종 설(Review)

위선종의 치료 전략

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

강선형 · 정현용

Treatment Strategy of Gastric Adenoma

Sun Hyung Kang and Hyun Yong Jeong

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Gastric adenoma is a precancerous lesion. While some adenomas regress spontaneously, others progress as invasive carcinomas. Simple follow-up of gastric adenoma may be possible considering the possibility of spontaneous regression. However, several studies have reported discrepancies between the results of endoscopic forceps biopsies and post-resection biopsies. These studies showed that the pathological findings are more severe in biopsies performed after endoscopic resections. We suggest that endoscopic resections should be planned for cases of gastric adenoma. After endoscopic resection, regular endoscopic surveillance and *Helicobacter pylori* eradication may reduce the occurrence of gastric cancer. (Korean J Med 2016;90:217-223)

Keywords: Stomach; Adenoma; Endoscopic; Resection; Surveillance

서 론

위암은 2011년 국가 암등록사업 연례보고서에 따르면 남자에서는 첫 번째, 여자에서는 네 번째로 흔하게 발생하는 암으로 남녀 전체로 보았을 때 두 번째로 많이 발생하는 암이다[1]. 소화기내시경 검사의 보편화 및 국가 암검진사업에 힘입어 많은 사람들이 내시경 검사를 받고 있으며 이는 위암의 조기 발견에 크게 기여하고 있고, 위선종의 진단 역시 늘어나고 있다. 위선종(gastric adenoma) 혹은 위의 이형성증(gastric dysplasia)은 위의 상피세포에서 기원하는 비전형적인 변화로서 위암의 전구 병변으로 정의할 수 있다. Correa [2]는 위의 만성 염증이 헬리코박터균이나 다른 요인에 의해 만성 위축성 위염이 발생하고 장상피화생, 위의 이형성증, 위의 선

암으로 이어지는 일련의 모델을 제시한 바 있다. 그러나 대장에 비해 위에서는 선종이 암으로 이어지는 “adenoma-carcinoma sequence”의 증명이 공고하지 못하다[3]. 다양한 관찰 연구에서 선종이 암으로 진행하지 않고 그대로 존재하는 경우가 존재하여서 과연 위선종은 치료를 해야 하는 것인지, 지켜보아도 되는 것인지 혼동이 있을 수 있다[4-8]. 본고에서는 위선종의 자연경과부터 조직검사의 해석, 치료 후 조직검사를 통해 알 수 있는 점을 살펴보고, 이를 통해 위선종의 치료 전략에 대해 논해보고자 한다.

위선종의 자연경과

위선종의 자연경과는 연구자 및 인종에 따라 다양하게 보

Correspondence to Hyun Yong Jeong, M.D., Ph.D.

Department of Internal medicine, Chungnam National University School of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7159, Fax: +82-42-254-4553, E-mail: jeonghy@cnu.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고하고 있다. 9만 2,000명을 추적한 네덜란드의 코호트연구에서는 진단 후 5년 이내에 저도 혹은 중등도 이형성증(mild to moderate dysplasia)에서는 0.6%, 고도 이형성증(high grade dysplasia)에서는 6%가 암으로 진행한다고 보고하였고[4], 118명에서 내시경 추적 검사를 시행한 Rugge 등[5]의 연구에서는 48%에서 병변이 없어졌고 30%에서는 그대로 있었으며 17%만이 위암으로 진행하였다고 보고하였다. 76예를 치료 없이 분석한 호주 연구에서는 18예에서 암이 발생하여 25.7%의 암 발생을 보고하였고[6], 40만 명 이상을 분석한 스웨덴의 대단위 코호트연구에서는 위선종의 경우 19예 중 1예의 비율로 20년 이내에 위암이 발생한다고 보고하여 정상점막에 비해 위선종의 위암 발생위험도(hazard ratio)를 10.9로 제시하였다[7]. 우리나라의 경우 소규모이긴 하지만 평균 58개월(20-112개월)로 비교적 긴 시간 추적해 보았던 후향적 연구에서는 26예의 위선종을 추적하였을 때 8예에서 진행함을 보였고 총 4예의 위암을 보고한 바 있다[8]. 이 자료들은 해석하기에 따라서 위선종을 반드시 치료해야 하는지, 지켜봐도 되는지 혼동이 있을 수 있다. 모든 선종이 반드시 위암이나 더 진행된 형태의 이형성증으로 변하지는 않기 때문이다. 여기서 반드시 우리가 생각하고 넘어가야 할 점은 과연 내시경시 시행한 조직 검사가 정확한지, 그 병변 전체를 대변할 수 있는지의 문제이다.

