기가 발달하고 조기 건강검진에 대한 인식이 높아지면서 위내시경 검사에 대한 수요는 꾸준히 증가하고 있으며, 무증상 성인에서 우연히 발견되는 점막하 종양의 빈도 또한 증가하고 있어 실제 발생률은 더욱 높을 것으로 생각한다.

점막하 종양에 대한 치료는 소화불량, 출혈 또는 폐쇄 등의 증상이 있는 경우 수술적 치료가 우선이다. 그러나 앞서 언급했듯이 근래에는 무증상 성인에서 건강검진 상 우연히 발견되는 크기가 작은 점막하 종양이 대부분으로, Hassan 등<sup>2</sup>이 위장관 간질종양 환자를 대상으로한 연구에서 증상의 존재 유무가 환자의 예후와 연관이 있다는 보고를 참고로 하더라도 이전의 수술적 치료만을 고수하기에는 무리가 있다. 실제 임상에서도 이들에 대한 적절한 치료방침에 대한 합의점을 찾지 못한 상태로 의료기관에 따라 수술적 또는 내시경적 절제를 해야 한다는 의견과 경과관찰만으로 충분하다는 의견 등 혼선을 빚고 있는 실정이다.

이러한 혼선의 근본적 이유는 점막하 종양의 정확한 진단을 위한 비침습적이면서 민감도와 특이도가 높은 검사법의 부재와 이들 종양의 자연경과에 대한 자료의 부족 때문이다.

본 고에서는 위 점막하 종양을 중심으로 이들의 자연경과를 살펴보고, 무증상 성인에서 발견된 크기가 작은 점막하 종양의 치료방침에 대해 논의해 보고자 한다.

### 본 론

#### 위 점막하 종양의 종류 및 진단

점막하 종양은 위장관 내강으로 돌출된 용기성 병변으로, 병변이 점막의 하층에 존재하고 정상점막으로 덮혀 있는 경우를 말한다.<sup>3,4</sup> 그러나 내시경 소견만으로 벽외성 압박을 정확히 구분하기 어렵고, 상피층에 가까운 부위에 병변이 발생하기도 하므로 상피하 종양이라고 표현하기도 한다.

위 점막하 종양은 크게 양성 병변과 악성 또는 악성화의 가능성이 있는 병변으로 나누어 볼 수 있는데(Table 1) 실제 임상에서 진료방침을 정하는데 있어 이들 병변에 대한 정확한 진단은 중요한 부분을 차지한다. 양성 병변인 지방종, 평활근종, 이소성 췌장, duplication cyst 등은 추가적인 검사가 필요하지 않거나 내시경을 통한 경과관찰만으로 충분한 반면, 악성화의 가능성이 있는 위장관 간질종양이나 유암종 등에 대해서는 합당한 치료 또는 경과관찰이 필요하기 때문이다.

이들 병변에 대한 감별진단은 일차적으로 내시경 검사시 모양, 색조, 경도, 이동성 등을 살펴봄으로써 어느 정도 가능하다. 지방종의 경우, 표면색조가 노랗게 보이는 경우가 많고 생검검자로 눌렀을 때 pillow sign이라 하여 표면이 쉽게 눌러지는 것을 보고 진단할 수 있으며, 이소성 췌장의 경우는 주로 위 전정부에 위치하며 병변의 중앙에 작은 함몰을 동반하는 경우가 많고, duplication cyst는 생검검자로 눌렀을 때 표면이 쉽게 눌러지면서 점막표면이 투명하게 비치는 경우가 많다. 그러나 이러한 소견들이 항상 전형적인 것은 아니어서 내시경 검사만으로는 감별진단에 어려움이 많다.<sup>5,7</sup>

