

내시경절제의 위암병리; 어떻게 판독하나?

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리학교실

김경미 · 박철근

Pathology of Endoscopic Submucosal Dissection; How Do We Interpret?

Kyoung Mee Kim, M.D. and Cheol Keun Park, M.D.

Department of Pathology, Samsung Seoul Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

It is widely accepted that endoscopic submucosal dissection (ESD) is an important treatment option for cases of early gastric carcinoma where the probability of lymph node metastasis is very low. The resected ESD specimens are carefully examined by serial sections at 2 mm intervals, and if pathology reveals submucosal invasion more than 500 μ m and/or lymphovascular invasion, or if the resection margin is involved by the tumor, surgery is recommended. In this point of view, thorough pathologic examination and reporting the accurate pathologic diagnosis of ESD specimen is very important. The diagnostic approach and pitfalls in the diagnosis of ESD specimen are reviewed. (Korean J Gastroenterol 2010;56:214-219)

Key Words: Gastric; Endoscopic submucosal dissection; Pathology

서 론

위암종에서 림프절 전이가 없고 크기가 작으며 위점막에 국한된 분화형 조기위암(早期胃癌)은 내시경적 절제술로도 완전하게 치료될 수 있다. 위암의 내시경점막하박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)은 치료적 시술로서 완치도의 주요 변수는 국소적 완전절제 여부와 림프절전이의 가능성이다. 일본위암학회에서 제시하는 위암종의 완전절제에 대한 평가는 다음과 같은 조건이 조직학적으로 확인된 경우이다. (1) 점막내 암종, (2) 고분화, 중등도 분화를 보이는 샘암종, (3) 조직학적으로 궤양의 증거가 없음, (4) 맥관 침습 증거가 없음, (5) 변연부 절제연에 종양 침범이 없음 등이다.

ESD의 특성에서 림프절 전이 여부를 확인할 수는 없으

로 ESD의 병리진단은 림프절 전이의 위험을 예측하는 병리학적 예후인자, 즉 점막하 침윤의 유무(있을 경우 점막하침윤의 깊이), 조직학적 분화도, 병변의 크기, 림프관 및 혈관 침습 유무, 측부 및 심부 변연(margin)의 종양 침범 유무 등의 결과들을 담고 있어 환자에 대한 예후 판정 및 앞으로의 치료 방향을 결정하는 데에 매우 중요하다. 이들 예후 예측인자들을 정확히 병리보고서에 기재하기 위해서는 이들 예측인자들에 대한 정의와 현미경 소견, 그리고 그 임상적 의의를 정확히 알고 있는 것이 중요하다. 저자는 이 종설을 통하여 그동안 경험한 증례들을 중심으로 위 소견 중 잘 알려지지 않거나 판독에 어려움이 있는 증례들에 대한 소개와 더불어 임상적 의의를 갖는 위암의 몇 가지 조직학적 유형에 관하여 알아보려고 한다.

연락처: 박철근, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리과
Tel: (02) 3410-2800, Fax: (02) 3410-6396
E-mail: ckpark@skku.edu

Correspondence to: Cheol Keun Park, M.D.
Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-2800, Fax: +82-2-3410-6396
E-mail: ckpark@skku.edu

점막하 침윤(submucosal invasion): 어떻게 측정하나?

일본의 위암치료가이드라인(제2판)에 의하면 조기위암에서 ESD 후 점막하 침윤이 병리소견에서 SM1 이상, 즉 500 μ m를 넘는 경우에는 림프절 절제를 포함하는 위 절제가 필요한 것으로 되어 있다.¹ 침윤의 깊이를 SM1과 SM2로 구분하는 것은 위암 취급규정에 따르는데,² 점막근관(muscularis mucosa) 하단에서부터 500 μ m 미만인 경우 SM1, 그 이상인 경우를 SM2로 구분한다. 점막근관의 평활근섬유가 증식하여 비후되거나, 흩어져 산재되어 있는 경우 그리고 소실되어 있는 경우 종종 측정하기가 어렵다(Fig. 1). 이 경우 근육섬유의 최하단부에서부터, 그리고 점막근관이 소실된 경우 양 옆의 근육유 하단에 가상의 선을 그어 그 선으로부

