내시경 절제술 후 조직학적 음성 결과: 병리의의 관점

이소정, 박도윤

부산대학교 의과대학 부산대학교병원 병리과

Negative Histology after Endoscopic Resection: A Pathologist's Aspect

So Jeong Lee, Do Youn Park

Department of Pathology, Pusan National University Hospital, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Endoscopic biopsy is the most popular diagnostic procedure for gastric epithelial neoplasm. However, discrepancy between biopsy and endoscopic resection diagnosis occasionally occurs and leads to an unnecessary procedure. A negative pathologic diagnosis following endoscopic resection is particularly problematic. In this context, we reviewed factors that may be associated with a diagnostic discrepancy between endoscopic biopsy and endoscopic resection, with focus on crypt dysplasia. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res** 2018;18:21-24)

Key Words: Biopsy; Crypt dysplasia; Endoscopic mucosal resection; Endoscopic submucosal dissection; Stomach

서론

내시경 절제술은 조기 위암의 치료법으로 널리 사용되고 있으며 그 시행 빈도는 매년 증가하고 있는 추세이다. 내시경 절제술 시행 전에는 반드시 위 점막 생검 조직검사로 병리학적 진단이 필수적이며, 생검 조직 결과에 따라서 환자의 치료 방향이 결정되기도 한다. 하지만 보고에 따라 10~25% 가량의 생검 조직과 내시경 절제술 조직 간의 최종 병리학적 진단의 불일치가 발생하며,^{1,2} 그 중에는 드물지만 생검 조직에서는 종양성 병변으로 진단된 경우가 내시경 절제술 조직에서는 비 종양성 병변으로 진단되는 경우도 포함되어 있다.³ 내시경 절제 후 비 종양성 병변으로 나오는 경우는 1) 종양이 내시경 생검으로 모두 제거될 만큼 크기가 작은 경우, 2) 내시경 절제술로 정확하게 병변을 절제하지 못한 경우, 3) 생검 조직과 내시경 절제 검체 의 병리학적 진단에 차이가 나는 경우 등이 있다. 저자들은 이들 원인 중 생검 조직과 내시경 절제 검체의 진단 차이에 대한 병리학적 관점에서 고찰해보고자 한다.

본론

1. 음성 내시경 절제 결과인 경우의 조직학적 특징

내시경 생검 조직에서 위 상피의 종양성 병변을 병리학적으로 분류한 체계 중 널리 알려진 것이 일본과 비엔나 그룹에서 발표한 분류이다(Table 1).^{4,5} 특히 일본위암학회(Japanese Gastric Cancer Association, JGC)에서 발표한 4단계 그룹 중 그룹2에 속하는 경계성 병변에 해당하는 병리 소견을 보면 종양성 병변으로 진단될 가능성이 높은 소견들이 포함되어 있다.⁴ 그 중 염증으로 인한 반응성 변화인 세포 이형성은 종종 종양성 병변에서 보이는 세포 이형성으로 오인될 가능성이 높다. Takao 등⁶의 연구에 따르면 내시경 절제 조직에서 비 종양성으로 최종 진단된 9예(0.5%)의 경우 내시경 생검 진단이 2예는 그룹3(경계성 병변: 선종 및 반응성 병변과 종양성 병변을 구별하기 힘든 병변)으로, 7예는 그룹5(악성 종양)로 분류되었다. 저자들의 설명에 따르면 악성 종양으로 진단되었던 7예의 경우 내시경 생검 조직을 다시 검토한 결과 6예는 병변의 크기가 5 mm 이하로 내시경 조직으로 모두 제거되었을 가능성이 있으며 1예의 경우 생검 최종 진단이 염증에 대한 반응성 이형성으로 밝혀졌다. 또한 내시경 생검에서 경계성 병변 그룹으로 분류되는 경우에 내시경 절제 조직과 생검 조직 간의 진단 불일치 경우가 더 높게 나타난다고 보고하였다.⁶

내시경 절제 조직에서 비 종양성 병변으로 진단되는 경우에 큰 영향을 주는 또 다른 조직 소견으로 염증성 반응에 의한 이

Received: December 26, 2017 Revised: January 21, 2018 Accepted: January 22, 2018

Corresponding author: Do Youn Park

Department of Pathology, Pusan National University Hospital, Pusan National University College of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7717, Fax: +82-51-256-0788, E-mail: pdy220@pusan.ac.kr

