



<https://www.helicojournal.org>

Received March 11, 2025

Revised April 23, 2025

Accepted May 2, 2025

Corresponding author

Hwoon-Yong Jung, MD, PhD
Department of Gastroenterology,
University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center,
Asan Digestive Disease Research Institute,
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,
Seoul 05505, Korea
E-mail: hyjung@amc.seoul.kr

Availability of Data and Material

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest

Beom Jin Kim, Sung Eun Kim, and Sang Hoon Kim, contributing editors of the *Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, were not involved in the editorial evaluation or decision to publish this article. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

Funding Statement

None

Acknowledgements

None

*These authors contributed equally to this work.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Subepithelial Lesions Observed in Upper Gastrointestinal Endoscopy

Beom Jin Kim^{1*}, Seung Joo Kang^{2*}, Su Youn Nam^{3,4},
Chang Seok Bang⁵, Byung-Hoon Min⁶, Sung Eun Kim⁷,
Seung Young Kim⁸, Hyunchul Lim⁹, Chung Hyun Tae¹⁰,
Moon Won Lee¹¹, Seung Han Kim¹², Sang Hoon Kim¹,
Jong Yeul Lee¹³, Byung-Wook Kim¹⁴, Jeong Seop Moon¹⁵,
Jong-Jae Park¹², Hwoon-Yong Jung¹⁶ and
Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

¹Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Seoul, Korea

³Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

⁴Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Korea

⁵Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

⁶Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

⁷Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

⁹Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin, Korea

¹⁰Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

¹¹Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

¹²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

¹³Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

¹⁴Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

¹⁵Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

¹⁶Department of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Asan Digestive Disease Research Institute, Seoul, Korea

내시경에서 발견된 상부위장관 상피하병변 진단 및 내시경 치료 가이드라인

김범진^{1*}, 강승주^{2*}, 남수연^{3,4}, 방창석⁵, 민병훈⁶, 김성은⁷, 김승영⁸, 임현철⁹,
태정현¹⁰, 이문원¹¹, 김승한¹², 김상훈¹, 이종열¹³, 김병욱¹⁴, 문정섭¹⁵, 박종재¹²,
정훈용¹⁶; 대한상부위장관·헬리코박터학회

¹중앙대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대병원 강남센터 내과, ³경북대학교 의과대학 내과학교실,

⁴칠곡경북대학교병원 소화기내과, ⁵한림대학교 의과대학 내과학교실,

⁶성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실, ⁷고신대학교 의과대학 내과학교실,

⁸고려대학교 의과대학 고대안산병원 내과학교실, ⁹연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 내과학교실,

¹⁰이화여자대학교 의과대학 내과학교실, ¹¹부산대학교 의과대학 내과학교실,

¹²고려대학교 의과대학 고대구로병원 내과학교실, ¹³국립암센터 위암센터,

¹⁴가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과학교실, ¹⁵인제대학교 의과대학 내과학교실,

¹⁶울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Subepithelial lesions (SELs) of the upper gastrointestinal tract are commonly detected during endoscopic examinations and encompass a broad spectrum of benign and potentially malignant tumors. Although most SELs are asymptomatic and found incidentally, accurate diagnosis remains challenging owing to their subepithelial location, necessitating advanced imaging and tissue acquisition techniques. Endoscopic ultrasonography plays a crucial role in differentiating SELs, although its diagnostic accuracy remains limited. The Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research has developed evidence-based practice guidelines for the diagnosis and endoscopic treatment of SELs to address the need for standardized clinical management. These guidelines were established through a systematic review of existing literature and expert consensus, resulting in 11 key recommendations for addressing diagnostic strategies, surveillance intervals, biopsy techniques, and indications for endoscopic or surgical resection.

Keywords Gastrointestinal stromal tumor; Neuroendocrine tumor; Guidelines; Systematic review; Endoscopy.

서론

위 상피하병변(subepithelial lesion)은 상피(epithelium)보다 심부에 위치한 점막고유층(lamina propria)부터 장막층(serosa) 사이의 위벽층에서 기원하고 주위와 동일한 상피로 덮여 있는 용기성 병변을 총칭한다.¹ 상피하 종양은 양성종양과 잠재적인 악성 또는 악성종양으로 분류할 수 있다. 양성종양에는 평활근종(leiomyoma), 과립세포종(granular cell tumor), 지방종, 섬유종 등이 있고, 잠재적인 악성 또는 악성종양에는 위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST), 신경내분비종양(neuroendocrine tumor), 사구종양(glomus tumor), 림프종 등이 있다.^{2,3}

8만여 명의 검진 내시경 환자들을 대상으로 분석한 국내 연구에서 상부 위장관 전체에서 상피하병변은 1.94%에서 발견되었고, 위 상피하병변은 0.74%에서 발견되었다.⁴ 위 상피하병변의 평균크기는 8.7-13.2 mm였고 이중 내시경초음파(endoscopic ultrasound, EUS)를 시행한 빈도는 27.4%로 보고되었다.^{4,5} 위 상피하병변은 무증상인 상태로 검진 내시경 혹은 다른 목적으로 시행한 검사 중에 우연히 발견되는 경우가 대부분이지만, 드물게는 종괴에 의한 삼킴곤란, 복통, 위장관 폐색, 출혈 등의 증상이 나타날 수 있다.⁶

위 상피하병변은 내시경 검사 시 육안 소견이 거의 동일해 육안 소견만으로는 감별진단이 어렵고 병변이 상피보다 심부에 위치하므로 내시경 검사 생검을 통한 조직학적 진단이 어려운 경우가 많다. 내시경초음파 검사가 감별진단에 도움이 되지만 상부위장관 상피하병변의 감별진단에서 내시경초음파 검사의 정확도는 한 메타분석에서 43%-50% 정도로 보고되었다. 따라서 내시경초음파 검사 소견 단독으로 만족할 만한 수준으로 상피하병변을 감별하기는 쉽지 않다.⁷ 이러한 제한점을 극

복하고 잠재적인 악성 또는 악성종양의 정확한 감별진단을 위하여 내시경초음파 유도하 세침 생검(EUS-guided fine needle biopsy, EUS-FNB), 점막 절개 생검(mucosa-incision assisted biopsy, MIAB) 등이 개발되었고 최근 활발히 시행되고 있다.

이번 진료지침에서는 우연히 발견된 위 상피하병변에 대한 적절한 진단 방법, 추적 검사 및 치료에 대한 권고안을 제시하고자 하였다. 이 권고안들은 가능한 최신의 근거들을 바탕으로 만들었으며, 근거가 부족한 영역의 경우 전문가들의 합의를 통해 일선 진료 현장에서 적용할 수 있고 실제적으로 도움이 될 수 있도록 만들었다.

진료지침의 개발 과정

임상진료지침 위원회의 구성 및 다학제 참여

임상진료지침 위원회는 운영위원회, 실무위원회, 내부 검토 및 외부 검토 위원들로 구성되었다. 운영위원회에서는 학회 회장 및 임원진을 중심으로 지침 개발의 전략과 방향을 수립하고 예산을 검토하고 승인하였다. 또한 지침 개발에 있어 이해 당사자들을 조정하고 개발의 독립성을 유지하도록 감독하였다. 실무위원회는 대한상부위장관·헬리코박터학회를 중심으로 하여 대한내과의사회에서도 위원을 추천 받아 구성하였으며 방법론 전문가도 참여하여 총 14명의 위원으로 구성하였다. 내부 검토 위원과 외부 검토 위원은 각각 2명의 위원으로 구성되었다. 2022년 5월에 첫 모임을 개최하였고 2023년 12월 까지 개발회의와 내부 투표를 진행하였으며 2024년 3월에 관련 전문가를 대상으로 공청회를 열었다.

임상 진료지침 개발 과정

핵심질문의 선정

위 상피하병변 진료지침의 핵심질문의 선정은 실무위원회의 전 위원이 참석하여 국외의 진료지침들⁸⁻¹¹ 검토하였고 이를 바탕으로 국내의 현실을 고려하여 선정 후 전체 회의를 통해 최종적으로 확정하였다. 핵심질문은 population, intervention, comparison, outcome (PICO)의 원칙 하에 선정하였고 총 11개의 핵심질문을 설정하였다.

문헌 검색 및 선택

문헌 검색은 방법론 전문가와 각 핵심질문을 담당한 개발위원회의 논의를 통해 일차 검색어를 도출하여 검색식을 수립하였다. 이를 기반으로 MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Library, KoreaMed의 네 개의 데이터베이스에서 검색을 하였으며, 검색은 2022년 9월에 수행되었다. 모든 핵심질문에 대한 검색에는 연도, 언어, 출판 상태에 따른 배제는 없었으며 검색이 완료된 근거들은 EndNote를 이용하여 합산 후 제목, 저자명, 출판연도, 저널명을 통해 중복을 배제하였다. 핵심질문 별로 두 명의 개발 위원이 할당되어 검색된 근거들의 선택과정을 진행하였다. 문헌 선택의 과정을 PRISMA 흐름도에 따라 진행하였다.¹² 문헌 선택을 위한 개별 핵심질문별 포함기준과 배제기준은 각 PICO의 형식으로 도출하여 적용하였다.

문헌의 질 평가 및 메타 분석

일차 문헌들의 질 평가는 개별 연구설계에 따라 구분하여 사용하였다. 문헌의 질 평가는 각 핵심질문 별로 두 명의 담당 위원들에 의해 독립적으로 수행되었으며, 평가 결과의 불일치는 담당위원들과 방법론 전문가의 합의를 통해 결정하였다. 개발위원 간 평가 결과의 불일치를 최소화하기 위하여 방법론 전문가가 문헌 평가에 대한 강의를 진행하였으며, 개별 근거 수준 평가 결과는 각 핵심질문별 진료권고안을 제시하는 부분에 제시하였다. 무작위 대조군 연구는 Cochran ROB,¹³ 비 무작위 연구의 경우 ROBANS,¹⁴ 진단 연구에 대해서는 QUADAS-2,¹⁵ 체계적 고찰 문헌의 평가에서는 AMSTAR 2¹⁶를 사용하였다. 메타 분석은 포함된 연구에서 충분히 설명 가능하지 않은 이질성이 존재하지 않는 경우, 2개 이상의 결과를 포함한 경우 수행하였다. 단, 메타 분석을 수행하기 위한 방법으로 연구설계가 서로 다른 경우 합산하지 않고 각각을 분리해서 제시하였다. 또한 연구자료의 중복이 의심되는 경우 가장 최근에 발표된 자료, 혹은 가장 많은 연구대상을 포함하는 경우를 선택하여 최종 메타 분석에 포함하였다. 메타 분석은 변

량효과 모델(random effect model)을 적용하였으며 통계적 이질성인 I^2 의 결과를 확인하였다. 메타 분석은 대상 중재로 기인되는 이득과 위해의 모든 결과들을 대상으로 하였다.

권고안의 도출, 권고 등급 및 근거 수준의 결정

권고 등급 및 근거 수준 평가는 GRADE (grading of recommendations assessment, development, and evaluation: <http://www.gradeworkinggroup.org>) 그룹에서 제시하는 권고 등급 및 근거 수준 평가 기준에 따랐다. 권고 등급 강함(strong)은 중재에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 명백하게 클 때로 충분한 정보를 제공받은 대부분의 환자가 그 중재 방법을 선택한다는 것을 의미하며 권고 등급 약함(conditional)은 중재에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 큰지 여부가 불확실한 때로 충분한 정보를 제공받은 환자가 다른 개입방법을 선택할 수 있음을 의미한다. GRADE 근거 수준 평가는 방법론 전문가와 개별 핵심질문위원회의 토론 과정을 통해 결정하여 근거 수준 평가의 객관성과 진료권고안 내에서 동일한 평가 기준을 적용하였다. 모든 근거 수준은 결과 지표에 따라 각각 부여하였으며, 진료권고안 도출 시 제시된 근거 수준은 개별 진료권고안의 가장 중요한 일차 결과의 근거 수준에 따랐다. 근거 수준은 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)의 네 단계로 분류하고 이후 다음의 기준으로 근거 수준의 하향 및 상향을 고려했다. 무작위 배정 비교시험의 경우 1) 비뚤림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판 비뚤림이 있는 경우 근거 수준을 한 개 또는 두 개 등급 하향조정하였고, 관찰 연구의 경우 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양-반응 관계가 있거나, 3) 교란변수가 효과 추정의 확신도를 높이는 경우 근거 수준을 상향조정하였다.¹⁷ 해당 핵심질문에 근거가 부족한 경우에는 전문가들의 합의로 근거 수준을 결정하였으며 이는 '전문가 합의'라는 등급으로 정의하였다.

권고안의 합의 및 채택

실무위원회에서 권고문을 합의 후 외부 전문가 2인의 검토를 거쳐 최종적으로 합의된 권고문과 권고 수준, 권고 등급에 대해 44명의 관련 전문가들을 대상으로 투표를 하였다. 참여 전문가의 2/3 이상 찬성이 있으면서 강한 비동의(strongly disagree)가 없는 경우 합의에 도달하였다고 평가하였다. 일차 투표 후 합의에 이르지 못한 다섯 개의 권고안에 대해 수정을 한 뒤에 이차 투표를 진행하였다. 최종적으로 두 차례의 전문가 투표를 통해 11개의 권고안을 확정하였다.

임상 진료지침의 보급과 확산 및 향후 갱신 방법

본 진료지침은 대한상부위장관·헬리코박터학회의 학회지 및 국제 소화기학 관련 의학잡지에 게재하고, 학회 홈페이지, 페이스북을 통해 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 내려 받아 사용할 수 있도록 하고자 한다. 대한상부위장관·헬리코박터학회 학술위원회와 진료지침위원회에서는 향후 상부위장관 상피하병변에 대한 주요 연구 결과와 추후 발간되는 외국의 임상 진료지침을 모니터링 할 예정이고 새로운 연구 결과가 축적되어 권고안의 추가나 변경이 필요하다고 판단되면 학회 산하 임상지침 개정위원회를 구성하여 개정할 예정이다.

핵심질문 및 권고안

핵심질문 1. 내시경에서 상피하병변이 발견된 환자에서 내시경초음파는 진단에 도움이 되는가?

권고문 1. 내시경초음파검사는 상피하병변의 특성을 확인할 수 있기 때문에 상피하병변의 진단에 유용하다. (권고등급: 강함, 근거수준: 중등도)

내시경초음파는 위장관 상피하병변의 크기, 기원층, 외인성 압박 여부 등을 파악할 수 있기 때문에 상피하병변의 진단에 있어 유용한 검사법으로 알려져 있으나, 상피하병변의 크기나 종류에 따라 내시경초음파의 정확도는 다양하게 보고되고 있다. 따라서, 문헌 검색을 통해 위에 발생한 상피하병변을 대상으로 내시경초음파 검사를 시행하고 조직검사 결과까지 최종적으로 확인했던 연구들을 중심으로 분석을 시행하였다. 문헌 검색 결과 위 상피하병변에 대해 내시경초음파 및 조직검사를 시행하여 상피하병변의 종류를 진단한 후 내시경초음파의 정확도를 확인했던 논문들은 21개가 검색되었다(Supplementary Fig. 1 in the online-only Data Supplement).^{7,18-37} 모두 전향적 또는 후향적 관찰 연구들로 QUADAS-2로 질평가를 시행하였고 질평가 결과는 Supplementary Table 1 (in the online-only Data Supplement)에 제시하였다. 각각의 논문들에서 조직학적으로 진단되었던 상피하병변들은 위장관 기질종양, 평활근종, 이소성체장, 신경내분비종양, 지방종, 신경초종, 림프종, 과립막 세포종, 낭종 또는 중복 낭종, 염증성 섬유양 용종, 선양 종양(adenoid tumor), 혈관 병변, 심재성 낭종성 위염, 점막-연관 림프 조직 림프종, 소와 증식(foveolar hyperplasia), 육종, 벽세포 과형성(parietal cell hyperplasia) 등이었다. 21개의 논문에서 제시한 상피하병변의 크기를 확인하였을 때, 연구에 포함된 상피하병변의 크기가 가장 작았던 연구는 상피하병변의 평균 크기가 3.3 mm였고,