점막하 종양의 진단에 있어 내시경 초음파 검사는 중요한 검사법으로 종양의 크기와 내부성상, 기원된 층벽 등을 관찰함으로써 감별에 도움을 얻을

**Table 1.** Differential diagnosis of intramural gastric subepithelial masses based on EUS feature

Subepithelial lesion	EUS layer <sup>a</sup>	Echogenicity
<i>Benign</i>		
Leiomyoma	2, 3 or 4	Hypoechoic
Neural origin tumors		
Schwannoma	3 or 4	Hypoechoic
Neuroma		
Neurofibroma		
Lipoma	3	Intensely hyperechoic
Duplication cyst	Any or extramural	Anechoic
Pancreatic rest	2 or 3	Hypoechoic
Inflammatory fibroid polyp	3 or 4	Hypoechoic
Granular cell tumor	2 or 3	Hypoechoic
Varices	2 or 3	Anechoic
<i>Malignant or with malignant potential</i>		
GIST	4 (rarely 2 or 3)	Hypoechoic
Lymphoma	2, 3 or 4	Hypoechoic
Carcinoid	2 or 3	Hypoechoic
Metastatic carcinoma	Any	Hypoechoic
Glomus tumor	3 or 4	Hypoechoic

<sup>a</sup>Layer 1 is the interface of luminal fluid and mucosa, layer 2 represents, the deep mucosa, layer 3 is largely due to the submucosa, layer 4 represents the muscularis propria, and layer 5 is adventitia or serosa with adjacent fatty or fibrous tissue.

수 있다. 최근 위 점막하 종양의 진단에 있어 내시경 초음파검사와 내시경검사를 비교한 한 연구에서 내시경 초음파 검사와 병리학적 진단을 비교한 결과 43%(10/23)에서만 일치한 반면, 일치하지 않은 10예 중 9예의 병리학적 진단과 내시경검사에 의한 추정진단이 일치하였다는 결과를 보고하였는데, 내시경 초음파 검사상 오진된 10예는 모두 초음파상 제 3층이나 4층에 위치하는 저에코병변으로 위장관 간질종양과 유암종으로 진단하였으나 다른 종류의 양성 또는 악성의 병변이었다.<sup>5,8</sup>

내시경초음파 유도하 세침 흡인술은 원하는 부위에 직접 세침을 천자하고 흡인하여 세포를 얻거나 경우에 따라 조직절편 검체를 얻어 세포검사를 시행함으로써 양성파 악성병변의 감별에 유용한 검사이나, 점막하 종양의 진단의 확진이나 악성여부 판정에 필수적인 유사분열의 수를 측정하는 데는 한계가 있다.<sup>9,12</sup> 그러나 세침흡인술로 얻은 검체에 면역조직화학 염색을 시행함으로써 제 3층이나 4층에 위치하는 저에코 종양, 특히 위장관 간질종양의 감별진단에 도움이 될 수 있다.<sup>13-14</sup>

### 위 점막하 종양의 자연경과

위 점막하 종양의 자연경과에 대한 연구는 아직 충분하지 않은 상태로 대부분은 대상환자 수가 적고 경과 관찰기간이 길지 않다는 제한점을 가지고 있으나, 최근까지 보고된 몇몇 연구들을 살펴봄으로써 자연경과에 대한 이해에 도움을 얻고자 한다. Melzer 등은 4 cm 이하의 고유 근층에서 기원하는 위 점막하 종양 16예를 6개월 간격으로 평균 19개월간 내시경 초음파검사로 추적 관찰한 결과, 1예에서만 17개월 후 초음파상 변화를 동반한 크기 증가를 (3 cm에서 3.8 cm) 발견하여 수술을 시행하였고 조직검사 상 고도의 악성도를 갖는 위장관 간질 종양임을 확인하였으며 이러한 결과를 바탕으로 4 cm 이하의 위 점막하 종양의 경우 수술적 절제 없이 추적관찰 하여도 안전할 것이라고 주장하였다.<sup>15</sup> 또 Gill 등은 51명의 무증상의 제 2층 또는 4층에서 기원하는 3 cm이하의 상부 위장관 점막하 종양환자를 평균 29.7개월간(3~84개월) 추적 관찰한 결과 이들 중 7예에서 크기변화 또는 초음

과상 에코의 변화가 있었고 크기와 에코상 변화 둘 다 있었던 2예가 수술 후 위장관 간질종양으로 진단되었음을<sup>16</sup> 보고하면서 3 cm 이하의 점막하 종양을 갖는 무증상 환자에서 2년마다 내시경 초음파검사를 통한 경과관찰이면 충분할 것이라고 주장하였다.

