내시경 절제술 후 조직학적 음성 결과를 피하는 노하우

권용환

경북대학교 의과대학 경북대학교병원 내과학교실

Negative Histology after Endoscopic Resection: How to Avoid It

Yong Hwan Kwon

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

Endoscopic resection (ER) is the current standard of care for selected cases of gastric epithelial dysplasia or early gastric cancer because of its curative en bloc resectability and complete histopathological assessment of the specimen. Although ER provides many advantages to surgery, some adverse events, such as bleeding, perforation, and local recurrence, can occur during and after the procedure. Furthermore, negative pathological findings after ER cause concerns about the adequacy of the procedure and local recurrence after ER among endoscopists and patients. Several variant factors, such as complete removal of small gastric tumor lesions by using initial forceps biopsy, pathological inconsistencies between pathologists, and performing ER in the wrong area. Thus, endoscopists must consider these risk factors to avoid and manage negative pathological results. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:25-29)

Key Words: Endoscopic mucosal resection; Pathology; Stomach neoplasms

서론

내시경 기기 및 술기의 발달로 최근 조기위암 및 위선종에서 내시경 치료가 점차 증가하고 있다.¹ 내시경 점막 절제술(endoscopic mucosal resection, EMR)로 치료가 어려웠던 병변이 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)로 치료가 가능해지고, 인구의 고령화 및 동반 질환이 증가하면서 수술적 치료가 어려운 경우 조기위암의 우선적 치료에서 내시경 절제술의 적응증이 확대되고 있다.²⁻⁵ 그러나 내시경 절제술의 경우 출혈과 천공 등의 합병증의 발생, 내시경 시술자의 숙련도가 요구되는 단점이 있으며, 일부에서는 불완전 절제에 의한 추가적인 위 절제술이 요구될 수 있다.⁶ 또한 내시경 절제술 전과 후에 조직병리 소견에 있어서 일치하지 않는 예를 흔히 경험할 수 있게 되는데, 조직병리 소견의 불일치는 환자의 예후와 향후 진료 방침을 결정하는 데 큰 영향을 미칠 수 있다.⁷ 특히 조기위암의 내시경 절제술 시행 후 최종 조직소견에서 악성 병변이 발견되지 않은 경우는 환자 및 시술한 집도의에게서도 큰 혼란을 빚게 되어, 향후 치료 및 재발의 가능

성에 따른 추적검사 방침에 있어 어려움을 야기하기도 한다. 이러한 내시경 절제술 후 조직학적 음성을 보이는 이유로는 주로 병리학적으로 처음 진단이 잘못된 경우, 내시경 절제술 중 시술이 잘못된 부위에서 시행된 경우, 혹은 종양의 크기가 작아 조직검사로 제거된 경우 등의 다양한 원인들이 기존 연구에서 보고되었다.⁸⁻¹⁰ 이러한 당혹스러운 결과를 시술 후 직면하였을 경우, 정확한 원인 판단 및 분석은 환자와의 소통을 원활하게 하여 향후 재시술의 결정, 추적검사와 예후를 결정하는 데 있어서 매우 중요한 항목이기도 하며, 나아가 내시경 절제술 전 조직학적 음성 결과를 미연에 방지할 수 있는 단서가 되기도 한다. 따라서 본 종설에서는 조기위암 및 위선종으로 내시경 절제술 후 조직학적 음성 결과의 원인과 이를 예측하여 피할 수 있는 적절한 대처법 등을 알아보고자 한다.

