내시경 절제술 후 조직학적 음성 결과: 내시경의의 관점

신성재, 양민재, 노충균, 임선교, 이기명, 이광재

아주대학교 의과대학 아주대학교병원 소화기내과학교실

Negative Histology after Endoscopic Resection: An Endoscopist's Aspect

Sung Jae Shin, Min Jae Yang, Choong-Kyun Noh, Sun Gyo Lim, Kee Myung Lee, Kwang Jae Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is accepted as the standard treatment for gastric epithelial dysplasia or early gastric cancer because it enables curative en bloc resection and complete histopathological assessment of the specimen. However, occasionally, a tumorous lesion may not be detected, and histopathological discrepancies can occur after ESD. Reportedly, the prevalence of negative histopathological results after endoscopic resection is 2.0~4.4%. Negative histopathological results after endoscopic resection are commonly attributable to complete removal of the lesion via an endoscopic forceps biopsy (EFB) at the time of the initial diagnostic endoscopic examination, an initial histopathological overestimation of the EFB specimen, and incorrect localization of the original tumor with subsequent ESD performed at a wrong site. A small tumor size and surface area are known to be significant endoscopic predictors of negative histopathological results after ESD. Therefore, clinicians should be mindful of the fact that negative histopathological findings observed after endoscopic resection warrant a comprehensive review of all pre-ESD data and an adequate follow-up to determine the cause of these findings and to detect any possibility of local recurrence. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res** 2018;18:17-20)

Key Words: Endoscopic resection; Histology; Stomach neoplasms

서론

내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)은 병변의 일괄 절제가 가능하고 병변에 대한 조직학적 평가, 즉 점막하 침윤 유무, 조직 분화도, 병변의 크기, 림프관 침습 유무, 측부 및 심부 병변의 종양 침범 유무 등을 평가할 수 있어 위선종 혹은 조기 위암에 대한 치료로 널리 시행되고 있다.^{1,2} 선종이나 조기 위암의 진단을 위해서는 내시경 시술 중 조직 생검을 통한 병리학적 진단이 필수적이며, 이를 근거로 내시경 절제술을 시행하는데, 시술 후 조직 생검 결과와 다른 병리 결과가 생기는 병리 소견 불일치가 발생할 수 있으며, 이는 환자의 예후와 밀접한 관련이 있다. 이러한 병리 소견 불일치는 2.7~49%로 그 빈도가 다양하며,³⁻⁶ 한 연구에 의하면 시술 전 저도 이형성증(low-grade dysplasia, LGD)의 11%가 고도 이형성증(high-grade dysplasia, HGD)으로, LGD의 5.8%가 조기

위암으로 시술 후 병리에서 다르게 진단되었으며, 또한 HGD의 경우 55%가 시술 후 조기 위암으로 병리 결과가 승격되어서 내시경 시 검사를 이용한 조직검사를 완전히 신뢰하기는 어렵다는 결과를 보여주었다.⁷ 시술 전보다 시술 후 병리 결과가 나빠지는 이러한 결과와는 다르게, Kim 등⁸은 위선종과 위암으로 진단받은 633명의 환자에서 내시경 절제술 시행 후 20명에서 병리학 음성 소견을 보였다고 보고하였다. 이러한 원인으로는 조직 검자 생검으로 진단 시 모두 제거되었거나 초기 진단 시 병리학적 오류, 그리고 시술자 오류로 부적절한 병변의 절제 가능성 등이 제시되고 있으나, 이에 대한 연구는 많지 않은 실정이다.^{8,9} 본 종설에서는 내시경 절제술 후 조직학적 음성으로 진단된 환자의 빈도, 원인, 병변의 내시경 특징 및 추적 관찰 방법에 대하여 알아보고자 한다.

