

RESEARCH UPDATE

악성 원위부 담관 폐쇄 환자에서 피막형과 비피막형 자가팽창성 금속 스텐트의 비교

김재환, 황진혁

서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원 소화기내과

Comparison between Covered and Uncovered Self-expandable Metal Stents in Patients with Malignant Distal Biliary Obstruction

Jaihwon Kim and Jin-Hyeok Hwang

Division of Gastroenterology, Seoul National University Bundang Hospital, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Article: No Benefit of Covered vs Uncovered Self-expandable Metal Stents in Patients with Malignant Distal Biliary Obstruction: A Meta-analysis (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:27-37)

요약: 악성 원위부 담관 폐쇄를 동반한 환자들에게서 사용되는 자가팽창성 금속 스텐트(self-expandable metal stent, SEMS) 중 피막형(covered)과 비피막형(uncovered) SEMS를 비교하는 연구들은 그 동안 서로 다른 결과를 보고하였다. 이에 Almadi 등¹은 피막형과 비피막형 SEMS의 스텐트 개통 기간(patency duration)과 여러 합병증들에 대해 1980년에서 2012년 3월까지 Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library 및 ISI Web of Knowledge에서 무작위 대조 연구를 검색하여 5개의 논문²⁻⁶과 4개의 초록⁷⁻¹⁰을 확인한 뒤 이에 대한 메타 분석을 시행하였다. 그 결과 이 연구에는 총 1,061명의 환자가 포함되었고 이 중 522명은 비피막형 SEMS, 347명은 부분 피막형 SEMS에 포함되었으며, 192명의 환자는 부분 혹은 완전 피막형 SEMS에 포함되었으나 어느 쪽인지는 분명하지 않았다.

연구 결과 스텐트 개통 기간은 Krokidis 등^{3,4}에 의한 2개 연구 140명에 대해서만 분석이 가능하였고 평균 개통 기간 차이는 67.9일(95% CI, 60.3-75.5)로 피막형 SEMS가 길었

다. 그러나 앞서 두 연구는 경피적으로 삽입된 스텐트의 결과였고, 다른 연구들에서는 스텐트 개통 기간에 대해서 개통기간의 범위,^{2,8,10} 사분위수,⁶ 또는 첫번째 사분위수⁵ 등으로 다르게 보고하였기 때문에 연구결과들을 합쳐서 분석하는 것이 불가능하여 피막형 SEMS가 비피막형 SEMS보다 개통 기간이 길다는 결론을 내릴 수 없었다. 그에 비해 6개월 및 12개월에서의 스텐트 개통률(patency rate)은 발표된 4개 논문 718명의 환자에서 확인이 가능하였고 6개월(OR, 1.82; 95% CI, 0.63-5.25) 및 12개월(OR, 1.25; 95% CI, 0.65-2.39)의 개통률은 양 군 사이에 차이가 없었다. 그 외 췌장염(피막형 vs. 비피막형; OR, 1.07; 95% CI, 0.44-2.59), 담낭염(피막형 vs. 비피막형; OR, 1.34; 95% CI, 0.48-3.77), 천공(피막형 vs. 비피막형; OR, 1.84; 95% CI, 0.36-11.17), 출혈, 담관염, 재원 기간, 반복적인 담관 폐쇄 회수와 같은 합병증은 양 군 사이에 차이가 없었다. 스텐트 이동(migration)에 대해서는 3개 논문에서 269명에 대해 팔약근절개술 후 스텐트 이동을 분석하였고, 4개 논문은 이전 플라스틱 스텐트를 넣었던 381명의 환자

© 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: 황진혁, 463-707, 성남시 분당구 구미로 173번길 82, 서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Jin-Hyeok Hwang, Division of Gastroenterology, Seoul National University Bundang Hospital, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. Tel: +82-31-787-7017, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: woltoong@snu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