본론

1. 내시경 절제술 후 조직학적 음성 예의 빈도 및 원인

국내 및 해외 문헌에 의하면 내시경 생검과 외과적 절제 후 조직병리 결과의 불일치는 10~25%로 알려져 있고,¹¹ EMR 후의 병리학적 불일치는 2.7%에서 49%까지 다양하게 보고되고 있다.¹²⁻¹⁴ 특히 저도 이형성 선종의 경우 약 15% 내외에서 선암, 고도 이형성 선종 등의 진행된 병변으로 최종 진단되는 것

Received: December 30, 2017 Revised: January 22, 2018 Accepted: January 24, 2018

Corresponding author: Yong Hwan Kwon

Gastric Cancer Center, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea
Tel: +82-53-200-2609, Fax: +82-53-200-3089, E-mail: tear9754006@yahoo.co.kr

Copyright © 2018 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

으로 보고된 바 있다.¹⁴ 이 중 내시경 절제술 후 조직학적 음성 예의 빈도는 Muehldorfer 등¹⁵이 발표한 연구에서는 222명의 위양종이 있는 환자에서 내시경 절제술 후 7예(3.2%), Kim 등⁸은 633명의 조기위암 및 위선종으로 EMR 또는 ESD를 시행한 환자에서 20예(3.2%)로 보고하였으며, Yang 등¹⁰의 보고에 의하면 ESD를 시행한 환자에서 4.4% 정도의 빈도를 보였다. 다른 국내 연구 등을 종합해 볼 때 약 3~4% 정도의 조직학적 음성 예를 보이고 있다.^{9,16} 이러한 원인으로는 기존 종양이 국소적 병변으로 첫 조직 생검으로 병변이 모두 제거되었다고 판단되는 경우, 병리학적 불일치 소견인 경우, 마지막으로 부정확한 병변의 절제에 의한 시술자 오류 등이 원인으로 제시되고 있는 상태이다.⁸⁻¹⁰

2. 내시경 절제술 전 내시경검사 및 조직검사의 중요성

위선종이나 조기위암의 진단을 위해서는 내시경 시술 중 조직 생검을 통한 병리학적 진단이 필수적이다. ESD가 시행되기 전 과거에는 위의 악성 병변의 진단을 위해서는 조직 생검을 6회 이상 시행하는 것이 표준적인 시술이었으나,¹⁷ 최근 ESD가 보편화됨에 따라 최소한의 조직 생검을 하는 경향이 있다. 이는

조직 생검의 반흔에 의한 섬유화가 ESD 시술 시 장애를 초래할 수 있기 때문이며, 또한 조직 생검 시행 후 병변의 손실을 최소화하기 위함이다.¹⁸⁻²⁰ 과거 발표된 두 연구에 의하면 조직학적 음성 소견의 원인으로 초기 종양의 크기가 조직검자 생검으로 모두 제거될 정도의 미세 병변(6~9 mm)으로 제시되었으며, 다른 국내 자료에 따르면 조직 생검 시 병변이 모두 제거되었다고 판단된 경우가 약 48%에서 86.5%로 가장 흔한 것으로 보고되었다.^{13,15,21} Hull 등²²의 연구에 의하면 고분화도선종 및 점막내암의 경우 종양의 크기가 작을수록(<10 mm) 내시경 절제술 후 병리학적 불일치도가 높아지는 것을 보고하였으며, 이러한 원인으로는 국소적으로 있던 병변이 조직검사 중 제거되어 내시경 절제술 후 최종 결과는 이보다 더 하위 등급으로 나타날 수 있음을 제시하였다. 일반적으로 조기위암의 10~20%가 첫 조직검사에서 암으로 나오지 않는 경우가 있기 때문에, 조기위암이 의심될 경우 조직검사를 최소한 3번은 해야할 것을 권하고 있지만,^{17,23} 5 mm 이하의 작은 종양에서 몇 개의 조직검사를 하는 것이 적절한 것인지에 대한 합의점은 아직 모호한 상태이다. Iishi 등²⁴의 보고에 의하면 첫 조직검사의 민감도가 92%인 반면 두 번째 이상의 조직검사의 민감도는 63%에서

Fig. 1. A case of negative pathological result after endoscopic submucosal dissection. (A) Initial endoscopic image. A lesion diagnosed as high-grade dysplasia is observed at the angle of the stomach. (B) Histological features of low-grade dysplasia in the initial forceps biopsy specimen (H&E, $\times 100$). (C) Follow-up endoscopic image after 2 weeks. (D) Follow-up endoscopic forceps biopsy showing chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection (H&E, $\times 400$). (E) Endoscopic submucosal dissection. (F) Histological features of the resected specimen. Mild and focal erosion with congestion and lymphocytic infiltrations are observed, and the surface epithelium shows neither cytological atypia nor architectural abnormalities (H&E, $\times 40$).