터 침윤 깊이를 측정한다. 극히 드물게 가상선을 그릴 수 없거나 꺾양이 심하여 섬유화가 진행된 경우 점막근관을 알아보기 위하여 desmin 면역조직화학염색을 실시하면 점막근관을 알아내는데 도움이 된다(Fig. 2, 3). 근육이 완전히 소실될 수도 있는데, 이 때는 암의 제일 표면부터 깊이를 측정한다. 그리고 아주 드물게 점액이 흘러 나와(mucin spillage) 점막하로 침윤하는 경우가 있다. 주로 이전 위생검에 의한 반응과 암종의 침윤에 의하여 생길 것으로 추측되며, 이러한 경우 점막하 조직에 있는 점액 내에 암세포가 있으면 점막하침윤으로 판정하고 암세포 없이 염증세포 및 점액만 있는 경우 점막 내 암종으로 진단한다. 그리고 점막하 침윤으로 오인되는 대표적인 경우가 점막조직의 점막하로의 탈출이다(herniation of gastric mucosa in the submucosa). 이것은 gastritis cystica profunda의 소견과 비슷한데, 낭성변화가 동

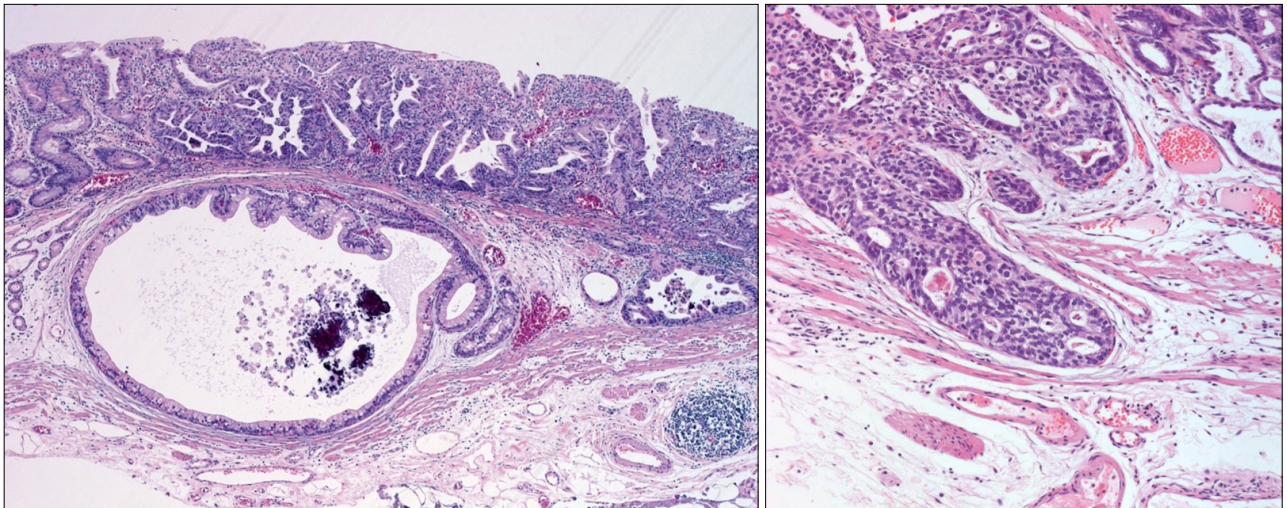


Fig. 1. Endoscopic submucosal dissection (ESD) specimen showing carcinoma within the proliferated muscularis mucosa (left; H&E, $\times 100$). Photomicrograph of ESD specimen showed carcinoma cells invading into muscularis mucosa. As there was muscle below carcinoma cells, those two cases were diagnosed as intramucosal carcinoma (right; H&E, $\times 200$).

