

생검결과 atypia 혹은 dysplasia의 해석

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과 이준행

Interpretation of atypia or dysplasia in forcep biopsy

Jun Haeng Lee, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center,

Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

+++++

연락처: 이준행, 서울 강남구 일원동 50번지 삼성서울병원 소화기내과, Tel: +822-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: stomachlee@gmail.com

Correspondence: Jun Haeng Lee, MD, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +822-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: stomachlee@gmail.com

1. 이형성(dysplasia)과 선종(adenoma)의 개념

Doland 의학사전에서 dysplasia(이형성)는 “abnormality of development; in pathology, alteration in size, shape, and organization of adult cells”으로 정의되고 있으며 adenoma(선종)는 “a benign epithelial tumor in which the cells form recognizable glandular structures or in which the cells are derived from glandular epithelium”으로 정의되고 있다. 서구에서 위의 이형성 (gastric dysplasia)이라는 용어는 비교적 최근까지 병리학자 사이에서도 통일되지 못한 채 사용되어 왔으며, 아직까지도 활발하게 그 개념에 대한 논의가 진행되고 있다.^{1, 2} 일본에서는 이와 비슷한 개념이 주로 선종(腺腫)이라는 용어로 설명되어 왔다. 또한 선종과 유사한 개념으로 과거에는 이형상피소, IIa-subtype, ATP, 나카무라 III형, 양·악성 경계병변 등의 용어가 있었으며, 아직까지도 일부에서는 이와 같은 용어가 혼용되어 사용되고 있다.

최근 위의 암과 이형성에 대한 병리학자들의 평가가 서구와 일본에서 현저한 차이를 보이는 점이 밝혀지고,³ 이를 극복하기 위한 다양한 노력이 진행되고 있다. 그러나 거의 1-2년마다 새로운 분류법이 제시되고 있으며, 그에 대한 평가가 정확하게 이루어지지 못함으로써 혼란을 부채질하고 있다. 특히 과거에는 경과관찰밖에 할 수 없었던 이형성 병소에 대한 내시경 치료가 도입되면서, 분류 및 개념통일의 필요성이 더욱 높아졌다. 본 강좌에서는 위의 이형성에 대한 최근까지의 개념의 변화를 살펴보고, 임상으로서 어떠한 이해와 치료적 접근이 가능한지에 대하여 고찰해 보고자 한다.

2. 이형성의 병리학적 진단 및 분류체계

일반적으로 위에서의 이형성은 위상피 이형성(gastric epithelial dysplasia)을 지칭한다. 위상피 이외의 세포에서도 이형성이 발생할 수 있는데, 이와 같은 경우는 구체적으로 세포의 기원을 밝혀주는 것이 일반적이다 (예: enterochromaffin-like dysplasia). 이형성과 구분하기 어려운 개념이 선종이다. 서구에서는 위의 이형성을 편평한 이형성(flat dysplasia)과 용종형 이형성(polypoid dysplasia)으로 구분하여 용종형의 돌출된 이형성만을 선종으로 국한하여 부르기도 한다. 그러나 일반적으로는 위의 이형성과 선종을 혼용하여 사용하고 있고, 경우에 따라서는 adenoma/dysplasia와 같이 함께 기술함으로써 혼선을 피하고자 시도되기도 한다. 이형성의 병리학적 특징은 Table 1과 같이 요약될 수 있다. 조직학적으로 이형성과 비슷한 것이 regenerating atypia인데, 이는 위점막 손상에 대한 정상적인 재생반응의 하나로 간주되는 것으로 반드시 구분되어야 한다.

일본에서 비정상적인 위상피 병변에 대한 최초의 조직학적인 기준은 1996년 Nakamura 에 의하여 제시되었으며, 이후 1971년 Nagayo에 의하여 5개의 그룹으로 분류된 이후, 1985년 Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC)에 의하여 약간 수정되어 현재에 이르고 있다 (Table 2). 일본에서 사용되고 있는 5 그룹 분류의 가장 큰 문제점은 '경계성병변'으로 지칭되는 3군의 범위가 너무 넓다는 점인데, 아래에서 언급되는 Vienna 분류의 category 2와 3 및 4에 걸치는 광범위한 영역의 병변이 3군에 포함될 수 있다. 이러한 한계점에도 불구하고 5 그룹 분류는 위내시경 조직검사의 결과를 간편하게 표현하는 방식으로 이해되고 있고, 각 그룹에 따른 치료방침을 비교적 명확하게 정할 수 있으므로 일본에서는 매우 광범위하게 이용되고 있다. 또한 서양과 일본의 병리학자간의 견해를 일치시키기 위한 노력인 Vienna 분류(Table 3)⁴도 기본적으로는 일본의 5 그룹 분류법에 기초하고 있기 때문에 그 영향력은 매우 크다고 생각된다.