36.4% 정도로 낮아지므로, 미소 위암을 비롯한 작은 종양에서는 일반적으로 2개 정도의 조직검사를 하는 것이 적절한 것으로 알려져 있다. 또한 초기 내시경검사 중 이러한 조직검사 전 병변의 정확한 사진, 조직검사 시행 중 조직검사 검자로 병소를 잡은 사진 및 조직을 채취한 후 병변의 사진 등을 정확히 영상 자료에 남기고, 몇 번의 조직검사를 시행했는지 등을 기록에 남긴다면, 이 후 내시경 절제술 시행 시 병변의 잔여 유무 확인 및 시술 후 환자에게 설명하는 데 용이함을 줄 수 있다.²⁵ 또한 종양의 크기와 모습을 정확하게 나타낼 수 있는 원경 및 근경의 내시경 사진을 정확히 남기는 것이 부정확한 병변의 절제를 시행할 수 있는 시술자 오류를 감소시킬 수 있다.²⁶ 특히 장상 피화생이 심한 경우 병변 경계가 명확하지 않아 초기 내시경 사진의 영상이 불명확할 경우 시술자 오류를 범할 가능성은 높아질 수 있으므로 정확한 영상을 남기고 이와 더불어 현 내시경 Picture Archiving and Communication System (PACS) 시스템에서 내시경 사진에 표시(marking)를 하는 기능을 이용하거나 내시경 결과지에 병소에 대한 정확한 소견을 기록하여야 한다. 또한 내시경 절제술 전 이전 내시경 사진에서 병변이 불분명할 경우 추적검사를 하여 재조직검사를 하는 것도 하나의 방법이다.²⁷ 실제 증례를 소개하면, 타병원에서 시행한 내시경 조직검사에서 비정형세포가 관찰되어 의뢰된 환자에서 추적 내시경 조직검사에서 *Helicobacter pylori* 감염 및 염증성 병변으로 확인되어 제균 치료를 시행하였다(Fig. 1A). 타병원 슬라이드 재판독 결과 고도 이형성 선종으로 확인되어(Fig. 1B) ESD를 시행하였으나(Fig. 1C), 최종 병리소견은 잔존 종양 음성을 보였다(Fig. 1D). 이와 같이 최종 내시경 절제 조직검사에서 염증으로 나올 경우 환자에게 적절한 설명 후 추적 내시경 및 조직검사 방법(wait and see)을 시행하는 것이 가장 좋은 방법일 것이다. 또한 최근 색소내시경(chromoendoscopy), 협대역내시경(narrow band image endoscopy)과 확대 내시경(magnifying endoscopy)을 이용하면 종양의 미세혈관과 미세 표면 구조의 차이를 보다 명확히 관찰할 수 있기 때문에, 종양의 경계면을 보다 더 정확하게 파악하여 완전 절제를 높일 수 있다고 알려져 있다.²⁸⁻³⁰ 따라서 추적 내시경 조직검사에서 염증으로 나올 경우 다양한 최신 진단내시경 기법을 사용하여 병변을 확인한 후 잔존 종양의 유무를 확인하여 내시경 절제술을 고려하여야 불필요한 시술 등을 막을 수 있을 것이다.

