위 종양의 내시경 점막하 박리술 후 발생하는 궤양 반흔에 대해 조직검사가 필요한가?

김도훈

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Is a Biopsy Required for All Ulcer Scars after Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Neoplasia?

Do Hoon Kim

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Atypical scar patterns after gastric endoscopic submucosal dissection (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2021;21:72-81)

최근 위 종양에 대한 내시경 치료가 증가함에 따라 내시경 치료 후에 발생하는 궤양의 치유와 병변의 재발을 확인하기 위해 주기적으로 추적내시경 검사가 시행된다. 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD) 후 발생한 궤양은 소화성 궤양과 마찬가지로 궤양 반흔을 만들며, 불규칙한 궤양 반흔이 관찰되는 경우 국소재발과의 감별이 매우 중요하다. 따라서, ESD 후 궤양 반흔의 형태에 따라 국소재발을 예측하는 연구들이 시행되어 왔다.

이번 호에서 Kim 등¹은 ESD 후 추적내시경에서 관찰되는 반흔에 대해 국소재발과 관련된 임상병리학적 요소를 조사하였다. 비전형적 반흔을 불규칙 발적형, 결절형, 점막 결손형(미란, 궤양)으로 분류하였고, 남성의 경우 결절을 동반한 불규칙한 발적형이 많았고, 흡연자에서 결절형이 많았다. 점막 결손형은 위 각부 하방과 암인 경우에 많았다. 간질화와 만성 신질화에서는 모든 유형의 반흔이 관찰되었다. 이러한 비전형적 반흔과 관련된 요인들을 잘 이해하여 국소재발을 감별하고 불필요한 생검을 피함으로써 출혈의 위험도를 감소시킬 수 있을 것이라고 보고하였다. 또 다른 연구에서는 반흔의 유형을 비후성 용종형(hypertrophic polypoid type), 반흔형(scar type), 결절형(nodular

type)으로 나누었고, 이 중 반흔형이 가장 흔한 유형이었으며, 결절형이 유의하게 국소재발과 연관되었음을 보고한 바가 있다.²

ESD 후 발생하는 궤양 반흔의 형태를 평가하기 위해서는 위 궤양의 치유 기전을 아는 것이 중요하다. 소화성 궤양의 경우 만성 염증이 점막하층에 섬유화와 육아조직을 유도하거나 고유근층의 손상을 주기도 하며, 궤양 변연에서 재생상피의 증식과 선구조의 회복과 함께 궤양저의 육아조직에서 혈관신생을 통해 치유된다. 반면, 인공궤양은 상대적으로 짧은 시간에 만들어지며 정상적인 점막보호 기전을 가지고 있으며, 고유근층이 잘 보존되어 있다. 따라서, 정상적인 근층이 궤양 중심을 향해 수축함으로써 궤양 변연에 재생상피가 나타나기 전에 궤양의 크기가 상당히 감소되어 궤양 부위의 90% 이상이 4주 이내에 치유되며, 이후 재생상피가 나타나 남은 점막 결손을 8주 이내에 덮게 된다.³ 일반적으로 소화성 궤양 치유는 위내 산도, 헬리코박터 감염, 위 연동운동, 점막 미세순환, 점막내 성장인자의 정도, prostaglandin (PG)과 연관되나, ESD에 의한 인공궤양은 크기, 위치, 헬리코박터 감염, 위축의 범위 등과 무관하게 8주 이내에 치유된다.^{4,5}

ESD 후 발생하는 궤양은 전형적으로 균질한 백색조를 띠는 편평한 상피 반흔을 보이며 섬유화를 동반하는 균일한 점막에 의해 덮인다. 하지만 어떤 환자들은 비정상적으로 융기성 결절을 가지는 불규칙한 반흔을 보이기도 하여 종양의 재발과 혼동

Received: December 23, 2020 Revised: January 9, 2021 Accepted: January 9, 2021

Corresponding author: Do Hoon Kim

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3193, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: dohoon.md@gmail.com

Copyright © 2021 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

될 수 있는 임상적 딜레마를 야기한다.⁶ 이러한 불규칙한 반흔은 보고에 따라 0.15%에서 13.3%까지 다양하였고 반흔이 생긴 후에 사라지기도 하고, 어떤 환자에서는 오랫동안 반흔의 중심에 남아있기도 한다.⁷ 따라서 ESD 후 점막 치유 유형에 영향을 주는 인자를 규명하여 궤양 반흔이 어떤 상황에서 병변의 재발과 연관이 있는지를 예측하는 것이 중요하다.

