

ORIGINAL ARTICLE

상부위장관 상피하병변 환자에서 상피하종양과 위장관기질종양의 예측인자

차라리¹, 오혜원¹, 유현선¹, 홍정우¹, 이상수¹, 김홍준¹, 하창윤¹, 김현진^{1,2}, 김태효^{1,2}, 이옥재^{1,2}

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 건강과학연구원²

Predictive Factors of Subepithelial Tumor and Gastrointestinal Stromal Tumor in the Patients with Upper Gastrointestinal Subepithelial Lesions

Ra Ri Cha¹, Hye Won Oh¹, Hyun Seon Yoo¹, Jeong Woo Hong¹, Sang Soo Lee¹, Hong Jun Kim¹, Chang Yoon Ha¹, Hyun Jin Kim^{1,2}, Tae Hyo Kim^{1,2} and Ok-Jae Lee^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, Institute of Health Sciences², Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Background/Aims: Differentiating subepithelial tumor (SET) from non-neoplastic gastrointestinal subepithelial lesion (SEL) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) from leiomyoma are very important for proper management. This study was conducted to analyze factors that could predict the presence of SET and GIST in patients with upper gastrointestinal (UGI) SELs.

Methods: A total of 527 patients were diagnosed with UGI SELs endosonographically at Gyeongsang National University Hospital from January 2008 to June 2013. Among these patients, histologic diagnosis was made in 84 patients. Data were collected by retrospectively reviewing the medical records. Variables that could differentiate neoplastic from non-neoplastic SELs and GIST from leiomyoma were analyzed.

Results: Among 84 patients with SELs, 64 (76.2%) had SETs including GIST (42.9%) and leiomyoma (19.0%). The patients' mean age ($p=0.047$), peak age distribution ($p=0.047$), proportions of patient ≥ 50 years ($p=0.015$), and number of proper muscle-originated lesions ($p=0.001$) were higher in neoplastic than non-neoplastic group. There were no significant differences in gender ($p=0.195$), size ($p=0.266$) and echogenicity ($p=0.051$) of the lesions. Older age (57.7 vs. 47.0 years, $p=0.049$), age ≥ 50 years ($p=0.016$), location in gastric body ($p<0.001$), and proper muscle origin ($p=0.003$) were significantly related to the presence of GIST compared to leiomyoma. Multiple regression analysis showed that the patients' age ≥ 50 years, size ≥ 30 mm, and proper muscle-origin of lesion were independent predictors of SET; however, there were no predictive factors that could differentiate GIST from leiomyoma.

Conclusions: In patients with SEL, the possibility of having SET should be considered for patients ≥ 50 years with UGI SELs ≥ 30 mm that arise from the proper muscle. Thorough monitoring and aggressive management is warranted for those with gastric muscular SET since factors predictive of GIST are lacking. (Korean J Gastroenterol 2014;64:189-197)

Key Words: Upper gastrointestinal; Subepithelial, tumor; Gastrointestinal stromal tumors; Predictor

Received July 23, 2014. Revised August 25, 2014. Accepted September 1, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이옥재, 660-751, 진주시 진주대로 816번길 15, 경상대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Ok-Jae Lee, Department of Internal Medicine, Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 660-751, Korea. Tel: +82-55-750-8056, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: ojlee@gnu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서론

위장관 상피하병변은 위장관 내시경검사에서 흔히 관찰되는 소견으로 위장관의 내강으로 돌출되어 있으면서 주위점막과 같은 정상 상피로 덮여 있다.¹ 과거에는 점막하병변으로 불렸으나 이 용어는 조직학적인 의미의 점막하층에서 발생한 병변을 나타냄으로써 혼동을 일으킬 수 있어서, 상피보다 아래층의 위벽 내에서 기원한 병변이나 위벽 이외로부터의 압박을 모두 아우르는 상피하병변이 더욱 적절한 용어라고 할 수 있다.^{1,2} 위장관 상피하병변은 종양성 및 비종양성 병변으로 나누며 비종양성 병변에는 혈관성 병변, 낭종, 이소성 췌장, 염증성 섬유양용종 등이 있고, 종양성 상피하병변, 즉 위장관 상피하종양은 평활근종, 지방종, 섬유종, 과립세포종(granular cell tumor)과 같은 양성종양과 위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST), 유암종(carcinoid tumor), 사구종양(glomus tumor), 림프종 등과 같은 악성 또는 잠재적 악성종양으로 다시 구분할 수 있다.^{2,3}

비종양성 상피하병변 및 상피하종양은 같은 육안적 형태를 보이기 때문에, 실제 임상에서 내시경검사를 시행하는 중에 위장관 상피하병변이 발견되면 비종양성 상피하병변으로부터 상피하종양을 감별하기가 쉽지 않다. 많은 경우에 병변이 크지 않은 상태에서 우연히 발견되고 내시경 생검에 의한 조직학적 진단에 제한이 있어서, 상피하종양을 감별해 내거나 종양이라 하더라도 양성종양인지 악성이나 잠재적 악성 병변인지 감별하는 것은 매우 어렵다.^{1,4,5} 하지만 종양성 병변 여부 및 특히 악성 또는 잠재적 악성 상피하종양 여부에 따라 환자의 치료와 예후가 다르므로 이를 감별하는 것은 환자의 치료 및 추적 검사를 결정하는 데 매우 중요하다. 그러나 상부위장관의 비종양성 상피하병변과 종양성 병변의 감별점에 대한 연

구가 아직은 부족한 실정이다. 이에 저자들은 이 연구에서 조직학적으로 확인된 상부위장관 상피하병변을 대상으로 비종양성 상피하병변으로부터 종양성 상피하병변을 감별할 수 있는 예측인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 1월부터 2013년 6월까지 경상대학교병원에서 상부위장관 내시경 및 내시경초음파 검사(EUS)를 받고 상부위장관 상피하병변으로 진단받은 환자 527예의 의무기록을 후향적으로 검토하여, 내시경적 또는 수술적 절제를 시행하여 조직학적 확인이 이루어진 84예를 대상으로 하였다. 84예 중 25예는 크기가 30 mm 이상, 3예는 출혈, 7예는 유암종 의심 소견, 35예는 GIST 또는 평활근종으로 절제술을 받았으며, 14예는 환자가 스스로 원하여 절제를 받은 경우였다(Fig. 1).