위암의 진단에 있어서 일본과 서구의 병리학자간의 견해는 매우 차이가 크다. 일본에서는 병변의 구조와 세포학적 특징에 따라 위암을 진단하지만 서양에서는 침윤의 증거가 있을 때에만 위암으로 진단한다. 따라서 서구에서의 고도이형성의 대부분과 저도이형성의 일부가 일본에서는 위암으로 진단이 되고 있다. 또한 일본에서의 선종은 서양에서의 이형성과는 약간 다른 용어로서 내시경 혹은 육안소견과는 무관하며, 오히려 서구에서의 저도이형성에 가까운 개념이다. 따라서 일본에서는 함몰형 선종이라는 진단이 가능하다. 이에 반하여 서양에서는 일반적으로 용기형의 이형성만을 선종이라고 부르고 있다.

3. 이형성의 임상적 의의 및 치료

이형성에 대한 내시경 점막절제술을 시행한 후 절제된 병변에 대한 조직학적 검사결과와 시술 전 조직검사 결과를 비교한 여러 연구의 결과들을 살펴보면 이형성에 대한 치료원칙을 세우는데 도움이 된다. 본 교실에서 내시경 점막절제술을 시행한 환자의 시술 전 조직검사 결과와 시술 후 점막절제술 병리결과를 비교해 보았을 때, 저도이형성의 1.0%에서 시술 후 위암으로 진단이 바뀌었고 고도이형성의 31.8%에서 위암으로 진단이 바뀌었다.⁵ 조직검사부터 내시경 점막절제술간의 기간이 짧기 때문에 고도이형성이 위암으로 진행하였다고 생각하기 보다는 처음부터 위암이 있었으나 조직검사 소견만으로 위암을 진단되지 못하였던 것으로 판단된다. 최근에는 이형성에 대한 조직검사의 판독 예가 증가하면서 고도이형성이 내시경 점막절제술 후 위암으로 진단이 변경되는 경우가 감소하고 있지만 하고 있다.

서구의 자료에 의하면 이형성을 내시경으로 경과관찰을 할 때, 고도이형성 환자에서 위

암이 진단되는 것은 통상 3-6개월 이내인 경우가 많다. 따라서 고도이형성이 짧은 기간동안에 위암으로 진행한다고 생각하기보다는 첫 조직검사 당시에도 이미 위암이 있었으며, 단지 조직검사에서 확인이 되지 않았던 것으로 판단하는 것이 옳다고 여겨진다. 고도이형성 중에서 위암으로 진행되는 병변은 첫 내시경소견에서 궤양성 육안소견을 보이는 경우가 많으므로, 궤양에서 조직검사를 하여 고도이형성이 나오는 경우는 특히 주의를 해야 한다.

2004년 Yamada 등⁶이 48개의 이형성 병변을 평균 4.7년간 추적관찰한 결과를 Vienna 분류에 따라 보고한 것은 흥미롭다. 이 보고에서 저도이형성(category 3) 38 병변 중 37 병변(97%)은 추적관찰 기간동안 조직학적인 변화가 없었고, 단지 하나의 병변에서만 17.5년 후 비침윤성 위암(category 4)로 진행하였다. 반면 고도이형성(category 4) 10 병변 중 1병변이 침윤성 위암(category 5)로 진행되었다. 이러한 결과는 일본의 병리의사들에 의하여 진단된 대부분의 저도이형성은 악성질환으로 진행할 가능성이 매우 낮다는 것을 시사하는 것으로, 실제로 일본에서는 선종-대부분 category 3 병소를 의미함-에 대한 치료 방침이 정확한 진단과 치료를 위한 total biopsy라는 관점에서 적극적으로 치료하자는 입장과 위험인자를 가지지 않은 선종은 원칙적으로 경과관찰하고 암이 증명된 시점에서 내시경치료를 하자는 입장으로 나누어지고 있다.

이형성에 대한 치료방법 중 가장 적극적인 방법은 위절제술이지만 최근에는 거의 사용되지는 예가 없으며, 대부분 내시경을 이용한 치료가 이용되고 있다. 이형성의 경우에는 어떠한 내시경 치료법이 최선의 방법인지에 대한 통일된 의견이 없으나, 내시경 치료의 적응증이 되는 위암과 고도이형성의 생물학적인 특성이 크게 다르지 않다는 점, 이형성에 대한 내시경 절제술 후 이형성의 등급이 높아지거나⁷ 위암으로 진단되는 환자가 적지 않다는 점⁸ 등에서 동일한 치료법인 내시경점막하절제술(endoscopic submucosal dissection, ESD)을 적용하는 것이 일반적이다.^{9, 10} 그러나 이형성에 대한 내시경치료를 있어서 아직까지 해결되어야 할 많은 과제가 남아있다.

