

REVIEW ARTICLE

## 조기위암 내시경치료 시대에 위 생검과 절제 검체 간의 진단 불일치

주 미, 김경미<sup>1</sup>

인제대학교 의과대학 일산백병원 병리학교실, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리학교실<sup>1</sup>

### Histologic Discrepancy between Gastric Biopsy and Resection Specimen in the Era of Endoscopic Treatment for Early Gastric Cancer

Mee Joo and Kyoung-Mee Kim<sup>1</sup>

Department of Pathology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Department of Pathology, Samsung Seoul Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul<sup>1</sup>, Korea

Endoscopic resection (ER) is accepted as a treatment option for early gastric cancer in patients with negligible risk of lymph node metastasis. Determination of histologic differentiation of adenocarcinoma based on pretreatment endoscopic biopsy is critical in deciding the treatment strategy of ER versus surgical resection. However, discrepancies are frequent between pretreatment biopsies and ER specimens, which may result in an additional gastrectomy after ER. In this context, a review on possible factors contributing to the diagnostic discrepancy in the histologic difference between the pretreatment biopsy and ER is necessary. Two major factors are significantly associated with this discrepancy: pathologic characteristics of the tumor itself, i.e. histologic heterogeneity (tumor factor), and diagnostic procedure performed by endoscopists or pathologists (human factor). In this review, we focus on pathologic report of pretreatment biopsy specimens and its clinical significance. (*Korean J Gastroenterol* 2014;64:256-259)

**Key Words:** Stomach; Biopsy; Resection; Pathology; Endoscopy

## 서론

내시경절제술은 림프절 전이의 가능성이 낮은 조기위암의 일차적인 치료법이다. 조기위암 내시경치료 적응증의 기준 지표는 병변의 크기, 궤양의 유무, 침윤 깊이 및 조직학적 분화형(histologic differentiation type)이다.<sup>1-3</sup> 따라서 내시경절제술 시행 전 위 생검의 병리학적 진단, 특히 조직학적 분화형은 내시경치료의 적용 여부를 결정하는 기준으로 그 중요성이 매우 높다. 수술 전 위 생검과 내시경절제 조직 간에 병리진단이 일치하지 않는 경우, 특히 위 생검에서 분화형(differentiated type)으로 병리진단된 예가 내시경절제 후 미분화형(undifferentiated type)으로 진단되거나 미분화형을 포함한 혼합선암종(mixed adenocarcinoma)의 형태를 보이는 경우

에는 추가적인 수술적 절제가 필요하게 된다.<sup>4,5</sup> 따라서 위 생검과 내시경절제 조직 간의 조직학적 분화도 불일치의 빈도 및 이에 영향을 주는 요인에 대한 관심과 고찰이 필요하다. 여기에는 위 생검 조직 진단이 가지는 근본적인 제한성 이외에도 종양 자체의 특성 및 병리의사의 진단과정이 영향을 미치게 된다. 저자들은 이 종설을 통하여 위 생검과 내시경절제 조직 간의 조직학적 분화형 불일치에 대한 병리학적 고찰을 해보고자 한다. 특히 인적 요인(human factor)으로서 병리의사의 조직학적 분화형 결정 과정과 종양 인자(tumor factor)로서 위 선암종(adenocarcinoma)의 조직학적 이질성(histologic heterogeneity)을 중심으로 살펴보고자 한다.

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

교신저자: 김경미, 135-710, 서울시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원

Correspondence to: Kyoung-Mee Kim, Department of Pathology & Translational Genomics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-2768, Fax: +82-2-3410-6396, E-mail: kkmkys@skku.edu

