

병리결과에 따른 위선종 및 위암 치료 전략의 수립

위암 분화도 – 관찰자간 차이 및 시술 전후 차이

인제대학교 의과대학 병리학교실

주 미

서 론

내시경절제술 시행 전 위 생검의 병리학적 진단, 특히 조직학적 분화형 (histologic differentiation type)의 결정은 내시경치료의 적용 여부를 결정하는 기준으로써 중요성이 매우 높다. 시술 전 위 생검과 내시경절제 조직 간에 병리진단이 일치하지 않는 경우, 특히 위 생검에서 분화형 (differentiated type)으로 병리진단 된 예가 내시경절제 후 미분화형 (undifferentiated type)으로 진단되거나 미분화형을 포함한 혼합선암종 (mixed adenocarcinoma)의 형태를 띠는 경우에는 추가적인 수술적 절제가 필요하게 된다. 따라서 위 생검과 내시경절제 조직 간의 조직학적 분화형 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. 이 시간에는 위 생검과 내시경절제 조직 간의 조직학적 분화형 불일치에 대한 병리학적 고찰을 해보고자 한다.

시술 전후 병리진단에서 조직학적 분화형의 불일치율

위 생검과 절제 조직 간에, 즉 시술 전후로 위 선암종 (adenocarcinoma)의 조직학적 분화형이 차이를 보이는 경우는 2.3~11.9%로 보고된다. 특히 시술 전후 병리진단에서 조직학적 분화형의 불일치를 보인 예들의 60%이상은 분화형에서 미분화형으로 바뀌는 경우로, 이들은 시술 전후 분화형에 일치를 보였던 예들에 비하여 완전 절제율이 낮을 뿐 아니라 추가적인 수술이 필요한 경우가 많다.

병리진단에서 위 선암종의 조직형 (histologic type) 진단

위암의 조직학적 분화형은 해당 선암종의 조직형에 의해 결정된다. 위 선암종은 여러 가지 조직형으로 세분되며, 병리진단에는 환자의 암 조직이 해당되는 선암종의 조직형을 WHO 분류에

따라 기재하도록 되어 있다. WHO 분류상 위 선암종 조직형의 병리학적 진단 기준은 비교적 잘 정립되어 있고 적용이 어렵지 않아서 관찰자인 병리의사의 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. 이에 대한 일본의 기준도 마찬가지이다. 그러나 일본위암분류에서는 관찰되는 조직형을 모두 기술하기를 권장하는 반면, 우리나라의 경우 그러한 권장 항목은 없다. 하지만 실제로는 우리나라에서도 다수의 병리의사들은 위 생검 병리진단에 관찰되는 모든 유형을 기재하고 있다. 생검은 전체 종양을 대표할 수 없고, 생검 조직 상에서는 일부에 불과하더라도 절제한 조직에서는 우세한 조직형이 될 수 있기 때문에, 위 생검 진단에서는 관찰되는 모든 조직형을 기재해 주는 것이 바람직하다고 생각한다.

위 선암종의 조직학적 분화형 (histologic differentiation type) 결정

위 생검 병리진단에 기재된 위 선암종의 조직형에 따라 위암의 내시경치료 적응증의 기준이 되는 조직학적 분화형을 결정하게 되는데, 조직학적 분화형의 결정 방식은 일본위암분류에 근거한다. 따라서 우리나라의 경우 WHO 분류에 의해 결정된 선암종의 조직형에 근거하여 일본 위암분류에 기초를 둔 조직학적 분류형인 분화형과 미분화형으로 재분류하게 된다. (조직학적 분류형 결정 방법에 대한 내용은 이전 자료를 참고하십시오). 이때에도 조직형 결정의 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 평가하는데 어려움이 있다. 따라서 앞서 기술된 조직형 진단 뿐 아니라 조직학적 분화형 결정 과정에서의 어려움은 한 종양 내에서 두 종류 이상의 조직형, 특히 분화형이 서로 다른 조직형이 섞여있는 조직학적 이질성과 관련성이 높은 것으로 생각된다.

위암의 조직학적 이질성 (histologic heterogeneity)의 의미와 중요성

실제적으로 위암에서는 흔히 한 종양 내에서 두 가지 이상의 조직형들이 동시에 관찰된다. 이처럼 부위에 따라 조직학적 형태가 다양한 경우를 조직학적 이질성이라고 부르며, 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. 이러한 조직학적 이질성은 시술 전후 병리진단의 조직학적 분화형의 불일치에 기여하는 중요한 종양인자로 생각

된다. 그러나 일반적인 내시경 소견으로 미리 알아낼 수 없다는 점과 **미분화형은 종양이 점막하로 침습하는 부위에서 주로 관찰된다**는 점 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. 혼합선암종을 미분화 조직형이 전체 종양에서 차지하는 비율에 따라 순수분화형 (0%), 분화우세혼합형 (1~49%), 미분화우세혼합형 (50~99%), 순수미분화형 (100%) 등 4가지로 나누고 각 군에서 림프절 전이율을 비교 연구한 결과, 미분화우세혼합형 (undifferentiated-predominant mixed type)이 순수미분화형 (pure undifferentiated type)보다도 높은 림프절 전이율을 보였다. 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 미분화우세혼합형에 해당된다**. 따라서 위암에서 조직학적 이질성은 시술 전후 병리 진단에서 조직학적 분화형의 불일치에 기여하는 가장 중요한 요인일 뿐 아니라 림프절 전이의 위험성이 증가하는 등의 중요한 의미를 가진 종양인자로 생각된다.

결론

종합하여 보면 위암의 조직학적 이질성은 시술 전후 병리진단에서 조직학적 분화형의 불일치에 기여하는 근본적인 원인이며 동시에 병리의사의 조직형 결정 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 내시경 절제 후 병리진단에서 **미분화형우세 혼합선암종으로 진단되는 경우 추가적인 위 절제 및 림프절 절제를 좀 더 고려해야 한다**.

참고문헌

1. Lee JH, Kim JG, Jung HK, et al. Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: An evidence-based approach. J Gastric Cancer 2014;14:87-104.
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer 2011;14:101-112.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Kim WH, Park CK, Kim YB, et al. A Standardized Pathology Report for Gastric Cancer. *Korean J Pathol* 2005;39:106-113.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Min BH, Kim KM, Park CK, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for differentiated-type early gastric cancer with histologic heterogeneity. *Gastric Cancer* DOI 10.1007/s10120-014-0378-7