본론

1. 내시경 절제술 후 조직학적 음성의 빈도 및 초기 조직 유형

내시경 절제 후 조직학적 음성으로 진단된 환자의 비율은 2.0~4.4%로 알려져 있다.⁸⁻¹² Jeong 등¹²은 위선종 및 조기 위

Received: January 12, 2018 Revised: February 12, 2018 Accepted: February 12, 2018

Corresponding author: Sung Jae Shin

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, 164 WorldCup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea

Tel: +82-31-219-5119, Fax: +82-31-219-5999, E-mail: shsj9128@ajou.ac.kr

암으로 내시경 절제술을 시행한 환자 1,379명을 대상으로 한 연구에서 28명(2.0%)이 내시경 절제술 후 조직학적 음성으로 진단되었으며, Yang 등¹⁰은 1,186명을 대상으로 한 연구에서 52명(4.4%)이 조직학적 음성으로 진단되었다(Table 1). 초기 진단 시 조직 소견은 모든 연구에서 LGD (48~75%)가 가장 많았으며, 조기 위암(11~41%) 및 HGD (6~25%) 순이었으며, 그 외 비정형 샘(atypical gland) 소견도 관찰되었다. 모든 연구에서 LGD가 가장 많았는데, 이는 LGD가 내시경 절제술의 가장 많은 부분을 차지하기 때문으로 생각된다. 또한 위장관 상피 종양의 비엔나 분류(Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia)에 따르면 카테고리 2는 indefinite for neoplasia/dysplasia, 카테고리 3은 LGD인데, 초기 조직 생검 시 카테고리 2가 카테고리 3으로 진단되는 병리학적 오류도 하나의 원인으로 생각된다.

2. 내시경 절제술 후 조직학적 음성 병변의 원인 및 내시경 특성

내시경 절제 후 조직학적 음성의 원인으로 진단 시 조직 검사 생검으로 병변이 완전히 제거되었을 가능성, 초기 진단 시

병리 진단의 오류, 그리고 시술자의 오류로 다른 부위를 절제했을 가능성이 제시되고 있다.⁸⁻¹² 이 중 조직검사 시 병변이 완전히 제거되었을 경우가 가장 많은 것으로 알려져 있다(48.2~100%) (Table 2). Yang 등¹⁰은 내시경 절제술 후 조직검사 음성인 52명의 환자와 양성인 환자 1,134명을 비교해 보았을 때, 병변의 장축(tumor size, 9.2 ± 2.6 mm vs. 19.4 ± 9.1 mm, $P < 0.001$) 및 면적(surface area, 49.6 ± 23.6 mm² vs. 281.5 ± 265.2 mm², $P < 0.001$)이 음성인 환자에서 양성인 환자에 비해 작았다. 그리고 두 군 간의 병변의 조직검사의 개수는 차이가 없었지만, 병변의 크기를 조직검사 횟수로 나눈 sampling ratio (mm/fragment, 3.0 ± 1.5 vs. 6.7 ± 4.1 , $P < 0.001$, mm²/fragment 16.3 ± 10.0 vs. 89.7 ± 94.3 , $P < 0.001$)는 절제술 후 조직검사 음성인 군에서 낮은 것으로 나타났다. 즉, 병변의 크기가 작고 sampling ratio가 작다는 것은 조직검사만으로 병변이 제거될 가능성이 높음을 시사하는 점이라고 할 수 있다. 그러나 Jeong 등¹²은 병변이 음성인 환자에서 병변의 장축(tumor size, 8.0 ± 3.0 mm vs. 13.2 ± 7.6 mm, $P < 0.001$) 및 면적(surface area, 57.4 ± 42.1 mm² vs. 189.3 ± 284.3 mm², $P < 0.001$)은 양성인 환자에 비해 작았으나, sampling ratio ($5.5 \pm$

Table 1. Prevalence of Negative Histology after Endoscopic Resection and the Number of Initial Histologic Diagnosis for Endoscopic Forceps Biopsy

Study (year)	Enrolled patients	Number of negative histology	Number of initial histologic diagnosis for EFB			
			Atypical gland	LGD	HGD	Carcinoma
Kim et al. ⁸ (2009)	633	20 (3.2)		13	2	5
Kwon et al. ⁹ (2012)	792	27 (3.4)		13	3	11
Yang et al. ¹⁰ (2015)	1,186	52 (4.4)		39	3	10
Choi et al. ¹¹ (2016)	4,401	143 (3.2)	4	78	32 ^a	29
Jeong et al. ¹² (2017)	1,379	28 (2.0)		18	7	3
Total	8,391	270 (3.2)	4	161	47	58

Values are presented as number only or number (%).

EFB, endoscopic forceps biopsy; LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia.

^aIncluding unknown subtype 7.