Sawaki 등은 내시경초음파 유도하 세침 흡인술로 진단된 평균 1.8 cm 크기(1.0~3.9 cm)의 위장관 간질종양이 있는 환자 16명을 중앙값 4.9년간 내시경 초음파 검사로 추적 관찰한 결과 2예에서만 크기 증가가 있었다고 보고하였다.<sup>17</sup> 이 중 1예는 두 배로 크기가 증가(1.0 cm에서 2.3 cm)하는데 8년이 소요되었고, 다른 1예는 첫 진단시 크기가 1.8 cm이었으나 내시경 초음파 검사상 악성의 가능성이 있어 수술을 권유하였으나 증상이 없다는 이유로 환자가 수술을 거부하였다가 2년 만에 10 cm으로 크기가 증가하여 내원하였던 경우로 위장관 간질 종양이 악성의 가능성이 있긴 하지만 크기가 작은 위장관 간질 종양의 경우, 악성화의 가능성은 낮으며 내시경적으로 경과관찰 할 수 있을

것이라고 주장하였다. Humphis 등도 내시경 초음파 검사상 위장관 간질종양으로 추정되는 28예를 추적 관찰한 결과 정기적 추적검사가 수술을 대체할 수 있을 것이라고 하였다(Table 2).<sup>3</sup>

그 밖에 국내보고로, 내시경 초음파 검사상 3.0 cm 이하의 양성 중간엽 종양으로 진단된 26예를 2년 이상 추적 관찰한 결과 1예에서만 크기증가(2.6 cm에서 3.4 cm)가 있었는데 초음파 검사상 변화는 동반하지 않았으며 수술 후 조직 검사상 평활근종으로 진단되어 저자는 양성 중간엽 종양의 기준을 만족하는 3 cm 미만 크기의 종양의 경우 추적관찰이 가능할 것이라고 주장하였다.<sup>18</sup> 내시경 초음파 검사상 양성 소견을 보인 3 cm이하의 상부위장관 점막하 종양 60예를 추적관찰 하였던 또 다른 연구에서도 10예에서 크기의 증가가 있었으나 조직을 확인하였던 3예 모두 양성 병변이었다고 보고하였다.<sup>19</sup>

#### 위 점막하 종양의 치료방침에 대한 여러 견해

현재까지 위 점막하 종양의 치료에 있어 증상이 있는 경우 수술적 또는 내시경적 치료를 시행해야 한다는 데에는 이견이 없는 상태다. 그러나 무증상 환자에서 발견된 점막하 종양에 대한 적절한 치료 방침에 대해서는 임상경험과 자료에 제한이 있어 표준화된 지침이 마련되어 있지 않다.

최근 미국 소화기 학회(American Gastroenterological Association)에서는 여러 연구들을 바탕으로 위 점막하 종양에 대한 가이드라인을 제시하였는데 내시경 초음파상 3 cm이상의 위장관 간질 종양이나 3형의 유암종은 수술적 절제를, 3 cm이하의 위장관 간질종양이나 사구종양의 경우는 추적 관찰할 수 있다고 하였다(Table 3).<sup>4</sup> Eckardt 등도 위

**Table 2.** Patients undergoing serial endoscopic ultrasound (EUS) for suspected gastrointestinal stromal tumors (GIST) (n=28)

	Median	Range
Duration of follow-up	4.5 years	0.5-15 years
Number of procedures	2	2-7
Inter-procedure interval	18 months	6-84 months
Initial size	13 mm	3-44 mm
Growth velocity	0 mm/year	0-5 mm/year
No change in size	n=23	

**Table 3.** Summary of the recommendations for the management of asymptomatic gastric subepithelial masses

No further investigation or follow-up	Follow with periodic endoscopy and/or EUS or resection	Resection
Normal extramural organ	GIST < 3 cm in diameter	GIST > 3 cm in diameter
Lipoma	Glomus tumor	carcinoid tumor (type III)
Duplication cyst		
Pancreatic rest		
Inflammatory fibroid polyp		
Seural origin tumor (Schwannoma)		