상피하병변의 크기가 가장 컸던 연구는 연구에 포함된 상피하병변 크기의 중앙값이 40 mm였다. 그리고, 14개 논문에서 상피하병변 종류의 구분없이 전체 상피하병변에 대한 내시경초음파의 정확도를 확인하였는데, 정확도의 범위는 48%~90.9%로 나타났다.^{7,18-21,23-25,27,29,31,33-35} 내시경초음파의 정확도가 이 같은 차이를 보이는 이유에는 여러 가지가 있겠으나 연구에 등록된 상피하병변의 크기에도 영향을 받은 것으로 고려되었다. 예를 들어 내시경초음파의 정확도가 48%로 나타났던 논문의 경우, 총 상피하병변의 평균 크기는 3.3 mm로 크기가 작을수록 내시경초음파의 정확도가 낮아짐을 시사하였다.³⁵ 총 상피하병변의 평균 크기가 25.2 mm (범위, 10-45 mm)로 확인되었던 국내 논문에서는, 위장관기질종양에 대한 내시경초음파의 정확도를 74.6%로 보고하였다.³² 이 외에도 상피하병변의 평균 크기가 20 mm보다 작았던 여러 논문들을 종합하여 판단할 때, 상부위장관내시경에서 상피하병변의 크기가 적어도 10 mm 이상인 경우에 내시경초음파를 시행하는 것이 도움이 될 것으로 고려된다. 위장관 상피하병변과 관련하여 임상에서 가장 관심을 갖는 것은 해당 병변이 양성인지 악성인지 혹은 악성화 가능성이 있는지에 대한 부분일 것이다. 따라서, 상피하병변들 중 악성화가 가능한 대표적인 종양인 위장관기질종양에 대해 내시경초음파의 진단율을 분석하였다(Supplementary Table 2 in the online-only Data Supplement). 위장관기질종양에 대한 내시경초음파의 민감도와 특이도를 확인한 6개의 연구(n=381)를 분석한 결과, 민감도는 71%~95%, 특이도는 33%~88%로 나타났다.^{22,24,28,31,32,36} 악성 위장관기질종양에 대한 내시경초음파의 민감도와 특이도를 확인한 연구는 2개였고 민감도는 각각 83.3%, 62.5%, 특이도는 각각 76.5%, 83.3%, 정확도는 각각 78.2%, 78.9%를 보였다.^{22,37} 그 외에는 각각의 병변에 대해 내시경초음파의 정확도를 보여준 연구들이 대부분이었는데, 적어도 각 병변에 대해 5개 이상의 상피하병변들을 분석한 연구들만을 확인하였을 때, 정확도의 범위는 신경내분비종양 50%~100%, 평활근종 17%~85.3%, 이소성체장 7.7%~92%, 지방종 0%~80%, 신경초종 0%, 염증성 섬유양 용종 100%, 선양 종양 62.5%, 낭종 또는 중복 낭종 11%, 혈관 병변 0%로 확인되었다. 그리고, 외인성 압박에 대한 내시경초음파의 민감도와 특이도를 확인한 전향적 연구(n=48) 결과에서, 내시경초음파는 외인성 압박에 대해 92%의 민감도와 100%의 특이도를 보여주었다.²⁹ 일부 상피하병변은 색조나 표면의 함요들을 통해 광학내시경으로 감별이 가능한 경우도 있지만, 대부분의 상피하병변은 광학내시경 소견만으로는 감별이 어렵다. 내시경초음파는 상피하병변의 기원층(점막근층, 점막하층, 고유근층)을 확인하여 각각의 층에서 발생할 수 있는 상피하병변들을 추정할 수 있고,

에코발생도(echogenicity)와 에코 균질성(homogeneity)을 반영하여 상피하병변의 진단에 도움이 되는 소견들을 제시할 수 있다(Table 1). 내시경초음파에서 종양의 크기가 3 cm 이상, 에코 비균질성(heterogeneity), 불규칙한 종양 경계의 소견을 보일 때, 악성 위장관기질종양을 민감도 80%–92%의 수준으로 예측할 수 있었다는 연구 결과들도 있었다.^{36,38} 이번 분석에는 포함하지 않았으나, 상피하병변의 진단을 위해 조영증강 내시경초음파(contrast-enhanced endoscopic ultrasonography) 또는 내시경초음파 탄성영상술(endoscopic ultrasound elastography)을 이용한 연구들도 보고되고 있다. 최근 보고된 메타분석 연구에 따르면, 조영증강 내시경초음파는 위장관기질종양을 예측하는 데 있어 민감도 0.87 (95% confidence interval [CI], 0.82–0.91), 특이도 0.82 (95% CI, 0.74–0.89), 양성 우도비 3.55 (95% CI, 2.39–5.27), 음성 우도비 0.21 (95% CI, 0.13–0.33), 진단오즈비 2.17 (95% CI, 10.43–47.10)로 확인되었다.³⁹ 그리고, 저위험 위장관기질종양과 고위험 위장관기질종양과의 감별에 있어서도 0.93 (95% CI, 0.77–0.99)의 민감도와 0.81 (95% CI, 0.63–0.93)의 특이도를 보였다.³⁹ 상피하병변의 진단에 있어 내시경초음파 탄성영상술을 이용한 연구는 아직 적다. 처음으로 보고된 파일럿 연구에서는 상피하병변의 단단함(stiffness)과 색(color)의 분포를 점수화하여 비교하였는데, 위장관기질종양이 다른 상피하병변에 비해 더 단단하다는 것을 보여주었다.⁴⁰ 변형률(strain ratio)을 이용한 최근 연구에서는 내시경초음파 탄성영상술이

위장관기질종양(변형률, 51.1)과 평활근종(변형률, 6.0)을 감별하는 데 있어 100%의 민감도와 94.1%의 특이도를 보인다고 하였다.⁴¹ 하지만 위장관기질종양과 신경초종(변형률, 62.0)과의 감별은 어려웠다.⁴¹ 종합적으로 내시경초음파는 임상에서 경험하는 다양한 상피하병변의 특성을 파악하는 데 유용함을 알 수 있었다. 하지만, 민감도와 특이도를 고려할 때 내시경초음파만으로 모든 종류의 상피하병변을 정확히 감별한다고 볼 수는 없었다. 본 권고문을 위해 분석에 포함된 연구들은 후향적 연구가 많았고, 샘플 수가 적은 연구도 일부 포함되었다는 한계가 있으나, 총 1500예 이상의 상피하병변을 분석한 결과이다. 진단적 내시경초음파검사는 천공 등 합병증의 발생률이 0.001% 정도로 보고되는 매우 안전한 검사이며,⁴² 내시경초음파검사가 상피하병변의 진단에 도움이 될 수 있는 것은 분명한 사실이다. 따라서, 상피하병변의 진단을 위해 내시경초음파검사를 시행하는 것은 유익성이 위해성보다 크며, 대부분의 임상 진료에서 강하게 권고 가능할 것으로 판단되었다.

핵심질문 2. 위에서 발견된 1 cm 미만의 상피하병변에 대하여 위내시경으로 추적 검사를 권고하는가?

권고문 2. 악성 병변이 아닌 1 cm 미만의 위 상피하병변에 대해 내시경만을 이용한 추적 관찰을 고려할 수 있다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 전문가 합의)

문헌 검색 결과 위 상피하병변에 대해 내시경으로만 추적

Table 1. EUS characteristics of subepithelial tumors

Subepithelial tumors	Layer of origin	EUS findings
Benign		
GIST-low risk	4th (rarely 2nd, 3rd)	Hypoechoic, homogeneous, round, smooth margin, <3 cm
Leiomyoma	2nd, 4th	Hypoechoic, well-circumscribed
Ectopic pancreas	2nd, 3rd, 4th	Hypoechoic or mixed echogenicity (heterogeneous=acinous tissue, anechoic=ductal structures), indistinct margin
Schwannoma	4th	Hypoechoic
Lipoma	3rd	Intensely hyperechoic, homogeneous, smooth margin
Granular cell tumor	2nd, 3rd	Hypoechoic, heterogeneous
Inflammatory fibroid polyp	2nd, 3rd	Hypo- to hyperechoic, homogeneous, indistinct margin
Duplication cyst	Any or extramural	Anechoic, 3–5 layer wall, round or oval, absent Doppler signal
Lymphangioma	3rd	Anechoic with internal septa
Varices	3rd	Anechoic, serpiginous, Doppler positive
Malignant potential		
GIST-high risk	4th (rarely 2nd or 3rd)	Hypoechoic, heterogeneous, irregular extraluminal margin, cystic spaces, echogenic foci, >3 cm
Neuroendocrine tumor	2nd, 3rd	Mildly hypoechoic, homogeneous, oval or round, smooth margin
Lymphoma	2nd, 3rd, 4th	Hypoechoic
Metastasis	Any or all	Hypoechoic, heterogeneous
Glomus tumor	3rd, 4th	Hypoechoic

EUS, endoscopic ultrasonography; GIST, gastrointestinal stromal tumor.

검사한 방법과 내시경초음파 검사를 시행 후 추적 검사하는 방법을 직접적으로 비교한 논문은 없었으나 이와 관련하여 위 상피하병변의 자연 경과 및 내시경 추적 관찰 시의 결과들에 대해 기술한 논문들은 15개가 검색되었다(Supplementary Fig. 2 in the online-only Data Supplement).⁴³⁻⁵⁷ 모두 전향 또는 후향적 관찰 연구들로 ROBANS 2.0으로 질평가를 시행하였고 질평가 결과는 Supplementary Table 3 (in the online-only Data Supplement)에 제시되어 있다.

위 상피하병변을 내시경초음파 후에 다양한 방법으로 추적 관찰하였을 때 어느 정도의 종양에서 크기가 커지고 그 중에서 위장관기질종양의 비율이 어느 정도 되는지에 대한 논문은 8개가 있었다.^{45-47,51-55} 대상은 3 cm 또는 4 cm 크기 이하의 위 상피하병변으로 하여 추적하였을 시에 크기가 증가하는 종양의 비율은 10%~28%였으며 종합하였을 시 22%의 종양에서 크기 증가 소견을 보였다. 이 병변들을 수술하였을 시에 51% 가량의 병변들이 위장관기질종양이었으며 이 중에서 중등도나 고위험군에 속하는 위장관기질종양은 13%였다. 특히 위 논문에서 1 cm 미만의 종양들만을 보았을 때는 크기 변화는 17%에서만 있었다.

크기가 3 cm 이하의 병변들에 대해 내시경으로만 추적 관찰하였을 시에 변화 양상을 본 논문들은 2개가 있었다.^{48,50} 추적 관찰 기간은 평균 24개월 또는 59개월이었으며 1 cm 이하의 병변들만을 보았을 시에 크기의 증가는 4.0%~6.4%에서만 관찰되었으며 이 중에서 중등도 혹은 고위험군에 속하는 위장관기질종양은 전체 1 cm 이하의 종양의 1.5% 정도였다. 그리고 위의 두 논문에서는 발견 당시 초기의 크기가 클수록 향후 크기 증가 비율이 높았으며 크기 증가 속도가 빨랐다. 또 다른 두 개의 논문에서는 2 cm 이하의 위 상피하병변을 모두 내시경으로 절제하여 결과를 분석하였는데, 이 중에서 1 cm 이하의 상피하병변 중에서 중등도 혹은 고위험군에 속하는 위장관기질종양의 비율은 0.3%로 극히 적었다.^{56,57}

이상의 소견들을 종합해보면, 1 cm 미만의 위 상피하병변의 경우 내시경 소견에서 rolling sign을 보이며 조직 검사에서도 이상 소견이 없는 경우에는 추적 관찰하였을 시 크기가 증가하는 비율도 5% 내외로 적었으며 크기 증가 속도도 느렸다. 또 이 병변들 중에서 중등도 혹은 고위험군에 속하는 위장관기질종양의 비율은 극히 적으므로 내시경으로만 추적 관찰하여도 예후에 큰 영향을 주지 않을 것으로 보인다(Supplementary Table 4 in the online-only Data Supplement).

핵심질문 3. 내시경초음파에서 위장관기질종양이 의심되는 2 cm 이상의 병변에 대하여 조직 검사를 권고하는가?

권고문 3. 위장관기질종양이 의심되는 병변 중 고위험 소견이 있거나 치료 방침 결정에 병리 진단이 필요한 경우 조직 검사를 고려할 수 있다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 전문가 합의)

[고위험 소견: 크기 >3-5 cm, 에코의 이질성(heterogeneous echotexture), 불규칙한 변연(irregular margin), 에코 발생중심(echogenic foci)]

내시경초음파검사 소견 단독으로는 위 상피하병변에 대한 진단율은 높지 않다. 조직학적 진단 없이 내시경초음파검사만 시행하였을 경우 위 상피하병변에 대한 진단 정확도는 50%~64% 내외로 보고가 되고 있다.^{7,35} 그 중에서도 위장관기질종양이 의심되는 경우 악성 병변을 의심할 수 있는 소견들이 있는데, 이에 해당하는 소견으로는 이질적인 에코 음영(heterogeneous echotexture), 3-5 cm 이상의 큰 크기, 불규칙한 경계(irregular margin), 내부의 낭종성 변화 또는 음영을 발생시키는 에코발생중심(echogenic foci)들이 포함된다.^{36,58,59} 하지만 위의 소견들을 진단에 이용하더라도 진단율을 크게 높이지 못하며, 관찰자 간의 판독 소견의 다양함도 존재한다. 따라서 내시경초음파검사에 더하여 조직검사를 추가하는 것이 진단율을 높일 수 있는 방법으로 고려될 수 있다. 위 상피하병변에 대해 내시경초음파를 이용한 조직 검사를 하였을 때 진단율에 관련한 논문들을 검색한 결과 16개의 논문들이 검색되었다(Supplementary Fig. 3 in the online-only Data Supplement).⁶⁰⁻⁷⁵ 최종 포함된 논문들의 질평가는 진단 관련된 논문들이라 QUADAS-2로 시행하였고 결과는 Supplementary Table 5 (in the online-only Data Supplement)에 제시되어 있다. 이 논문들의 결과를 종합한 결과 세침흡인(fine needle aspiration, FNA)을 통한 조직 검사의 진단율은 66.3% (95% CI, 62.3%~69.7%)였고 세침조직검사(fine needle biopsy, FNB)를 이용한 경우 진단율은 76.2% (95% CI, 70.1%~81.6%)였다. 내시경초음파검사만을 이용한 진단율보다는 높으므로 항암 치료와 같이 치료 방침 결정에 병리 진단이 필수적이거나 분문부의 위 상피하병변과 같이 병리 진단이 치료 결정에 중요한 경우에는 조직학적 진단을 고려해야 한다.

핵심질문 4. 상피하병변의 조직학적 진단을 위해 내시경초음파 유도하 세침 생검(EUS-FNA/B)이나 점막 절개 생검(MIAB)을 권고하는가?

권고문 4. 상피하병변의 조직 생검 방법으로 내시경초음파 유도하 세침 생검(EUS-FNB)이나 점막 절개 생검(MIAB)을 권장하며, 크기가 2 cm 미만인 경우에는 점막 절개 생검을 우선 고려한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 전문가 합의)

중등도)

표준 생검 검자는 점막 아래층 조직을 채취하기 어렵기 때문에 상피하병변의 진단에는 적합하지 않다. 큰 생검검자로 동일부위를 반복적으로 생검하는 bite-on-bite 생검은 세 번째 층(점막하층)에서 발생하는 병변의 경우 진단 확률이 높다고 알려져 있다.^{76,77} 그러나, 이런 방법은 고유근층에서 발생하는 병변의 경우 진단율이 낮고, 출혈이 동반될 확률이 높다. 내시경초음파 유도하 세침 흡인(EUS-FNA) 및 세침 생검(EUS-FNB)은 상피하병변의 조직을 채취하는 데 널리 사용되며, 46%–93%의 진단 정확도를 보이는 것으로 보고된다.^{8,78} 상피하병변 진단을 위한 조직검사 방법으로 EUS-FNA와 EUS-FNB를 비교한 10개 연구에 대한 메타 분석에서는 FNB가 FNA에 비해 더 높은 진단 정확도를 보였고(94.9% vs. 80.6%), 시도 횟수가 적게 필요하였다.⁷⁹ MIAB나 unroofing technique은 needle-type knife로 점막을 절개한 후 상피하병변의 표면을 노출시켜 조직을 얻는 방법으로 다양한 방법이 시도되어 왔다. MIAB에 대한 7개 연구를 메타 분석하였을 때, 상피하병변 진단율은 89% (95% CI, 82.7%–93.5%)였고, MIAB 이후 임상적으로 유의한 출혈은 5.03% (95% CI, 0.4%–12.9%)에서 발생하였다.⁸⁰ 본 저자들은 상피하병변의 진단을 위해 MIAB와 EUS-FNA 또는 FNB를 직접적으로 비교한 5개 연구(Supplementary Figs. 4 and 5 in the online-only Data Supplement)를 선택하여 이에 대한 메타분석을 시행하였고, 진단율은 MIAB가 89.8% (95% CI, 86.0%–95.0%), EUS-FNA or FNB가 76.6% (95% CI, 69.7%–83.0%)로 MIAB의 진단율이 더 높았다(risk ratio 1.13, 95% CI 1.04–1.24) (Supplementary Table 6 in the online-only Data Supplement).^{81–85} 상피하병변의 크기를 구분하여 두 생검 방법의 진단 정확도를 제시한 3편의 논문을 대상으로 한 하위그룹 분석 결과, 병변의 크기가 2 cm 이상인 경우 MIAB가 91.2% (95% CI, 81.9%–97.4%), EUS-FNA/B는 92.5% (95% CI, 83.5%–98.1%)로 두 방법 간 차이가 없었지만(risk ratio 0.99, 95% CI 0.90–1.10), 2 cm 미만에서 각각의 진단율은 MIAB 90.1% (95% CI, 81.0%–96.4%), EUS-FNA/B 56.0% (95% CI, 43.3%–68.3%)로 MIAB가 더 높은 진단율을 보였다(risk ratio 1.59, 95% CI 1.25–2.01) (Supplementary Table 6 in the online-only Data Supplement).^{81–83}

핵심질문 5. 내시경으로 처음 발견된 1 cm 이상의 위 상피하병변에서 언제 추적 검사를 할 것인가?