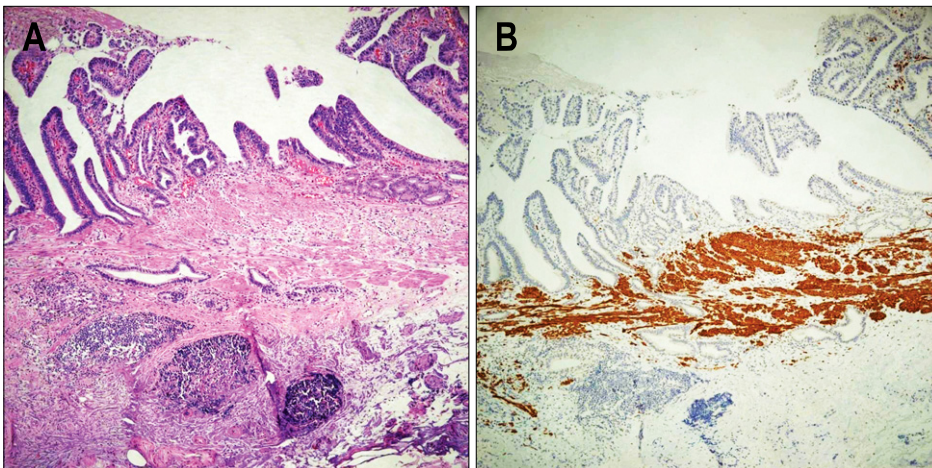


Fig. 2. In this case, submucosal invasion of carcinoma was suspected (A; H&E, $\times 100$). Immunohistochemical staining for desmin showed that carcinoma was confined in proliferating muscularis mucosa (B; immunohistochemical stain, $\times 100$). This case was diagnosed as intramucosal adenocarcinoma.

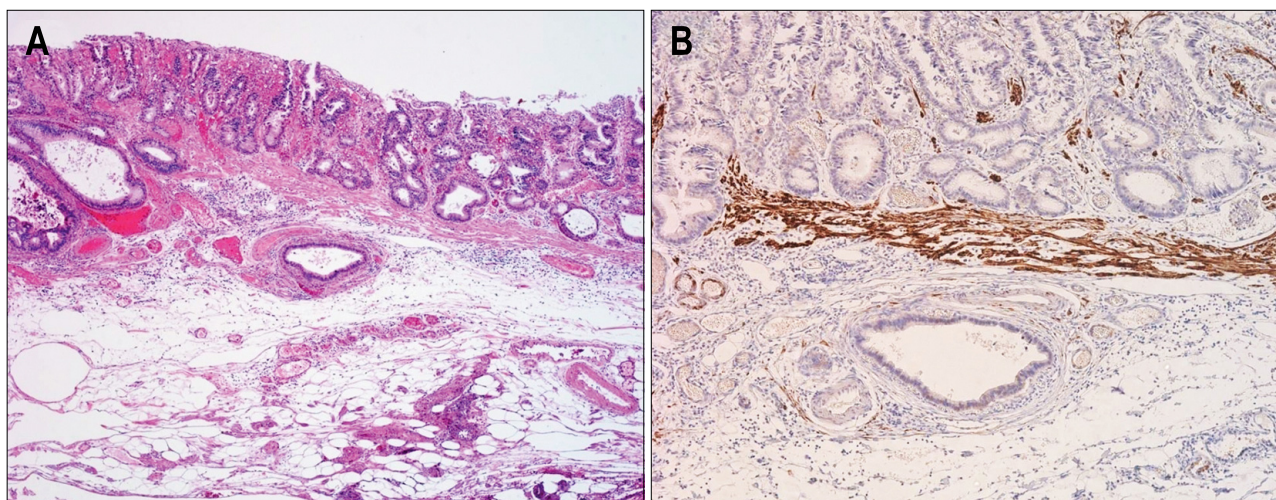


Fig. 3. Adenocarcinoma showing invasion into submucosa (A; H&E, $\times 40$). Negativity for desmin suggested periglandular desmoplastic reaction (B; immunohistochemical stain, $\times 200$).