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 문

### 1. 시술 전후 병리진단에서 조직학적 분화형의 불일치율: 얼마나 되나?

위 생검과 절제 조직 간에, 즉 시술 전후로 위 선암종의 조직학적 분화형이 차이를 보이는 경우는 2.3-11.9%로 보고된다.<sup>4,6</sup> 1,326예의 점막내암종(intramucosal carcinoma)을 대상으로 한 국내 연구 결과에 의하면 11.9%에서 위 생검과 근치적 위 절제 조직의 병리진단 간에 조직학적 분화형의 불일치가 관찰되었으며, 이 중 7.5%는 위 생검에서는 분화형으로 진단되었다가 수술 후에는 미분화형으로 진단이 바뀌었다.<sup>6</sup> 또 다른 국내 연구에서도 596예의 조기위암 중 4.4%가 내시경절제 후 분화형에서 미분화형으로 진단이 바뀌었고, 이들은 시술 전후 분화형에 일치를 보였던 예들에 비하여 완전 절제율이 현저히 낮을 뿐 아니라 추가적인 수술이 필요한 경우가 많았다.<sup>4</sup> Takao 등<sup>5</sup>의 연구에 의하면 위 선암종으로 진단된 1,341예의 생검과 해당 내시경절제 조직 병리진단을 서로 비교하였을 때, 19예(1.4%)는 분화형에서 미분화형으로, 12예(0.9%)는 미분화형에서 분화형으로 조직학적 분화형이 바뀌었으며, 가능성 있는 원인으로 단일 종양 내에서 분화형과 미분화형이 혼재된 조직학적 이질성이 제시된 바 있다. 종합하여 보면 시술 전후 병리진단에서 조직학적 분화형의 불일치를 보인 예들의 60% 이상은 분화형에서 미분화형으로 바뀌는 경우로 위 절제와 림프절 절제술 등의 추가적인 치료가 흔히 요구되었다.

### 2. 병리진단에서 위 선암종의 조직형(histologic type) 진단: 어떻게 이루어지나?

위암의 조직학적 분화형은 해당 선암종의 조직형에 의해 결정된다. 위 선암종은 여러 가지 조직형으로 세분되며, 병리진단에는 환자의 암 조직이 해당되는 선암종의 조직형을 World Health Organization (WHO) 분류에 따라 기재하도록 되어 있다.<sup>2,7</sup> WHO 분류상 위 선암종 조직형의 병리학적 진단 기준은 비교적 잘 정립되어 있고 적용이 어렵지 않아서 관찰자인 병리 의사의 주관적인 판단이 개입될 가능성은 비교적 낮다. 따라서 대부분의 경우 병리진단에서 위암 조직형 결정 부분에는 큰 문제점은 없는 것으로 생각된다. 한편 선암종에서 두 가지 이상의 조직형이 섞여 나오는 경우에는 간질을 제외한 암세포의 면적이 가장 많은 유형으로 분류한다.<sup>7</sup> 이에 대한 일본의 기준도 마찬가지이다.<sup>3,8</sup> 그러나 일본위암분류에서는 관찰되는 조직형을 모두 기술하기를 권장하는 반면,<sup>3</sup> 우리나라의 경우 그러한 권장 항목은 없다. 하지만 실제로는 우리나라에서도 다수의 병리 의사들은 위 생검 병리진단에 관찰되는 모든 유형을 기재하고 있다. 생검은 전체 종양을 대표할 수 없고, 생검 조직에서는 일부에 불과하더라도 절제한 조직에서는

우세한 조직형이 될 수 있기 때문에, 위 생검 진단에서는 관찰되는 모든 조직형을 기재해 주는 것이 바람직하다고 볼 수 있다.