권고문

5-1. 내시경으로 처음 발견된 1–2 cm 위 상피하병변에서 내시경초음파 검사에서 진단이 명확하지 않을 경우 6개월 뒤 추적 내시경 검사를 시행하고 크기 변동이 없을 경우 12개월 뒤 추적 검사를 시행한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 전문가 합의)

5-2. 내시경으로 처음 발견된 2 cm 이상의 위 상피하병변에서 내시경초음파 검사에서 고위험 소견이 있지 않은 경우 6개월 뒤 추적 내시경 검사를 시행하고 크기 변동이 없을 경우 12개월 뒤 추적 검사를 시행한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 전문가 합의)

문헌 검색 결과 10 mm 이상의 위 상피하병변에 대하여 추적 검사 기간에 대한 구체적인 전향적 연구를 찾을 수는 없었다. 위 상피하병변의 자연 경과 및 내시경 추적 관찰시에 대한 논문들은 앞서 권고문 2에서 언급된 것처럼 15개가 검색되었다(Supplementary Fig. 6 and Supplementary Table 7 in the online-only Data Supplement). 위상피하 종양의 크기별 성장률에 대한 후향적 연구에서 989건을 추적 관찰한 결과 10 mm 미만의 경우 0.14 mm/월, 10–20 mm의 경우, 0.22 mm/월, 20–30 mm의 경우 0.31 mm/월로 평균으로 보고되었으나 실제로 크기 증가가 된 경우는 8.5%에 불과하였다.⁵⁰ 954명의 환자를 대상으로 크기가 증가하는 위상피하병변(920명)과 증가하지 않는 경우(34명, 3.6%) 처음 진단 시 8.67±5.14 mm vs. 10.18±5.32 mm ($p=0.032$)로 처음 진단 시 크기가 큰 경우 이후 크기가 증가할 가능성이 높다는 보고가 있으며, 이 경우에도 크기가 큰 경우 크기 증가가 빨랐다(Table 2).⁴ 1859개의 위 상피하병변 추적 연구에서는 평균 59.41개월의 추적 기간 중 138건(7.4%)의 경우에만 크기 증가를 보였으며 처음 진단 시 크기가 큰 경우(11.40 mm vs. 15.01 mm, $p=0.001$) 유의한 의미를 보였다. 크기가 증가한 138개의 위 상피하병변에 대한 성장률을 분석한 결과 1 cm 미만의 경우 1.57 mm/년, 1–2 cm의 경우 3.83 mm/년, 2 cm 이상의 경우에서 7.13 mm/년으로 크기가 클수록 빨리 자라는 경향을 보인다는 결과를 얻을 수 있다.⁴⁸

Table 2. Growth rates (mm/year) of subepithelial tumors according to their initial size

	<1 cm	≥1 cm to >2 cm	≥2 cm	p-value
Kim et al. ⁵⁰ (2011) (n=84)	1.68	2.64	3.72	0.003
Song et al. ⁴ (2015) (n=34)	1.31±1.38	2.09±1.47	2.28±1.90	0.059
Kim et al. ⁴⁸ (2022) (n=138)	1.57±1.23	3.83±4.24	7.13±9.71	<0.001

Data are presented as mean or mean±standard deviation.

고위험군의 위장관기질종양의 경우 크기가 2배가 되는 기간(doubling time)이 3.9개월로 매우 빠르다는 연구가 있고 내시경만으로 고위험군의 위장관기질종양을 진단할 수 없기 때문에 처음 진단시에는 3-6개월 뒤에 추적 검사를 시행해 보는 것을 고려해야 한다.⁴³

검사시간을 명확하게 설정하기는 근거가 적어 보이고 논의가 필요해 보이지만 크기별 성장률과 유럽 위 상피하병변의 가이드라인 등을 참고하여 10-20 mm의 경우 12-24개월 뒤 추적 검사를, 20 mm 이상의 경우 6-12개월 뒤 추적 내시경 검사를 시행하여 크기 증가 시 EUS나 절제술 등을 고민해 볼 수 있겠다.

핵심 질문 6. 조직검사서 위장관기질종양이 진단되었거나 위장관기질종양으로 의심되는 2 cm 미만의 위 상피하병변인 경우, 추적 관찰과 비교할 때 절제술을 시행하는 것이 타당한가?

권고문 6. 위장관기질종양이 의심되거나 조직학적으로 위장관기질종양으로 진단된 2 cm 미만의 위 상피하병변에 대해 면밀한 추적 관찰 또는 절제를 고려할 수 있다. (권고 등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

크기와 유사 분열 지수는 위장관기질종양의 악성 가능성을 예측할 수 있는 가장 중요한 요소이다. 2008년 수정된 국립보건원 합의(modified National Institute of Health consensus) 기준에 따르면, 위장관기질종양의 크기가 2 cm 미만이고 유사 분열 지수가 고배율에서 5 이하인 경우, 악성화의 가능성이 매우 낮은 것으로 분류하고 있다. 그러나, 위장관기질종양의 크기가 2 cm 미만이라도 유사분열지수가 고배율에서 5 이상인 경우 악성 가능성이 높은 고위험군으로 판단한다.⁸⁶ 즉, 병리학적인 평가는 크기가 작더라도 악성 가능성을 평가하는 데 중요하다.

내시경 조직검사 및 기구의 발전으로, 조직을 생검하는 것은 가능하다. 그러나 상피하병변에 대한 EUS-FNA/B의 진단율은 병변의 크기에 비례하는 것으로 알려져 있으며, 1-2 cm의 상피하병변인 경우 약 70%로 보고하고 있다.^{87,88} 또한 EUS-FNB를 시행할 때 병리의사가 현장에 있으면서 적절한 검체 획득 여부에 대한 판정을 내려주는 신속 현장검증(rapid on-site evaluation)을 시행하였을 때의 진단 정확도가 100%였다는 연구결과가 보고된 바 있으나, 최종 수술 후의 검체로부터 얻은 유사분열 지수가 일치하는지에 대한 정보는 없었다.⁸⁹ 이와 함께 EUS-FNA/B나 한 부위를 반복적하여 생검하여 조직을 채취하는 방법(bite-on-bite biopsy) 역시 유사 분열 지수를 정확하게 평가하지 못하는 것으로 알려져 있다. 이는 대부분의 위장관기질종양 내 유사 분열 지수가 이질적인 분

포를 보이기 때문이다.⁹⁰ 따라서 조직검사서 저위험군으로 분류되었다 할지라도, 완전 절제 후의 병리학적인 평가에서 고위험군일 가능성을 완전히 배제할 수 없다.

아직까지 조직검사서 진단된 2 cm 미만의 위의 위장관기질종양에 대한 추적 관찰과 내시경 절제술을 비교 평가한 무작위 대조연구는 없다. 고유근층에서 유래한 2 cm 미만의 위장관 상피종양 972예를 내시경 절제술로 치료한 전향적 연구에 따르면, 수술 후 42.3%에서 위장관기질종양으로 최종 진단되었다.⁵⁶ 또한 이들 위장관기질종양의 대부분(97.6%)은 매우 낮은 위험(91.5%)과 낮은 위험(6.1%)으로 분류되었다. 그러나 2 cm 미만의 위장관기질종양의 2.4%는 수술 후 병리학적으로 중간 위험(1.9%)과 높은 위험(0.5%)으로 분류되었다. 한편, 내시경 절제술을 받은 2 cm 미만의 위장관 상피하병변에 대한 또 다른 후향적 연구에서는 위장관기질종양은 10.5%에 불과하였다.⁹¹ 뿐만 아니라 내시경초음파 소견에서 악성종양이 의심되었던 26예를 내시경 절제술 했을 때, 22예에서는 양성 종양으로 진단되었으며, 내시경 절제술을 통해서 최종 진단된 8개의 위장관기질종양 중 3개는 내시경초음파 검사서 위장관기질종양으로 의심하지 않았던 병변이었다. 따라서, 내시경초음파 검사의 경우 위장관 상피종양 진단에 대한 민감도는 50%, 특이도는 62%, 정확도는 60%였으며, 총 37개의 FNA/B 중 27개의 경우 생검조직이 불충분하여 진단을 내리지 못했다. 따라서 이 연구결과에 따르면, 내시경초음파 검사 및 내시경초음파 유도하 FNA/B의 결과는 악성 위장관 상피종양의 가능성을 예측하는 데 한계가 있겠다고 하겠다.

이상에서 살펴볼 때, 대부분의 2 cm 미만의 위 상피하병변인 경우 악성화의 가능성이 높지 않으며, 저위험 위장관 상피하병변일 가능성이 높다. 따라서 조직학적으로 위장관기질종양으로 진단되었거나 위장관기질종양이 의심되는 2 cm 미만의 위 상피하병변에 대해 추적 관찰을 권한다. 앞서 권고문 5에서 언급한 대로 크기별 성장률과 기존의 가이드라인 등을 참고하여 10-20 mm의 경우 12-24개월 뒤 추적 검사를 통해 면밀한 추적 관찰을 권한다. 한편, 악성화의 가능성을 크기만으로는 완전히 배제할 수 없기 때문에 내시경 치료가 가능한 경우 내시경 절제술을 고려할 수 있겠다. 이 경우, 환자의 전신상태 상태, 병변의 위치와 특징, 가능한 의료자원의 범위, 시술자의 경험 등을 바탕으로 한 충분한 다학제적인 논의를 통해 내시경 절제술을 결정해야 할 것이다.

핵심질문 7. 2 cm 이상의 위 위장관기질종양에서 수술은 내시경 절제술보다 효과적인가?

권고문 7. 2 cm 이상의 위 위장관기질종양은 외과 절제술

을 시행한다. 단, 시술자의 경험에 따라 내시경 절제술도 고려할 수 있다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 낮음)

복강경 절제술은 위 위장관기질종양의 표준 치료법이다. 특히 복강경 절제술은 치료 성적뿐 아니라 안전성, 짧은 입원 기간 등에서 임상적, 종양학적 측면에서 좋은 성과를 보이고 있다. 최근 내시경 치료 기술의 발달로 내시경 절제술은 상대적으로 크기가 작은 위 위장관기질종양의 좋은 대체 치료 방법으로 여겨지고 있다. 점막하층 종양의 경우 내시경 점막하 절제술(endoscopic submucosal resection)과 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal excavation)이 가능하며, 고유근층 종양의 경우 내시경 전층 절제술(endoscopic full-thickness endoscopic resection)을 시행하고 있으며, 여러 내시경 기술 및 기구의 발달로 점차 다양한 방법을 적용한 내시경 절제술이 소개되고 있다.

2 cm 이상의 위 위장관기질종양에 대한 내시경 절제술과 수술 성적을 비교하고자 2026편의 논문을 검토하여 위 위장관기질종양에서 내시경 절제술과 수술의 치료 효과, 합병증, 재발을 비교한 13편의 후향적 연구를 최종적으로 검색하였다(Supplementary Figs. 7 and 8 in the online-only Data Supplement).⁹²⁻¹⁰⁴ 이 중 국내 논문은 2편이었으며, 나머지는 모두 중국 논문이었다. 수술방법으로는 개복수술과 복강경수술을 병행한 경우를 제외하면 대부분 복강경으로 시행하였다. 내시경 절제술의 방법으로는 내시경 절제술(endoscopic resection)로 기술되어 있는 연구가 5건,^{92-94,96,104} 내시경 점막하 절제술이 4건,^{98,99,102,103} 나머지는 내시경 전층 절제술이었다.^{95,97,100,101} 메타분석에서 수술은 내시경 절제술보다 위장관기질종양의 완전 절제 측면에서는 우월했다(odds ratio [OR] 8.31, 95% CI 2.80-24.69, $I^2=39%$) (Supplementary Fig. 9 in the online-only Data Supplement). 그러나 장기 추적 관찰을 하였을 때 재발에는 차이가 없었으며(OR 0.52, 95% CI 0.21-1.31, $I^2=0%$) (Supplementary Fig. 10 in the online-only Data Supplement) 수술 후 합병증(OR 0.91, 95% CI 0.58-1.45, $I^2=0%$) (Supplementary Fig. 11 in the online-only Data Supplement)에서도 차이는 없었다. 또한 연구 간의 이질성이 높긴 했지만, 내시경 절제술은 수술보다 짧은 수술시간이 소요되었다(OR -39.32, 95% CI -60.67 - -17.96, $I^2=95%$) (Supplementary Fig. 12 in the online-only Data Supplement). 따라서, 이상의 분석을 통해 임상적, 종양학적 측면에서 2 cm 이상의 위 위장관기질종양에서 표준 치료법인 복강경 절제술과 함께, 환자의 상태와 시술자의 경험에 따라 신중히 내시경 절제술을 고려할 수 있는 것으로 보인다.

내시경 절제술을 고려할 때 또 하나의 중요한 인자는 병변의 위치가 고유근층과 어떤 관계에 있는지이다. 위 위장관기

질종양이 고유근층과 매우 좁게 연결되어 있거나 닿아서 위강 내로 돌출된 경우(아형 1)나 고유근층과 넓게 연결되고 둔각으로 위강 내로 돌출된 경우(아형 2)에는 내시경 점막하 절제술이 가능하지만, 위장관기질종양이 위벽의 중간에 위치하는 경우(아형3)나 종양이 장막 쪽으로 돌출된 경우(아형 4)에는 내시경 전층 절제술이나 수술을 고려해야 한다.¹⁰⁵

또한 대부분의 위 위장관기질종양이 고유근층을 침범하기 때문에 고도의 숙련도가 시술의 성패에 매우 중요하다. 근치적(R0) 절제를 하기가 쉽지 않으며 천공의 위험이 존재하며, 위저부 및 분문부에 위치하는 경우도 상당수 있다.¹⁰⁶ 따라서, 내시경 절제술로 시작하였으나 외과와의 협업이 필요한 경우에 원활한 치료가 이루어질 수 있는 의료환경이 마련되어 있어야 할 것이다.

핵심질문 8. 2 cm 미만의 위 신경내분비종양은 수술과 비교하여 내시경 절제술이 유효한가?

권고문 8. 2 cm 미만의 위 신경내분비종양은 침윤 깊이, 종양 등급에 따라 내시경 절제술 또는 수술을 고려할 수 있다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

위 신경내분비종양(gastric neuroendocrine tumor)은 임상양상에 따라 3가지로 나눌 수 있다. 1형(70%-80%)의 경우 만성 위축성 위염과 고가스트린혈증이 동반되며, 2형(5%-10%)은 Zollinger-Ellison syndrome을 동반하며, 3형(10%-15%)은 정상 가스트린 농도를 보이며 다른 질환과의 연관성이 없다.¹⁰⁷ 위 신경내분비종양의 치료는 크기, 등급, 침윤 깊이에 따라 내시경 절제술이나 수술을 시행하고 있다.