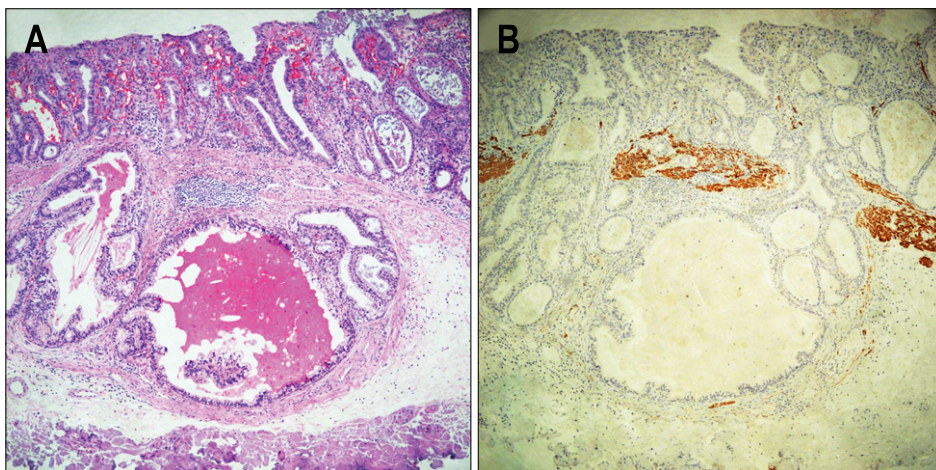


Fig. 4. Herniated gastric mucosa in the submucosa (A; H&E, $\times 200$). Disappearance of muscularis mucosa in the area of herniation and remained muscularis mucosa beneath herniated glands (B; immunohistochemical stain, $\times 200$).

반되지 않는 경우가 있으며, 주변에 점막고유판이 동반되며, 점막근관의 일부 소실이 자주 동반된다. 이 경우에도 desmin 면역조직화학염색을 실시하면 점막근관이 주변을 싸고 있는 것을 확인할 수 있다(Fig. 4).

Mucosal carcinoma with SM lymphatic emboli

점막 내에 국한된 선암의 점막하에 있는 림프관 내에서 tumor emboli가 매우 드물게 관찰되기도 한다. 대한병리학회의 위암 병리보고서 기재사항 표준화에서는 림프관 혹은 혈관 내에 국한된 암세포는 침윤 깊이에 해당하지 않는 것으로 정의하고,³ 별도로 괄호 안에 기록한다고 하였다(일본에서는 lymphatic 혹은 venous invasion도 암종의 주병소와 떨어져 존재할 경우 침윤 깊이에 포함시키므로 이 경우 점막

암이 아닌 점막하침윤에 해당됨). 저자는 ESD로 절제된 위암조직에서는 이런 예를 경험한 적이 없어서 매우 드물 것이라 추측만 할 뿐 그 빈도에 대한 정확한 연구는 아직까지 없다. 수술조직에서는 이 경우를 매우 드물게 보는데, 이러한 예들을 4예 경험하였다. 이 4예들의 평균 암종 크기는 5.1 cm이었고, 2예는 분화형, 2예는 미분화형 반지세포암종이었다. 50%인 2예에서 각각 1개 및 2개의 림프절로 전이하였는데, 이 두 예는 모두 미분화형 암종이었다. 최근 국내에서 궤양을 동반하지 않는 점막근관까지 침윤한 점막 내 분화형 위암종에서 점막하 림프관에 광범위한 tumor emboli가 관찰되었고 4개의 림프절에 전이가 된 증례가 보고되었다.⁴ 궤양을 동반하지 않는 분화형 위암종에서 림프절전이가 보고된 예는 일본에서의 6예를 합하면 현재까지 7예가 보고되어 있을 정도로 극히 드물다. 이 예들은 육안적으로 EGC type I 혹은 IIa+IIc의 형태를 띠며, 크기가 2예를 제외한 5예