2. 방법

조직학적으로 확인한 상부위장관 상피하병변 84예를 종양성 병변과 비종양성 병변으로 분류하고, 인구통계적 데이터 및 병변의 크기와 위치, 병변의 장벽 내의 기원층과 에코 양상을 비교하여 분석하였다. 또한 근육기원 종양을 GIST와 평활근종으로 분류하고 비교하여 분석하였다.

EUS는 시술 전 8시간 이상 금식한 후 통상적인 상부위장관 내시경검사와 동일하게 전처치를 하였으며, 환자를 좌측과 위 자세로 취한 상태에서 초음파 내시경을 삽입하여 병변 부위를 확인한 후 풍선밀착법이나 탈기수충만법(water filled method)을 이용하여 관찰하였고 필요에 따라 복와위나 우측와위에서 관찰하였다.

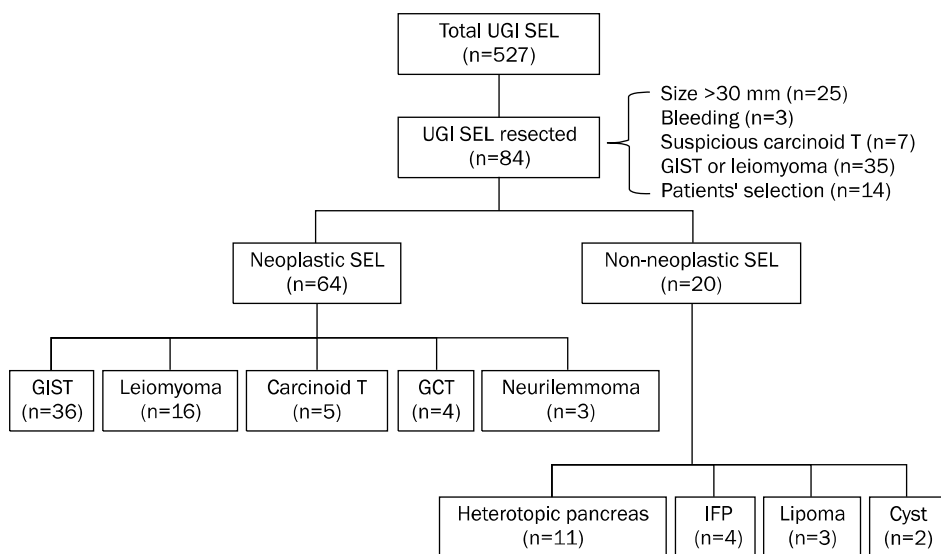


Fig. 1. Flow chart of patients with upper gastrointestinal subepithelial lesion. Among a total 527 patients with upper gastrointestinal (UGI) subepithelial lesion (SEL) evaluated endosonographically, 84 underwent endoscopic or surgical resection of the lesion and confirmative histological diagnosis was made. Sixty-four (76.2%) patients had neoplastic lesions (subepithelial tumor) including gastrointestinal stromal tumor (GIST), leiomyoma, carcinoid tumor, granular cell tumor (GCT), and neurilemmoma. The remaining 20 patients had non-neoplastic lesions such as heterotopic pancreas, inflammatory fibroid polyp (IFP), lipoma, and cyst.

EUS는 EU-ME1 또는 EU-C2000 (Olympus Co., Tokyo, Japan)을 사용하였고, 주파수는 5, 7.5, 12 또는 20 MHz를 이용하여 관찰하였다.

EUS는 3명의 숙련된 내시경전문의가 각각 시행하였고, 촬영한 영상소견을 각각 검토하여 판단한 후 의견이 일치하지 않는 경우에는 함께 재검토를 통하여 최종 판단하였다.

EUS 소견은 병변의 장경을 기준으로 한 크기와 위치, 병변의 장벽 내의 기원층과 에코 양상으로 기술하였다. 병변의 기원층은 Aibe 등⁶이 정의한 5층의 구조를 기준으로 기술하고 판단하였다. 병변의 에코 양상은 균질음영(homogenous)과 불균질음영(heterogenous)으로 구분하고, 균질음영은 다시 저음영(hypoechoic), 균등음영(isoechoic), 고음영(hyperechoic)으로 세분하여 평가하였다.

3. 통계 분석

모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 기술 분석의 결과는 중앙값, 분율, 평균±표준편차로 표기하였으며 명목 변수 간에는 chi-square test를, 연속 변수 간에는 Student t-test를 이용하였다. 비종양성 상피하병변과 평활근종으로부터 각각 상피하종양과 GIST의 예측인자에 대하여 회귀분석을 시행하였다. $p < 0.05$ 를 유의한 값으로 판정하였다.

결 과

1. 조직학적 진단이 확인된 상부위장관 상피하병변 환자의 임상적 특징

환자의 평균 나이는 52.2 ± 14.3 세(20-83세)였고, 남자가 40예(47.6%), 여자가 44예(52.4%)로 여자의 비율이 높았다. 환자의 80.9% (68명)에서 특별한 증상이 없었으며, 증상을 호소하여 검사를 받은 환자는 출혈을 보인 3명(3.6%)을 포함하여 16명으로 19.0%에 불과하였다(Table 1).