위선종의 조직 진단 및 해석

역사적으로 서구와 일본에서는 위선종 혹은 위의 이형성증을 서로 다른 병리학적 분류체계를 가지고 기술해 왔던 터라 위선종의 병리학적 정의에 혼돈이 있을 수 있지만 요약하자면 위선종은 위의 선 구조(glandular structure)를 유지하면서 관상(tubular) 혹은 유두상(papillary)의 구조를 가지고 있는 선종성 상피세포(adenomatous epithelium)의 증식으로 정의할 수 있다[9]. 일본과 우리나라 병리학자 간의 관찰자간 일치도(Interobserver variation)를 살펴본 연구에서는 크진 않지만 우리나라와 일본 학자들 사이에서도 진단기준에 어느 정도 간격이 있음을 확인할 수 있었다[10]. 최근 우리나라 병리학회에서는 이런 혼선을 줄이고자 좀 더 발전된 형태의 위선종의 병리학적 분류 체계를 제시하였다[11]. 이 가이드라인에서는 암은 침윤이 있어야 진단할 수 있고, 저도 이형성증(low grade dysplasia)은 규칙적인 선와구조(regular distribution of crypts)를 기본으로 하며 심한 이형성(atypia)이 있을 경우 침윤하는 부분이 있는지 좀 더 자세한 관찰이 필요하다고 주장하였고, 이

진단기준을 적용할 경우 관찰자간 일치도(Interobserver variation)를 어느 정도 향상시킬 수 있었다. 하지만 아직도 전 세계적으로 공히 사용할 수 있는 확고한 분류체계의 부재, 관찰자간의 불일치는 선종의 진단에 있어서 여전히 해결해야 할 숙제로 남아 있다.

조직검사의 판독기준 자체의 모호성뿐만 아니라 우리가 또 고려해야 할 문제는 내시경 생검에서 나온 조직이 그 전체를 반영하는가 하는 문제이다. 상당히 분화된 암인데 조직 검사에서 선 구조가 잘 보존되어 있다면 선종처럼 해석될 가능성이 있으며, 선종과 암이 함께 있는 경우에 선종 부분만 조직검사에서 채취되어 이것이 선종으로 오인될 가능성이 있다. 중국의 연구에서는 내시경 조직검사와 수술 혹은 내시경절제술 후 조직검사의 불일치가 무려 62.07%로 보고되어 이런 우려를 뒷받침하는 결과를 보여 주었다[12]. 우리나라의 연구 역시 내시경 조직검사와 치료 후 최종 조직검사의 차이를 44%까지 보고하였다[13].

내시경절제술 전후의 조직검사간 불일치

우리나라 및 일본에서 위선종에 대한 내시경적 절제술이 광범위하게 이루어지고 있고 많은 자료들이 나오고 있어서 이에 대한 연구는 상당히 많은 편이다. Nam 등[14]의 연구에서는 534명의 환자에서 554예의 내시경적 절제술을 분석하였는데 시술 전 저도 이형성증의 11%가 고도 이형성증으로, 5.8%가 조기 위암으로 시술 후 병리에서 다르게 진단되어 상당수의 위선종에서 조직검사 간의 불일치를 보여주었다. 같은 연구에서 고도이형성증의 55%가 시술 후 조기 위암으로 병리 결과가 승격되어서 내시경시 검사를 이용한 조직검사를 완전히 신뢰하기는 어렵다는 결과를 보여 주었다. 이런 결과는 대개 선종 내에서 암세포의 위치에 따른 것이라고 분석하였는데, 선종내 암이 있는 경우 조직검사시 선종 부분만 조직검사를 할 경우 암이 선종으로 오인될 수 있음에 주목하여 이를 원인으로 제시하였다. 이 연구에서 1차 의료기관에서 의뢰된 환자를 다시 내시경하여 조직검사를 한 경우나, 재조직검사를 한 경우 횡수를 많이 할수록 최종 진단이 암으로 나올 확률이 높았다고 밝혀서 이러한 가설의 신빙성을 더해 준다. 또 다른 해석은 위에서 언급하였듯이 1차 의료기관에 근무하는 병리 의사와 2차 판독 혹은 절제술 후 판독을 시행한 병리 의사 간에 다른 병리기준을 가지고 진단하였을 때 이런 일이 발생할 수 있다. 아직까지도 다양한 병리기준이 혼재되어 있는 상황에서 같은 병변을 두고 다른 해석이 충분히 일어날 여