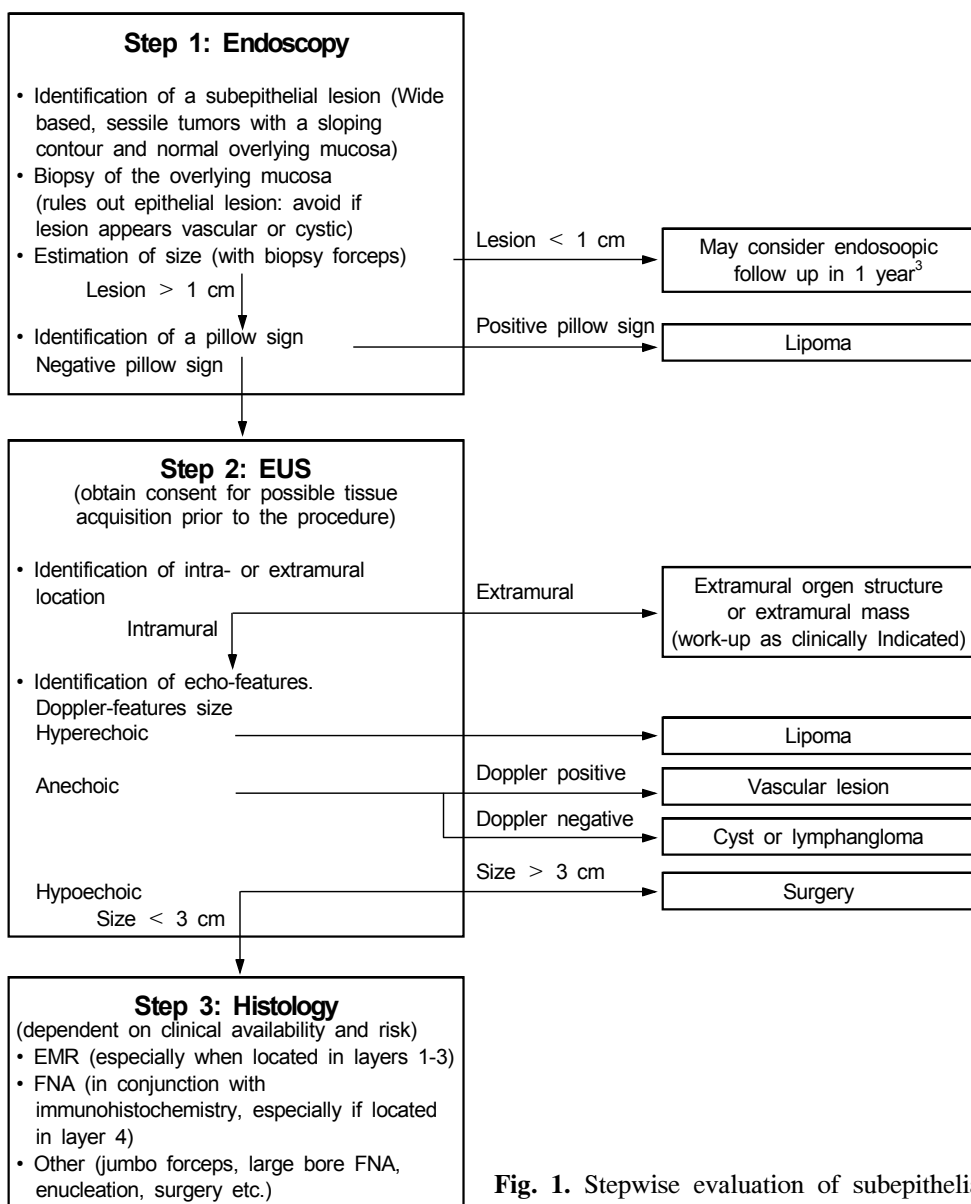


Fig. 1. Stepwise evaluation of subepithelial mass lesions

점막하 종양의 진단 및 치료에 대해 여러 연구들을 토대로 진단 및 치료에 대한 지침을 제시하였는데, 병변의 크기가 1 cm 이하인 경우는 주기적인 경과관찰을, 1 cm 이상인 경우는 내시경 초음파 검사를 시행하여 크기가 3 cm 이상이면 내시경 초음파상 저에코 병변인 경우는 수술을, 3 cm 미만의 경우는 내시경 초음파 세침 흡인술을 시행하거나 제 1-3층에 위치하는 경우는 내시경적 절제술을 고려할 수 있고 조직학적 진단을 하지 못한 경우는 주기적인 경과관찰을 시행할 수 있다고 제안하였다(Fig. 1).<sup>3,8</sup>

반면, 2007년 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에서는 2 cm 이상의 모든 위장관 간질종양은 절제되어야 하고 2 cm 이하의 우연히 발견된 종양에 대해서는 아직 일치된 의견이 없다고 하였으며, 1 cm 이하의 간질종양에 대해서도 자료가 충분하지 않아 가이드라인을 정할 수 없다고 하였다.<sup>20</sup>