상피하병변의 위치는 식도 7예(8.3%), 위 76예(90.5%), 십이지장 1예(1.2%)로 위가 대부분이었고, 위에서는 특히 위체부에 40예(47.6%)로 가장 많이 분포하였다. 상피하병변의 크기(중앙값)는 20.0 mm (5-60 mm)였으며, 종양의 크기를 10 mm, 30 mm, 50 mm를 기준으로 분류하면 10 mm 이상 30 mm 미만인 환자가 46예(54.8%)로 가장 많았다. 상피하병변의 에코 양상은 대부분인 81예(96.4%)에서 균질음영이었으며, 특히 균질 저음영이 74예(88.1%)로 가장 많았고, 비균질음영이 3예(3.6%)였다. 병변의 장벽 내의 기원층은 고유근층(57예, 67.9%), 점막하층(14예, 16.7%), 점막근층(13예, 15.5%)의 순이었다. 상부위장관 상피하병변 환자 84예 중, 54예가 수술적 절제를 받았고, 30예가 내시경 절제를 받았다(Table 1).

내시경 및 EUS에서 상피하병변이 확인된 전체 환자 527예의 임상적 특징은 Table 1과 같으며, 병변의 크기는 중앙값 11.0 mm (3-79 mm)로 작고, 10 mm 미만이 21.1%, 10 mm 이상 30 mm 미만이 70.0%로 91.1%가 30 mm 미만이었다(Table 1).

Table 1. Baseline Characteristics of All Patients with Upper Gastrointestinal (UGI) Subepithelial Lesions (SEL) and Those with Histologically Confirmed Upper UGI SEL

Characteristic	No. of cases	
	Total UGI SEL (n=527)	Histologically confirmed SEL (n=84)
Age (yr)	52.7±12.8 (16-83)	52.2±14.3 (20-83)
Gender		
Male	219 (41.6)	40 (47.6)
Female	308 (58.4)	44 (52.4)
Symptom		
Asymptomatic	457 (86.7)	68 (80.9)
Dyspepsia	61 (11.6)	10 (11.9)
Abdominal pain	6 (1.1)	3 (3.6)
Bleeding	3 (0.6)	3 (3.6)
Location		
Esophagus	26 (4.9)	7 (8.3)
Stomach	486 (92.2)	76 (90.5)
EGJ	47 (8.9)	7 (8.3)
Fundus	62 (11.8)	10 (11.9)
Body	242 (45.9)	40 (47.6)
Antrum	135 (25.6)	19 (22.6)
Duodenum	15 (2.8)	1 (1.2)
Size of lesion (mm)		
< 10	111 (21.1)	10 (11.9)
≥ 10, < 30	369 (70.0)	46 (54.8)
≥ 30, < 50	38 (7.2)	21 (25.0)
≥ 50	9 (2.8)	7 (8.3)
Echogenicity		
Homogenous	495 (93.9)	81 (96.4)
Hyperechoic	18 (3.4)	5 (6.0)
Isoechoic	7 (1.3)	2 (2.4)
Hypoechoic	470 (89.2)	74 (88.1)
Heterogenous	14 (2.7)	3 (3.6)
Anechoic	18 (3.4)	0 (0)
Originating layer		
Muscularis mucosa	39 (7.4)	13 (15.5)
Submucosa	194 (36.8)	14 (16.7)
Muscularis propria	294 (55.8)	57 (67.9)
Treatment modality		
Surgery	-	54 (64.3)
Endoscopic resection	-	30 (35.7)
Histology		
Neoplastic	-	64 (76.2)
Non-neoplastic	-	20 (23.8)

Values are presented as mean±SD (range), n (%), or median (range).

EGJ, esophagogastric junction.

Table 2. Histologic Diagnosis and Location of 84 Patients with Upper Gastrointestinal Subepithelial Lesions

Histologic diagnosis	Location						Duodenum (n=1)
	Esophagus (n=7)	EGJ (n=7)	Fundus (n=10)	Body (n=40)	Antrum (n=19)	Total (n=76)	
Neoplastic lesion (n=64)	7	7	7	32	11	57	0
Gastrointestinal stromal tumor (n=36)	0	0	5	23	8	36	0
Leiomyoma (n=16)	6	6	1	3	0	10	0
Carcinoid tumor (n=5)	1	0	0	3	1	4	0
Granular cell tumor (n=4)	0	1	0	2	1	4	0
Neurilemmoma (n=3)	0	0	1	1	1	3	0
Non-neoplastic lesion (n=20)	0	0	3	8	8	19	1
Heterotopic pancreas (n=11)	0	0	0	4	6	10	1
Inflammatory fibroid polyp (n=4)	0	0	1	2	1	4	0
Lipoma (n=3)	0	0	0	2	1	3	0
Cyst (n=2)	0	0	2	0	0	2	0

EGJ, esophagogastric junction.

종양성 상피하병변, 즉 상피하종양은 64예(76.2%)였으며 GIST가 36예(56.3%)로 가장 많았고, 평활근종이 16예(25.0%), 유암종이 5예(7.8%), 과립세포종이 4예(6.3%), 신경초종(neurilemmoma)이 3예(4.7%)였다. 비종양성 상피하병변은 20예(23.8%)였고, 이소성 췌장(heterotopic pancreas)이 11예(55.0%)로 가장 흔했다(Table 2).

2. 상부위장관 상피하종양과 비종양성 상피하병변의 특징 비교

상부위장관 상피하종양 환자의 평균 나이가 53.9세로 비종양성 상피하병변 환자의 평균 나이 44.0세보다 더 많았다($p=0.037$). 연령대별 분포 역시 상피하종양 환자가 50대(29.7%), 60대(20.3%)에 많으며 50대가 가장 많은 반면에, 비종양성 상피하병변 환자는 30대(25.0%), 40대(30.0%)에 많으며 40대가 가장 많아서 상피하종양 환자가 비종양성 상피하병변 환자보다 높은 연령에 더 많이 분포하였다($p=0.047$, Table 3). 50세를 기준으로 상피하종양 환자와 비종양성 상피하병변 환자를 비교하였을 때에도 50세 이상인 환자의 비율이 상피하종양군에서 65.6%로 비종양성 상피하병변군의 30.0%보다 월등히 많았다($p=0.005$, Table 3).