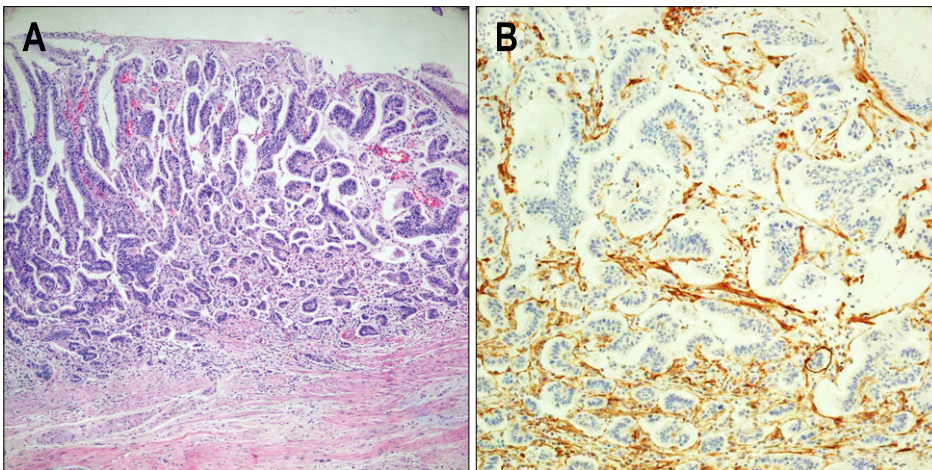


Fig. 5. Micropapillary carcinoma of the stomach found in ESD specimen (A; H&E, $\times 100$). D2-40 immunohistochemistry showed proliferated lymphatics. Most of clear spaces were negative for D2-40 (B; immunohistochemical stain, $\times 200$).

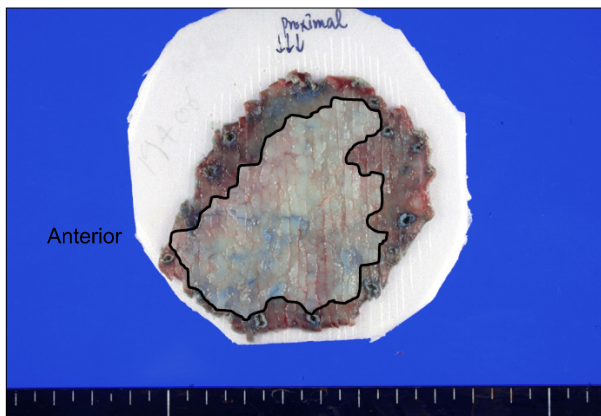


Fig. 6. Mapping of ESD specimen showed the involvement of anterior resection margin by type IIb early gastric carcinoma.

에서 2 cm 이상이였다.

맥관침습(lymphovascular invasion): 정확하게 판별하기 위해서는?

위암에서 맥관침습은 미분화형이 동반되어 있을 때, 그리고 점막근관 이상의 침습을 보일 때 주로 관찰되는 소견이며, 림프관 침습을 보기 위해서는 D2-40 (podoplanin)을, 혈관침습을 보기 위해서는 CD31 혹은 CD34 면역조직화학염색의 도움을 받아 확진한다. 림프관침습이 조금이라도 의심되면 D2-40 염색을 가능하면 실시하여 림프관침습을 증명하는 것이 중요한데, 이는 ① 드물게 생기는 조직의 림프관 내 오염(contamination)의 가능성을 배제하기 위해서, ② ESD에서도 매우 드물게 관찰되는 조직학적 유형인 미세유두암종(micropapillary carcinoma)의 가능성을 배제하기 위해서⁵ (Fig. 5) ③ H&E염색에서 관찰되는 림프관침습을 확진하기 위해서, 그리고 ④ H&E염색에서는 명확하게 안 보이는 림

프관침습을 관찰하기 위해서이다. Nakamura 등⁶은 림프관 침습 뿐 아니라 D2-40염색으로 얻은 림프혈관밀도(lymph vessel density)도 조기위암의 림프절전이를 예측할 수 있는 주요한 인자임을 보고하였다.⁶ 이들의 연구결과에서 흥미로운 것은 림프관침습의 빈도가 H&E 염색으로 보았을 때의 24.8%에서 D2-40염색 후 35.9%로 매우 증가한 것에 비하여 림프절전이가 있는 군에서의 림프관침습의 빈도는 59%에서 63%로 미미한 증가만을 보이고 오히려 림프절 전이가 없는 군에서의 림프관침습의 빈도만을 높였다. 이들의 연구결과와 ESD의 기준을 정할 때 D2-40에 대한 면역조직화학염색이 없었다는(이 당시에는 이 항체가 개발 및 판매되지 않았음) 점 등을 근거로 볼 때 일상의 ESD에 대한 병리검사에서 D2-40면역조직화학염색에 대한 필요성은 별로 없어 보인다.