### 결론

지금까지 위 점막하 종양의 자연경과에 대한 여

러 연구 및 치료방침에 대한 의견들을 살펴보았다. 그러나 아직까지 위 점막하 종양의 장기적인 경과 관찰에 대한 자료들이 부족하여 치료방침에 대한 통일된 합의점을 얻지 못하고 있다. 특히 위 점막하 종양 중 가장 많은 위장관 간질 종양의 경우 악성화의 가능성이 있는 병변으로 현재까지 마련된 지침으로는 조직을 채취하여야만 악성화의 위험도를 결정할 수 있어 내시경 시행 중 첫 진단된 경우 치료방침을 결정하는데 어려움이 있다. 그러나 여러 연구에서 살펴보았듯이 크기가 작은 위 점막하 종양의 경우, 경과 관찰 중 대부분 크기에 변화가 없었고 크기가 증가한 경우에도 내시경 초음파 검사상 악성의 소견이 없는 경우 수술 후 조직 검사상 대부분 양성의 병변임을 확인할 수 있었으며, 이러한 연구 결과들을 고려할 때 증상 없이 우연히 발견된 크기가 작은 위 점막하 종양의 경우 조심스럽게 추적관찰을 해볼 수 있을 것으로 생각한다. 다만 적절한 추적검사의 시기와 검사방법에 대해서는 좀 더 논의가 되어야 하겠으며 확고한 치료방침을 결정하기 위해서는 좀 더 많은 환자수를 대상으로 한 장기간 추적관찰에 대한 연구가 있어야겠다.

### 참 고 문 헌

- Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. *Surg Endosc* 1991;5:20-23.
- Hassan I, You YN, Shyyan R, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:52-59.
- Humphris JL, Jones DB. Subepithelial mass lesion in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterology and Hepatology* 2008;23:556-566.
- Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006; 130:2217-2228.
- Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc* 2005;62:202-208.
- 김형길. 위장관 점막하 종양의 치료와 관리. *대한소화기내시경학회지* 2008;37:273-280.
- 박찬국. 점막하 종양. *대한소화기내시경학회지* 2004;29:17-21.
- Eckardt AJ, Wassef W. Diagnosis of subepithelial tumors in the GI tract. Endoscopy, EUS, and histology: bronze, silver, and gold standard? *Gastrointest Endosc* 2005;62:209-212.
- Hwang JH, Kimmey MB. The incidental upper gastrointestinal subepithelial mass *Gastroentology* 2004;126:301-307.
- Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999;44:720-726.
- Gu M, Ghafari S, Nguyen PT, Lin F. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Diagn Cytopathol* 2001;25:343-350.
- Wiersema MJ, Wiersema LM, Khusro Q, Cramer HM, Tao LC. Combined endosono graphy and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of gastrointestinal lesions. *Gastrointest Endosc* 1994;40:199-206.
- Okubo K, Yamao K, Nakamura T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Gastroenterol* 2004;39:747-753.
- Rader AE, Avery A, Wait CL, McGreevey LS, Faigel D, Heinrich MC. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer* 2001;93:269-275.
- Melzer E, Fidder H. The natural course of upper gastrointestinal submucosal tumors: an endoscopic ultrasound survey. *IMAJ* 2000;2:430-432.
- Gill KR, Camellini L, Conigliaro R, et al. The natural history of upper gastrointestinal subepithelial tumors(SETs): a multicenter endoscopic ultrasound(EUS) survey. *Gastrointest Endosc* 2008;67:AB206.
- Akira Sawaki, Nobumasa Mizuno, Kuniyuki Takahashi, et al. Long-term follow up of patients with small gastrointestinal stromal tumors in the stomach using endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Digestive Endoscopy* 2006;18:40-44.
- 이수정, 김진오, 은수훈 등. 상부위장관 양성 중간엽종양의 내시경 초음파 검사를 이용한 추적관찰. *대한소화기내시경학회지* 2007;35:140-145.
- 원태경, 김은영, 서창진 등. 상부위장관 상피하 병변의 내시경 초음파 검사. *대한소화기내시경학회지* 2006;32:313-319.
- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN task force report: Management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST)-Update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:s1-s40.