### 3. 위 선암종의 조직학적 분화형(histologic differentiation) 결정: 어떻게 이루어지나?

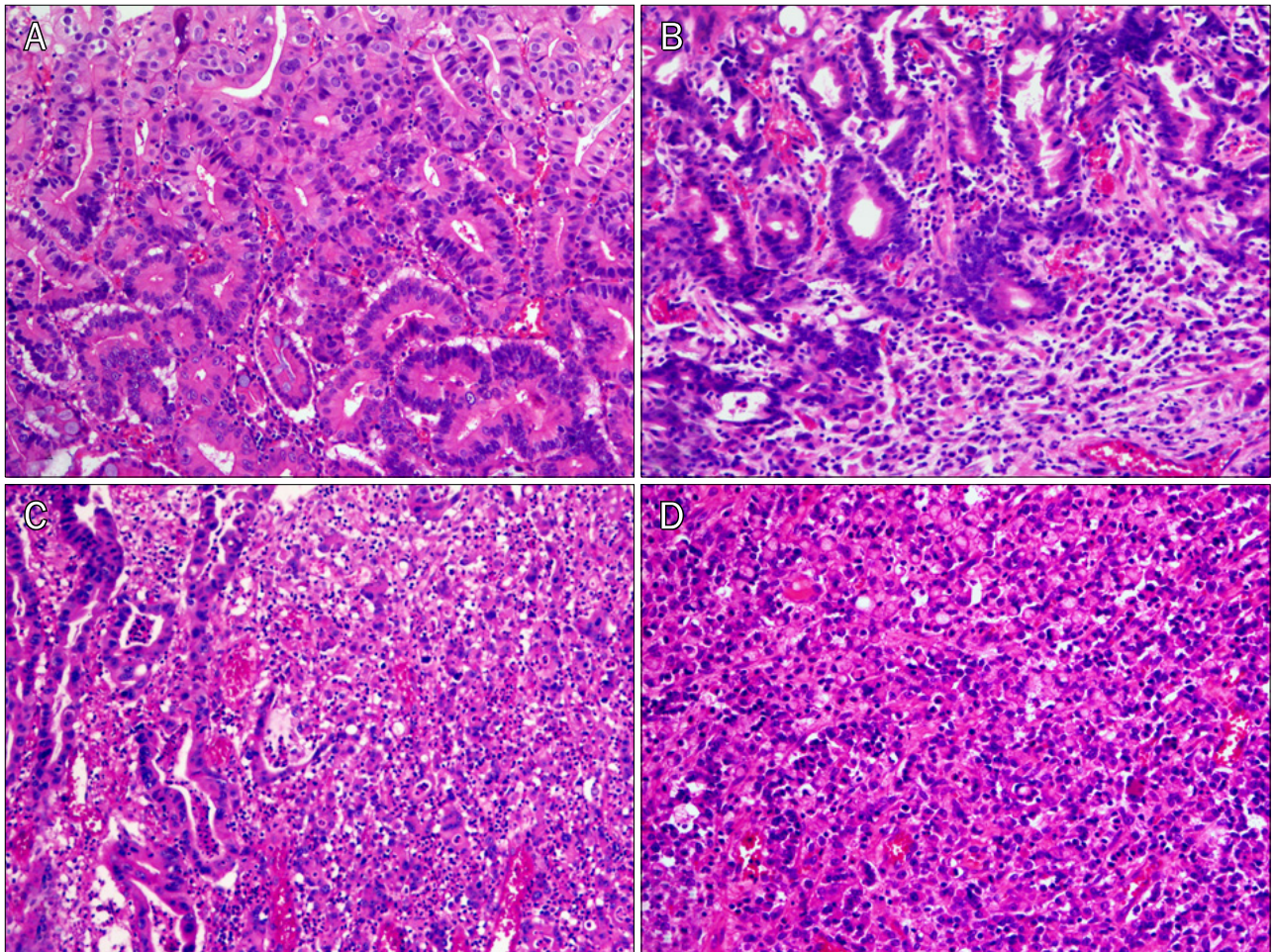
위 생검 병리진단에 기재된 위 선암종의 조직형에 따라 위암의 내시경치료 적응증의 기준이 되는 조직학적 분화형을 결정하게 되는데, 조직학적 분화형의 결정 방식은 일본위암분류에 근거한다.<sup>8</sup> 따라서 우리나라의 경우 WHO 분류에 의해 결정된 선암종의 조직형을 일본위암분류에 기초를 둔 조직학적 분류형인 분화형과 미분화형으로 재분류하게 된다. 일본위암분류에 따른 조직학적 분화형 결정 기준을 살펴보면, 유두상 선암종(papillary adenocarcinoma)과 관상선암종(tubular adenocarcinoma)은 분화형으로, 저분화선암종(poorly differentiated adenocarcinoma), 인환세포암종(signet ring cell carcinoma), 그리고 점액성선암종(mucinous adenocarcinoma)은 미분화형으로 분류한다고 기술되어 있다.<sup>3,8</sup> 일본위암분류의 선암종 분류법은 WHO 분류와 큰 차이를 보이지는 않지만 몇 가지 서로 다른 용어를 사용하고 있다. WHO 분류에서는 관상 선암종을 고분화(well differentiated), 중분화(moderately differentiated), 저분화(poorly differentiated)로 나누는 반면, 일본 분류법에서는 고분화와 중분화인 경우만 관상선암종으로 부르고 저분화인 경우는 고형 저분화선암종(poorly differentiated adenocarcinoma, solid type)으로 부른다. 또한 WHO 분류상 저응집암종(poorly cohesive carcinoma)은 일본 분류상으로는 비고형 저분화선암종(poorly differentiated adenocarcinoma, non-solid type)에 해당된다. 따라서 일본위암분류상 관상선암종은 모두 분화형에 해당되지만, WHO 분류상의 저분화 관상선암종(poorly differentiated tubular adenocarcinoma)은 미분화형에 해당된다. 이 부분에 대한 주의를 한다면 조직학적 분화형의 결정에 큰 문제점은 없다고 생각한다. 조직형 진단의 경우와 마찬가지로 분화형과 미분화형에 속하는 각각의 조직형이 한 종양에서 모두 관찰되는 경우에는 비율적으로 우세한 조직형을 기준으로 분화형을 결정하게 된다. 그 결과 분화형으로 분류되는 예들에는 순수하게 분화형에 해당되는 조직형만으로 구성된 경우부터 최대 49%의 미분화형에 해당하는 조직형이 관찰되는 경우까지 포함되며, 이는 미분화형의 경우에도 마찬가지이다. 이러한 조직학적 분화형 결정 방식은 분화형과 미분화형이 혼재된 종양의 특징을 제대로 평가하는 데 어려움이 있다. 따라서 앞서 기술된 조직형 진단뿐 아니라 조직학적 분화형 결정 과정에서의 어려움은 한 종양 내에서 두 종류 이상의 조직형, 특히 분화도가 서로 다른 조직형이 섞여있는 조직학적 이질성과 관련성이 높은 것으로 생각된다.