들에게서 스텐트 이동을 분석하였다. 그 결과 피막형 SEMS는 비피막형 SEMS에 비해 높은 스텐트 이동률(OR, 7.13; 95% CI, 2.29-22.21)을 보여주었으나 이전 괄약근절개술이나 플라스틱 스텐트 삽입 후 피막형 스텐트와 비피막형 스텐트 사이의 이동률은 유의한 차이를 보이지 못했다. 그 외 피막형 스텐트는 817명을 대상으로 한 6개 연구에서 종양의 내증식률(ingrowth rate)이 낮은 반면(OR, 0.19; 95% CI, 0.07-0.55) 종양의 과증식률(overgrowth rate)이 높았다(OR, 1.88; 95% CI, 1.02-3.45). 환자들의 생존 기간은, 3개 논문에서는 생존 범위 또는 사분위수 범위로 차이가 없다고 하였으나 정확한 기간을 제시하지 않은 데 비해, Krokidis 등³에 의한 2010년도 연구에서는 피막형 SEMS (중간 생존 기간, 243.5일; SD, 141.1)가 비피막형 SEMS (중간 생존 기간, 180.5일; SD, 82.6)에 비해 통계적으로 유의하게($p=0.039$) 긴 생존 기간을 보였다. 그러나 Krokidis 등⁴의 2011년도 연구에서는 피막형 SEMS (중간 생존 기간, 247일; SD, 126.7)가 비피막형 SEMS (중간 생존 기간, 203.2일; SD, 74.8)에 비해 환자들의 생존율에서 통계적인 차이를 보이지 못했다($p=0.06$). 그 외 두 초록은 데이터의 제시 없이 생존에 차이가 없다는 보고를 하였고 한 개의 초록은 사망수만 보고하여 분석이 불가능하였으며 다른 하나의 초록은 사망에 대해 보고하지 않아 결과적으로 환자들의 생존 기간에 대한 확실한 분석은 불가능하였다. 한편 subgroup 분석에서 4개의 연구는 부분 피막형 SEMS를 사용했다고 하였으나 다른 연구들에서는 부분과 완전 피막형을 구분하지 않아 완전 피막형 SEMS와 부분 피막형 또는 비피막형 SEMS의 비교가 불가능하여 부분 피막형 SEMS 및 비피막형 SEMS의 비교만 가능하였다. 또한 경피적 방법과 내시경적 방법을 직접적으로 비교한 연구가 없어 각각의 성적 기술만 가능하였다. 그 결과 내시경적 방법의 경우에서는 피막형 스텐트 이동률이 유의하게 높았으나(OR, 9.74; 95% CI, 2.58-36.72), 그 외에는 다른 차이가 없었다. 그에 비해 경피적 방법의 경우 피막형 스텐트의 개통 기간과 스텐트 생존 기간(stent survival duration)이 유의하게 길었고 스텐트 내증식은 감소한 소견을 보였으며 그 외 다른 차이는 보이지 않았다.

결론으로 비피막형 SEMS에 비해 피막형 SEMS는 악성 원위부 담관 폐쇄를 동반한 환자들에게서 분명하게 우월한 장점을 보이지 못했으며 이는 높은 이동률로 인해 스텐트 개통 기간을 길게 유지하지 못하기 때문으로 여겨진다.

해설: 내시경 담관 배액술은 수술이 불가능한 원위부 담관 폐쇄에서 널리 사용되는, 완화를 목적으로 하는 시술이다.¹¹⁻¹⁴ 여기서 스텐트 개통 기간 및 합병증 발생은 환자 삶의 질에 영향을 미치기 때문에, 합병증을 줄이고 스텐트 개통 기간을