지가 있는 것이다. Nam 등[14]의 연구에서 연구를 주로 시행했던 기관 내에서도 2명의 병리 의사가 있었는데, 전문분야가 위암인 병리 의사가 좀 더 많은 조기 위암을 진단하였다. 경험 및 진단기준의 차이가 이런 현상을 만든 것으로 보인다. 또 다른 연구에서 Choi 등[15]은 282예의 위선종을 내시경적 점막하박리술(endoscopic submucosal dissection)을 시행한 후 그 결과를 분석하였는데 첫 조직검사에서 저도 이형성증으로 진단된 경우의 11.8%, 고도 이형성증에서 55.2%가 위암으로

최종 진단되어서 Nam 등[14]의 연구와 비슷한 결과를 보여주었다.

두 연구 모두 최종 결과가 암으로 나올 경우에 대한 위험인자를 분석하였는데, 첫 조직검사에서 고도 이형성증으로 나온 경우, 발적을 동반한 경우, 크기가 2 cm 이상인 경우, 함몰이 있는 경우를 그 위험인자로 하였다[14,15]. 저자들이 경험한 증례에서도 저도 이형성증으로 내시경점막절제술을 시행 후 깊은 점막하 침윤을 가진 조기 위암으로 진단되어서 추가

Figure 1. A case of gastric adenoma. 73-year-old male patient presented with gastric mass. (A) About 1.5 cm sized polypoid lesion with depression was found. Initial biopsy revealed low grade dysplasia. (B) Endoscopic resection was done, (C) and post-resection biopsy revealed adenocarcinoma with submucosal invasion (H&E stain, $\times 200$).

Table 1. Diagnostic discrepancy between endoscopic forcep biopsy and final diagnosis after resection

	Treatment method	Number of patients	Upgrade of final pathology	Risk factors
Lee et al. [13]	Gastrectomy, polypectomy, EMR	Category 3 ^a (70) Category 4 ^a (56)	3 $\rightarrow$ 4 (8), 3 $\rightarrow$ 5 (4) 4 $\rightarrow$ 5 (29)	
Nam et al. [14]	EMR, ESD	No grading 92 LGD 382, HGD 80	LGD $\rightarrow$ HGD 42 LGD $\rightarrow$ CA 22 HGD $\rightarrow$ CA 44	HGD, depression, surface redness, size > 2 cm
Choi et al. [15]	ESD	LGD 195 HGD 87	LGD $\rightarrow$ HGD 15 LGD $\rightarrow$ CA 23 HGD $\rightarrow$ CA 48	HGD, depression, surface redness, size > 2 cm
Choi et al. [17]	ESD	LGD 218	LGD $\rightarrow$ HGD 14 LGD $\rightarrow$ CA 24	Surface redness, surface nodularity, size > 1 cm
Kim et al. [18]	EMR, ESD	LGD 285	LGD $\rightarrow$ HGD 22 LGD $\rightarrow$ CA 24	Erythema, depression, Size > 2 cm
Goo et al. [19]	ESD, gastrectomy	Indefinite dysplasia, atypia, atypical gland 119	Indefinite $\rightarrow$ CA 26	Size > 1 cm, Surface redness
Cho et al. [20]	EMR, strip biopsy ESD	LGD 236	LGD $\rightarrow$ HGD 71 LGD $\rightarrow$ CA 9	Depression, surface erythema, size > 1 cm

EMR, endoscopic mucosal resection; ESD, endoscopic submucosal dissection; LGD, low grade dysplasia; HGD, high grade dysplasia; CA, carcinoma.