환자의 성별은 상피하종양군과 비종양성 상피하병변군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.195$, Table 3).

상피하병변의 해부학적 위치는 상피하종양의 경우 위가 82.8% (53예)로 가장 많았고 특히 50.0% (32예)가 위체부에서 관찰되었다. 비종양성 상피하병변도 95.0% (19예)가 위에서 관찰되었으나 기저부, 체부, 전정부에 각각 3예(15%), 8예(40%), 8예(40%)로 고르게 분포하여, 종양성 병변과 비종양성 병변 간에 위치의 차이가 있었다($p=0.041$, Table 3).

병변의 크기는 상피하종양이 비종양성 상피하병변보다 큰

편이었고(종양값, 21.4 mm vs. 19.0 mm), 상피하종양(10 mm 이상 30 mm 미만, 55.6%; 30 mm 이상 50 mm 미만, 25.4%)이 비종양성 상피하병변(10 mm 이상 30 mm 미만, 70.0%)에 비하여 비교적 큰 병변의 비율이 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.266$, Table 3). 30 mm를 기준으로 크기에 따른 분포를 비교해 보았을 때에도 30 mm 이상인 병변이 상피하종양군은 31.2%로 비종양성 상피하병변군의 15.0%에 비하여 많았으나 유의한 통계적 차이는 없었다($p=0.155$, Table 3).

내시경 초음파소견을 비교해 보면 상피하종양의 경우 64예 중 대부분인 63예(98.4%)가 균질음영으로 나타났고, 특히 균질저음영을 보인 예가 59예(92.2%)로 가장 많았으며, 비종양성 상피하병변의 경우에 20예 중 18예(90.0%)가 균질음영, 2예(10.0%)가 비균질음영을 보였고, 특히 균질고음영이 3예(15.0%)에서 관찰되어 상피하종양이 비종양성 상피하병변에 비해 균질 저음영을 많이 보이는 경향이 있었으나, 통계적 유의성에 도달하지는 않았다($p=0.064$, Table 3).

병변의 기원층은 비종양성 상피하병변의 경우 점막하층(7예, 35.0%), 점막근층(7예, 35.0%), 고유근층(6예, 30.0%)에서 고르게 기원한 반면에, 상피하종양은 주로 고유근층(51예, 79.7%)에서 기원하는 경우가 많았다($p=0.001$, Table 3).

상피하종양의 예측인자에 대한 단변량 분석에서 환자의 나이 50세 이상(OR 3.55, 95% CI 1.24-10.17, $p=0.019$)과 고유근층 기원(OR 9.92, 95% CI 2.50-39.42, $p=0.001$)이 예측인자였고, 다변량 분석에서는 50세 이상의 나이(OR 6.25, 95% CI 1.13-34.58, $p=0.036$), 30 mm 이상의 병변 크기(OR 8.84, 95% CI 1.09-71.78, $p=0.041$), 고유근층 기원(OR 13.50, 95% CI 1.58-115.53, $p=0.017$)이 독립적인 예측인자

Table 3. Comparison of Clinical and Ultrasonographic Characteristics of Neoplastic and Non-neoplastic Subepithelial Lesions

Characteristic	Neoplastic lesion (n=64)	Non-neoplastic lesion (n=20)	p-value
Age (yr)	53.9±13.7	44.0±15.1	0.037
< 30	1 (1.6)	3 (15.0)	0.047
30-39	9 (14.1)	5 (25.0)	
40-49	12 (18.8)	6 (30.0)	
50-59	19 (29.7)	3 (15.0)	
60-69	13 (20.3)	2 (10.0)	
≥ 70	10 (15.6)	1 (5.0)	
< 50	22 (34.4)	14 (60.0)	0.005
≥ 50	42 (65.6)	6 (30.0)	
Gender			0.195
Male	31 (48.4)	13 (65.0)	
Female	33 (51.6)	7 (35.0)	
Location of lesion			0.041
Esophagus	7 (10.9)	0 (0.0)	
Esophagogastric junction	7 (10.9)	0 (0.0)	
Gastric fundus	7 (10.9)	3 (15.0)	
Gastric body	32 (50.0)	8 (40.0)	
Gastric antrum	11 (17.2)	8 (40.0)	
Duodenum	0 (0.0)	1 (5.0)	
Size of lesion (mm)	21.4 (6-65)	19.0 (5-60)	0.266
< 10	8 (12.7)	2 (15.0)	
≥ 10, < 30	36 (55.6)	10 (70.0)	
≥ 30, < 50	15 (25.4)	6 (5.0)	
≥ 50	5 (6.3)	2 (10.0)	
< 30: ≥ 30	44 (68.8): 20 (31.2)	17 (85.0): 3 (15.0)	0.155
Echogenicity			0.064
Homogenous	63 (98.4)	18 (90.0)	
Hyperechoic	2 (3.1)	3 (15.0)	
Isoechoic	2 (3.1)	0 (0.0)	
Hypoechoic	59 (92.2)	15 (75.0)	
Heterogenous	1 (1.6)	2 (10.0)	
Originating layer			0.001
Muscularis mucosa	6 (9.3)	7 (35.0)	
Submucosa	7 (11.0)	7 (35.0)	
Muscularis propria	51 (79.7)	6 (30.0)	

Values are presented as mean±SD, n (%), or median (range).

였다(Table 4).