This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

Table 1. Comparison of Japanese and Vienna Classification of Gastric Epithelial Neoplasia

JGC Group Classification of Gastric biopsy		Vienna Group Classification of Gastric biopsy	
Group X	Inappropriate material for which histological diagnosis cannot be made	Category 1	Negative for neoplasia/dysplasia
Group 1	Normal tissue or non-neoplastic lesion	Category 2	Indefinite for neoplasia/dysplasia
Group 2	Material for which diagnosis of neoplastic or non-neoplastic lesion is difficult: describe the lesion as "indefinite for neoplasia" and add the following reasons for clinicians 1) Atypical cells exist, but diagnosis of neoplasia based on cellular atypia is difficult of the small volume. 2) Atypical cells exist, but diagnosis of neoplastic or non-neoplastic lesion is difficult due to remarkable erosion and/or inflammation. 3) Atypical cells exist, but diagnosis of neoplastic or non-neoplastic lesion is difficult due to tissue damage.	Category 3	Non-invasive low grade neoplasia: low grade adenoma/dysplasia
Group 3	Adenoma	Category 4	Non-invasive high grade neoplasia 4.1 High grade adenoma/dysplasia 4.2 Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ) 4.3 Suspicious of invasive carcinoma
Group 4	Neoplastic lesion that is suspected to be carcinoma	Category 5	Invasive neoplasia 5.1 Intramucosal carcinoma : invasion into the lamina propria or muscularis mucosae 5.2 Submucosal carcinoma or beyond
Group 5	Carcinoma		

JGC, Japanese Gastric Cancer Association.

형성 세포 소견뿐 아니라 crypt dysplasia라는 개념의 새로운 조직소견이 있다. Crypt dysplasia 또는 pit dysplasia는 세포의 이형성이 표면 상피로 이행되지 않고 기저층 부위에만 국한된 것으로, 과거 immature atypical metaplasia 등으로 불려왔다(Fig. 1). Crypt dysplasia 병변은 생검 조직에서는 종양성 병변으로 오인될 수 있는 병변으로 조직학적 특징은 비교적 주변 정상 점막과 경계가 좋으면서 구조적으로 불규칙한 샘 모양과 핵의 이형성을 보인다.^{7,8} 이러한 crypt dysplasia 병변은 전암성 단계의 병변으로 여겨지고 있으며 내시경 생검 조직에서 발견될 경우 주변에 종양성 병변에 대한 평가를 추가적으로 하는 것을 추천하고 있다.⁸ Shin 등⁹이 보고한 국내 연구에서 위암 절제 검체의 21%에서 위암주변조직에 crypt dysplasia가 보였으며, Kim 등¹⁰의 보고에 따르면 위의 전암성 병변 중 crypt dysplasia로 구성된 병변이 약 4.3% 정도되며 위전정부와 유문부에 많이 발생한다고 하였다. 이들 병변의 경우 내시경 생검 조직에서 검체의 상하배열(orientation)을 확인하기 힘든 경우 진단이 이형성(dysplasia)으로 진단되었다가 내시경 절제 검체에서 비 종양성으로 최종 진단이 바뀌는 경우가 다수 발생한다. 실제 국내 보고에 따르면 내시경 절제 후 음성으로 나온 29예의 내시경 절제 검체를 분석한 결과 이들 중 상당수(55%) 정도에서 내시경 진단이 crypt dysplasia로 밝혀진 바 있다.⁷