^aadopted from Vienna classification.

로 수술적 절제술을 시행한 예가 있었다(Fig. 1). 최근의 메타 연구에서는 저도 이형성증의 경우 25% (고도이형성증 16.7%, 위암 6.9%)가 절제술 후 조직검사가 진행된 형태의 이형성증 혹은 위암으로 승격된다고 보고하였고 위 두 연구와 마찬가지로의 위험인자를 제시하였다[16]. 이외에도 다양한 연구들에서 비슷한 연구 결과들이 제시가 되어서 시술 전 조직검사만 가지고서는 위선종의 치료 여부를 결정하기 어렵다는 점을 알 수가 있다(Table 1) [13-15,17-20].

선종의 치료 전략

현재까지의 선종 치료의 근간은 내시경적 절제술이다. 위 선종이나 위암에서 내시경적 절제술은 역사가 오래 되었을 뿐 아니라 안정성도 여러 연구에서 입증되었다. 위에서 언급하였듯이 선종과 암이 공존하고 있을 가능성, 추후 좀 더 진행된 형태로 변할 가능성, 또 시술 후 정확한 병리를 알 수 있어서 진단과 치료를 동시에 가능케 해 줄 수 있다는 점에서 내시경적 절제술은 매력적이다[21,22]. Kwon 등[23]의 연구에서 위 선종을 내시경적 점막절제술로 치료하였을 때 7.1% 정도의 재발을 보여서 점막절제술이 효과적임을 증명하였으며, Lee 등[24]의 연구에서는 17.7%의 재발을 보였는데 주로 장상피화생을 포함한 중등도 이상의 위축성 위염을 위험인자로 제시하였다. 두 연구 모두 약 10% 정도의 출혈을 보고하였고 Kwon 등[23]의 연구에서 1예의 천공을, Lee 등[24]의 연구에서는 천공이 발생하지 않아서 안전한 시술임을 입증할 수 있었다. Nishida 등[25]은 저도 이형성증의 경우에 관찰 혹은 내시경적 절제를, 고도 이형성증과 조기 위암의 경우 내시경적 절제를 권고하였는데, 앞에서 언급한 대로, 저도 이형성증의 일부에서 절제 후 고도 이형성증이나 조기 위암으로 진단되며 고도 이형성증의 경우 절제 후 절반 정도에서 조기 위암으로 진단된다는 점을 고려하면 매우 합리적인 제안으로 보인다. 내시경점막절제술과 내시경적 점막하박리술 모두 가능한데 점막하박리술이 점막절제술에 비해 출혈이나 천공 등의 합병증 발생률이 높긴 하지만 넓고 깊은 병변을 일괄 절제할 수 있어서 첫 조직검사서 고도 이형성증, 육안적으로 함몰이나 발적이 있는 경우, 크기가 큰 경우에 조기 위암일 가능성을 염두에 둔다면 좀 더 적합한 방법이라 하겠다.

저도 이형성증의 경우 점막절제술이나 점막하박리술보다 빠르고 간편하며 합병증이 덜 발생하면서 병변을 제거할 수 있는 방법으로 아르곤플라스마응고술(argon plasma coagulation)이 있다. 이 방법은 탐침(probe)을 점막에 직접 대지 않고 아

르곤가스를 통해 고주파의 전류를 흘려 병변을 소작하는 방법으로 저도 이형성증에서 점막하박리술과 아르곤플라스마응고술을 비교한 연구에서 국소 재발률이 약간 더 높았으나 (3.8% vs. 0.5%), 재발 예 모두에서 추가로 소작술을 시행하여 병변을 제거할 수 있어서 효과를 입증하였다[26]. 이 연구에서 아르곤플라스마응고술의 경우 102예 중 2건의 출혈이 발생하였고 천공은 발생하지 않아서 안전성면에서 점막하박리술과 큰 차이가 없었으나 시술시간에서 불과 8분가량밖에 걸리지 않아서(7.8 min vs. 53.1 min) 많은 양의 시술을 소화해야 하는 우리나라의 실정에서 매력적인 방법으로 보인다. 다만 내시경적 절제와는 달리 조직을 얻을 수 없기 때문에 절제 후 조직이 upgrade될 것으로 예상되는 고위험 환자군(고도 이형성증, 2 cm 이상의 크기, 발적이나 함몰이 동반된 경우)에서는 신중하게 시행 여부를 결정해야 한다.