3. 위장관 기질종양과 평활근종의 특징 비교

상부위장관 상피하종양 중 GIST는 36예로 3예는 악성위험도가 높은 GIST였다. 평활근종에 비하여 GIST에서 환자의 평균 나이(57.7세 vs. 47.0세, $p=0.049$)와 50세 이상의 환자의 비율(77.8% vs. 43.8%, $p=0.016$)이 높았으며, 환자의 성별($p=0.548$)은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 5).

병변의 위치는 GIST의 경우 36예가 모두 위에 분포하였고 특히 체부(23예, 63.9%)에 가장 많은 반면에, 평활근종은 식도에 6예(37.5%)와 위식도 접합부에 6예(37.5%)로 많았다

Table 4. Univariate and Multivariate Analysis on Predictive Factors That Could Differentiate Neoplastic from Non-neoplastic Subepithelial Lesions

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age (yr)				
< 50 (n=20)	1		1	
≥ 50 (n=48)	3.55 (1.24-10.17)	0.019	6.25 (1.13-34.58)	0.036
Gender				
Female (n=28)	1		1	
Male (n=40)	1.98 (0.70-5.60)	0.200	1.50 (0.32-6.96)	0.607
Size (mm)				
< 30 (n=40)	1		1	
≥ 30 (n=28)	2.58 (0.68-9.80)	0.165	8.84 (1.09-71.78)	0.041
Location		0.688		0.846
Echogenicity		0.126		0.268
Originating layer		0.001		0.004
MM (n=13)	1		1	
SM (n=14)	1.17 (0.26-5.29)	0.842	0.61 (0.06-6.02)	0.675
PM (n=57)	9.92 (2.50-39.42)	0.001	13.50 (1.58-115.53)	0.017

MM, muscularis mucosa; SM, submucosa; PM, proper muscle.

($p<0.001$, Table 5).

종양의 크기는 GIST가 평활근종보다 중앙값(25.1 mm vs. 19.0 mm)과 큰 종양의 비율(10 mm 이상 30 mm 미만 61.1%, 30 mm 이상 50 mm 미만 33.3% vs. 10 mm 미만 18.8%, 10 mm 이상 30 mm 미만 50.0%, 30 mm 이상 50 mm 미만 18.8%)이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고($p=0.088$), 50 mm 이상의 큰 종양의 비율은 오히려 평활근종군에서 높았다. 크기가 30 mm 이상인 종양도 GIST와 평활근종 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.734$, Table 5).

종양의 에코양상을 비교해 보면 GIST군과 평활근종군에서 모두 저음영이 가장 많았으며(94.4% vs. 87.5%), 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.142$, Table 5).

병변의 기원층은 GIST군의 100.0% (36예)가 고유근층에서 기원하였고, 평활근종군의 경우 75.0% (12예)가 고유근층에서, 25.0% (4예)가 점막근층에서 관찰되었다($p=0.007$, Table 5). 단변량 분석에서 나이 50세 이상(OR 4.50, 95% CI 1.27-15.90, $p=0.020$)과 고유근층 기원(OR 15.91, 95% CI 1.67-151.15, $p=0.016$)이 GIST의 위험인자였으나, 다변량 분석에서는 평활근종으로부터 감별할 수 있는 GIST의 예측 인자는 확인할 수 없었다(Table 6).

Table 5. Comparison of the Clinical and Ultrasonographic Characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) and Leiomyoma

Characteristic	GIST (n=36)	Leiomyoma (n=16)	p-value
Age (yr)	57.7±14.4	47.0±10.1	0.049
< 50	8 (22.2)	9 (56.3)	0.016
≥ 50	28 (77.8)	7 (43.8)	
Gender			0.548
Male	17 (47.2)	7 (43.8)	
Female	19 (52.8)	9 (56.3)	
Location			< 0.001
Esophagus	0 (0.0)	6 (37.5)	
Stomach	36 (77.8)	10 (62.6)	
EGJ	0 (0.0)	6 (37.5)	
Fundus	5 (13.9)	1 (6.3)	
Body	23 (63.9)	3 (18.8)	
Antrum	8 (22.2)	0 (0.0)	
Duodenum	0 (0.0)	0 (0.0)	
Size of tumor (mm)	25.1 (7-65)	19.0 (3-57)	0.088
< 10	1 (2.8)	3 (18.8)	
≥ 10, < 30	22 (61.1)	8 (50.0)	
≥ 30, < 50	12 (33.3)	3 (18.8)	
≥ 50	1 (2.8)	2 (12.5)	
< 30: ≥ 30	23 (63.9): 13 (36.1)	11 (68.8): 5 (31.2)	0.734
Echogenosity			0.142
Hyperechoic	1 (2.8)	0 (0.0)	
Isoechoic	0 (0.0)	2 (12.5)	
Hypoechoic	34 (94.4)	14 (87.5)	
Heterogenous	1 (2.8)	0 (0.0)	
Originating layer			0.007
Muscularis mucosa	0 (0.0)	4 (25.0)	
Muscularis propria	36 (100)	12 (75.0)	

Values are presented as mean±SD, n (%), or median (range).
EGJ, Esophagogastric junction.

고 찰

상피하병변의 확진은 내시경 및 외과적 절제 후, 또는 EUS를 통한 세침 조직생검을 통해서 얻은 병변 조직의 병리학적 검토에 의해 가능하며, 이번 연구에서는 15.9%인 84예의 환자에서 내시경 절제 또는 외과적 수술을 통하여 확진을 할 수 있었다. 약 76%가 종양성 상피하병변, 즉 상피하종양이었으며 GIST, 평활근종이 각각 상피하종양의 56.3%, 25.0%였는데, 이 종양들이 전체 상부위장관 상피하병변의 61.8%를 차지하여 가장 흔한 상피하병변이었다. Kwon 등⁷의 보고에서도 대장을 포함한 위장관 상피하병변 438예 중 58예(13.2%)가 조직학적 진단을 받았는데, 대장의 병변 3예를 제외하면 GIST와 평활근종이 상부위장관 상피하병변의 61.9%로 저자들의 결과와 일치하였다. Sato 등⁸의 보고에서도 조직학적으로 확인된 상피하병변 중 GIST가 가장 많았고 평활근종이 두 번째로 많았다. 이와 같이 GIST와 평활근종은 가장 흔한 상피하종양일 뿐만 아니라, 전체 상부위장관 상피하병변 중에서도