#### 4. 위암의 조직학적 이질성(histologic heterogeneity): 의미와 중요성은 무엇인가?

실제적으로 위암에서는 흔히 한 종양 내에서 두 가지 이상의 조직형들이 동시에 관찰된다. 이처럼 부위에 따라 조직학적 형태가 다양한 경우를 조직학적 이질성이라고 부르는데, 이는 위암뿐 아니라 다른 종양에서도 관찰되는 소견이다. 2010년 개정된 WHO 분류에서는 조직학적 이질성이 보이는 위암들 중 특히 분화형과 미분화형에 해당하는 각각의 조직형이 한 종양 내에서 모두 관찰되는 경우를 혼합선암종(mixed adenocarcinoma)이라고 정의하였다.<sup>9</sup> 이러한 조직학적 이질성은 시술 전후 병리진단의 조직학적 분화도 불일치에 기여하는 중요한 종양인자로 생각된다. 그러나 일반적인 내시경 소견으로 미리 알아낼 수 없다는 점, 그리고 미분화형은 종양이

점막하로 침습하는 부위에서 주로 관찰된다는 점 등 때문에 시술 전 예측에 어려움이 있다.

혼합선암종은 조기위암의 10.7-44.4%를 차지하며 림프관 침습, 종양의 침습 깊이, 종양의 크기 및 림프절 전이와 상관성이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>10-13</sup> 최근 저자들은 위 생검의 병리 소견 중 미분화암이 극히 일부라도 존재하는 경우 점막하 침윤이 통계적으로 매우 유의하게 증가함을 관찰할 수 있었다.<sup>14</sup> Mita와 Shimoda<sup>10</sup>는 256예의 분화형 점막하침윤암종(differentiated type submucosal invasive carcinoma)을 순수형과 혼합형(미분화 조직형이 전체 종양의 5% 이상을 차지하는 경우)으로 나누어 림프절 전이를 조사하였고, 혼합형이 순수형에 비하여 의미 있게 높은 림프절 전이를 보인다는 결과를 보고하였다. Hanaoka 등<sup>11</sup>은 376예의 점막하침윤암종을 미분화 조직형이 전체 종양에서 차지하는 비율에 따라 순



**Fig. 1.** Representative microphotographs (H&E, ×200). (A) Pure differentiated type consisting of well differentiated tubular adenocarcinoma without any undifferentiated type components. (B) Differentiated-predominant mixed type showing a predominance of well differentiated tubular adenocarcinoma with a small area of poorly cohesive carcinoma in the deeper portion. (C) Undifferentiated-predominant mixed type showing a predominance of poorly cohesive carcinoma with less than 50% of well to moderately differentiated adenocarcinoma. (D) Pure undifferentiated type consisting of undifferentiated type components only.



수 분화형(0%), 분화우세 혼합형(1-49%), 미분화우세 혼합형(50-99%), 순수 미분화형(100%) 등 4가지로 나누어 각각의 림프절 전이율을 비교하였다(Fig. 1). 그 결과 미분화우세 혼합형(undifferentiated-predominant mixed type)에서 36.5%로 림프절 전이율이 가장 높았고, 다음으로 분화우세 혼합형(differentiated-predominant mixed type)이 19.2%로 높았으며, 이 두 가지 혼합형은 순수 분화형(5.4%)뿐 아니라 순수미분화형(15%)보다도 높은 림프절 전이율을 보였다. 287예의 점막내암종을 대상으로 비슷한 연구를 시행한 Nakata 등<sup>12</sup>의 결과에서도 미분화우세 혼합형의 10%, 분화우세 혼합형의 4.7%, 순수 미분화형의 4.1%에서 림프절 전이가 관찰되었다. 조직학적 분화형을 분화형과 미분화형, 두 가지로 나누는 방식이 아니라 혼합형을 포함한 4가지 유형으로 나누게 되면, 시술 전 분화형에서 절제 후 미분화형으로 바뀌는 예들은 실제로 림프절 전이율이 가장 높은 미분화우세 혼합형에 해당된다. 따라서 위암에서 조직학적 이질성은 시술 전후 병리 진단에서 조직학적 분화도의 불일치에 기여하는 가장 중요한 요인일 뿐 아니라 림프절 전이의 위험성이 증가하는 등의 중요한 의미를 가진 중앙인자로 생각된다.

