

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

2017 유럽소화기내시경학회 초음파 내시경 유도하 생검 가이드라인 소개 - 췌장담도계 질환 중심으로

고동희

한림대학교 동탄성심병원 소화기내과

Review of the 2017 European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines for Endoscopic Ultrasound - Guided Sampling in Pancreaticobiliary Lesions

Dong Hee Koh

Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong, Korea

EUS currently plays an important role in the diagnosis and treatment of digestive diseases. In addition, EUS-guided sampling has been applied to pancreaticobiliary lesions for the accurate diagnosis of pancreaticobiliary lesions. Many new instruments and studies for EUS-guided sampling are being developed and attempted. This review introduces and summarizes the key recommendations made in the recent guideline for EUS-guided sampling developed by the European Society of Gastrointestinal Endoscopy. (**Korean J Gastroenterol 2019;74:137-141**)

Key Words: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration; Pancreas; Biliary tract; Diagnosis

서론

초음파 내시경 검사는 현재 소화기 질환의 진단과 치료에 매우 중요한 역할을 차지하고 있다. 기존에 많이 사용하고 있는 CT나 MRI 등의 영상 검사에 비하여 병변을 자세히 관찰하고 주변 혈관으로의 침범 여부를 보는 데에도 도움을 준다. 또한, 선형 초음파 내시경은 초음파 내시경 유도하 생검으로 정확한 진단에 도움을 주며, 여러 가지 치료적 시술에도 사용되고 있다.¹ 현재 초음파 내시경 유도하 생검에 대한 새로운 기구가 계속적으로 개발되고 있고, 이를 통한 새로운 시술 방법과 연구가 진행되고 있다. 그러므로 다양한 연구 결과를 바탕으로 실제 임상에 도움을 줄 수 있는 가이드라인이 필요한 시점이다. 이에 본고에서는 최근 만들어진 유럽소화기내시경

학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) 초음파 내시경 유도하 조직 검사에 대한 가이드라인을 소개하고자 한다.^{2,3}

본론

1. 췌장 담도계 질환의 초음파 내시경 유도하 생검의 적응증, 결과, 임상적 의의

1) 췌장 고형 종괴와 림프절 검사

췌장의 고형 종괴는 주로 췌장 선암이지만 림프종, 신경내분비 종양, 전이 병변, solid pseudopapillary tumor, 자가면역성 췌장염이나 국소적 췌장염 같은 양성 병변도 있다. 때문

Received September 9, 2019. Revised September 9, 2019. Accepted September 9, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 고동희, 18450, 화성시 큰재봉길 7, 한림대학교 동탄성심병원 소화기내과

Correspondence to: Dong Hee Koh, Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea.
Tel: +82-31-8086-2450, Fax: +82-31-8086-2029, E-mail: dhkoh@hallym.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-5805>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

에 정확한 진단을 위하여 초음파 내시경하 생검이 필요하므로, 최근 미국에서 치료적 목적의 수술을 시행한 환자에서 초음파 내시경하 조직 검사를 시행한 비율이 2001년 10%에서 2009년에 45%로 증가하였다.⁴ 그러나 여전히 전문가에 따라 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 사용은 빈도의 차이가 있지만 몇몇 연구 결과를 보았을 때, 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 환자의 치료 결정에 중요한 요인으로 작용한다.^{2,5,6}

초음파 내시경 유도하 생검은 고형 췌장 종괴에 대한 민감도와 특이도가 각각 85-89%, 96-99%로 다양하게 알려져 있다.² CT 혹은 복부 초음파 유도하 방법과 비교해보면, 몇몇 연구에서는 차이가 없었으나 가장 대규모로 진행된 연구에서는 의미 있게 초음파 내시경을 이용하는 것이 더 좋은 결과를 보여주었다.⁷ 합병증에 있어서도 시술과 직접적으로 관련 있는 합병증은 차이가 없었으나 복막 파종(peritoneal seeding) 같은 장기 합병증 발생률은 초음파 내시경은 2%, 경피적 방법은 16%로 전이 병변이 아닌 근치적 수술을 앞둔 경우 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 추천하고 있다.⁸