Table 6. Univariate and Multivariate Analysis on Predictive Factors That Could Differentiate Gastrointestinal Stromal Tumor from Leiomyoma

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age (yr)				
< 50 (n=17)	1			
≥ 50 (n=35)	4.50 (1.27-15.90)	0.020		0.998
Gender				
Female (n=28)	1			
Male (n=24)	0.70 (0.21-2.28)	0.549		1.000
Size (mm)				
< 30 (n=34)	1			
≥ 30 (n=18)	1.24 (0.35-4.37)	0.734		1.000
Location		0.998		1.000
Echogenicity		1.000		1.000
Originating layer				
MM (n=4)	1		1	
PM (n=48)	15.91 (1.67-151.15)	0.016		0.999

MM, muscularis mucosa; PM, proper muscle.

가장 흔한 병변이다.

저자들은 이 연구에서 상부위장관 비종양성 상피하병변으로부터 종양성 병변을 감별할 수 있는 독립적인 예측인자로서 환자의 높은 연령(50세 이상), 병변의 크기(≥ 30 mm), 고유근층 기원을 확인할 수 있었다. 위십이지장의 양성, 악성 기질종양의 감별진단에 대한 보고⁵나 위 상피하병변에서 양성, 악성 종양의 예측에 대한 보고⁹는 있었으나, 종양성 병변의 예측인자에 대한 기존의 보고가 없어 저자들의 결과를 직접 비교할 자료가 없었다.

연령의 경우, 상피하종양이 비종양성 병변에 비해 환자의 평균 연령이 높고(53.9세 vs. 44.0세, $p=0.037$), 분포하는 연령대도 비종양성 상피하병변이 40대에 가장 많았던 반면에 상피하종양은 50대에 가장 많이 분포하였다($p=0.047$). 이와 같은 연령분포의 특징을 참고하여 50세를 기준으로 분류하였을 때 50세 이상 환자의 비율도 상피하종양군에서 비종양성 상피하병변군보다 높았으며(65.6% vs. 30.0%, $p=0.005$), 단변량 및 다변량 분석에서도 50세 이상일 때 상피하종양의 위험이 각각 3.55배($p=0.019$), 6.25배($p=0.036$) 높았다. 저자의 연구와 분석내용은 다르지만 위점막하종양의 국내 다기관 연구¹⁰에서도 GIST, 평활근종, Schwannoma, 유암종과 같은 종양성 병변에 비해 비종양성 상피하병변인 이소성 체장에서 환자의 연령이 훨씬 낮았다고 보고하여, 연령이 많은 환자일 경우 종양성 병변의 가능성을 고려할 필요가 있다.

병변의 크기는 중앙값과 30 mm를 기준으로 비교한 경우

에도 상피하종양과 비종양성병변 사이에 유의한 차이가 없어서 상피하종양의 예측에 도움을 주지 못하는 듯했다. 그러나 다변량 분석에서 30 mm 이상의 크기가 상피하종양의 독립적인 예측인자였다. 더욱이 이번 연구에서 종양성병변 중 악성 위험도가 높은 GIST 3예의 크기가 각각 30 mm, 45 mm, 55 mm로, 병변의 크기는 종양성 병변의 예측과 악성잠재의 판단에 중요할 것으로 생각한다. 임상적으로 상피하종양의 경우 30 mm를 기준으로 이보다 작은 종양은 악성의 가능성이 10% 미만으로 보고되고, 특히 병변이 규칙적인 경계와 균일한 에코를 보이는 경우에는 악성은 드물어서⁴ 주기적인 EUS를 시행하여 지속적인 추적 관찰을 하는 것이 보통이다.^{11,12} 그러나 드물게 30 mm 미만의 상피하종양이 악성이거나 전이된 종양인 경우가 있어 이에 대한 조기 확진과 치료가 문제가 되기도 한다.¹³⁻¹⁵

장벽내의 기원층은 상피하종양의 경우 주로 고유근층이 많았으며 비종양성 상피하병변은 기원층이 고르게 분포하였다. 그러나 유압종이나 림프종의 경우 점막하층에서 기원하므로 점막하층의 기원만으로 비종양성 상피하병변이라고 판단하는 것은 매우 위험하므로 주의가 필요하다.

병변의 에코 양상은 상피하종양과 비종양성 상피하병변에서 모두 균일한 에코와 저음영인 경우가 가장 많아서 두 군간에 차이를 관찰할 수 없었으며($p=0.064$), 단변량 및 다변량 분석에서도 상피하종양을 예측인자로서 의미가 없었다($p=0.123, 0.268$). Shin 등⁹의 연구에서도 저자들의 결과와 같이 상피하종양과 비종양성 상피하병변 모두 저음영인 경우가 많아 EUS에서 보이는 에코양상으로 상피하종양과 비종양성 상피하병변을 구분하기는 어려운 것으로 보인다.