늘리기 위한 노력이 이루어져 왔다. 그 결과 플라스틱 스텐트의 단점을 극복하기 위해 비피막형 SEMS가 개발되었는데, 비피막형 SEMS는 대략 10 mm (30 Fr)의 넓은 직경으로 인해 플라스틱 스텐트에 비해 유의하게 긴 개통기간을 보여주었다.¹⁵⁻¹⁸ 또한 담관벽에 파묻히는 특징으로 인해서 스텐트의 이동과 오니 축적을 예방하는 장점을 보여주었다.¹⁹ 그러나 비피막형 SEMS는 기본적인 wire-mesh 구조로 인해 종양의 내증식을 막을 수 없다. 이는 비피막형 SEMS 폐쇄의 주요 원인으로 약 20-50%를 차지한다.¹⁵⁻¹⁸ 이와 같은 종양의 내증식을 예방하기 위해 얇고 유연한 막을 지닌 피막형 SEMS²⁰가 개발되었으나 피막의 기본적인 성격으로 인해 스텐트의 이동과 함께 오니의 축적이 단점으로 지적되었다. 그 결과 비피막형과 피막형 SEMS 중 어느 것이 더 우월한지에 대한 연구의 필요성이 제시되었고 수 개의 무작위 대조 연구들과 이번 연구를 포함한 두 개의 메타 분석이 보고되었다.^{1-6,21}

이번에 소개한 Almadi 등¹의 메타 연구는 이전 Saleem 등²¹의 메타 분석에 포함된 5개 논문에 추가로 4개의 발표된 초록을 더하여 분석한 연구로, 기존 Saleem 등²¹의 연구에 포함된 781명보다 많은 1,061명의 환자를 대상으로 분석이 이루어졌다. Saleem 등²¹의 연구는 스텐트 개통 기간에 대해서 5개 중 3개의 무작위 연구 결과만을 바탕으로 분석하였고, 특히 그 중 2개의 연구^{3,4}는 경피적으로 삽입된 SEMS였다는 점에서 이번 연구와는 차이가 있었다. 그 결과 Saleem 등²¹의 연구에서는 피막형 SEMS가 비피막형 SEMS에 비해서 긴 개통 기간을 보였다는 결론을 내렸으나, 이번 연구에서는 피막형 SEMS가 비피막형 SEMS에 비해 개통 기간이 길다는 것을 입증하지 못하여 피막형 SEMS가 더 나은 점을 입증하지 못하였다고 결론을 내렸다. 이와 같은 두 연구의 차이는 메타 분석의 방법론적인 차이와 함께 Saleem 등²¹이 스텐트 생존 기간(스텐트 삽입에서 폐쇄 또는 이동 사이의 시간)과 스텐트 개통 기간(스텐트 삽입 후 폐쇄까지의 시간)이라는 두 개의 기준을 사용하였기 때문으로 여겨진다. 또한 Saleem 등²¹은 Isayama 등²과 Telford 등⁶의 연구 결과를 스텐트 생존 기간으로 분석하였으나 이번 연구의 저자들은 두 연구의 결과를 스텐트 개통 기간으로 분석하는 것이 더 적절할 것으로 지적하였다. 그 결과 앞서 언급한 차이들로 인해서 두 메타 연구의 결론은 다르게 되었다. 하지만 피막형 SEMS의 이동률 및 과증식률이 더 높았던 점은 양쪽 연구에서 일치하였으며 합병증 중 췌장염이나 담낭염 역시 두 연구 모두에서 양 군 사이에 차이는 없었다는 점도 두 메타 분석에서 일치하는 결론이었다.

이번 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째는 이와 같은 주제의 연구가 제한적이기 때문에 이전 Saleem 등²¹의 연구에 비해 새로이 포함된 연구 4편 모두 완전히 발표된 논문이 아닌

초록이라는 점으로, 제한적인 환자수 및 연구수로 인해 메타-회귀 분석과 같은 추가적인 요약 분석이 불가능했다는 점이다. 또한 발표된 4편의 초록이 논문으로 보고되지 않은 이유도 확인할 수 없었다. 두 번째는 앞서 말한 초록을 포함해서 각 연구마다 자료의 보고 양식이 다르고 환자 수준에서의 정보가 제한적이며, 그 결과 분석에 필요한 정보가 부족했다는 점이다. 실제 스텐트 개통 기간의 경우 연구들마다 ‘평균값 또는 중간값’과 ‘표준 편차, 범위, 그리고 사분위 범위’로 다양하게 제시되었고, 이와 같은 다른 보고 양식은 메타 분석의 장점인 연구 효과에 대한 요약을 저해하는 결과를 유발하였다. 세 번째는 분석에 이용된 연구들의 환자수가 적게는 43명에서 많게는 400명까지로 그 차이가 크며 연구들간의 이질성(heterogeneity)이 크다는 점이다. 네 번째는 사용된 완전 피막형 SEMS의 수를 알 수 없고, 시술방법이 내시경적, 경피적, 내시경적/경피적 혼합으로 다양하여 이에 대한 subgroup 분석이 불가능하였다는 점이다. 마지막으로 환자 정보의 제한으로 담관 폐쇄의 원인이 되는 악성종양에 따른 subgroup 분석도 불가능하였다.