3. 병리학적 불일치를 줄이기 위한 방법

기존 연구에 의하면 처음 시행한 내시경 조직검사에 대한 병리의사 간의 병리학적 결과의 불일치 시 내시경 절제술 후 조직학적 음성인 경우는 9.6~41.0%로 다양하게 보고되고 있다.^{9,16} 그러나 이러한 병리학적 결과의 불일치는 대부분 저도

이형성 선종에서 주로 나타나는데, 특히 재생 비정형(regenerative atypia)과 비정형 세포(atypical cell)의 구분이 모호하여 정확한 경계가 없기 때문에 이러한 병리학적 결과의 불일치가 병리의사 간에 나타날 수 있다.^{31,32} 특히 우리나라의 경우 암 검진 사업에 의해서 조기위암의 진단을 타기관에서 진단 받은 후 내시경 절제술을 위하여 상급의료기관으로 전원되는 경우가 많으며, 조기위암이나 위선종을 진단받은 후 추가 조직 생검은 섬유화로 인해 시술에 어려움을 초래할 수 있어 시행하지 않는 경우가 많아 이러한 결과를 초래하는 경우가 많다.^{1,18}

이와 더불어, 일반적으로 내시경 절제술 후 검체는 2 mm 간격으로 연속 절편하여 파라핀 포매 후 박절하여 염색한 후 병리학적 평가가 이루어지는데,²⁸ Kwon 등¹⁶의 연구에 의하면 조기위암에서 내시경 절제술 후 조직학적 음성 결과를 보인 17예의 검체에서 기존의 2 mm로 잘려진 검체를 이용하여 2 mm

Fig. 2. Pathological reevaluation of an endoscopically resected specimen. For the general cutting of the endoscopic submucosal dissection material, the recommended width of the section is 2 mm. If the sections are precisely prepared with widths of 500 μ m, 1,000 μ m, and 1,500 μ m, the possibility of hidden malignant cells can be avoided.

보다 더 세밀한 간격(500 μ m, 1,000 μ m 및 1,500 μ m)으로 추가적으로 연속 절편을 하여(Fig. 2) 병리학적 재분석을 한 경우 5예(29.4%)의 검체에서 숨겨진 암세포를 발견할 수 있었다. 따라서 내시경 절제술 후 조직학적 음성으로 나온 경우 병리의사들과 원활한 의사 소통을 통해 검체의 추가 절편을 통한 세분화된 병리학적 재분석이 이러한 시술 전후의 불일치를 줄이는 데 도움이 될 수 있다.

결론

내시경 절제술 후 조직학적 음성 결과를 줄이기 위해서는 우선적으로 처음 내시경 시행 시 정확한 검사 영상과 이에 따른 충분한 병변 기록을 남기는 것이 중요하다. 이는 시술 전 병변의 정확한 위치, 병소의 모양과 크기를 가늠하여 시술의 오류를 줄일 뿐 아니라, 조직학적 음성 결과를 예측할 수 있는 지표가 되어 불필요한 시술을 줄여 진료 시 혼선을 줄일 수 있다. 또한 병리의사와의 긴밀한 의사 소통을 통해 시술 전 또는 후에 병리학적 재검을 통해 음성 결과에 대한 정확한 원인을 파악하여 향후 추적검사 등에 있어 적절한 근거를 구축하는 데 노력해야 할 것이다.