반흔의 유형에 영향을 미치는 인자는 위치, 절제조직의 크기, 헬리코박터 감염, 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 사용 등으로 알려져 있다. 용기형은 전정부가 가장 많았고 소만부에서 덜 나타났다.⁸ 이는 전정부의 평활근, 특히 윤상근층이 체부에 비해 더 두껍고 조밀하며, 미세순환이 잘 발달되어 있어 점막의 수축이 용이하기 때문이다.^{3,9} 상부와 중부의 ESD는 하부에 비해서 시술시간이 길고 시술 중 출혈이 더 많으므로 병변내 미세순환 부전을 야기한다.³ 전정부에 위치한 양성 위궤양의 경우는 치유 후에 6%까지 용기형이 관찰된다고 하며, 과거에는 재발로 오인되어 불필요한 위 절제술을 시행하기도 하였다. 또한, 위 연동운동으로 인한 소만부의 심한 운동 변형으로 인해 궤양이 느리게 치유된다.¹⁰

인공궤양의 크기는 고유근층의 수축력으로 인해 일정한 속도로 감소한다. 상대적으로 크기가 작은 인공궤양은 잘 보존된 고유근층의 수축과 궤양 변연의 충분한 재생상피층 때문에 잘 치유되어 용기형으로 나타날 수 있다. 반면, 큰 인공궤양에서는 고유근층의 수축이나 궤양 변연의 충분한 재생과 무관하게 궤양저에서의 미성숙된 육아조직 때문에 치유가 지연된다.⁹ 궤양저에서 육아조직의 치유는 혈관신생이 필요하므로 큰 인공궤양에서는 치유가 지연되고 용기형이 덜 발생한다. 궤양의 크기에 대한 연구에서는 장축이 20 mm 이하인 인공궤양의 15.8%에서 용기형으로 나타났으며, 38 mm인 경우 2.7%에서만 용기형으로 나타나서 용기형은 궤양의 크기와 관련이 있음을 시사하였다.^{6,8} 또한, ESD 4주 후 심한 위축과 8주째 궤양의 크기가 ESD 유발 궤양의 치유에 영향을 미치는 인자라는 보고도 있다.¹¹

헬리코박터 감염이 있는 경우 용기형보다 편평형이 더 많으며 성공적인 제균 치료 후 용기형이 더 관찰되어 헬리코박터 감염이 궤양 변연의 점막 혈류를 감소시켜 ESD 유발 궤양의 치유를 방해할 수 있다는 보고가 있다.^{8,12} 하지만 다른 연구에서 제균 치료는 미세순환의 향상시킴으로 인해 소화성 궤양의 치유를 촉진시키지만, 인공궤양의 주된 치유기전은 근층의 수축이며 미세순환의 향상은 부수적인 기전이므로 헬리코박터 감염은 ESD 후 궤양의 치유에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.^{3,13} 따라서, 헬리코박터 감염이 ESD 유발 궤양 치료에 미치는 영향은 논란의 여지가 있다.