결론으로, 이번 메타 분석에 따르면 원위부 악성 담관 폐쇄에서 피막형 SEMS는 비피막형 SEMS와 비교하여 6개월이나 12개월의 스텐트 개통률에서 차이가 없어 현재까지 보고된 연구들만으로 피막형 SEMS가 비피막형 SEMS에 비해 우월하다는 결론을 내리기에는 아직 근거가 부족하다. 이는 비록 경피적으로 삽입했던 2개의 연구에서는 피막형 SEMS가 스텐트 개통에서 유리한 결과를 보였으나 전체적으로 피막형 SEMS는 종양의 내증식의 감소에도 불구하고 스텐트 이동 및 과증식이 증가하는 결과를 보여주었으며, 그 외 합병증에서는 차이를 보이지 못했기 때문이다. 게다가 우리나라에서는 두 종류의 SEMS 사이에 가격 차이가 없으나 다른 나라에서는 피막형 SEMS가 비피막형 SEMS에 비해 비싸다는 점 역시 고려되어야 할 것이며, 이 주제에 대한 정확한 대답을 위해서는 앞으로 더 표준화된 방법의 추가 연구들이 필요할 것으로 여겨진다.

REFERENCES

1. Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:27-37.e1.
2. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004; 53:729-734.
3. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, Bezzi M, Passariello R, Hatzidakis A. Percutaneous treatment of malignant jaundice due to extrahepatic cholangiocarcinoma: covered Viabil stent versus uncovered Wallstents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:97-106.
4. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:352-361.
5. Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010;72: 915-923.
6. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010;72:907-914.
7. Smits ME, Rauws EAJ, Groen AK, Tytgat GNJ, Huibregtse K. Preliminary results of a prospective randomized study of partially covered wallstents vs noncovered wallstents. *Gastrointest Endosc* 1995;41:AB416.
8. Lee SH, Cha SW, Cheon YK, et al. A randomized controlled comparative study of covered versus uncovered self-expandable metal stent for malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2004;59:AB188.
9. Gonzalez-Huix F, Huertas C, Figa M, et al. A randomized controlled trial comparing the covered (CSEMS) versus uncovered self-expandable metal stents (USEMS) for the palliation of malignant distal biliary obstruction (MDBO): interim analysis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:AB166.
10. Cho YD, Cheon YK, Yoo KS, et al. Uncovered versus covered self-expanding metallic stents for inoperable malignant distal biliary obstruction: a prospective randomized multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009;69:AB137.
11. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2:57-62.
12. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75:1166-1168.
13. Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30: 1132-1135.
14. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994;344:1655-1660.
15. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992;340:1488-1492.
16. Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, Vakili N. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy* 1993;25:207-212.
17. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic

- drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointestl Endosc* 1998;47:1-7.
18. Lammer J, Hausegger KA, Fluckiger F, et al. Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents. *Radiology* 1996;201:167-172.
19. Silvis SE, Sievert CE Jr, Vennes JA, Abeyta BK, Brennecke LH. Comparison of covered versus uncovered wire mesh stents in the canine biliary tract. *Gastrointest Endosc* 1994;40:17-21.
20. Miyayama S, Matsui O, Terayama N, Tatsu H, Yamamoto T, Takashima T. Covered gianturco stents for malignant biliary obstruction: preliminary clinical evaluation. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:641-648.
21. Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011;74:321-327.e1-e3.