초음파 내시경 유도하 조직 검사 후에 결과가 “비전형적(atypical)” 혹은 “악성 종양이 의심됨(suspicious for malignancy)”처럼 확정적이지 않을 경우에 다시 검사를 진행할 것인가에 대하여 고민되는 경우가 많다. 한 후향적 연구에서 확정적이지 않은 조직 검사가 나왔을 때 이것을 경과 관찰 혹은 수술로 결과를 보았을 때 비전형적은 79%, 악성 종양이 의심됨은 96%로 나왔기에 저자들은 악성 종양이 의심됨은 악성 종양으로 판단하는 것을 추천하였다.⁹ 다른 메타분석에서는 악성이 의심됨을 배제한 비전형적인 경우만 보았을 때 악성화 위험도가 58%로 보고되었다.² 여러 연구에서 모호한 결과에 대하여 재검사를 하였을 때 민감도는 35-100%, 진단 정확도는 78%였다.² 체중 감소나 담관 폐쇄와 같은 임상증상이 있는 경우 수술이 가능하면 수술을 시행하고 수술이 불가능하면 재조직 검사를 추천한다.²

만성 췌장염 환자에서 악성 종양을 진단하기 위한 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 염증성 종괴와 췌장암 사이에 구분이 어려워 민감도가 떨어지는데, 만성 췌장염 여부에 따라 후향적/전향적 연구 결과를 보면 후향적 연구에서는 54% vs. 89%, 전향적 연구에서는 74% vs. 91%로 알려져 있다.^{10,11} 더 좋은 결과를 위하여 초음파 내시경 탄성 영상(EUS elastography), 조영증강 조화 초음파 내시경(contrast enhanced harmonic EUS)을 사용하는 연구가 진행되지만 아직 그 의미 있는 결과는 보이지 않고 있다.²

그러므로 ESGE에서는 췌장의 고형 종괴가 관찰되어 조직학적인 진단이 필요하면 일차적으로 초음파 내시경 유도하 조직 생검을 추천한다. 전이성 병변에 대해서는 대안으로 경피적 조직 생검을 고려할 수 있다. 검사 결과가 음성이 나오거나

불확실하게 나왔으나 강력하게 악성 질환이 의심된다면, 다시 조직 슬라이드를 판독하거나 다시 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 시행하거나 수술을 고려할 수 있다. 만성 췌장염과 관련된 췌장 종괴에 대해서는 암이 아니라는 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 주의하여 판독해야 한다고 추천한다.³

2) 담관암을 포함한 담관 협착

악성 담관 협착에 대한 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 두 개의 메타분석에 따르면, 민감도는 각각 66%, 80%이고 특이도는 100%, 97%이다.^{12,13} 그 외 여러 연구에서 좋은 결과를 보여주고 있고, 합병증이 1% 정도로 안전하다고 보고되고 있다. 하지만 간문부암을 조직 검사하는 경우 검사로 인한 암의 파종 위험성이 보고되고 있어 주의가 필요하다. 그러므로 ESGE에서는 불확실한 담관 협착의 진단을 위하여 담관 내 조직 검사나 혹은 그 대안으로 초음파 내시경하 조직 검사를 시행할 수 있다고 추천한다.³

3) 유두부 병변

초기 유두부 병변에 대한 치료 방법은 아직 확립된 것은 아니며, 몇몇 연구에서 유두부 병변에 대한 좋은 결과가 있지만 아직은 뚜렷하게 결론 내리기는 어려운 상태이다.²

4) 췌장의 양성 병변

최근에 영상 검사가 증가함에 따라 췌장의 양성 병변이 관찰되는 경우가 많아지고 있다. 그러나 이렇게 우연히 발견된 췌장 양성 병변은 65세 이하 사망률의 증가와 췌장암의 위험도를 증가시킨다.¹⁴ 췌장의 양성 병변 종류로는 췌장 가성낭종, 장액성 낭종, 점액성 낭종, 관내유두상 종양으로, 크게 나누면 장액성과 점액성을 구분하는 데 있다. 이는 점액성 낭종이 악성화로 변할 가능성이 있기 때문이다.²