모든 선종이 암이나 고도 이형성증으로 진행하지 않는다는 점을 고려할 때, 선종을 반드시 제거해야 한다는 말할 수 없다. 여명이 얼마 남지 않은 고령의 환자이거나 심각한 동반 질환을 가지고 있는 경우, 치료에 비협조적인 환자에서 합병증을 감수하면서 내시경적 치료를 진행하기는 어려운 일일 것이다. 하지만 현재의 의료 환경을 비추어 볼 때 선종이 암으로 진행될 경우 의료분쟁으로 진행할 가능성이 높으므로 상황이 허락하는 한 적극적인 치료를 하는 것이 바람직할 것이다.

내시경 치료 후 환자관리 및 추적 검사

선종의 내시경적 치료 전후에 주의해야 할 점은 동시성 병변(synchronous lesion) 혹은 이시성 병변(metachronous lesion)의 존재이다. Jang 등[27]은 512 예의 조기 위암과 위선종을 내시경적 점막하박리술로 치료 후 추적하였는데, 이 중 12.9%의 동시성 병변과 2.5%의 이시성 병변이 있었음을 발표하였다. 또 다른 우리나라 연구에서는 20.8%와 20.1%의 동시성 및 이시성 병변이 있음을 발표하여 치료 전후로 다른 병변의 유무를 면밀히 살펴야 함을 시사하였다[28]. 선종과 조기 위암의 치료 후 위암 발생률을 비교한 연구에서는 위암의 이시성 재발이 양 군 간의 차이를 보이지 않아서 선종을 치료한 후에는 조기 위암에 준하여 내시경 추적(endoscopic surveillance)이 필요함을 주장하였다[29]. 미국의 코호트연구에서도 내시경적 절제술 후 매년 추적 내시경을 하는 것이 위선종 환자에서 평생의 위암 발생률을 90%가량 감소시키는 것으로 밝혀져 시술 후 추적 검사를 하는 것의 중요성을 강조하였다[30]. 저자들은 최근 위선종 치료 후 이시성 위암 재발을 경험하였는데 73세

Figure 2. A case of metachronus cancer. 64-year-old female patient presented with gastric mass. (A) About 1 cm sized polypoid mass was found at great curvature side of pyloric ring. (B) Endoscopic resection was done and post-resection biopsy revealed low grade dysplasia. (C, D) After 10 years, early and advanced gastric cancer recurred at other site of remnant stomach.

여자 환자로 2006년 유문륜의 선종으로 내시경절제술을 시행하였다. 추적이 되지 않고 지내던 중 2016년 1월 타 병원에서 시행한 위 내시경상 위각부의 진행성 위암, 전정부 전벽에 조기 위암으로 두 군데 암이 발생하여 의뢰되었다(Fig. 2). 적절한 내시경 추적 검사의 간격에 대해 미국의 코호트연구에서는 내시경절제 후 1-5년 간격의 추적을 주장하였지만 명확한 근거가 있지는 않다[30]. 적절한 추적 간격에 대해서는 추후 더 연구가 필요할 것이다. 우리나라의 높은 위암 유병률을 고려한다면 저자들은 1-2년 간격이 적절할 것으로 판단한다.