2 cm 미만의 크기가 작은 위 신경내분비종양의 치료방침 결정에 대한 근거를 찾기 위해 문헌검색을 하였으며 2248개의 문헌이 검색되었다. 1차 선별된 문헌 수는 2125건으로 제목과 초록을 바탕으로 내시경 절제술 및 수술을 시행한 연구를 검색하였을 때 제 1형 위 신경내분비종양에 대한 15개의 원저와 8개의 리뷰 저널이 선정되었다. 내시경 및 수술적 치료에 대한 무작위 대조연구는 없었으나, 치료 후 림프절 전이, 사망, 재발과 같은 종양학적 결과에 대하여 언급된 6개의 후향적 연구를 분석하였다(Supplementary Figs. 13 and 14 in the online-only Data Supplement).¹⁰⁸⁻¹¹³

1 cm 미만의 위 신경내분비종양에서 림프절이나 원격전이, 무병 생존율, 전이에 대해서는 수술군과 내시경군 간의 차이는 없었다. 하지만 1-2 cm 병변에서는 일부 조건에 따라 다른 결과를 보였다. 123명의 1형 위 신경내분비종양을 후향적으로 분석한 연구에서 림프절 전이는 침윤 깊이에 따라 점막

층, 점막하층, 고유근층의 침범에 따라 각각 0%, 8.3%, 100%로 보고되었으며, Grade 1, 2에서는 0%였으나, Grade 3에서 50%로 확인되었다.¹¹³ 대만에서 187명의 1형 위 신경내분비종양을 분석한 연구에서 림프절 전이와 원발 장기 전이는 1 cm 미만의 병변에서는 발견되지 않았다. 하지만 1-2 cm 병변일 경우 림프절 전이는 고유근층을 침범하였거나 Grade 2, 3에서 높은 빈도로 보고되었다.¹⁰⁹

3형 위 신경내분비종양에 대한 내시경 절제술과 수술에 대한 무작위 대조 연구는 없으며, 내시경 절제술과 수술을 시행한 176명에 대한 다기관 후향적 분석에서 15명(8.4%)에서 림프절 전이가 있었으며, 53명의 1 cm 미만의 점막하층에 국한된 Grade 1 (G1) 병변에서 재발이 없음을 보고하였다.¹¹⁴ 국내의 후향적 연구에서도 1.5 cm 미만의 점막하층에 국한된 G1 병변에서 재발이 없었다.^{115,116}

이를 종합할 때, 1 cm 미만의 1형 위 신경내분비종양은 점막하층에 국한된 경우 내시경 절제술을 우선 고려하되, 1-2 cm 크기의 경우 침윤 깊이, 종양 등급에 따라 내시경 절제술 또는 수술을 고려할 수 있다. 2 cm 미만의 3형 위 신경내분비종양에 대하여 병변의 크기, 침윤 깊이, 종양등급에 따라 내시경 절제술 또는 수술을 고려해야 한다.

핵심질문 9. 1 cm 미만의 1형 위 신경내분비종양에서 추적 관찰은 가능한가?

권고문 9. 1 cm 미만의 1형 위 신경내분비종양에 대해 내시경 절제술을 고려한다. 단, 아주 작은 병변일 경우에는 추적 관찰을 고려할 수 있다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

위 신경내분비종양은 모든 소화기 신경내분비 종양의 약 7%를 차지한다.¹¹⁷ 위 신경내분비종양은 세 가지 주요 유형으로 세분되며¹¹⁸ 1형(type 1)은 전이 가능성의 위험은 낮고 종양 크기와 직접적인 상관관계가 있다.¹¹³ 종양의 유형, 크기, 등급(grade) 등을 고려하여 내시경적 치료를 하는 경우가 많다.⁹ 1 cm 이하의 1형 위 신경내분비종양이 추적 관찰 가능한지에 대한 근거를 찾기 위해 문헌검색을 하였으며, 1017개의 문헌이 검색되었다. 1차 선별된 문헌수는 843건으로 제목/초록으로 2019년 이후의 원저 5개와 2017년 이후의 리뷰 5편을 선정하였다. 10건 모두 원문을 확보하였으며, 2019년 이후 원저 3편, 리뷰에서 추출한 원저 4편, 수기 검색을 통해 찾은 원저 1편이 최종 질평가 대상 문헌으로 선정되었다(Supplementary Figs. 15, 16 and Supplementary Table 8 in the online-only Data Supplement). 치료 없이 추적 관찰 시의 사망, 질병 진행(disease progression)을 본 연구가 7편이고, 1편은 내시경 절

제 후 크기에 따른 림프혈관침범(lymphovascular invasion)을 평가하였다. 7편이 후향적인 연구였고 1편은 전향적인 연구였다. 치료 없이 추적 관찰 시의 사망, 질병 진행을 본 연구의 환자수는 적게는 8명에서 많게는 87명으로 이들에게서 질병 관련 사망은 한 명도 발생하지 않았다. 1형 위 신경내분비종양을 가진 11명의 환자를 치료하지 않고 추적 관찰 시(중양값 54개월, 범위 9-136개월) 4명(36%)에서 병변의 수가 증가하였으며 직경 1 cm를 초과하는 병변이 발견되지 않았으며 국소 또는 원격 전이는 없었다.¹¹⁹ 82명의 위 신경내분비종양 환자를 대상으로 하는 일본의 다기관 연구에서 내시경 감시(n=25), 내시경 절제술(n=41) 또는 외과적 절제술(n=16)을 받았다. 치료 없이 관찰한 환자 중 전이, 병변의 진행, 사망 등은 나타나지 않았다. 전체 환자에서 재발없는 생존율(recurrence-free survival)은 97.6%, 질병특이 생존율(disease-specific survival)은 100%였다.¹¹² 단일 3차 의뢰 센터에서 치료를 받은 1형 위 신경내분비종양 환자 26명 중 8명의 환자가 치료 없이 추적 관찰하였으며(2-13 mm), 1명에서 사망이 있었으나 질병 관련 사망은 없었다.¹²⁰ 97명의 위 신경내분비종양 환자를 대상으로 한 연구에서 3명이 수술을 받았고, 45명(46.4%)은 종양 병변의 근치적 내시경 절제술을 받았고, 13명(13.4%)은 치료 없이 상부위장관 내시경으로 추적관찰을 받았고, 36명(37.1%)은 소마토스타틴 유사체 요법을 받았다. 추적 종료 시 모든 환자는 살아 있었고 전이는 없었다.¹²¹

우리나라에서 진행된 후향적인 연구로 1996년 1월부터 2011년 12월까지 진단된 위 신경내분비종양 223건 중 104건이 1형 위 신경내분비종양이었다. 67명의 환자가 내시경 치료를 받았고 27명의 환자가 치료 없이 관찰되었다. 내시경 절제술에서 완전절제는 53명(79.1%), 재발은 14명(20.9%)이었다. 관찰군에서는 19명(70.4%)에서 변화가 없었고, 8명(29.6%)에서 종양 진행이 관찰되었다. 질병 진행군과 비진행군의 평균 종양의 크기는 차이가 없었으나 관찰군에 10 mm 이상인 사람이 4명 포함되었고, 등급에 대한 정보가 없었다. 평균 추적 기간은 49개월(31-210개월)이었다. 후속 조치 동안 두 그룹 모두에서 사망이 보고되지 않았다.¹²²

최근의 후향적인 연구에서 G1 위 신경내분비종양 환자 115명 중 87명(1 cm 이하인 경우 75명)은 초기 치료를 받지 않고 내시경 감시를 받았다. 79/87 (91%)은 중양값 62개월 추적 조사 동안 종양 크기 또는 등급에서 임상적으로 의미 있는 변화가 없었다. 1 cm 이하(n=75)에서는 크기의 변화는 없었으며, 3명에서 G1 → G2로 진행하였으나 동반 질환으로 추가적인 치료는 하지 않았다. 2명은 G2 → G1으로 다운그레이드 되었으며, 1명은 G2가 지속되었다. 1-2 cm의 크기의 경우(n=12), 3명에서 0.5 cm 이상 크기가 증가하였다. 종합적으로, G1 위 신경내

분비종양이 1 cm 이하인 환자는 임상적으로 유의한 종양 진행이 발생하지 않았다.¹²³

최근의 전향적인 연구에서 127명의 G1 위 신경내분비종양(n=80)을 대상으로 정기적으로 내시경으로 추적 관찰하였다. 절제는 1 cm 미만의 종양에서 겹자 또는 냉 올가미로 수행되었으며, 그렇지 않은 경우 내시경 점막 절제술(endoscopic mucosal resection, EMR) 또는 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)이 수행되었다. 80명의 환자에서 검출된 127개의 G1 위 신경내분비종양이 포함되었다(87.4%는 0.5 cm 미만, 8.7%는 0.6-1 cm, 3.1%는 1.1-2 cm, 0.8%는 2 cm 초과). G1 위 신경내분비종양 중 0.5 cm 미만인 환자 15명(18.7%)에서 절제 없이 관찰하였을 때 진행하지 않았다.¹²⁴

조직학적으로 G1 신경내분비종양으로 진단된 155건(165 병변)을 대상으로 한 연구에서 24.8%가 림프혈관 침범이 있었다. G1 환자에서도 림프혈관 침범 양성률이 높았다(22.8%). 림프혈관 침범률은 0.5 cm 미만인 G1의 경우 3.4%였으며, 0.5-1 cm인 경우 8.7%였다. 림프혈관 침범 ≤10%를 위해서는 종양 크기 ≤0.8 cm가 필요했고, 림프혈관 침범 ≤5%를 위해서는 종양 크기 ≤0.6 cm가 필요했다. 림프관 침범 기준으로 0.6 cm의 기준값을 설정 시 79%의 민감도와 63%의 특이도를 보였다.¹²⁵

이상의 근거로 병변의 진행 측면에서 0.5 cm 미만의 매우 작은 G1 위 신경내분비종양의 경우 별도의 절제 없이 추적 관찰이 하나의 선택이 될 수 있을 것으로 보인다. 그런데 0.5 cm 미만에서도 림프혈관 침범이 3.4% 있다고 보고되어 정기적인 내시경 검사를 할 수 있는 경우에 한해 완전절제 없이 내시경적 관찰이 고려될 수 있다.

생존율, 질병 진행, 림프혈관 침범 측면에서 매우 낮은 근거(very low evidence)를 보인다(Supplementary Tables 9-11 in the online-only Data Supplement). 종합하면, 0.5 cm 미만의 G1 위 신경내분비종양을 절제하지 않고 추적 경과 관찰만 하는 경우, 해당 질환은 분명 문제로 간주될 수 있겠으나, 기대되는 이익이나 위해는 모두 미미하고, 이를 뒷받침하는 근거 수준은 매우 낮으며, 환자 가치나 선호도에는 불확실성이 존재한다. 따라서 절제와 경과관찰 간 효과의 비교에서 어느 한쪽에 우위가 있다 말하기 어렵고, 우리나라의 경우 2년마다 시행되는 국가암검진과 충분한 의료 접근성을 고려할 때, 수용 가능성과 실행 가능성은 대체로 높은 편이라고 판단된다. 이러한 점을 종합하여 해당 상황에서는 절제보다는 추적 관찰을 조건부로 권고한다(conditional recommendation for intervention).

유관 전문학회 전문가 의견수렴 결과, 88.4% (38/43)에서

권고안에 동의하였으나, 공청회에서 0.5 cm 미만의 위 신경내분비종양의 추적관찰에 대한 우려의 의견이 있었다. 작은 위 신경내분비종양은 조직 검사로 거의 제거되거나 퇴화되어 절제를 위해서 내시경을 다시 시행하였을 때 잘 보이지 않는 경우도 있고 위내시경 접근성이 매우 높은 우리나라 여건을 고려했을 때 G1의 크기가 작은 1형 위 신경내분비종양의 경우 경과 관찰도 가능하나, 드물지만 매우 공격적인 경과를 보이는 경우도 있어 크기를 특정하기보다는 ‘매우 작은’으로 수정하기를 권고하여 최종 권고문은 ‘0.5 cm 미만’을 ‘매우 작은’으로 수정하였다.

핵심질문 10. 어떤 내시경 절제술 방법으로 상피하병변을 절제해야 하는가?

권고문 10. 위 상피하병변의 내시경 절제 방법으로는 내시경 의사의 경험과 기관의 상황을 고려하여 내시경 점막하 터널 절제술, 내시경 전층 절제술, 내시경 점막하 박리술(ESD) 등을 선택할 수 있다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 낮음)

최근의 내시경적 기구와 술기의 발달로 임상적 상황을 고려하여 위 상피하병변의 치료로 외과적 절제술의 대안으로 내시경 절제술을 시도할 수 있다. 위 상피하병변의 내시경 절제술의 결과를 보고한 논문은 36개가 검색되었으나 대부분 후향적 연구가 주를 이루었으며 내시경 시술방법을 직접적으로 비교한 논문은 7개가 있었다. 문헌 선택 과정 및 선택된 문헌들의 질평가는 Supplementary Fig. 17 (in the online-only Data Supplement)에 제시되어 있다.

ESD와 내시경 위장전층 절제술을 비교한 연구에서 일괄 절제율은 ESD에서 96.2%, 내시경 위장전층 절제술에서 95%로 보고되었으며 내시경 점막하 터널 절제술과 내시경 위장전층 절제술을 비교한 연구에서 일괄절제율은 각각 93.3%-95%, 96.4%-96.8%였다.¹²⁶⁻¹²⁸

고유근층에 위치한 위 상피하병변에서 내시경 시술별 결과를 보면 ESD는 90.2%-100%의 일괄절제율 및 74.2%-100%의 완전절제율을 보여주었다.¹²⁹⁻¹³⁹ 내시경 위장전층 절제술의 경우 92.8%-100%와 97.3%-100%, 내시경 점막하 터널 절제술은 84.7%-100%와 96.8%-100%의 일괄절제율 및 완전절제율을 보여주었다.^{126-128,140-150} ESD에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석연구에서 9개 연구로부터 288명의 환자를 분석하였고 통합 완전절제율은 86.2% (95% CI, 78.9%-91.3%)였으나 고유근층에서 유래된 병변으로 제한한 경우 84.4% (95% CI, 78.7%-88.8%)로 나타났다. 따라서 일괄절제율과 완전절제율을 기준으로 보면 위 상피하병변이 특히 근층에 위치한

경우 내시경 점막하 터널 절제술과 내시경 위장전층 절제술이 ESD에 비해 우월한 결과를 가져올 것으로 예상되지만 장기적인 재발률은 각 시술별 차이가 없었으므로 이런 점을 고려할 때 병변의 상태 및 시술자의 여건 등을 고려해서 시술 방법을 선택할 수 있겠다.

점막하층에 위치한 위 상피하병변의 내시경 절제술을 비교한 연구의 대상은 주로 위 신경내분비종양이었다. 4개의 연구가 있었고 EMR에서 69%~100%, ESD에서 66.6%~92.8%의 완전절제율의 결과를 보여주었다.^{122,151-153}

이상의 소견들을 종합해보면 위의 고유근층에 상피하병변이 존재하는 경우 일괄절제술 및 완전절제술을 고려하면 내시경 위장전층 절제술과 내시경 점막하 터널 절제술의 효용성이 높았다. 하지만 위의 두가지 시술에 대한 경험이 많은 기관이 많지 않을 것이기 때문에 종양학적 결과를 고려하여 ESD도 선택옵션으로 고려할 수 있겠다. 또한 위 상피하병변이 점막하층에 존재하는 경우 ESD가 EMR보다 우월하였다.

핵심질문 11. 내시경 절제술 후 추적 관찰의 방법과 기간은 어떠한가?

권고문 11. 위의 상피하병변을 내시경 시술로 절제한 이후에 추적 검사는 상피하병변의 종류와 완전절제(complete resection) 여부로 판단한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 전문가합의)

- 1) 완전 절제된 양성 위 상피하병변은 추적 검사를 권고하지 않는다.
- 2) 완전 절제된 위장관기질종양과 신경내분비종양은 정기적인 내시경 및 영상의학적 추적 검사를 권고한다.
- 3) 불완전 절제된 경우 불완전 절제의 종류에 따라 추적 관찰 또는 추가적인 내시경 절제술이나 수술적 절제를 고려한다.

본 핵심질문은 내시경 절제술 후 추적 방법은 어떠한가에 대한 내용이다. PICO는 다음과 같다. 환자(Patient)는 상피하병변에 대해 내시경적 절제술을 받은 환자로 정의하고 중재(Intervention)는 내시경적 절제술 후 정기 추적 검사를 시행하는 것으로 하며 대조군(Comparator)은 정기 추적 검사를 시행하지 않는 것으로 정의하였고 결과(Outcome)는 중재로 생존율과 의료비용으로 하였다. 상기 내용을 바탕으로 구성된 문헌을 검색하였으며, 체계적 문헌고찰을 수행하여 검색된 논문의 숫자와 질평가 결과는 Supplementary Table 12 (in the online-only Data Supplement)에 제시되어 있다.

검색된 1건의 논문은 33명의 GIST 환자를 대상으로 GIST 절제 후 추적관찰을 하면서 재발을 확인한 연구이다.¹⁵⁴ 간접적인 증거이나 6개월 간격으로 2년간 내시경 시행과 이후에

는 1년에 1회 내시경을 3년간 시행하는 것을 추천하였다. 하지만, 상기 기술한대로 간접증거이며 등록된 환자의 숫자가 매우 적어 일반화하기에는 증거가 부족하다.