2. 위암 병변의 크기가 미치는 영향

조기 위암의 경우 내시경 기술의 발달로 작은 크기의 병변도 발견되는 빈도가 증가하고 있는 추세이다. Kim 등²의 연구에 따르면 내시경 생검에서 종양성 조직으로 진단되어 내시경 절제를 시행한 환자들 중, 절제 조직에서 조직학적 진단이 비 종양성으로 나온 환자들의 증례들을 분석한 결과 최초의 종양 병변의 크기가 작아서 내시경 생검 조직으로 모두 제거되었을 가능성과 최초 생검 조직검사를 한 장소와 다른 병변을 내시경 절제를 하였을 가능성에 대해 제시하고 있다. 이 연구에 따르면 내시경 생검으로 모두 제거되었을 가능성이 있는 종양성 병변의 경우 병변의 크기가 10 mm 이하였으며, 또 다른 연구 결과에서는 위 종양의 최대 크기가 5 mm 이하였을 때 내시경 절제 조직에서 종양성 병변이 발견되지 않았다고 보고하고 있다.³ 이렇게 크기가 작은 병변의 경우 병변의 크기와 내시경 생검 간의 비율이 중요하며 이것이 내시경 절제 이후에 진단 불일치에 영향을 미치는 요인이 될 수 있다.¹¹

결론

내시경 생검 조직과 내시경 절제술 조직 간 병리학적 진단

Fig. 1. Endoscopic and histologic findings in a case of gastric crypt dysplasia. (A, B) A slightly elevated lesion with similar color to the surrounding mucosa at the gastric angle (arrows). (C) The mucosal glands shows elongated hyperchromatic nuclei and pseudostratification with immature intestinal metaplasia (arrows), with initial diagnosis of low-grade dysplasia. However, the specimen orientation is inadequate for determination of surface maturation (H&E, $\times 400$). (D~F) Histology of endoscopic resection specimen. (D) At low-power view, gastric foveolar epithelium shows incomplete intestinal metaplasia and a dysplastic gastric pit area (arrow) is identified with surface maturation (H&E, $\times 100$). (E) At high-power view, this atypical crypt area shows hyperchromatic and elongated nuclei, which were found in the biopsy specimen (H&E, $\times 400$). (F) Immunohistochemistry and the Ki-67 proliferation index confirmed that basal crypts showed high proliferation, which was not consistent with a neoplastic lesion (Ki-67 index, $\times 100$).

불일치를 최소화하기 위해서는 위 상피 병변에 대한 조직학적 분류 체계에 대한 이용이 유용하다. 현재 널리 사용되고 있는 일본과 비엔나 그룹의 분류를 사용하여 내시경 조직 진단을 하는 것이 병리 의사와 내시경 의사 간의 의사소통의 차이를 해결해 줄 수 있을 것이다. 또한, 내시경 생검 조직의 진단에 있어서 조직학적 소견도 중요하지만, 불확실한 경우는 임상 소견과 내시경 소견을 참고하는 것이 진단의 정확성을 높이는 데 중요하다. 특히 염증이 동반되어 있거나 미란, 궤양이 동반된 경우는 무리하게 종양성 병변으로 진단하기보다는 내시경 추적 관찰과 재 생검을 유도하는 것이 수술 검체나 내시경 절제술 검체와 생검 조직 간의 진단 불일치를 줄일 수 있는 방법이다. 또한 위 상피 이형성 병변으로 crypt dysplasia라는 경계성 병변이 존재함을 생각하면서 조직 진단을 하여야 하겠다.

REFERENCES

1. Palli D, Bianchi S, Cipriani F, et al. Reproducibility of histologic classification of gastric cancer. *Br J Cancer* 1991;63:765-768.
2. 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.
3. Muehldorfer SM, Stolte M, Martus P, Hahn EG, Ell C; Multicenter Study Group "Gastric Polyps". Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicentre study. *Gut* 2002;50:465-470.
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14: 101-112.
5. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47: 251-255.
6. 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.
7. Jhi JH, Kim GH, Kim A, et al. Negative pathology after endoscopic resection of gastric epithelial neoplasms: importance of pit dysplasia. *Korean J Intern Med* 2017;32:647-655.
8. Agoston AT, Odze RD. Evidence that gastric pit dysplasia-like atypia is a neoplastic precursor lesion. *Hum Pathol* 2014;45:

- 446-455.
9. Shin N, Jo HJ, Kim WK, et al. Gastric pit dysplasia in adjacent gastric mucosa in 414 gastric cancers: prevalence and characteristics. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1021-1029.
 10. Kim A, Ahn SJ, Park DY, et al. Gastric crypt dysplasia: a distinct subtype of gastric dysplasia with characteristic endoscopic features and immunophenotypic and biological anomalies. *Histopathology* 2016;68:843-849.
 11. 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.