상피하종양의 약 81%, 상피하병변의 약 62%를 차지한 GIST 및 평활근종과 같은 근육기원 상피하종양에서 GIST를 감별하는 것이 매우 중요한데, 저자들이 GIST를 평활근종과 비교하였을 때, 환자의 성별이나 종양의 크기, EUS 에코상에는 차이가 없었으며 환자의 나이, 종양의 위치와 기원층에 차이가 있었다. 특히 나이와 고유근층 기원은 단변량 분석에서도 예측인자의 가능성을 보였으나, 이러한 인자들 모두 다변량 분석에서는 GIST의 예측인자가 되지 못하였다. 한편, 위십이지장 기질세포 종양을 양, 악성으로 나누어 분석한 국내 보고⁵에서 종양의 크기, 비균일 에코, 병변의 불규칙한 경계, 낭성 공간의 존재가 악성 기질세포종양과 관련이 있었으나, 분석대상이 19명으로 매우 적고 환자의 성별과 나이를 분석하지 않았으며 다변량 분석을 하지 않았다. Chak 등¹⁶도 GIST 35예를 대상으로 양성, 악성을 감별할 수 있는 EUS 소견에 대해 단계별 회귀분석을 한 결과 병변의 크기(>4 cm), 불규칙한 내강 외 경계, 고에코 병소, 낭성 공간을 악성 GIST의 독립적인 예측인자로 보고한 바 있다. 이 보고들은 GIST만을

분석한 결과이므로, 모든 GIST가 잠재적인 악성병변이라는 점에서 평활근종과 감별할 수 있는 GIST의 예측인자를 찾자 한 저자들의 연구와는 큰 차이가 있었다. Kim 등¹⁷도 위점막하종양 314예의 다변량 분석에서 나이, 중심부의 궤양, 종양의 크기를 잠재적 악성병변의 예측인자로 보고하였는데, 종양의 조직학적 진단을 제시하지 않아 저자들의 결과와 비교할 수가 없었다.

이번 연구에서 GIST 환자군의 평균연령이 평활근종 환자군보다 10.7세 더 높았는데(57.7세 vs. 47.0세, $p=0.049$), 위의 점막하종양을 분석한 국내 다기관 연구¹⁰에서도 GIST 환자의 평균연령이 평활근종 환자보다 약 9세 많았다(58.7세 vs. 49.8세).

병변 위치의 경우 상부위장관의 평활근종은 거의 대부분 식도에서 발견할 수 있으며, 식도에서는 GIST보다 확실히 많고 위와 십이지장에서는 GIST가 압도적으로 많은 것으로 알려져 있다.^{18,19} 저자의 결과에서도 GIST가 모두 위에 분포한 반면에 평활근종은 식도와 위-식도 접합부에 가장 많이 분포하여 차이가 뚜렷하였다($p=0.001$). 따라서 식도에서 상피하종양이 관찰되면 GIST의 가능성은 낮고 위의 상피하병변은 GIST일 가능성을 고려해야 하겠다. 병리학적으로 확진한 826명의 위장관 점막하병변 환자를 분석한 Polkowski²⁰의 보고에서도 악성병변의 66.3%, 잠재적 악성병변의 39.1%가 위에 분포하였고 십이지장이 악성병변의 1.9%, 잠재적 악성병변의 12.5%를 차지하였다. GIST를 위치별로 분석하지 않았지만 GIST가 악성 및 잠재적 악성병변의 약 74%를 차지하였고, 악성 및 잠재적 악성병변의 절반 이상인 56.0%가 위에 위치한 반면에 식도, 십이지장은 각각 1.2%, 6.0%에 불과하여, 병변의 감별에 위치를 참고할 수는 있을 것으로 생각한다.

최근 111명의 위 상피하종양 환자만을 대상으로 한 다변량 분석에서도 65세 이상, 종양의 크기(≥ 2 cm), 종양의 위치(상부 또는 중부)를 악성잠재 상피하종양의 독립적인 예측인자로 보고하였는데, 악성잠재병변의 약 91%가 GIST였지만 사구종양, 방추세포육종, 외투세포림프종, 신경내분비종양, 형질세포종 등이 포함되었고, 양성 상피하종양에도 평활근종 외에 신경초종이 포함되었다.⁹ 위 뿐만 아니라 식도, 십이지장을 포함하여 GIST와 평활근종만을 비교한 저자들의 연구와 분석의 대상이 달랐지만, 이 보고에서도 EUS 소견보다 이외의 임상변수가 양성으로부터 악성잠재병변의 감별에 더 유용한 지표임을 보여주고 있어서 평활근종과 GIST를 감별할 수 있는 확실한 EUS 소견은 없음을 확인하였다. 더욱이 단변량 분석에서 나이와 고유근층 기원이 평활근종으로부터 GIST의 감별에 유용한 예측인자였으나, 다변량분석에서는 유용한 변수를 찾을 수 없었다. 따라서 평활근종과 GIST의 감별에 환자의 나이, 병변의 위치와 기원층을 참고할 수는 있지만 조직학적 진단

을 하기 전에 임상적으로 GIST를 예측할 수 있는 인자는 없다.

GIST의 예후는 크기와 유사분열률(mitotic rate)에 따라 크게 달라지며, 크기가 2 cm 미만으로 작고 유사분열률이 낮은 경우를 저위험군으로 분류하여 양성의 경과를 보이는 것으로 보고 있지만, 크기가 작고 유사분열률이 낮은 GIST도 드물게 전이하는 경우가 있어 모든 GIST는 잠재적으로 악성화 가능성을 갖는다고 보는 것이 일반적이다.^{21,22} 그러므로 상부위장관 상피하병변 중 위에서 발생한 저에코성 병변으로 고유근층에 연한 병변의 경우 임상적으로 평활근종으로부터 GIST를 감별하기는 어려우므로, 치료적 접근에 있어서 GIST의 가능성을 염두에 두고 신중하게 선택할 필요가 있다.

이상을 요약하면, 상부위장관 상피하병변 중, 상피하종양의 예측인자는 환자의 나이(≥ 50 세), 병변의 크기(≥ 30 mm), 병변의 기원층(고유근층)이었으며, 가장 흔한 상피하종양인 GIST와 평활근종의 감별은 환자의 나이, 병변의 위치, 병변의 기원층(고유근층)을 참고할 수 있었으나 독립적인 예측인자는 없었다. 따라서 50세 이상의 환자에서 발견되는 30 mm 이상의 고유근층 기원의 상부위장관 상피하병변은 종양성 병변의 가능성이 높으며, 고유근층 기원의 위 상피하종양은 평활근종과의 감별이 어려우므로 GIST 가능성을 고려하여 적극적인 치료 및 철저한 추적검사가 필요하다.