PPI의 사용은 ESD 유발 궤양의 점막 치유를 촉진시키는 것으로 잘 알려져 있다. PPI는 위산분비를 억제함으로써 궤양 치유를 촉진

시키지만, 궤양 점막에서 cyclooxygenase-2 (COX-2) 발현을 증가시키고 PGE₂ 합성을 증가시킨다.¹⁴ COX-2 유발 PGE₂는 혈관내피 성장인자(vascular endothelial growth factor), 간세포 성장인자(hepatocyte growth factor)와 같은 성장인자의 발현과 점막의 염기성 섬유아세포 성장인자(basic fibroblast growth factor)를 자극한다. 이러한 점막 복구의 가속화와 및 혈관신생은 재생점막의 결절성 성장에 기여하여 용기성 육아조직은 PPI로 치료한 위궤양 환자의 17.5~66.6%에서 나타난다고 알려져 있다.¹⁵

이상과 같은 다양한 인자들이 점막 치유에 영향을 주어 ESD 후 다양한 모양의 반흔을 나타내므로 내시경 의사는 국소재발과 관련된 인자에 대해 잘 주지하여 ESD 후 추적내시경 검사에서 불필요한 조직검사를 줄이면서 국소재발의 발견을 위해 노력해야 할 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

Do Hoon Kim is an editorial board member of the Journal but did not involve in the peer reviewer selection, evaluation, or decision process of this article. No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

ORCID

Do Hoon Kim <https://orcid.org/0000-0002-4250-4683>

REFERENCES

- Kim B, Kim BJ, Yoon HJ, et al. Atypical scar patterns after gastric endoscopic submucosal dissection. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2021;21:72-81.
- Cha JH, Jang JS. Correlation between healing type of lesion and recurrence in gastric neoplastic lesions after endoscopic submucosal dissection. *Turk J Gastroenterol* 2020;31:36-41.
- Yoshizawa Y, Sugimoto M, Sato Y, et al. Factors associated with healing of artificial ulcer after endoscopic submucosal dissection with reference to *Helicobacter pylori* infection, CYP2C19 genotype, and tumor location: multicenter randomized trial. *Dig Endosc* 2016;28:162-172.
- Konturek SJ. Role of growth factors in gastroduodenal protection and healing of peptic ulcers. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:41-65.
- Labenz J, Börsch G. Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Gut* 1994;35:19-22.
- Cheon YK, Ryu CB, Ko BM, et al. A clinical study of protruding lesions that arise at the scar of an endoscopic mucosal resection

- for an early gastric carcinoma and a gastric flat adenoma. *J Gastric Cancer* 2001;1:55-59.
7. Arantes V, Uedo N, Morita Y, et al. Polypoid nodule scar after gastric endoscopic submucosal dissection: results from a multi-center study. *Endosc Int Open* 2018;6:E1198-E1203.
8. Kim IS, Shin SJ, Noh CK, et al. Comparisons of the mucosal healing process between flat and protruded type after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms. *Digestion* 2019; 99:219-226.
9. Kobayashi M, Takeuchi M, Hashimoto S, et al. Contributing factors to gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection including the promoting effect of rebamipide. *Dig Dis Sci* 2012;57:119-126.
10. Oi M, Ito Y, Kumagai F, et al. A possible dual control mechanism in the origin of peptic ulcer. A study on ulcer location as affected by mucosa and musculature. *Gastroenterology* 1969;57: 280-293.
11. Otsuka T, Sugimoto M, Ban H, et al. Severity of gastric mucosal atrophy affects the healing speed of post-endoscopic submucosal dissection ulcers. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10:83-92.
12. Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim TI, Kim WH, Lee YC. *Helicobacter pylori* eradication therapy may facilitate gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized study. *Helicobacter* 2008;13:564-571.
13. Kakushima N, Fujishiro M, Yahagi N, Kodashima S, Nakamura M, Omata M. *Helicobacter pylori* status and the extent of gastric atrophy do not affect ulcer healing after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1586-1589.
14. Okazaki M, Shimizu I, Ishikawa M, et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. *J Med Invest* 2007;54:83-90.
15. Nakamura T, Tsukamoto Y, Yamanaka T, Hayashi S. A study on the whitish protrusion appearing in the base of peptic ulcer during the administration of proton pump inhibitor. *Gastroenterol Endosc* 1992;34:1548-1555.