구분하는 방법으로 첫 번째, “string sign”으로 손가락을 벌려서 3.5 mm 이상으로 실처럼 연결되어 진다면 점액성 낭종 가능성이 높다고 알려져 있다.¹⁵ 또한, 세포 병리학적 검사를 이용하여 점액성을 구분하는 것에 대하여 한 메타분석에서는 민감도는 54%, 특이도는 93%로 보고하였다.¹⁶ 초음파 내시경 소견과 함께 점액성 낭종의 세포 병리학적 진단은 악성 종양의 위험과 밀접한 관련이 있으므로 수술을 위한 결정에 중요한 역할을 한다. 생화학적 분석은 CEA를 가장 많이 사용하는데, 기준을 192로 정하였을 때 민감도는 63%, 특이도는 88%이다.¹⁶ 그러나 이 기준은 수술이 필요할 정도로 나쁜 징후를 보이는 점액성 낭종을 구분하는데 적합한 경우로, 단순 점액성 낭종과 구분하여 사용하기 위해서는 더 낮게 보아야 한다는 의견도 있다. 또한 아밀라아제(amylase)는 <250 U/L에서 췌장염에 의한 가성 낭종을 배제할 수 있어 유용하게

사용되고 있다.¹⁷

초음파 내시경하 세침 흡인 생검을 실제로 시행해보면 어려운 경우가 있는데, 이는 낭종의 크기와 관련이 커서 이탈리아 가이드라인에서는 최소 1.5 cm 이상을 시행하라고 되어 있다.¹⁸ 앞에서 언급한 다양한 분석과 함께 KRAS 돌연변이 분석을 흡인액이 적을 때 사용하는 여러 연구가 진행되었다. 이에 대한 메타분석 연구에서 점액성과 장액성 감별에 대하여 KRAS 돌연변이 분석은 민감도가 47%, 특이도가 98%이고 악성 감별은 각각 59%, 78%로 보고하였다.¹⁹ 또한, 다른 세포 병리학적 검사나 CEA 검사를 같이 하게 되면 더 좋은 결과를 보여주었다. 그러므로 낭종 흡인 검사액이 적어서 CEA나 세포 병리학적 분석을 하기 어려울 때 사용하면 매우 유용하겠다.²

췌장 낭성 병변 흡인 생검의 낮은 민감도를 극복하기 위하여 낭종의 벽을 생검하는 연구가 진행되었다. ProCore 바늘을 사용하거나 19 G 바늘 안에 들어가는 작은 겹자나 술을 이용한 연구들이 진행되었으나 합병증이 문제가 되거나 명확한 결과를 보여주지 못하고 있다. 또한 19 G 바늘 안으로 공초점 현미경(confocal endomicroscopy)을 사용한 연구도 진행되고 있으나 아직은 합병증과 영상 분석에 대하여 연구가 더 필요할 것으로 판단된다.²

초음파 내시경 유도하 생검이 환자 치료 계획에 미치는 영향은 최근 여러 연구들을 볼 때 진단과 치료에 영향을 주었고, 수술 여부도 변화하는 결과도 보여주고 있다.² 그러나 지역적인 차이도 있어서 일본 가이드라인에서는 걱정스러운 징후(worrisome sign)가 있는 경우에는 초음파 내시경 유도하 세침 생검을 하지 말 것을 권고하고 있다. 이유는 낭종액의 누출로 인한 복강 파종이나 위벽 전이에 대한 걱정 때문이다. 하지만 최근 연구에서 초음파 내시경 유도하 생검 여부는 췌장암 수술 후 위벽이나 복강 전이와 관련이 없다고 보고하였다.¹⁹