Table 2. Etiology for Negative Histology after Endoscopic Resection

Study (year)	Enrolled patients	Number of negative histology	Etiology for negative histology after endoscopic resection		
			Complete EFB removal	Pathologic overestimation	Incorrect localization
Kim et al. ⁸ (2009)	633	20 (3.2)	20	0	0
Kwon et al. ⁹ (2012)	792	27 (3.4)	13	11	3
Yang et al. ¹⁰ (2015)	1,186	52 (4.4)	45	5	2
Choi et al. ¹¹ (2016)	4,401	143 (3.2)	140	2	1
Jeong et al. ¹² (2017)	1,379	28 (2.0)	20	5	3
Total	8,391	270 (3.2)	238	23	9

Values are presented as number only or number (%).

EFB, endoscopic forceps biopsy.

4.7 mm/fragment vs. 4.8 ± 3.3 mm/fragment, $P > 0.05$, 57.4 ± 47.9 mm²/fragment vs. 55.9 ± 88.4 mm²/fragment, $P > 0.05$)에서는 차이를 보이지 않았다.

두 번째 많은 원인으로는 초기 진단 시 병리 진단의 오류이다(1.4~40.7%). Yang 등¹⁰은 병리 진단의 오류를 보인 5예를 분석하였을 때, 5예 모두 초기 진단 시 비엔나 분류 3단계인 LGD 소견을 보였으나 재분석 시에는 5예 모두에서 비엔나 분류 2단계인 indefinite dysplasia 소견을 보였다. 이는 병리 의사간 선종의 진단 기준이 보는 관점에 따라 조금씩 달라서 나타난 것으로 생각된다. 이러한 5예 모두는 외부에서 내시경검사 시 시행한 조직검사에서 LGD 소견을 보여 타 병원으로 전원된 후 별도의 추가적인 조직검사 없이 내시경 절제술을 시행한 예로 해당 환자의 조직 생검 슬라이드를 다른 병리 의사에 의해서 재분석 시 indefinite neoplasia/dysplasia 소견을 보인 점은 이러한 근거를 뒷받침해 준다. 반응성 혹은 재생성 비정형(reactive or regenerative atypia)은 LGD와 흔히 임상에서 겹치는 부분이 있어 때때로 감별이 어려울 수 있다.^{13,14} 또한 한국의 현실을 고려할 때 암 검진 사업 등에 의해서 선종 혹은 조기 위암의 진단을 타 병원에서 받은 후 전원된 경우가 많으며, 진단 후 추가적인 조직 생검은 섬유화로 인해 시술에 어려움을 초래할 수 있어 시행하지 않는 경우가 많다. 따라서 다른 병원에서 전원된 경우에는 내시경 절제술을 시행하기 전에 전원된 병원에서 시행된 병리 조직 슬라이드를 재검토하는 것이 반드시 필요하리라 생각된다.

마지막으로 다른 위치의 부정확한 병변을 잘못 절제한 경우로(0.7~11.1%), 앞의 두 경우보다 빈도는 적으나 치명적인 예후를 초래할 수 있어 특히 주의를 요한다. 이러한 원인으로는 병변의 주변에 장상피화생(intestinal metaplasia), 위축성 위염(atrophic gastritis) 혹은 *Helicobacter pylori* 감염을 동반한 경우에는 정확한 병변을 찾기 어려울 수 있고, 또한 병변이 작아 이전에 시행한 조직검사로 병변의 구조적 형태 변화가 동반될 수 있으므로 조직학적 음성인 경우에는 시술 후 정확한 위치의 절제 여부를 확인하여야 한다. 또한, 이전에 시행한 조직검사로 인하여 미란이나 반흔이 남아 있을 수 있으므로 이러한 변화가 절제된 병변에 포함되어 있는지를 확인하는 것도 시술자 오류를 예방하는 데 도움이 될 것으로 생각된다. 아울러, 내시경 절제 전에 색소내시경(chromoendoscopy) 혹은 협대역 영상(narrow-band imaging) 기술 등을 사용하는 것도 정확한 병변을 확인하는 데 도움이 된다.