2022년 발표된 European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) 가이드라인에서는 상피하병변을 절제한 이후에 추적검사 전략은 상피하병변의 종류와 완전절제(complete resection) 여부로 판단한다고 명시하였다. 양성병변(benign subepithelial lesions)을 완전 절제하였다면 추적검사가 필요하지 않지만, 예외로 I형 위 신경내분비종양 경우 1-2년 간격의 내시경 검사를 권고하였다. US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline에서는 I형 위 신경내분비종양의 경우 절제 후 첫 3년간은 6-12개월 간격의 내시경 검사, 이후에는 1년에 1회 내시경 검사를 권고하였다. 2형과 3형의 위 신경내분비종양은 연 1회의 내시경 검사를 권고하였다. 기타 신경내분비종양(G3, >20 mm)의 경우 첫 해는 4-6개월 간격의 추적 검사를 시행한 이후에는 연 1회의 추적 검사를 권고하였다.^{9,155}

위장관기질종양의 경우에는 ESGE 가이드라인에서는 국소재발이 흔치 않기 때문에 일반적인 CT 등의 영상검사만을 권고해왔으나 내시경 절제 후 자연경과에 대한 연구가 많지 않기 때문에 내시경 절제 후 첫 3년간 6-12개월 간격의 내시경 검사를 추천하였다.^{9,156}

위장관기질종양을 불완전 절제(incomplete resection)한 경우에는 재수술이나 재시술이 필요한데 여의치 않다면 국소 진행성 병변(locally advanced tumor)으로 간주하고 다학제 진료를 통해 치료방침을 결정할 것을 권고하였다.^{9,156,157}

Authors' Contribution

Conceptualization: Jong-Jae Park. Investigation: Beom Jin Kim, Seung Joo Kang, Su Youn Nam, Chang Seok Bang, Byung-Hoon Min, Sung Eun Kim, Seung Young Kim, Hyunchul Lim, Chung Hyun Tae, Moon Won Lee, Seung Han Kim, Sang Hoon Kim, Jong Yeul Lee. Project administration: Hwoon-Yong Jung. Validation: all authors. Visualization: all authors. Writing—original draft: Beom Jin Kim, Seung Joo Kang, Su Youn Nam, Chang Seok Bang, Byung-Hoon Min, Sung Eun Kim, Seung Young Kim, Hyunchul Lim, Chung Hyun Tae, Moon Won Lee, Seung Han Kim, Sang Hoon Kim, Jong Yeul Lee. Writing—review & editing: Byung-Wook Kim, Jeong Seop Moon, Jong-Jae Park, Hwoon-Yong Jung. Approval of final manuscript: all authors.

ORCID iDs

Beom Jin Kim	https://orcid.org/0000-0002-0938-6697
Seung Joo Kang	https://orcid.org/0000-0002-7401-8356
Su Youn Nam	https://orcid.org/0000-0002-5568-7714
Chang Seok Bang	https://orcid.org/0000-0003-4908-5431
Byung-Hoon Min	https://orcid.org/0000-0001-8048-361X
Sung Eun Kim	https://orcid.org/0000-0002-1835-4830
Seung Young Kim	https://orcid.org/0000-0001-8933-7715
Hyunchul Lim	https://orcid.org/0000-0003-4912-7136
Chung Hyun Tae	https://orcid.org/0000-0002-0764-7793
Moon Won Lee	https://orcid.org/0000-0002-8411-6398

Seung Han Kim <https://orcid.org/0000-0001-9247-9175>
 Sang Hoon Kim <https://orcid.org/0000-0003-3548-1986>
 Jong Yeul Lee <https://orcid.org/0000-0001-8709-5097>
 Byung-Wook Kim <https://orcid.org/0000-0002-2290-4954>
 Jeong Seop Moon <https://orcid.org/0000-0002-5909-8159>
 Jong-Jae Park <https://orcid.org/0000-0002-4642-5405>
 Hwoon-Yong Jung <https://orcid.org/0000-0003-1281-5859>

REFERENCES

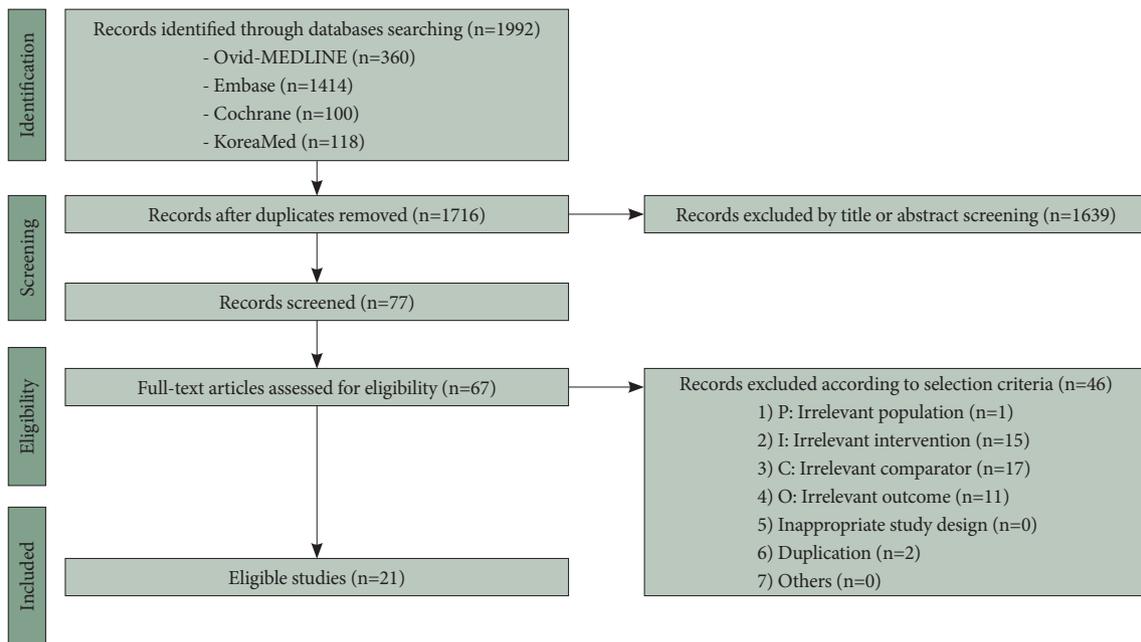
- Lee MW, Lee BE. Approach to small gastric subepithelial lesions. *Korean J Helicobacter Up gastrointest Res* 2023;23:28-33.
- Kim SG. Incidental gastrointestinal subepithelial mass. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:341-345.
- Kim SE, Park MI. Natural course of gastric subepithelial tumor. *Korean J Helicobacter Up gastrointest Res* 2015;15:1-8.
- Song JH, Kim SG, Chung SJ, Kang HY, Yang SY, Kim YS. Risk of progression for incidental small subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2015;47:675-679.
- Lee JH, Lee HL, Ahn YW, et al. Prevalence of gastric subepithelial tumors in Korea: a single center experience. *Korean J Gastroenterol* 2015;66:274-276.
- Humphris JL, Jones DB. Subepithelial mass lesions in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:556-566.
- Karaca C, Turner BG, Cizginer S, Forcione D, Brugge W. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc* 2010;71:722-727.
- Standards of Practice Committee; Faulx AL, Kothari S, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1117-1132.
- Deprez PH, Moons LMG, O'Toole D, et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2022;54:412-429.
- Sharzei K, Sethi A, Savides T. AGA clinical practice update on management of subepithelial lesions encountered during routine endoscopy: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2435-2443.e4.
- Jacobson BC, Bhatt A, Greer KB, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of gastrointestinal subepithelial lesions. *Am J Gastroenterol* 2023;118:46-58.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
- Hinneburg I. ROBINS-1: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Med Monatsschr Pharm* 2017;40:175-177.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
- National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Korean Academy of Medical Sciences. [Handbook for clinical practice guideline developer version 2.0]. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2022. Korean
- Kim SY, Shim KN, Lee JH, et al. Comparison of the diagnostic ability of endoscopic ultrasonography and abdominopelvic computed tomography in the diagnosis of gastric subepithelial tumors. *Clin Endosc* 2019;52:565-573.
- Lu GR, Miao L, Zhou YH, Cai ZZ, Xu CL, Xue ZX. The value and misdiagnosis analysis of endoscopic ultrasonography in diagnosing subepithelial lesions of the upper digestive tract. *Int J Clin Exp Med* 2018;11:12181-12188.
- Okten RS, Kacar S, Kucukay F, Sasmaz N, Cumhuri T. Gastric subepithelial masses: evaluation of multidetector CT (multiplanar reconstruction and virtual gastroscopy) versus endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging* 2012;37:519-530.
- Reddymasu SC, Oropeza-Vail M, Pakseresht K, et al. Are endoscopic ultrasonography imaging characteristics reliable for the diagnosis of small upper gastrointestinal subepithelial lesions? *J Clin Gastroenterol* 2012;46:42-45.
- Lefort C, Gupta V, Lisotti A, et al. Diagnosis of gastric submucosal tumors and estimation of malignant risk of GIST by endoscopic ultrasound. Comparison between B mode and contrast-harmonic mode. *Dig Liver Dis* 2021;53:1486-1491.
- Su Q, Peng J, Chen X, Xiao Z, Liu R, Wang F. Role of endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of upper gastrointestinal submucosal lesions. *BMC Gastroenterol* 2021;21:365.
- Minoda Y, Ihara E, Komori K, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound with artificial intelligence for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol* 2020;55:1119-1126.
- Lim TW, Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim SJ. Endoscopic ultrasound without tissue acquisition has poor accuracy for diagnosing gastric subepithelial tumors. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5246.
- He G, Wang J, Chen B, et al. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors treatment and value of endoscopic ultrasonography in pre-operation assess and post-operation follow-up: a prospective study of 224 cases in a single medical center. *Surg Endosc* 2016;30:4206-4213.
- Chu Y, Qiao X, Gao X, et al. Combined EUS and CT for evaluating gastrointestinal submucosal tumors before endoscopic resection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:933-936.
- Säftoiu A, Vilmann P, Hassan H, Krug Jacobsen G. Utility of colour Doppler endoscopic ultrasound evaluation and guided therapy of submucosal tumours of the upper gastrointestinal tract. *Ultraschall Med* 2005;26:487-495.
- Rösch T, Kapfer B, Will U, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:856-862.
- Motoo Y, Okai T, Ohta H, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors. *Endoscopy* 1994;26:239-242.
- Hirai K, Kuwahara T, Furukawa K, et al. Artificial intelligence-based diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial lesions on endoscopic ultrasonography images. *Gastric Cancer* 2022;25:382-391.
- Huh CW, Jung DH, Kim JS, Shin YR, Choi SH, Kim BW. CT versus endoscopic ultrasound for differentiating small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumors from leiomyomas. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:586-591.
- Yu YH, Gao SL. Diagnosis of gastrointestinal mucosal and submucosal protuberant lesions by endoscopic ultrasonography: an analysis of 432 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011;19:1745-1748.
- Ji F, Wang ZW, Wang LJ, Ning JW, Xu GQ. Clinicopathological characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors and diagnostic value of endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(8 Pt 2):e318-e324.
- 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.
- Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF, et al. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2002;34:290-297.

37. Ando N, Goto H, Niwa Y, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:37-43.
38. Kim GH, Park DY, Kim S, et al. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World J Gastroenterol* 2009; 15:3376-3381.
39. Yang YT, Shen N, Ao F, Chen WQ. Diagnostic value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in predicting the malignancy potential of submucosal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2020;34:3754-3765.
40. Tsuji Y, Kusano C, Gotoda T, et al. Diagnostic potential of endoscopic ultrasonography-elastography for gastric submucosal tumors: a pilot study. *Dig Endosc* 2016;28:173-178.
41. Kim SH, Yoo IK, Kwon CI, Hong SP, Cho JY. Utility of EUS elastography in the diagnosis of gastric subepithelial tumors: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc* 2020;91:172-177.e2.
42. Jansen C, Faiss S, Nürnberg D. [Complications of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided interventions - results of a survey among German centers]. *Z Gastroenterol* 2008;46:1177-1184. German
43. Koizumi S, Kida M, Yamauchi H, et al. Clinical implications of doubling time of gastrointestinal submucosal tumors. *World J Gastroenterol* 2016;22:10015-10023.
44. Hata S, Arai M, Suzuki T, et al. Clinical significance of endoscopic ultrasound for gastric submucosal tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:207-212.
45. Kushnir VM, Keswani RN, Hollander TG, et al. Compliance with surveillance recommendations for foregut subepithelial tumors is poor: results of a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1378-1384.
46. Hu ML, Wu KL, Changchien CS, Chuah SK, Chiu YC. Endosonographic surveillance of 1-3 cm gastric submucosal tumors originating from muscularis propria. *World J Gastroenterol* 2017;23:2194-2200.
47. Lok KH, Lai L, Yiu HL, Szeto ML, Leung SK. Endosonographic surveillance of small gastrointestinal tumors originating from muscularis propria. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18:177-180.
48. Kim B, Kang S, Lee E, et al. Gastric subepithelial tumor: long-term natural history and risk factors for progression. *Surg Endosc* 2022; 36:5232-5242.
49. Sawaki A, Mizuno N, Takahashi K, et al. Long-term follow up of patients with small gastrointestinal stromal tumors in the stomach using endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Dig Endosc* 2006;18:40-44.
50. Kim MY, Jung HY, Choi KD, et al. Natural history of asymptomatic small gastric subepithelial tumors. *J Clin Gastroenterol* 2011;45: 330-336.
51. Fang YJ, Cheng TY, Sun MS, et al. Suggested cutoff tumor size for management of small EUS-suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *J Formos Med Assoc* 2012;111:88-93.
52. Gao Z, Wang C, Xue Q, et al. The cut-off value of tumor size and appropriate timing of follow-up for management of minimal EUS-suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *BMC Gastroenterol* 2017;17:8.
53. Melzer E, Fidler H. The natural course of upper gastrointestinal submucosal tumors: an endoscopic ultrasound survey. *Isr Med Assoc J* 2000;2:430-432.
54. Bruno M, Carucci P, Repici A, et al. The natural history of gastrointestinal subepithelial tumors arising from muscularis propria: an endoscopic ultrasound survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:821-825.
55. Gill KR, Camellini L, Conigliaro R, et al. The natural history of upper gastrointestinal subepithelial tumors: a multicenter endoscopic ultrasound survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:723-726.
56. Hu J, Sun X, Ge N, et al. The necessity of treatment for small gastric subepithelial tumors (1-2 cm) originating from muscularis propria: an analysis of 972 tumors. *BMC Gastroenterol* 2022;22:182.
57. Zhu L, Khan S, Hui Y, et al. Treatment recommendations for small gastric gastrointestinal stromal tumors: positive endoscopic resection. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:297-302.
58. Faigel DO, Abulhawa S. Gastrointestinal stromal tumors: the role of the gastroenterologist in diagnosis and risk stratification. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:629-636.
59. Chak A, Canto MI, Rösch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997;45:468-473.
60. Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Clinical usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for gastric subepithelial lesions smaller than 2 cm. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:405-412.
61. Okasha HH, Elkholly S, Sayed M, et al. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of diffuse gastrointestinal lesions with inconclusive endoscopic biopsies. *Turk J Gastroenterol* 2017;28:370-376.
62. Joo DC, Kim GH, Lee MW, Lee BE, Baek DH, Song GA. Diagnostic performance of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle biopsy in upper gastrointestinal subepithelial tumors measuring 2-5 cm in size. *Surg Endosc* 2022;36:8060-8066.
63. Arantes V, Logroño R, Faruqi S, Ahmed I, Waxman I, Bhutani MS. Endoscopic sonographically guided fine-needle aspiration yield in submucosal tumors of the gastrointestinal tract. *J Ultrasound Med* 2004;23:1141-1150.
64. Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1218-1223.
65. Polkowski M, Gerke W, Jarosz D, et al. Diagnostic yield and safety of endoscopic ultrasound-guided trucut [corrected] biopsy in patients with gastric submucosal tumors: a prospective study. *Endoscopy* 2009;41:329-334.
66. Mekky MA, Yamao K, Sawaki A, et al. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:913-919.
67. Philipper M, Hollerbach S, Gabbert HE, et al. Prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and surgical histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2010;42:300-305.
68. Fernández-Esparrach G, Sendino O, Solé M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy* 2010;42:292-299.
69. DeWitt J, Emerson RE, Sherman S, et al. Endoscopic ultrasound-guided trucut biopsy of gastrointestinal mesenchymal tumor. *Surg Endosc* 2011;25:2192-2202.
70. Suzuki T, Arai M, Matsumura T, et al. Factors associated with inadequate tissue yield in EUS-FNA for gastric SMT. *ISRN Gastroenterol* 2011;2011:619128.
71. Lee JH, Choi KD, Kim MY, et al. Clinical impact of EUS-guided trucut biopsy results on decision making for patients with gastric subepithelial tumors ≥ 2 cm in diameter. *Gastrointest Endosc* 2011;74: 1010-1018.
72. Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, et al. Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci* 2011;56:1757-1762.
73. Eckardt AJ, Adler A, Gomes EM, et al. Endosonographic large-bore biopsy of gastric subepithelial tumors: a prospective multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1135-1144.
74. Çağlar E, Hatemi I, Atasoy D, Şişman G, Sentürk H. Concordance of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration diag-