Correa [2]는 위암의 발생 모델에서 헬리코박터균의 역할을 제시하였고, 약 75%의 위암 발생이 헬리코박터균과 연관이 있는 것으로 알려져 있다[31]. 일본의 전향적 연구에서 조기 위암의 내시경적 치료 후 헬리코박터 제균을 시행하면 이시성 재발의 감소를 보고한 바 있다[32]. 그렇다면 헬리코박터 제균을 하면 위선종의 발생을 줄일 수 있을까? Shin 등[33]은 위선종으로 내시경적 절제술을 시행한 1,872명의 환자 중 2년 이상 추적한 282명의 환자를 대상으로 조사한 결과를 최근 발표하였는데, 헬리코박터균을 제균 치료한 환자군에서 치료하지 않은 환자군과 헬리코박터균 음성인 환자군에 비하여 통계적으로 유의하게 적은 이시성 재발의 감소를 보고하였다. 이보다 적은 숫자이지만 129명을 대상으로 한 국내 연구 역시 헬리코박터 제균이 내시경절제술 후 위선종의 재발을 줄이는 것으로 발표하여 위선종의 내시경절제술 후 헬리코박터 제균의 필요성을 뒷받침하는 결과를 보여주었다[34].

위선종 환자에서 대장선종의 유병률이 높다는 몇몇 연구들도 있다. Bae 등[35]은 133명의 위선종 환자와 213명의 건강검진 환자들을 비교하였는데, 대장선종은 두 군 간의 차이가 없었으나 진행된 대장선종은 위선종 환자군에서 더 높게 나타남(odd ratio = 3.382, $p = 0.000$)을 발표하여 위선종이 대장선종의 위험인자임을 주장하였다. 186명의 위선종 환자와 같은 환자의 정상대조군을 비교한 연구에서는 대장선종,

진행된 대장선종, 대장암 모두 위선종군에서 높게 나타남을 발표하여 위선종이 대장선종의 위험인자임을 밝혔다[36]. 위선종의 기왕력이 있는 환자에서는 대장 내시경을 시행하는 것을 내시경 의사들은 고려해야 할 것이다.

결 론

위선종은 위의 상피세포에서 기원하는 비정상적인 변화로서 위암의 전구 병변이다. 모든 위선종 환자에서 위암으로 진행되는 것은 아니지만 조직검사만으로 이를 예견할 수 없고 내시경적 절제술 후 첫 조직검사보다 더 진행된 형태의 이행성증이나 조기 위암으로 진단되는 경우도 상당수 있어서 가능하면 적극적인 치료를 고려해야 한다. 치료는 내시경 치료가 기본이며 내시경적 점막절제술과 내시경적 점막하박리술, 아르곤플라스마응고술 등을 이용할 수 있고, 시술 후에도 이시성 병변이나 동시성 병변이 존재할 수 있기 때문에 추적 내시경을 꾸준히 시행해야 한다. 절제술 후에는 헬리코박터균을 제균하는 것이 이시성 재발을 막는데 도움이 되며 대장용종의 발생도 고려해야 하는 사항이다.

중심 단어: 위; 선종; 내시경; 절제술; 내시경 추적 검사

REFERENCES

1. Ministry of Health and Welfare. Annual report of cancer statistics in Korea 2011. Sejong: Ministry of Health and Welfare, 2013.
2. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-3560.
3. Kato M. Diagnosis and therapies for gastric non-invasive neoplasia. *World J Gastroenterol* 2015;21:12513-12518.
4. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a

- nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-952.
5. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003;52:1111-1116.
6. Raftopoulos SC, Kumarasinghe P, de Boer B, et al. Gastric intraepithelial neoplasia in a Western population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:48-54.
7. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015;351:h3867.
8. Park SY, Jeon SW, Jung MK, et al. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:966-970.
9. Nakamura K, Sakaguchi H, Enjoji M. Depressed adenoma of the stomach. *Cancer* 1988;62:2197-2202.
10. Kushima R, Kim KM. Interobserver variation in the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and carcinoma between two Pathologists in Japan and Korea. *J Gastric Cancer* 2011; 11:141-145.
11. Kim JM, Cho MY, Sohn JH, et al. Diagnosis of gastric epithelial neoplasia: dilemma for Korean pathologists. *World J Gastroenterol* 2011;17:2602-2610.
12. Hu W, Ai XB, Zhu YM, Han TM, Shen B, Pan WS. Combination of Paris and Vienna classifications may optimize follow-up of gastric epithelial neoplasia patients. *Med Sci Monit* 2015;21:992-1001.
13. Lee SB, Kang HY, Kim KI, Ahn DH. The diagnostic accuracy of endoscopic biopsy for gastric dysplasia. *J Gastric Cancer* 2010;10:175-181.
14. Nam KW, Song KS, Lee HY, et al. Spectrum of final pathological diagnosis of gastric adenoma after endoscopic resection. *World J Gastroenterol* 2011;17:5177-5183.
15. Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim S, Cho M. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric adenomatous polyps: predictive factors for early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1218-1225.
16. Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0132699.
17. Choi CW, Kim HW, Shin DH, et al. The risk factors for discrepancy after endoscopic submucosal dissection of gastric category 3 lesion (low grade dysplasia). *Dig Dis Sci* 2014; 59:421-427.
18. Kim MK, Jang JY, Kim JW, et al. Is lesion size an independent indication for endoscopic resection of biopsy-proven low-grade gastric dysplasia? *Dig Dis Sci* 2014;59:428-435.
19. Goo JJ, Choi CW, Kang DH, et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: who need en bloc resection? *Surg Endosc* 2015;29:3761-3767.
20. Cho SJ, Choi IJ, Kim CG, et al. Risk of high-grade dysplasia or carcinoma in gastric biopsy-proven low-grade dysplasia: an analysis using the Vienna classification. *Endoscopy* 2011; 43:465-471.
21. Fugiwara Y, Arakawa T, Fukuda T, et al. Diagnosis of borderline adenomas of stomach by endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 1996;28:425-430.
22. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2152-2159.
23. Kwon CW, Park CH, Cho JH, et al. Follow-up result of endoscopic mucosal resection for gastric adenoma and early gastric cancer. *Korean J Med* 2006;71:483-490.
24. Lee YS, Chae KH, Heo WS, et al. Long-term outcome of endoscopic mucosal resection for gastric adenoma and factor related to recurrence. *Korean J Gastrointest Endosc* 2005; 30:119-125.
25. Nishida T, Tsutsui S, Kato M, et al. Treatment strategy for gastric non-invasive intraepithelial neoplasia diagnosed by endoscopic biopsy. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2:93-99.
26. Jung SJ, Cho SJ, Choi IJ, et al. Argon plasma coagulation is safe and effective for treating smaller gastric lesions with low-grade dysplasia: a comparison with endoscopic submucosal dissection. See comment in PubMed Commons below *Surg Endosc* 2013;27:1211-1218.
27. Jang MY, Cho JW, Oh WK, et al. Clinicopathological characteristics of synchronous and metachronous gastric neoplasm after endoscopic submucosal dissection. *Korean J Intern Med* 2013;28:687-693.
28. Baek DH, Kim GH, Park DY, et al. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. *BMC Gastroenterol* 2015;15:17.
29. Yoon SB, Park JM, Lim CH, et al. Incidence of gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc* 2015 Oct 30. [Epub ahead of print]
30. Yeh JM, Hur C, Kuntz KM, Ezzati M, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment and endoscopic surveillance of precancerous lesions to prevent gastric cancer. *Cancer* 2010; 116:2941-2953.
31. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 2014; 59:1698-1709.
32. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of

- Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
33. Shin SH, Jung DH, Kim JH, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents metachronous gastric neoplasms after endoscopic resection of gastric dysplasia. *PLoS ONE* 2015;10:e0143257.
34. Chon I, Choi C, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent dysplasia development after endoscopic resection of gastric dysplasia. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:307-312.
35. Bae RC, Jeon SW, Cho HJ, Jung MK, Kweon YO, Kim SK. Gastric dysplasia may be an independent risk factor of an advanced colorectal neoplasm. *World J Gastroenterol* 2009;15:5722-5726.
36. Joo MK, Park JJ, Lee WW, et al. Differences in the prevalence of colorectal polyps in patients undergoing endoscopic removal of gastric adenoma or early gastric cancer and in healthy individuals. *Endoscopy* 2010;42:114-120.