저자들의 연구는 단일기관을 대상으로 한 후향적 분석에 의한 결과로 모든 상부위장관 상피하병변에 적용하기에는 제한이 있으나, 임상영역에서 내시경 검사 중에 흔히 만나는 상피하병변의 감별과 종양성 병변의 예측에 참고할 수 있을 것으로 생각하며 향후 대규모의 전향적 다기관 연구가 필요하겠다.

요 약

목적: 위장관 상피하병변에서 종양성 병변을 비종양성 병변으로부터 감별하는 것은 환자의 적절한 치료에 매우 중요하다. 저자들은 상부위장관 상피하병변 환자에서 종양성 상피하병변을 감별할 수 있는 예측인자를 알아보고자 이 연구를 수행하였다.

대상 및 방법: 2008년 1월부터 2013년 6월까지 경상대학교병원에서 상부위장관 상피하병변에 대해 EUS를 시행한 527예의 의무기록을 후향적으로 검토하여, 내시경적 또는 수술적 절제를 통하여 조직학적 확진이 가능했던 환자 84예를 선정하고, 종양 및 비종양성 상피하병변으로 분류하여 특성을 비교 분석하였다.

결과: 조직학적으로 확인된 84예의 상피하병변 중 상피하종양이 64예(76.2%), 비종양성 상피하병변은 20예(23.8%)였다. 상피하종양은 GIST (42.9%)와 평활근종(19.0%)이 가장 많았다.

성별($p=0.195$), 병변의 크기($p=0.266$), 에코상($p=0.051$)은 상피하종양군과 비종양성병변군 사이에 유의한 차이가 없었다. 비종양성 상피하병변군에 비하여 상피하종양군의 평균연령($p=0.047$), 호발연령대($p=0.047$) 및 50세 이상 환자의 비율($p=0.015$)이 높았으며, 고유근층 기원(79.7%)이 많았다($p=0.001$). 상피하종양 중, GIST는 평활근종보다 환자의 평균연령이 높고(57.7세 vs. 47.0세, $p=0.049$), 50세 이상($p=0.016$), 종양의 위체부 위치($p<0.001$), 고유근층 기원($p=0.003$)이 많았다. 다변량분석에서 환자의 연령(≥ 50 세), 종양의 크기(≥ 30 mm), 고유근층기원이 점막하종양의 독립적인 예측인자였고, 평활근종과 GIST의 감별인자는 찾을 수 없었다.

결론: 상부위장관 상피하병변으로 50세 이상, 30 mm 이상, 고유근층 기원이 상피하종양의 독립적인 예측인자였으며, 평활근종과 감별할 수 있는 GIST의 예측인자는 없으므로 고유근층 기원의 위 상피하종양은 GIST의 가능성을 고려하여 적극적인 치료 및 철저한 추적관찰이 필요하다.

색인단어: 상부위장관; 상피하종양; 위장관기질종양; 예측인자

REFERENCES

- Hwang JH, Kimmey MB. The incidental upper gastrointestinal subepithelial mass. *Gastroenterology* 2004;126:301-307.
- Kim SG. Incidental gastrointestinal subepithelial mass. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:341-345.
- Rösch T. Endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal tumors: a literature review. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995;5:609-614.
- Boyce GA, Sivak MV Jr, Rösch T, et al. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1991;37:449-454.
- Heo JH, Roe IH, Lee MI, et al. Endosonographic criteria for differential diagnosis between benign and malignant stromal cell tumor in gastroduodenum. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:593-600.
- Aibe T, Fujii T, Okita K, Takemoto T. A fundamental study of normal layer structure of the gastrointestinal wall visualized by endoscopic ultrasonography. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;123:6-15.
- Kwon JG, Kim EY, Kim YS, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonographic impression compared with pathologic diagnosis in gastrointestinal submucosal tumors. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:88-96.
- Sato T, Peiper M, Fritscher-Ravens A, Gocht A, Soehendra N, Knoefel WT. Strategy of treatment of submucosal gastric tumors. *Eur J Med Res* 2005;10:292-295.
- Shin SK, Chung JW, Lee JH, et al. Prevalence and predictive factors of malignant potential in resected gastric subepithelial tumors. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2013;13:104-108.

10. The Information Committee of the Korean Gastric Cancer Association. 2005~2006 Nationwide gastric submucosal tumor report in Korea. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2008; 8:104-109.
11. 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.
12. Solomon MP, Rosenblum H, Rosato FE. Leiomyoma of the esophagus. *Ann Surg* 1984;199:246-248.
13. Martin TR, Onstad GR, Silvis SE, Vennes JA. Lift and cut biopsy technique for submucosal sampling. *Gastrointest Endosc* 1976;23:29-30.
14. Yasuda K, Nakajima M, Kawai K. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of submucosal tumor of the upper digestive tract. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;123:59-67.
15. Kojima T, Takahashi H, Parra-Blanco A, Kohsen K, Fujita R. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 1999;50:516-522.
16. Chak A, Canto MI, Rösch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997;45:468-473.
17. Kim HG, Ryu SY, Yun SK, Joo JK, Lee JH, Kim DY. Preoperative predictors of malignant gastric submucosal tumor. *J Korean Surg Soc* 2012;83:83-87.
18. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
19. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 5):S39-S51.
20. Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy* 2005;37:635-645.
21. Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, Appelman HD, Goldblum JR. Gastric stromal tumors: a clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:705-714.
22. Ballarini C, Intra M, Ceretti AP, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a "benign" tumor with hepatic metastasis after 11 years. *Tumori* 1998;84:78-81.