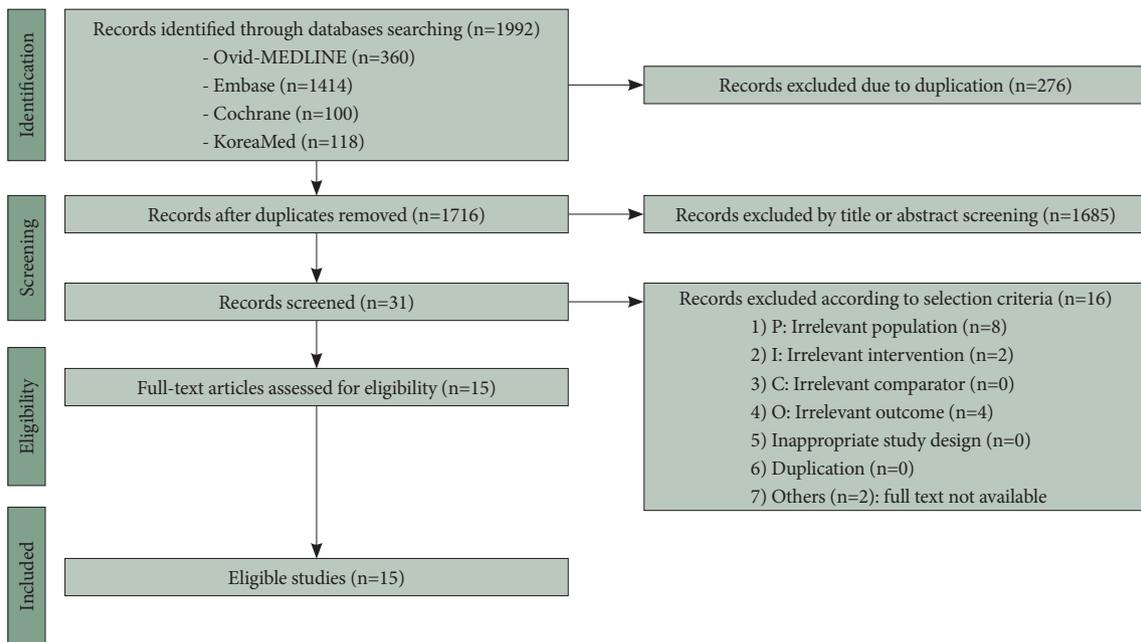
- nosis with the final diagnosis in subepithelial lesions. *Clin Endosc* 2013;46:379-383.
75. Kim GH, Cho YK, Kim EY, et al. Comparison of 22-gauge aspiration needle with 22-gauge biopsy needle in endoscopic ultrasonography-guided subepithelial tumor sampling. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:347-354.
 76. Komanduri S, Keefer L, Jakate S. Diagnostic yield of a novel jumbo biopsy “unroofing” technique for tissue acquisition of gastric submucosal masses. *Endoscopy* 2011;43:849-855.
 77. Buscaglia JM, Nagula S, Jayaraman V, et al. Diagnostic yield and safety of jumbo biopsy forceps in patients with subepithelial lesions of the upper and lower GI tract. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1147-1152.
 78. Pih GY, Kim DH. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and biopsy in gastrointestinal subepithelial tumors. *Clin Endosc* 2019;52:314-320.
 79. Facciorusso A, Sunny SP, Del Prete V, Antonino M, Muscatiello N. Comparison between fine-needle biopsy and fine-needle aspiration for EUS-guided sampling of subepithelial lesions: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020;91:14-22.e2.
 80. Dhaliwal A, Kolli S, Dhindsa BS, et al. Clinical efficacy and safety of mucosal incision-assisted biopsy for the diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020;33:155-161.
 81. Minoda Y, Chinen T, Osoegawa T, et al. Superiority of mucosal incision-assisted biopsy over ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in diagnosing small gastric subepithelial lesions: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterol* 2020;20:19.
 82. Osoegawa T, Minoda Y, Ihara E, et al. Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a rapid on-site evaluation for gastric subepithelial lesions: a randomized cross-over study. *Dig Endosc* 2019;31:413-421.
 83. Park J, Park JC, Jo JH, et al. Prospective comparative study of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle biopsy and unroofing biopsy. *Dig Liver Dis* 2019;51:831-836.
 84. Sanaei O, Fernández-Esparrach G, De La Serna-Higuera C, et al. EUS-guided 22-gauge fine needle biopsy versus single-incision with needle knife for the diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial lesions: a randomized controlled trial. *Endosc Int Open* 2020;8:E266-E273.
 85. Zoundjekpon V, Falt P, Fojtik P, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration versus “key-hole biopsy” in the diagnostics of upper gastrointestinal subepithelial tumors. A prospective randomized interventional study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020;164:63-70.
 86. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39:1411-1419.
 87. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007;13:2077-2082.
 88. Attila T, Aydın Ö. Lesion size determines diagnostic yield of EUS-FNA with onsite cytopathologic evaluation for upper gastrointestinal subepithelial lesions. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:436-441.
 89. Tamura T, Yamashita Y, Ueda K, et al. Rapid on-site evaluation by endosonographers during endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Endosc* 2017;50:372-378.
 90. Kersting S, Janot-Matuschek MS, Schnitzler C, Chourio Barboza DE, Uhl W, Mittelkötter U. GIST: correlation of risk classifications and outcome. *J Med Life* 2022;15:932-943.
 91. Caillol F, Meunier E, Zemmour C, et al. Efficiency of an endoscopic resection strategy for management of submucosal tumors < 20mm in the upper gastrointestinal tract. *Endosc Int Open* 2022;10:E347-E353.
 92. Joo MK, Park JJ, Kim H, et al. Endoscopic versus surgical resection of GI stromal tumors in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2016;83:318-326.
 93. Jeong IH, Kim JH, Lee SR, et al. Minimally invasive treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic and endoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:244-250.
 94. Ren X, Ni M, Zhu T, et al. Comparison of safety and outcomes between endoscopic and surgical resections of intermediate-risk primary gastric gastrointestinal stromal tumors. *Dig Dis* 2023;41:187-197.
 95. Zhao Y, Pang T, Zhang B, et al. Retrospective comparison of endoscopic full-thickness versus laparoscopic or surgical resection of small (≤ 5 cm) gastric gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg* 2020;24:2714-2721.
 96. Pang T, Zhao Y, Fan T, et al. Comparison of safety and outcomes between endoscopic and surgical resections of small (≤ 5 cm) primary gastric gastrointestinal stromal tumors. *J Cancer* 2019;10:4132-4141.
 97. Huang LY, Cui J, Wu CR, et al. Endoscopic full-thickness resection and laparoscopic surgery for treatment of gastric stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2014;20:8253-8259.
 98. Meng Y, Li W, Han L, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus laparoscopic resection for gastric stromal tumors less than 2 cm. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1693-1697.
 99. Yin X, Yin Y, Chen H, et al. Comparison analysis of three different types of minimally invasive procedures for gastrointestinal stromal tumors ≤ 5 cm. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018;28:58-64.
 100. Wu CR, Huang LY, Guo J, et al. Clinical control study of endoscopic full-thickness resection and laparoscopic surgery in the treatment of gastric tumors arising from the muscularis propria. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:1455-1459.
 101. Wang L, Ren W, Fan CQ, et al. Full-thickness endoscopic resection of nonintracavitary gastric stromal tumors: a novel approach. *Surg Endosc* 2011;25:641-647.
 102. He B, Yan S, Li R, Qiu H, Tu J. A comparative study of treatment of gastrointestinal stromal tumors with laparoscopic surgery: a retrospective study. *J BUON* 2018;23:820-825.
 103. Dai WJ, Liu G, Wang M, et al. Endoscopic versus laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors: a multicenter study. *Oncotarget* 2017;8:11259-11267.
 104. Chen L, Zhang Q, Li FY, et al. Comparison of treatment outcomes between laparoscopic and endoscopic surgeries for relatively small gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol* 2018;27:737-742.
 105. Kim HH. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: advantages and hurdles. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:192-205.
 106. Huang HY, Li CF, Huang WW, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery* 2007;141:748-756.
 107. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2016;22:6817-6828.
 108. Chen WC, Rustagi S, Warner RR, et al. Tu1094 management and disease outcome of type I gastric neuroendocrine tumors: the Mount Sinai experience. *Gastroenterology* 2013;144:S-760.
 109. Chung CS, Tsai CL, Chu YY, et al. Clinical features and outcomes of gastric neuroendocrine tumors after endoscopic diagnosis and treatment: a Digestive Endoscopy Society of Tawian (DEST). *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12101.
 110. Gladly RA, Strong VE, Coit D, et al. Defining surgical indications

- for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3154-3160.
111. Manfredi S, Walter T, Baudin E, et al. Management of gastric neuroendocrine tumours in a large French national cohort (GTE). *Endocrine* 2017;57:504-511.
 112. Sato Y, Imamura H, Kaizaki Y, et al. Management and clinical outcomes of type I gastric carcinoid patients: retrospective, multicenter study in Japan. *Dig Endosc* 2014;26:377-384.
 113. Vanoli A, La Rosa S, Miceli E, et al. Prognostic evaluations tailored to specific gastric neuroendocrine neoplasms: analysis of 200 cases with extended follow-up. *Neuroendocrinology* 2018;107:114-126.
 114. Hirasawa T, Yamamoto N, Sano T. Is endoscopic resection appropriate for type 3 gastric neuroendocrine tumors? Retrospective multicenter study. *Dig Endosc* 2021;33:408-417.
 115. Lee KJ, Kim HM, Lee SK, et al. Type 3 gastric neuroendocrine neoplasm clinical features: a multicenter study in Korea. *J Dig Cancer Rep* 2017;5:86-90.
 116. Min BH, Hong M, Lee JH, et al. Clinicopathological features and outcome of type 3 gastric neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2018;105:1480-1486.
 117. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-1342.
 118. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119-124.
 119. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, et al. Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type I gastric neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2007;39:537-543.
 120. Sagatun L, Fossmark R, Jianu CS, et al. Follow-up of patients with ECL cell-derived tumours. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1398-1405.
 121. Campana D, Ravizza D, Ferolla P, et al. Risk factors of type I gastric neuroendocrine neoplasia in patients with chronic atrophic gastritis. A retrospective, multicentre study. *Endocrine* 2017;56:633-638.
 122. Lee HS, Jeon SW, Kim GH, et al. Is endoscopic resection for type I gastric neuroendocrine tumors essential for treatment?: multicenter, retrospective long-term follow-up results. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2016;16:13-18.
 123. Exarchou K, Hu H, Stephens NA, et al. Endoscopic surveillance alone is feasible and safe in type I gastric neuroendocrine neoplasms less than 10 mm in diameter. *Endocrine* 2022;78:186-196.
 124. Esposito G, Cazzato M, Rinzivillo M, et al. Management of type-I gastric neuroendocrine neoplasms: a 10-years prospective single centre study. *Dig Liver Dis* 2022;54:890-895.
 125. Miyashita H, Yamasaki T, Akita Y, et al. Small neuroendocrine tumors of the whole gastrointestinal tract performed endoscopic or surgical resections also show positive for lymphovascular invasion. *Digestion* 2021;102:921-928.
 126. Li DM, Ren LL, Jiang YP. Long-term outcomes of endoscopic resection for gastric subepithelial tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020;30:187-191.
 127. Duan TY, Tan YY, Wang XH, Lv L, Liu DL. A comparison of submucosal tunneling endoscopic resection and endoscopic full-thickness resection for gastric fundus submucosal tumors. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110:160-165.
 128. Tan Y, Tang X, Guo T, et al. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and endoscopic full-thickness resection for gastric stromal tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2017;31:3376-3382.
 129. Liu J, Tan Y, Liu D, Li C, Le M, Zhou H. Factors predicting technical difficulties during endoscopic submucosal excavation for gastric submucosal tumor. *J Int Med Res* 2021;49:3000605211029808.
 130. Zeng C, Zhu Y, Shu X, Lv N, Cai Q, Chen Y. Endoscopic resection of gastric submucosal masses by a dental floss traction method. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019;2019:1083053.
 131. An W, Sun PB, Gao J, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2017;31:4522-4531.
 132. Wang S, Shen L. Efficacy of endoscopic submucosal excavation for gastrointestinal stromal tumors in the cardia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016;26:493-496.
 133. Meng FS, Zhang ZH, Shan GD, Chen YP, Ji F. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of large gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: a single center study. *Z Gastroenterol* 2015;53:655-659.
 134. He Z, Sun C, Wang J, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection in treating gastric subepithelial tumors originating in the muscularis propria layer: a single-center study of 144 cases. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1466-1473.
 135. Zhang S, Chao GQ, Li M, Ni GB, Lv B. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Dig Dis Sci* 2013;58:1710-1716.
 136. Chun SY, Kim KO, Park DS, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. *Surg Endosc* 2013;27:3271-3279.
 137. Jeong ID, Jung SW, Bang SJ, Shin JW, Park NH, Kim DH. Endoscopic enucleation for gastric subepithelial tumors originating in the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2011;25:468-474.
 138. Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, Wu CS. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006;38:1024-1028.
 139. Li L, Wang F, Wu B, Wang Q, Wang C, Liu J. Endoscopic submucosal dissection of gastric fundus subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Exp Ther Med* 2013;6:391-395.
 140. Jian G, Tan L, Wang H, et al. Factors that predict the technical difficulty during endoscopic full-thickness resection of a gastric submucosal tumor. *Rev Esp Enferm Dig* 2021;113:35-40.
 141. Li Y, Cui Z, Yu J, Bao X, Wang S. Do we need to conduct full-thickness closure after endoscopic full-thickness resection of gastric submucosal tumors? *Turk J Gastroenterol* 2020;31:942-947.
 142. Hu J, Ge N, Wang S, et al. Direct endoscopic full-thickness resection for submucosal tumors with an intraluminal growth pattern originating from the muscularis propria layer in the gastric fundus. *BMC Gastroenterol* 2020;20:70.
 143. Li B, Shi Q, Qi ZP, et al. The efficacy of dental floss and a hemoclip as a traction method for the endoscopic full-thickness resection of submucosal tumors in the gastric fundus. *Surg Endosc* 2019;33:3864-3873.
 144. Li J, Meng Y, Ye S, Wang P, Liu F. Usefulness of the thread-traction method in endoscopic full-thickness resection for gastric submucosal tumor: a comparative study. *Surg Endosc* 2019;33:2880-2885.
 145. Lu J, Jiao T, Li Y, Zheng M, Lu X. Facilitating retroflexed endoscopic full-thickness resection through loop-mediated or rope-mediated countertraction (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016;83:223-228.
 146. Yang F, Wang S, Sun S, et al. Factors associated with endoscopic full-thickness resection of gastric submucosal tumors. *Surg Endosc* 2015;29:3588-3593.
 147. Ye LP, Yu Z, Mao XL, Zhu LH, Zhou XB. Endoscopic full-thickness resection with defect closure using clips and an endoloop for gastric subepithelial tumors arising from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2014;28:1978-1983.
 148. Tan Y, Zhou B, Zhang S, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for gastric submucosal tumors: a comparison between cardia and non-cardia location. *J Gastrointest Surg* 2019;23:2129-2135.
 149. Li QL, Chen WF, Zhang C, et al. Clinical impact of submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of gastric submucosal