## 결 론

시술 전후 병리진단에서 조직학적 분화형의 불일치율은 10% 내외로 그다지 높지는 않으나 예상치 못한 결과로 인해 시술 후 소화기내과 의사를 당황하게 할 뿐 아니라 환자 치료에 혼란을 초래한다. 시술 전후 병리진단에서 조직학적 분화형의 불일치에 기여하는 요인을 살펴본 바, 위암의 조직학적 이질성은 시술 전후 병리진단에서 조직학적 분화형의 불일치에 기여하는 근본적인 원인이며 동시에 병리의사의 조직형 및 분화형 결정에도 영향을 주는 요인이다. 더불어 조기위암 환자의 치료 방침 및 결과에도 영향을 미치는 중요한 소견이다. 이에 소화기내과 의사와 병리의사가 위 선암종의 조직학적 이질성, 즉 혼합선암종에 대한 인식을 갖는 것이 중요할 것으로 생각된다. 즉 병리의사는 생검 조직에서 아주 국소적이라도 미분화형 선암종이 관찰되는 경우에는 반드시 진단에 기재하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 더불어 내시경절제 조직의 병리진단에 혼합선암종 여부 및 우세형을 기재함으로써 향후 환자 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 또한 소화기내과 의사는 시술 전 생검 병리진단에 국소적이라도 미분화형이 포함된 경우 혼합형선암종의 가능성을 고려하여 치료 계획을 세우는 것이 바람직하다. 나아가 내시경절제 후 병리진단에서 미분화형우세 혼합선암종으로 진단되는 경우 추가적인 위 절제 및 림프절 절제를 좀 더 고려해야 한다.

## REFERENCES

1. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-225.
2. Lee JH, Kim JG, Jung HK, et al; Committee on Stomach Cancer Guideline Development. Synopsis on clinical practice guideline of gastric cancer in Korea: an evidence-based approach. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:66-81.
3. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123.
4. Shim CN, Kim H, Kim DW, et al. Clinicopathologic factors and outcomes of histologic discrepancy between differentiated and undifferentiated types after endoscopic resection of early gastric cancer. *Surg Endosc* 2014;28:2097-2105.
5. Takao M, Kakushima N, Takizawa K, et al. Discrepancies in histologic diagnoses of early gastric cancer between biopsy and endoscopic mucosal resection specimens. *Gastric Cancer* 2012;15:91-96.
6. Lee IS, Park YS, Lee JH, et al. Pathologic discordance of differentiation between endoscopic biopsy and postoperative specimen in mucosal gastric adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4231-4237.
7. Kim WH, Park CK, Kim YB, et al. A standardized pathology report for gastric cancer. *Korean J Pathol* 2005;39:106-113.
8. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-112.
9. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, et al. World Health Organization classification of tumours: WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010:53.
10. Mita T, Shimoda T. Risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. *J Gastroenterol* 2001;36:661-668.
11. Hanaoka N, Tanabe S, Mikami T, Okayasu I, Saigenji K. Mixed-histologic-type submucosal invasive gastric cancer as a risk factor for lymph node metastasis: feasibility of endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2009;41:427-432.
12. Nakata K, Nagai E, Miyasaka Y, et al. The risk of lymph node metastasis in mucosal gastric carcinoma: especially for a mixture of differentiated and undifferentiated adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2012;59:1855-1858.
13. Min BH, Kim KM, Park CK, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for differentiated-type early gastric cancer with histological heterogeneity. *Gastric Cancer* 2014. doi: 10.1007/s10120-014-0378-7. [Epub ahead of print]
14. Lee SM, Yang S, Joo M, et al. Poorly differentiated component in gastric pinch biopsies predicts submucosal invasion. *Diagn Pathol* 2014;9:34.