그러므로 ESGE에서는 췌장의 낭성 병변에 대해서는 정확한 진단이 환자의 치료에 영향을 주는 경우에 생화학적 분석과 세포 병리학적 분석을 위하여 초음파 내시경하 샘플링을 추천한다. 단, 고위험 요인이 없는 직경이 10 mm 이하 병변은 제외한다. 췌장 낭성 병변에서 흡인한 양이 적을 때에는 제일 먼저 CEA를 분석한다. 췌장 낭성 병변의 흡인물이 CEA 농도를 평가하기에 너무 부족한 경우 직접 벽 천자 또는 KRAS 돌연변이 분석을 수행할 것을 제안한다. 다른 바이오마커나 초음파 내시경 유도하 confocal laser endomicroscopy 검사는 임상 연구 이외에 추천할 만한 근거는 아직 없다고 권장한다.²

2. 초음파 내시경 유도하 생검의 기술적 측면

1) 세침의 선택

최근 새로운 세침은 지속적으로 개발되고 있고, 과거 세침 흡인 바늘(fine needle aspiration, FNA)에서 절단 팁 혹은 측면 구멍이 있는 세침 생검 바늘(fine needle biopsy, FNB)이 각광받으면서 종괴가 림프절의 생검에 많이 사용되고 있다. 현재 FNB는 역방향의 사면 바늘(ProCore; Cook Medical, Bloomington, IN, USA), 포크 모양의 침단(SharkCore; Medtronic, Minneapolis, MN, USA), franseen 모양의 바늘(Acquire; Boston Scientific, Natick, MA, USA), 순방향 사면 바늘(ProCore 20 G; Cook Medical)이 시판되고 있다. 이 중 FNA와 가장 많이 비교 연구된 것은 역방향 사면 바늘이며, 여러 randomized controlled trial (RCT) 연구와 메타분석에서 진단 정확도는 의미 있는 차이가 없었지만 조직 표본의 적절성과 질적으로는 의미 있는 차이를 보여주었다.^{3,20,21} 바늘의 직경에 대한 차이는 여러 연구에서 결론이 다르므로 추천하기는 어렵다.³ 그러므로 ESGE에서는 25 G 혹은 22 G 바늘을 모두 추천하며, FNA와 FNB를 똑같이 추천한다. 그리고 코어 조직을 얻는 것에 있어서는 19 G FNA 바늘 혹은 FNB 바늘이나 22 G FNB 바늘을 추천한다.³

2) 흡입 사용

초음파 내시경 유도하 생검 시에 10 mL 주사기로 음압을 거는 것에 대하여 여러 개의 RCT가 시행되었고, 혈액이 오염될 수도 있지만 민감도와 정확도가 증가되는 것으로 보고되었다. 그 외에 음압 없이 탐침(stylet)을 천천히 빼면서 하는 방법이 좋은 결과를 보였다는 보고도 있으나 아직은 명확한 RCT 연구 결과가 없다. 바늘 제거 전에 음압을 제거하는 것이 뺄 때 위장관 조직에 의한 오염을 막을 수 있어서 추천한다.³ 그러므로 ESGE에서는 25 G나 22 G FNA 바늘을 이용하여 고형 종괴나 림프절을 초음파 내시경 유도하 생검 시에 10 mL 주사기를 이용한 음압을 사용하는 것을 추천하며, 바늘 제거 전에 잔여 음압을 없애는 것을 추천한다.³

3) 탐침 사용

탐침을 사용하는 것에 대해서는 이론적으로 바늘이 막히는 것을 막고 위장관 세포의 오염을 막으며 사용이 용이해지는 장점을 가질 수 있으나, 탐침 사용 중에 바늘에 찢릴 수 있고 검사 시간이 길어지며 바늘의 유연성이 떨어지는 단점도 가지고 있다. 그러나 탐침 사용의 이러한 장단점이 명확한 연구 결과를 보여주지 않아서 ESGE는 초음파 내시경하 탐침 사용에 대해서는 권장하거나 반대하지 않는다고 하였다. 그러나 FNB 바늘 사용 시에는 추천하였다.³

4) 병변의 표적 방법

초음파 내시경 유도하 생검 시에 어디를 표적으로 잡을지를 연구한 결과 중에 부채처럼(fanning) 방향을 바꾸는 것에 대한 연구가 좋은 결과를 보여주어 추천하고, 조영 조화 초음파 내시경(contrast harmonic EUS) 유도하 생검은 아직 의미 있는 차이를 보여주지 못하였다.³