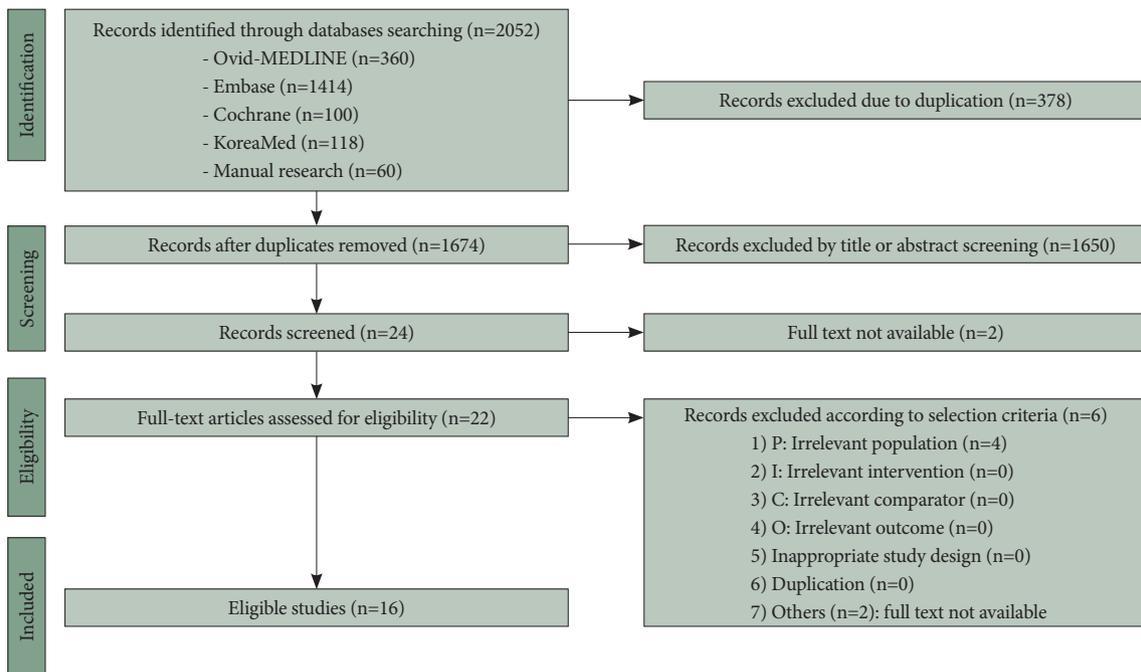
- tumors originating from the muscularis propria layer (with video). *Surg Endosc* 2015;29:3640-3646.
150. Lu J, Jiao T, Li Y, et al. Heading toward the right direction--solution package for endoscopic submucosal tunneling resection in the stomach. *PLoS One* 2015;10:e0119870.
151. Noh JH, Kim DH, Yoon H, et al. Clinical outcomes of endoscopic treatment for type 1 gastric neuroendocrine tumor. *J Gastrointest Surg* 2021;25:2495-2502.
152. Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, et al. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol* 2013; 19:8703-8708.
153. Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:253860.
154. Stelzner S, Antoni C, Haroske G, Jacobasch L, Erk JU, Ludwig K. [How should patients with completely resected gastrointestinal stromal tumours (GIST) be followed up?]. *Zentralbl Chir* 2005;130: 554-561. German
155. Clark OH, Benson AB 3rd, Berlin JD, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:712-747.
156. Landi B, Blay JY, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2019;51:1223-1231.
157. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol* 2008;13:416-430.



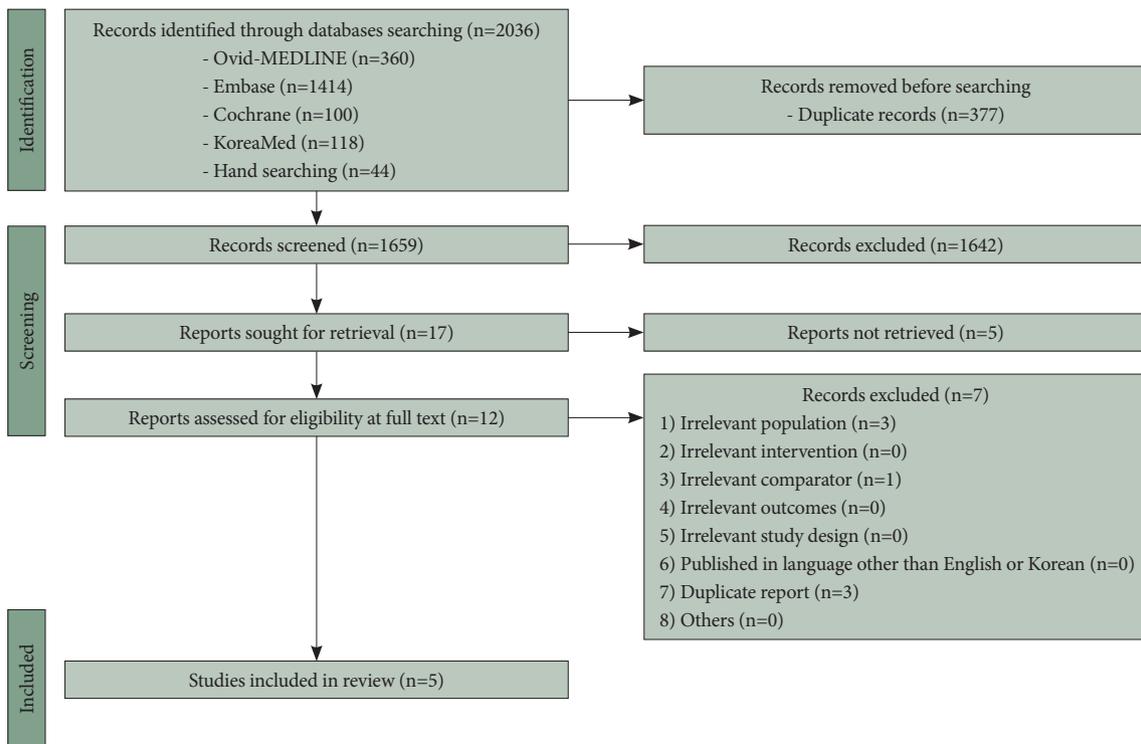
Supplementary Fig. 1. PRISMA flow diagram for KQ1.



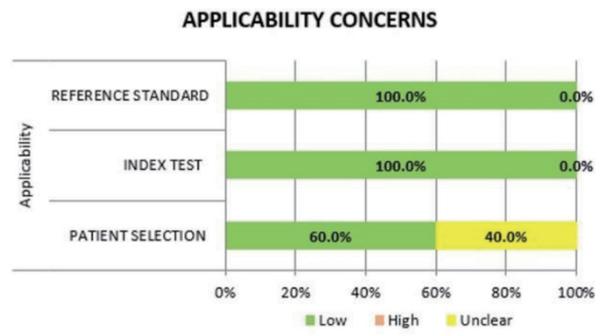
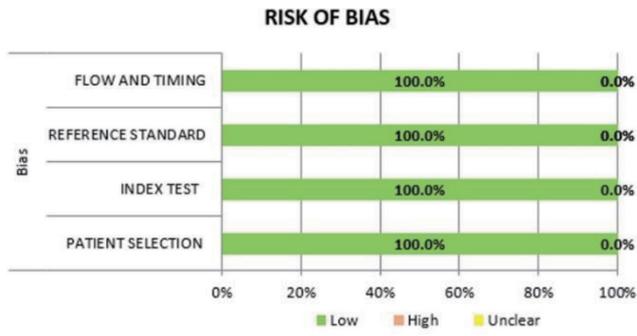
Supplementary Fig. 2. PRISMA flow diagram for KQ2.



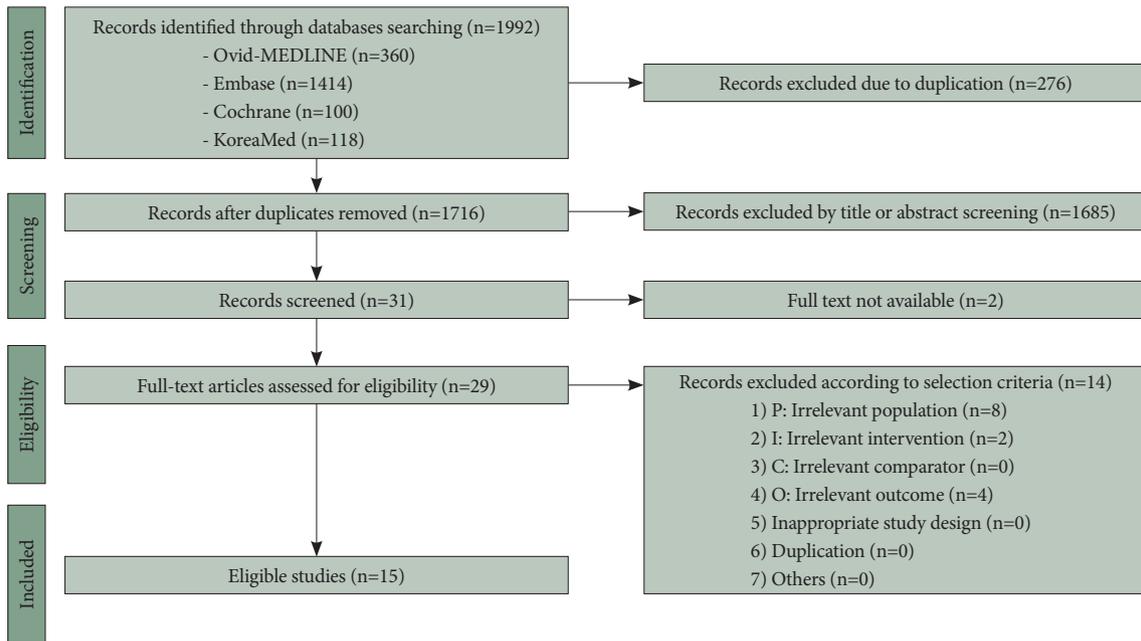
Supplementary Fig. 3. PRISMA flow diagram for KQ3.



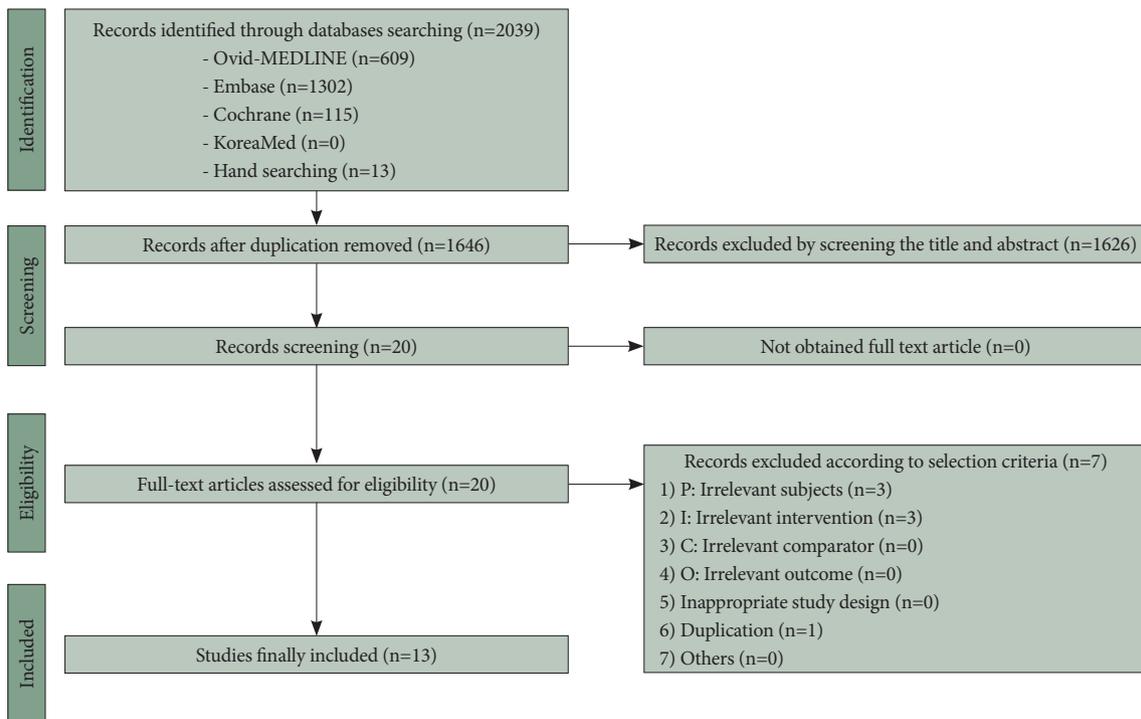
Supplementary Fig. 4. PRISMA flow diagram for KQ4.



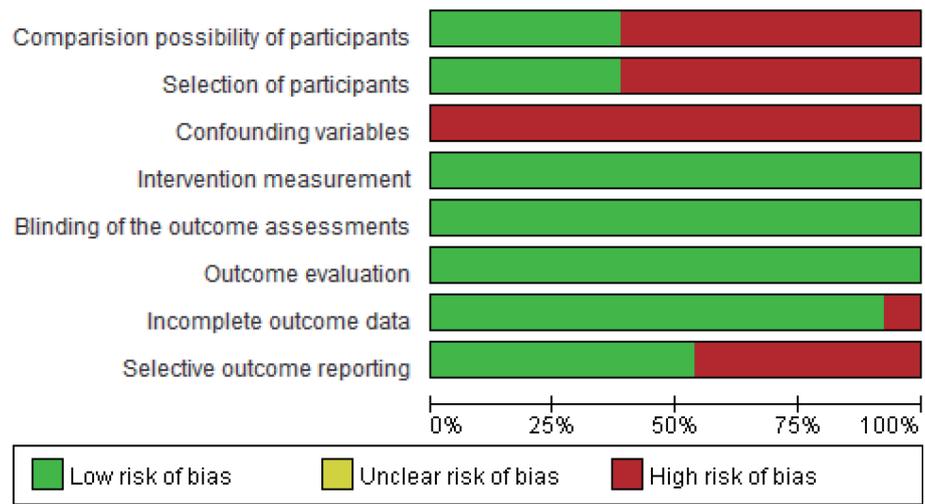
Supplementary Fig. 5. Quality assessment of included studies for KQ4.



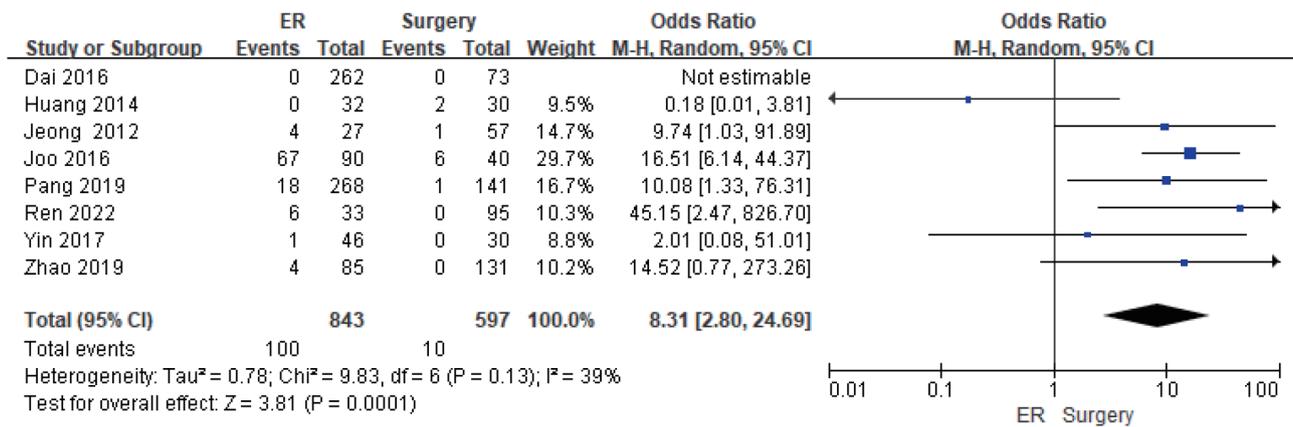
Supplementary Fig. 6. PRISMA flow diagram for KQ5.



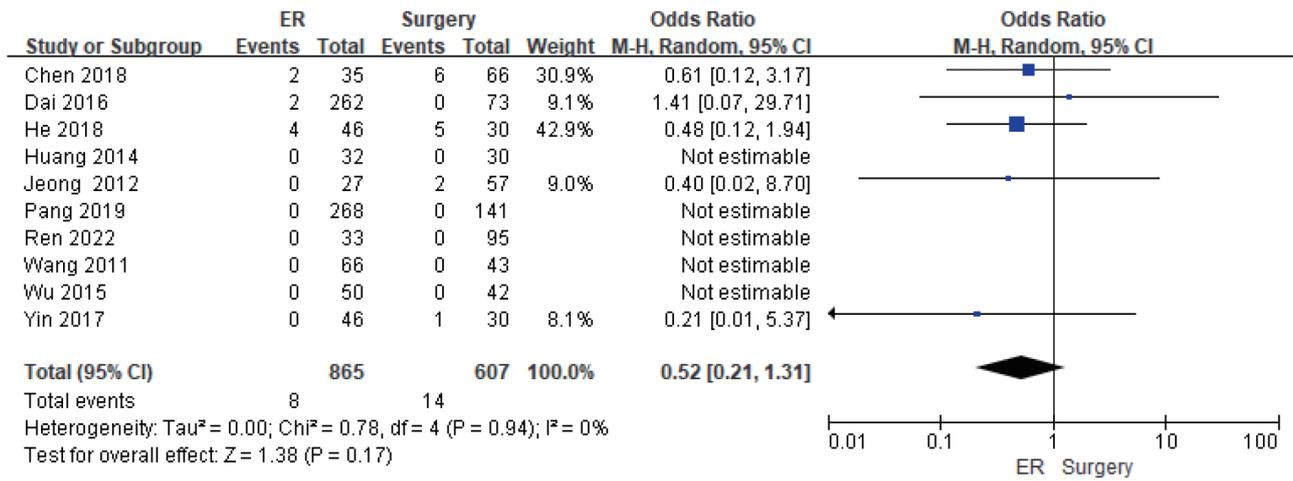
Supplementary Fig. 7. PRISMA flow diagram for KQ7.