변연부(lateral margin)의 판별과 의미

병리과에서는 ESD로 절제된 조직을 2 mm 간격으로 연속 절편한 후 현미경으로 관찰한다.⁷ 이 때 연속 절편 전·후의 사진을 찍어 병변의 위치 및 자른 방향을 확인할 수 있도록 하는 것이 나중에 병리판독을 정확히 하는 데에 도움이 된다. 변연부의 완전절제 여부는 내시경적으로나 병리학적으로 변연부에 암종의 증거가 없을 때를 말하며, 이 경우 국소 재발의 가능성은 매우 낮다.⁸ 내시경적으로나 병리학적으로 변연부에 암종이 남아 있을 경우 불완전절제라 하며, 이 경우 국소재발의 가능성은 매우 높다. 변연부를 관찰할 수가 없는 경우가 드물게 있는데, ESD 과정에서 열 등에 의하여 조직에 손상이 너무 많아 변연부 관찰이 어려울 수 있다. 조직이 여러 개로 나뉘어져 절제된 경우 mapping (재건축)이 어렵거나 판별을 다르게 할 가능성이 있으므로 병리학적 판정이 곤란하다고 진단한다. 그러나 ESD가 상대적으로 덜

시행되고 있는 미국에서의 연구발표자료에 의하면 암종이 2 mm로 자른 절편의 첫번째 혹은 마지막 절편에 보일 경우 (Fig. 6), 즉 암종이 잘려진 면에 따라 보일 수도, 안보일 수도 있을 경우 “불명확한” 변연부로 진단할 것을 권고하였다.⁹ 또한 일본에서의 권고와 마찬가지로 조직에 손상이 너무 많아 변연부 관찰이 어렵거나 조직이 여러 개로 절제된 경우 등은 병리학적 판정이 곤란하다고 진단하기를 권고하였다. 저자는 개인적으로 절편의 맨 가장자리에 암종이 위치하는 경우 “resection margin involved by carcinoma with cautery artifact”로 진단하여 암종의 변연부에 암종이 있음을 알리고, mapping한 결과지를 병리보고서와 같이 내주어 내시경의사가 후속조치를 결정할 수 있게 유도한다. 왜냐하면 ESD로 절제된 변연부는 주변 약 2 mm정도까지의 조직이 열이나 칼날에 의한 손상으로 괴사에 빠지므로 재절제한 조직에서는 암종이 안나오는 경우가 간혹 있을 수 있기 때문이다.

Ono 등⁹의 연구에 의하면 완전 절제된 점막내암의 경우 국소재발은 2%에서 발견되었으나, 불완전절제 후 외과적 절제 등의 특별한 처치를 하지 않은 경우 37%에서 국소재발을 보였다. 불완전 절제는 암종의 크기가 2 cm를 넘거나 종양이 상부 1/3의 위치에 있을 때 흔하다.

생검과 ESD의 병리결과가 다를 때; 생각할 수 있는 가능성은?