5) 현장 세포학 평가

현장 세포학 평가를 시행하면 진단율을 높이고 반복 시행을 줄일 수 있지만 실제로 실행하기 어려운 병원이 많고, 현장 세포학 평가 여부에 따라 유의한 차이를 보여주지 못하여 현장 세포학 평가를 실행할 수 없는 병원에서도 꼭 시행하는 것을 추천하지 않는다.³

6) 바늘 통과 횟수

여러 연구에서 FNA 바늘은 3-4번 통과시키고, FNB 바늘은 2-3번 통과시키는 것을 추천한다. 이는 여러 연구에서 이 정도 횟수로 좋은 결과를 보여주었고, 그것보다 적거나 많으면 좋은 결과를 보여주지 않았기 때문이다.³

7) 예방적 항생제 사용

ESGE에서는 고형 종괴나 림프절의 초음파 내시경 유도하 생검 시에는 예방적 항생제 사용을 추천하지 않지만 췌장 낭종을 생검할 때에는 플루오로퀴놀론계 항생제나 베타락탐 항생제 사용을 추천한다.³

결 론

초음파 내시경 유도하 생검은 췌장담도 질환에 있어서 매우 안전성과 유용성이 인정되어 점차 증가하는 검사 방법이다. 현재까지 나온 여러 연구들을 토대로 ESGE에서 가이드라인을 만든 것으로 이는 권장사항이지 규칙이 아니며, 추후 새로운 연구 결과에 따라 바뀔 수 있다. 그러므로 현재 이 가이드라인을 이용하여 초음파 내시경 유도하 생검에 대하여 이해와 실행에 도움을 받길 바라며, 새로운 기구나 연구 결과에 대하여 지속적인 관심이 필요할 것이다.

REFERENCES

- Erickson RA. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2004;60: 267-279.
- Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline - updated January 2017. *Endoscopy* 2017;49:695-714.
- Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technical guideline - March 2017. *Endoscopy* 2017;49:989-1006.
- Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND, Wallace MB. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Gut* 2015;64:1105-1110.
- Toucheffeu Y, Le Rhun M, Coron E, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of solid pancreatic masses: the impact on patient-management strategy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1070-1077.
- Kliment M, Urban O, Cegan M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: the utility and impact on management of patients. *Scand J Gastroenterol* 2010;45: 1372-1379.
- Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2005;61:854-861.
- Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690-695.
- Layfield LJ, Schmidt RL, Hirschowitz SL, Olson MT, Ali SZ, Dodd LL. Significance of the diagnostic categories "atypical" and "suspicious for malignancy" in the cytologic diagnosis of solid pancreatic masses. *Diagn Cytopathol* 2014;42:292-296.
- Fritscher-Ravens A, Brand L, Knöfel WT, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2768-2775.
- Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:728-736.
- Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, Lourdasamy V, Sanaka MR. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:209-215.
- Sadeghi A, Mohamadnejad M, Islami F, et al. Diagnostic yield of EUS-guided FNA for malignant biliary stricture: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016;83:290-298.e1.
- Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, Rozenblit AM, Bellin E. Incidental pancreatic cystic lesions: is there a relationship with the development of pancreatic adenocarcinoma and all-cause mortality? *Radiology* 2015;274:161-169.
- Bick BL, Enders FT, Levy MJ, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy* 2015;47:626-631.
- Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol* 2013;13:48-57.
- van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:383-389.
- Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists, Italian Association for the Study of the Pancreas, Buscarini E, et

- al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Dig Liver Dis* 2014;46: 479-493.
19. Guo X, Zhan X, Li Z. Molecular analyses of aspirated cystic fluid for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:3546085.
20. Bang JY, Hawes R, Varadarajulu S. A meta-analysis comparing ProCore and standard fine-needle aspiration needles for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. *Endoscopy* 2016; 48:339-349.
21. Oh HC, Kang H, Lee JY, Choi GJ, Choi JS. Diagnostic accuracy of 22/25-gauge core needle in endoscopic ultrasound-guided sampling: systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med* 2016;31:1073-1083.