그 외에도 조직학적 음성의 원인으로 생각해 볼 수 있는 것으로 조직 생검 자체가 다른 환자의 것과 바뀌었을 가능성이 있다. 그러나 현재까지 시행된 모든 연구가 후향적 연구로 진행되었기 때문에 확인은 불가능하였으나 반드시 고려해 보아야

할 사항으로 생각된다.

3. 내시경 절제술 후 조직학적 음성의 추적 관찰 및 예방책

내시경 절제술 후 조직학적 음성으로 나온 환자에서 장기간 추적 관찰 및 적절한 추적 관찰 기간에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. Choi 등¹¹은 조직 생검으로 완전 절제되었을 것으로 추정된 140명의 환자에서 추적 관찰하는 동안 5예(3.6%)에서 국소적 재발 소견을 보였는데, 이중 1년 이내가 1예였고, 나머지 4예는 30~38개월 사이였으며, 평균 재발까지의 기간은 29.3개월이었다. 국소적 재발 소견의 원인은 뚜렷하지 않지만 절제된 부위에 포함되지 않은 간과된 병변에 의해 발생할 가능성을 배제할 수 없으며, 또한 완전 절제되지 않고 미세하게 남아있을 가능성 및 시술자의 오류로 인해 다른 부위 절제 가능성을 포함하고 있으므로 내시경 절제술 후 조직학적 음성인 경우에는 반드시 장기적인 추적 관찰을 시행하여야 한다. 또한, 추적 관찰 중 5명에서 동시성 병변(synchronous gastric neoplasm)과 6명에서 이시성 병변(metachronous gastric neoplasm)이 발견되었으나 내시경 절제 후 조직학적 양성으로 나온 환자와 비교 시 동시성 및 이시성 병변의 발생률은 차이가 없었다.

예방법으로 진단 내시경 시 병변이 작아 조직검사로 제거될 가능성이 높을 경우에는 최소한으로 조직검사를 시행하는 것이 내시경 절제술 후 조직학적 음성의 가능성을 낮출 수 있으리라 생각된다. 또한 많은 수의 조직검사는 반흔에 의한 섬유화를 유발하여 ESD 시행 시 장애를 초래할 수 있으므로 조직검사의 개수를 최소화하는 것이 필요하다. 아울러 병리학 불일치 가능성을 줄이기 위해 외부에서 시행하고 전원된 경우에는 외부 병리 조직 슬라이드를 재검토하는 것이 중요하며, 시술자 오류의 가능성을 줄이기 위해 시술 전 이전에 시행한 진단 내시경 병변에 대한 정확한 위치 확인이 반드시 선행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

위선종 혹은 조기 위암에 대한 치료로 내시경 절제술이 널리 시행되고 있다. 그러나 시술 전 조직 소견과 시술 후 최종 진단의 불일치가 나타나는 경우가 있으며, 일부에서는 시술 후 조직학적 음성 결과가 나오는 경우도 있다. 시술 후 조직학적 음성 결과의 원인으로는 진단 내시경 시 조직검사로 병변이 제거된 경우, 초기 진단 시 병리학적 오류, 그리고 시술자 오류로 부적절한 병변을 절제했을 가능성 등이 제시되고 있다. 이러한 오류를 예방하기 위해서는 병변이 작을 경우 최소한으로 조직검사를

시행해야 하고, 시술 전 병리 의사와 충분한 의사 소통이 필요하며, 내시경 절제 전에 병변의 정확한 위치를 확인해야 한다. 또한 조직학적 음성 결과가 발생한 경우에는 적절한 내시경 추적 관찰을 시행하여 국소 재발 여부를 확인하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006;41:929-942.
2. Tanaka M, Ono H, Hasuike N, Takizawa K. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Digestion* 2008;77 Suppl 1:23-28.
3. 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.
4. 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.
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. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Choi JM, Kim SG, Yang HJ, et al. Clinical outcomes of no residual disease in the specimen after endoscopic resection for gastric neoplasms. *Surg Endosc* 2016;30:610-618.
12. Jeong DI, Kim HW, Choi CW, et al. Clinical features of negative pathologic results after gastric endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2017;31:1163-1171.
13. Ming SC, Bajtai A, Correa P, et al. Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. *Cancer* 1984;54:1794-1801.
14. Alfaro EE, Lauwers GY. Early gastric neoplasia: diagnosis and implications. *Adv Anat Pathol* 2011;18:268-280.