위생검으로 선종이나 암종을 진단하고, 이를 근거로 ESD 혹은 EMR을 시행하는데, 시술 후 생검의 결과와 다른 병리결과가 나와서 이를 보는 소화기내과 의사를 당혹하게 하는 경우가 있다. 생검과 절제 후 결과가 상이한 경우는 그 빈도가 매우 다양하다. 한 국내연구에 의하면 선종의 40.6%, 암종의 23.7%에서 ESD 전후의 조직검사 결과의 불일치가 관찰되었다.¹⁰ 선종의 경우 저등급 및 고등급 이형성 사이의 불일치도가 많은 부분을 차지하는데, 드물게 선종, 특히 저등급의 이형성을 갖는 선종으로 진단되었다가 ESD 후 암종으로 진단되기도 한다. 최근의 다른 국내연구에 의하면 저등급 이형성을 갖는 선종 273예를 EMR로 절제하였을 때 18.7%가 고등급 이형성 이상으로 진단이 상승하였으며(up-graded) 이 중 8.8%는 암종으로 진단되었다.¹¹ 진단의 상승에는 크기(2 cm 이상) 및 점막표면의 희끄무레한 변색(whitish discoloration)이 없어지는 것이 위험인자로 밝혀졌다. 본원에서도 저등급 이형성을 갖는 위선종 272예를 분석하여 보았는데, 10.8%가 EMR 후 고도의 이형성을 갖는 것으로 밝혀졌으며 이 중 1예(0.3%)가 점막 내 암종이었다.¹² 이 때 진단의 상승에는 크기(1 cm 이상)와 융모형의 조직형(villous adenoma)이 위험인자였다. 이처럼 국내에서도 기관에 따라 병

리결과가 다른 것은 병리의사간의 선종 및 암종의 진단기준이 보는 관점에 따라 조금씩 달라서 일치율이 낮은 것이 주요 원인일 것으로 추측된다. 본원처럼 내시경 생검의 진단을 전담하는 병리의사가 있는 경우 일치율이 매우 높아지는 것이 그 근거이다. 이러한 문제는 단지 국내뿐 아니라 다른 나라에서도 매우 심하며 미국의 경우에도 기관별로 병리의사간 진단의 다양성이 계속적으로 보고되고 있다.^{13,14} 국내의 경우 소화기병리연구회를 중심으로 위암 및 위선종의 등급 및 진단 기준을 정하려는 노력이 계속되고 있으므로 이 문제는 많이 개선될 소지가 있을 것으로 보인다. 그 외에 ESD를 염두에 두고 위생검을 할 경우 생검의 수 및 깊이를 최소화함으로써 생기는 생검 조직의 크기와 생검 조직의 수, 생검 부위, 이전 생검에 의한 병리학적 변화, 동반된 미란이나 궤양 등에 의한 (전정부에 있는 위선종의 경우 위암과 비슷하게 미란이나 궤양을 동반하는 경우가 종종 있어 보임) 이차적 변화 등이 불일치도에 영향을 미친다.

일본에서 말하는 미분화혼재암(histologic heterogeneity); 판독과 의미는?

최근 ESD가 분화형 조기위암의 치료로서 확대 보급되었다. 한편 미분화형암은 종양의 크기가 작아도 점막하침윤이나 림프관침습이 흔하고 주변의 변연부를 정확히 예측하기가 어렵다는 점 등으로 ESD의 비적응병변이 되어 왔다. 그렇지만 위생검에서 분화형 위암으로 병리진단된 증례들도 ESD를 한 후에 미분화형으로 진단되거나 미분화혼재암의 형태를 띠는 경우 림프절전이의 가능성이 있어 각별한 주의가 필요하다. 병리학적으로 미분화혼재암은 미분화암이 전체 종양의 5% 이상 존재하는 경우로 정의되고 있다. 점막하침윤이 있는 암종에서 림프절 전이에 영향을 미치는 인자를 연구한 논문에서 보면 림프관침습(odds ratio 9.68) 다음으로 미분화혼재암의 존재 자체(odds ratio 3.88)가 림프절전이의 위험요소이다.¹⁵ 본원에서는 2007년부터 EMR 혹은 ESD 병리진단에 미분화혼재암의 존재 여부를 기록하고 있는데, 점막하침윤암 및 림프관침습이 있는 암종의 대부분에서 미분화혼재암이 발견되어 ESD 후 미분화혼재암이 있을 경우 그 외의 위험요소가 없더라도 각별한 주의가 필요함을 경험하고 있다.

다발성 조기위암(multiple early gastric carcinomas); ESD의 복병?