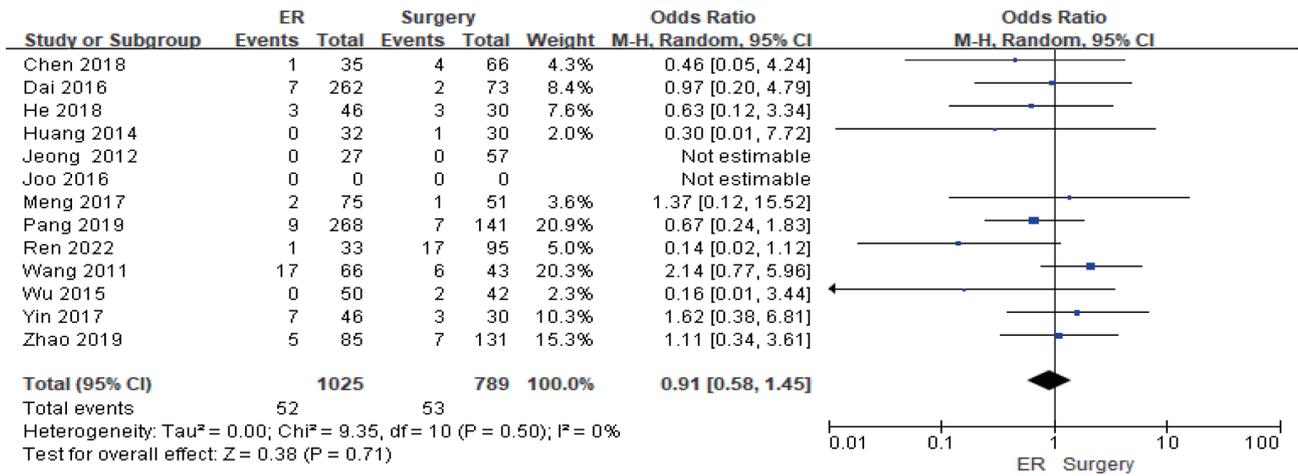
Supplementary Fig. 8. Quality assessment of included studies for KQ7.



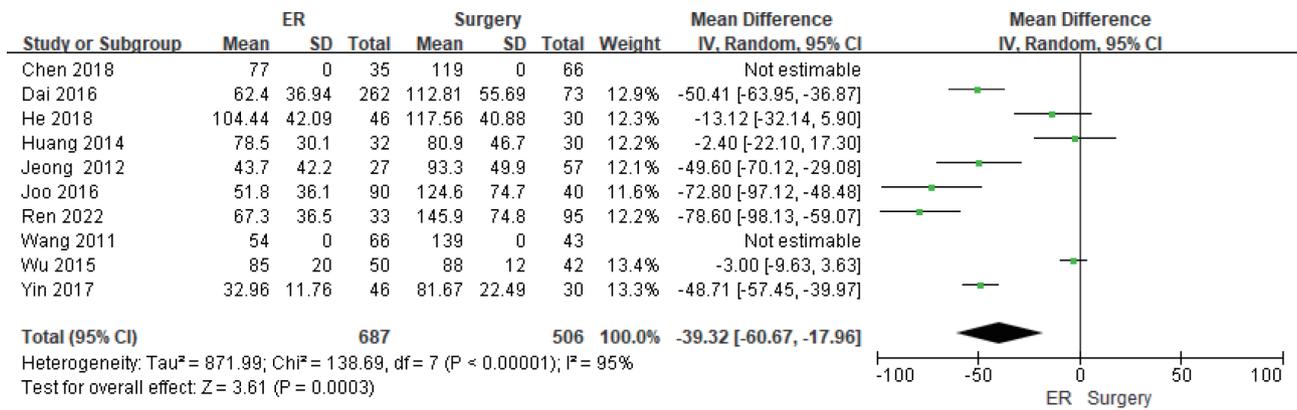
Supplementary Fig. 9. Forest plot of studies comparing incomplete resection in 13 observational studies.



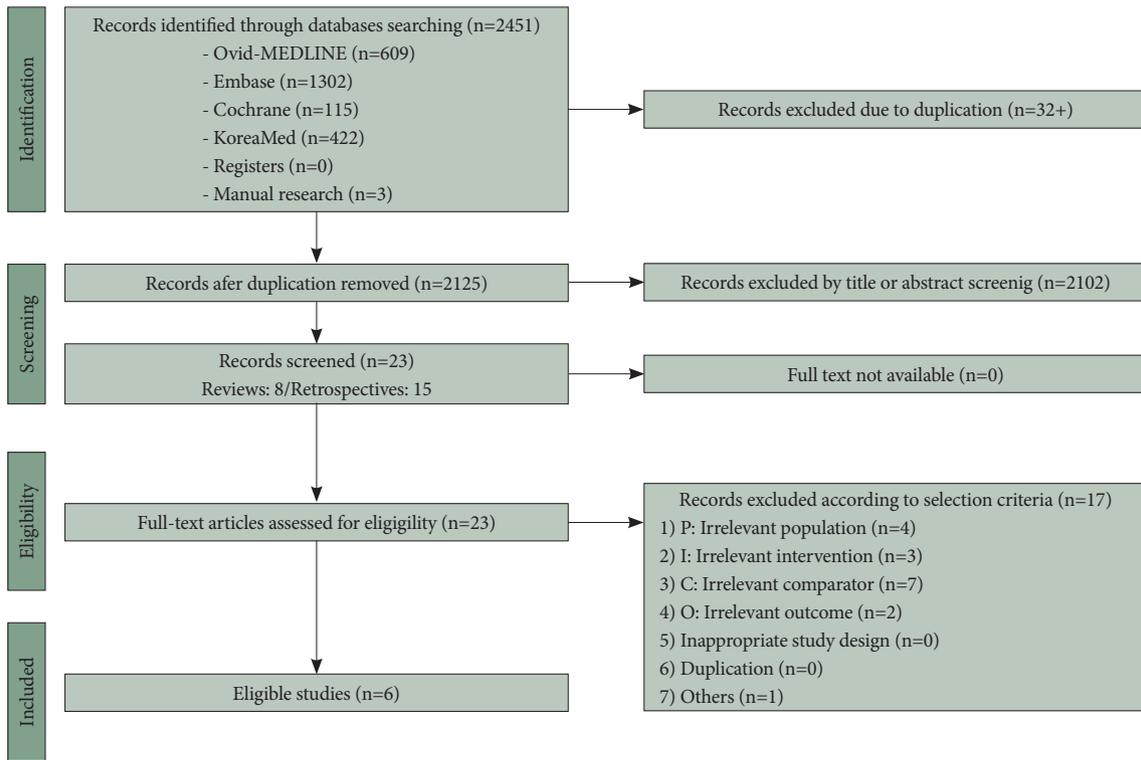
Supplementary Fig. 10. Forest plot of studies comparing tumor recurrence in 13 observational studies.



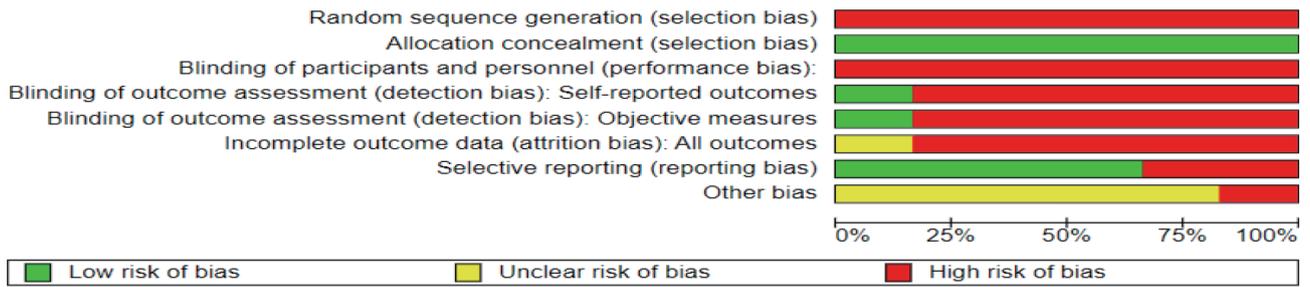
Supplementary Fig. 11. Forest plot of studies comparing postoperative complication in 13 observational studies.



Supplementary Fig. 12. Forest plot of studies comparing operation time in 13 observational studies.

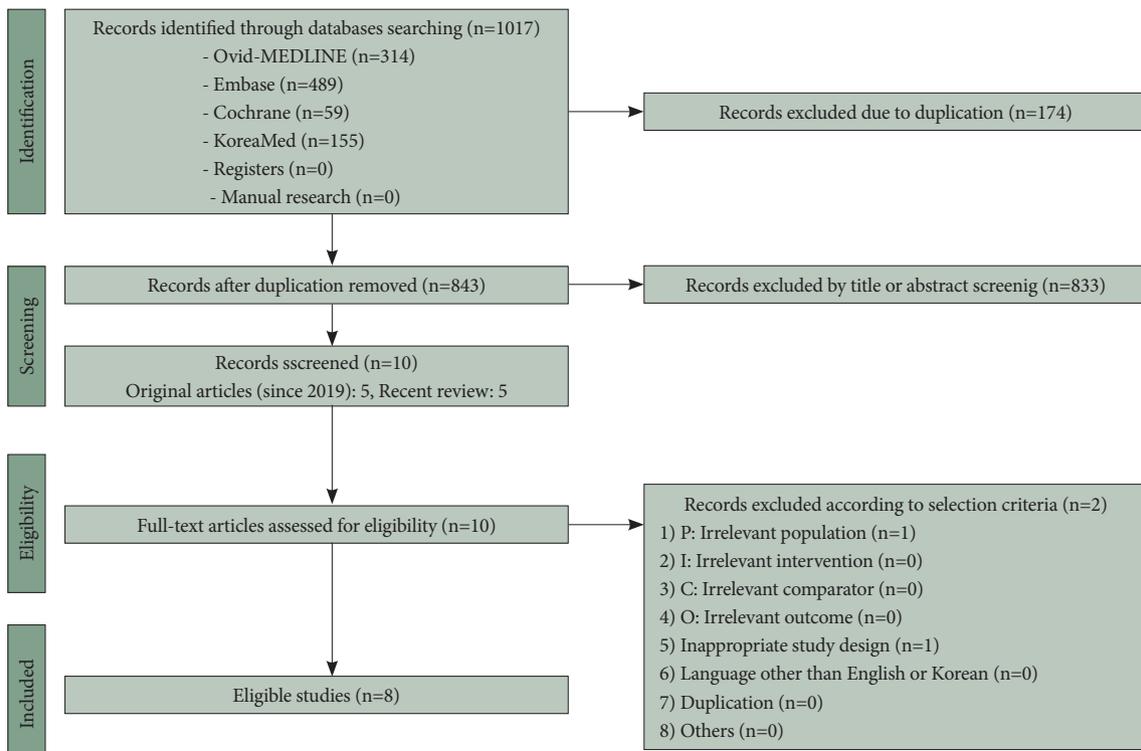


Supplementary Fig. 13. PRISMA flow diagram for KQ8.



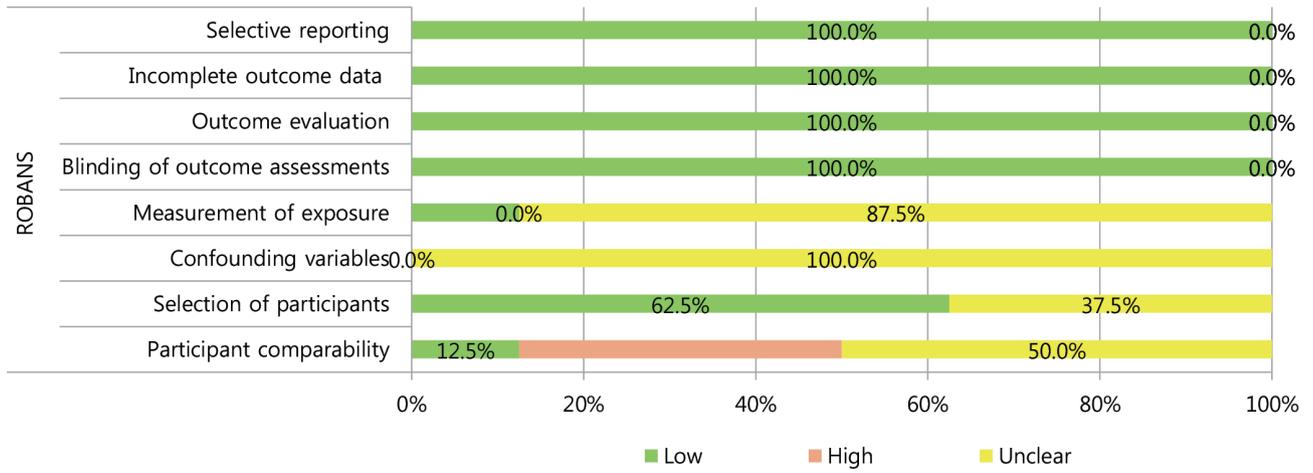
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias):	Blinding of outcome assessment (detection bias): Self-reported outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Objective measures	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen 2015	-	+	-	-	-	-	+	?
Chung 2018	-	+	-	-	+	-	-	?
Gladdy 2009	-	+	-	-	-	-	+	?
Manfredi 2017	-	+	-	+	-	-	+	?
Sato 2014	-	+	-	-	-	?	+	-
Vanoli 2018	-	+	-	-	-	-	-	?

Supplementary Fig. 14. Quality assessment of studies for KQ8.



Supplementary Fig. 15. PRISMA flow diagram for KQ9.

RISK OF BIAS



Supplementary Fig. 16. Risk of bias for KQ9.

Risk of Bias Assessment								
	Comparability	Selection	Confounding	Exposure	Blinding	Outcome	Incomplete Data	Selective Reporting
Liu, 2021	L	L	U	L	U	L	L	L
Noh, 2021	L	U	L	L	L	L	L	L
Li, 2020	L	L	U	L	U	L	L	L
Zhu, 2019	L	U	L	L	L	L	L	L
Li, 2017	L	L	U	L	U	L	L	L
An, 2017	L	U	L	L	L	L	L	L
Wang, 2016	L	L	U	L	U	L	L	L
Meng, 2015	L	U	L	L	L	L	L	L
Lee, 2016	L	L	U	L	U	L	L	L
Kwon, 2013	L	U	L	L	L	L	L	L
He, 2013	L	L	U	L	U	L	L	L
Zhang, 2013	L	U	L	L	L	L	L	L
Chun, 2013	L	L	U	L	U	L	L	L
Zhang, 2013	L	U	L	L	L	L	L	L
Catalano, 2013	L	L	U	L	U	L	L	L
Chen, 2012	L	U	L	L	L	L	L	L
Bialek, 2012	L	L	U	L	U	L	L	L
Jeong, 2011	L	U	L	L	L	L	L	L
Hoteya, 2009	L	L	U	L	U	L	L	L
Lee, 2006	L	U	L	L	L	L	L	L
Jiao, 2020	L	L	U	L	U	L	L	L
Kim, 2014	L	U	L	L	L	L	L	L
Li, 2013	L	L	U	L	U	L	L	L
Jian, 2021	L	U	L	L	L	L	L	L
Hu, 2020	L	L	U	L	U	L	L	L
Li, 2019	L	U	L	L	L	L	L	L
Duan, 2018	L	L	U	L	U	L	L	L
Lu, 2016	L	U	L	L	L	L	L	L
Yang, 2015	L	L	U	L	U	L	L	L
Ye, 2014	L	U	L	L	L	L	L	L
Tan, 2017	L	L	U	L	U	L	L	L
Tan, 2019	L	U	L	L	L	L	L	L
Li, 2015	L	L	U	L	U	L	L	L
Lu, 2015	L	U	L	L	L	L	L	L
Hopper, 2009	L	L	U	L	U	L	L	L

Supplementary Fig. 17. Quality assessment of included studies for KQ10.