REFERENCES

- Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498.
- Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:1-11.
- Imagawa A, Okada H, Kawahara Y, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success. *Endoscopy* 2006;38:987-990.
- Lee JH, Kim JJ. Endoscopic mucosal resection of early gastric cancer: experiences in Korea. *World J Gastroenterol* 2007;13:3657-3661.
- Min BH, Lee JH, Kim JJ, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P). *Dig Liver Dis* 2009;41:201-209.
- Mannen K, Tsunada S, Hara M, et al. Risk factors for complications of endoscopic submucosal dissection in gastric tumors: analysis of 478 lesions. *J Gastroenterol* 2010;45:30-36.
- Jung MK, Jeon SW, Park SY, et al. Endoscopic characteristics of gastric adenomas suggesting carcinomatous transformation. *Surg Endosc* 2008;22:2705-2711.
- Kim ES, Jeon SW, Park SY, et al. Where has the tumor gone? The characteristics of cases of negative pathologic diagnosis after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2009;41:739-745.
- Kwon MJ, Park JJ, Yun JW, et al. Clinicopathologic features of cases with negative pathologic results after endoscopic submucosal dissection. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:211-217.
- Yang MJ, Shin SJ, Lee KS, et al. Non-neoplastic pathology results after endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial dysplasia or early gastric cancer. *Endoscopy* 2015;47:598-604.
- Palli D, Bianchi S, Cipriani F, et al. Reproducibility of histologic classification of gastric cancer. *Br J Cancer* 1991;63:765-768.
- Sung HY, Cheung DY, Cho SH, et al. Polyps in the gastrointestinal tract: discrepancy between endoscopic forceps biopsies and resected specimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:190-195.
- Yoon WJ, Lee DH, Jung YJ, et al. Histologic characteristics of gastric polyps in Korea: emphasis on discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resection specimen. *World J Gastroenterol* 2006;12:4029-4032.
- Lee CK, Chung IK, Lee SH, et al. Is endoscopic forceps biopsy enough for a definitive diagnosis of gastric epithelial neoplasia? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1507-1513.
- Muehldorfer SM, Stolte M, Martus P, Hahn EG, Ell C. Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicentre study. *Gut* 2002;50:465-470.
- Kwon YH, Jeon SW, Nam SY, Lee HS, Kim JS, Park JY. Long-term outcome after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in non-neoplastic pathology results. *Dig Dis Sci* 2017;62:1313-1320.
- Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-231.
- Rembacken BJ, Gotoda T, Fujii T, Axon AT. Endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2001;33:709-718.
- Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003;57:567-579.
- Han KS, Sohn DK, Choi DH, et al. Prolongation of the period between biopsy and EMR can influence the nonlifting sign in endoscopically resectable colorectal cancers. *Gastrointest Endosc* 2008;67:97-102.
- Szálóki T, Tóth V, Tiszlavicz L, Czákó L. Flat gastric polyps: results of forceps biopsy, endoscopic mucosal resection, and long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1105-1109.
- Hull MJ, Mino-Kenudson M, Nishioka NS, et al. Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2006;30:114-118.
- Amin A, Gilmour H, Graham L, Paterson-Brown S, Terrace J, Crofts TJ. Gastric adenocarcinoma missed at endoscopy. *J R Coll Surg Edinb* 2002;47:681-684.
- Iishi H, Tatsuta M, Okuda S. Endoscopic diagnosis of minute gastric cancer of less than 5 mm in diameter. *Cancer* 1985;56:655-659.
- Min YI, Kim JH, Hong WS, Jung HW, Myeung SJ, Kim KM. Upper gastrointestinal endoscopy ATLAS. Seoul: Koonja, 2001.
- Block B, Schachschal G, Schmidt H, Song IS, Jung HC.

- Endoscopy of the upper GI tract: a training manual. Stuttgart, New York: Thieme, 2014.
27. Lim H, Jung HY, Park YS, et al. Discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic resection in gastric epithelial neoplasia. *Surg Endosc* 2014;28:1256-1262.
 28. Nagata K, Shimizu M. Pathological evaluation of gastrointestinal endoscopic submucosal dissection materials based on Japanese guidelines. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:489-499.
 29. Yao K, Nagahama T, Matsui T, Iwashita A. Detection and characterization of early gastric cancer for curative endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2013;25 Suppl 1:44-54.
 30. Numata N, Oka S, Tanaka S, et al. Useful condition of chromoendoscopy with indigo carmine and acetic acid for identifying a demarcation line prior to endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2016;16:72.
 31. Chao Foong Y, Green M, Zargari A, et al. Mobile phones as a potential vehicle of infection in a hospital setting. *J Occup Environ Hyg* 2015;12:D232-D235.
 32. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130-131.