ESD의 적응에 앞서서 먼저 생각해야 할 것은 다발성 조기위암(multiple early gastric carcinomas)의 가능성이다. 어떤 경우에는 다발성 선종-선종, 선종-위암 등의 조합을 보이기

도 한다. 한 사람의 위에서 위암이 하나 이상 발견되는 경우는 전체 위암 환자의 6-14%이며 대부분 2개의 병변을 가지나, 3개 이상의 암종을 갖는 경우도 있다. 젊은 사람보다 고령(>60세)에서, 특히 남자에서(4:1), 그리고 분화가 좋은 암종에서 흔하다.^{16,17} 약 23%에서는 시술 전에 다발성 조기위암을 발견하지 못하는데, 작고 편평한 EGC type IIb 병변의 경우에 그러한 경우가 더 많다고 하므로 ESD를 실시하기 전에 이를 항상 마음에 두고 내시경을 면밀히 관찰하는 것이 필요하겠다.

결 론

ESD는 시술 전에 적응증에 해당되는 병변만을 가려내기 위하여 내시경 초음파 등 여러 진단방법을 동원하지만 ESD를 시행한 후 병리진단의 결과에 따라 후향적으로 살펴보면 약 10%에서는 적응 외의 병변이 ESD를 시행받게 된다.⁹ ESD 후의 병리진단은 이러한 비적응 환자를 찾아내는 데에 결정적 역할을 하며, 환자의 예후 판정 및 추후 수술의 필요성을 결정할 때 매우 중요하다. 이번 종설이 내시경의사가 병리진단지를 볼 때 이해를 도울 수 있으면 좋겠고, 경험이 적은 병리의사가 ESD조직의 병리판독을 할 때에도 도움이 되기를 바란다.

참고문헌

1. Japanese Gastric Cancer Association. Treatment guideline of gastric cancer in Japan (Japanese). 2nd ed. Tokyo: Kanehara, 2004.
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 13th ed. Tokyo: Kanehara, 1999.
3. Kim WH, Park CH, Kim YB, et al. A standardized pathology report for gastric cancer. Korean J Pathol 2005;39:106-113.
4. Lee SY, Park YS, Jang SJ, Oh ST, Huh JR. Differentiated intramucosal gastric carcinoma without ulceration showing extensive lymph node metastasis. Basic and Applied Pathology 2010;3:27-30.
5. Roh JH, Srivastava A, Lauwers GY, et al. Micropapillary carcinoma of stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. Am J Surg Pathol 2010;34:1139-1146.
6. Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Importance of lymph vessels in gastric cancer: a prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer. J Clin Pathol 2006;59:77-82.
7. Kenkyūkai I. Japanese classification of gastric carcinoma. 1st ed. Tokyo: Kanehara & Co., 1995.
8. Lauwers GY, Ban S, Mino M, et al. Endoscopic mucosal resection for gastric epithelial neoplasms: a study of 39 cases with emphasis on the evaluation of specimens and recommendations for optimal pathologic analysis. Mod Pathol 2004;17:2-8.
9. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. Gut 2001;48:225-229.
10. Park EH, Kang KT, Kim BH. The histologic discrepancy before and after endoscopic submucosal dissection of gastric adenoma and early gastric cancer. Korean J Gastrointest Endosc 2007;34:125-131.
11. Kim YJ, Park JC, Kim JH, et al. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions. Endoscopy 2010;42:620-626.
12. Min BH, Kim KM, Kim ER, et al. Endoscopic and histopathological characteristics suggesting the presence of gastric mucosal high grade neoplasia foci in cases initially diagnosed as gastric mucosal low grade neoplasia by forceps biopsy in Korea. J Gastroenterol 2010 Jul 31. [Epub ahead of print]
13. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. Lancet 1997;349:1725-1729.
14. Downs-Kelly E, Mendelin JE, Bennett AE, et al. Poor inter-observer agreement in the distinction of high-grade dysplasia and adenocarcinoma in pretreatment Barrett's esophagus biopsies. Am J Gastroenterol 2008;103:2333-2340.
15. 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.
16. Morita M, Kuwano H, Baba H, et al. Multifocal occurrence of gastric carcinoma in patients with a family history of gastric carcinoma. Cancer 1998;83:1307-1311.
17. Kosaka T, Miwa K, Yonemura Y, et al. A clinicopathologic study on multiple gastric cancers with special reference to distal gastrectomy. Cancer 1990;65:2602-2605.