(1) 고도이형성에 대해서 내시경치료를 시도하는 것은 일반적으로 인정되고 있으나, 저도이형성도 적극적으로 치료를 할 것인지 혹은 위험인자를 동반한 저도이형성만을 선택적으로 치료할 것인지에 대한 논의가 지속되고 있다.

(2) 치료법의 선택에 있어서 절제술을 시행해야만 하는지, 아니면 소작술도 무방한 것인지 명확하지 않다. 소작술은 절제술에 비하여 비교적 안전하며, 입원을 하지 않고 외래에서 시행하기도 하며, 아르곤 플라즈마 응고소작술이라는 기술적인 난이도가 높지 않은 방법이 도입되었기 때문에 최근 그 이용 빈도가 증가하고 있다. 그러나 소작술은 치료한 병변에 대한 완전한 조직학적인 검토가 불가능하며, 특히 아르곤 응고 소작술의 경우 기존의 전기응고소작술이나 레이저소작술에 비하여 조직이 파괴되는 깊이가 얕다는 단점도 있으므로, 위험인자가 없는 저도이형성 이외에 고

도이형성에 대한 초치료로서 소작술을 선택하는 시도는 다소 성급하다고 생각된다.

(3) 암 치료의 일반적인 원칙에 따라 조기위암의 경우에는 다소간의 위험성이 있다고 하더라도 일괄절제를 위하여 노력하는 것은 정당화될 수 있다. 따라서 조기위암 환자에서는 내시경점막하 절제술과 같은 적극적인 치료를 통하여 충분한 절제연을 확보하면서 일괄절제를 할 수 있는 시술법이 널리 이용되고 있다. 그러나 조직학적으로 암으로 확인되지 않은 이형성 병변에 대해서도 조기위암의 치료에 사용되는 모든 방법이 동일하게 적용되어야 하는지는 명확하지 않다.¹¹

(4) 국내에서는 내시경검사가 저렴하고 건강검진이 폭 넓게 시행되고 있기 때문에 건진센터 및 일차의료기관에서 내시경검사를 통하여 이형성이 진단되는 경우가 늘고 있다. 그러나 대부분의 이형성은 작은 용기성 혹은 함몰성 병변이므로, 첫 검사시의 자세한 정보가 전달되지 않으면 다시 시행한 내시경 검사에서 정확한 병소의 위치를 찾지 못하는 경우가 발생할 수 있다. 따라서 이형성의 효과적인 내시경치료를 위해서는 첫 내시경 검사에서 발견된 병소의 위치, 크기, 모양을 정확히 기록하는 습관이 필요하며, 환자를 의뢰할 때에는 가급적 영상정보와 함께 자세한 자료를 함께 보내기 위한 노력이 필요하다.

(5) 내시경 시술의와 병리의사와의 활발한 의견교환도 중요한 과제의 하나이다. 서로의 눈높이를 맞추려는 다양한 시도에도 불구하고 아직도 서구와 일본의 병리학자들이 동일한 기준으로 위암과 이형성의 진단을 내리고 있지 못하다는 평가가 일반적이다. 국내에서도 이와 비슷한 평가가 이루어진다면 환자의 진단과 치료에 크게 도움이 될 것으로 생각된다.

4. 결론

이형성은 위암의 중요한 전암성 병변임에도 불구하고, 그 진단과 치료에 있어서 다양한 견해가 공존하고 있다. 향후 이형성의 임상적 의의 및 효과적인 대응법에 대한 보다 활발한 논의가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. Hum Pathol 1997;28:127-33.
2. Lauwers GY. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma. J Clin Gastroenterol 2003;36:S37-43; discussion S61-2.

3. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet* 1997;349:1725-9.
4. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
5. Park DI, Rhee PL, Kim JE, et al. Risk factors suggesting malignant transformation of gastric adenoma: univariate and multivariate analysis. *Endoscopy* 2001;33:501-6.
6. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy* 2004;36:390-6.
7. 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* 2011;46:17-24.
8. Won CS, Cho MY, Kim HS, et al. Upgrade of Lesions Initially Diagnosed as Low-Grade Gastric Dysplasia upon Forceps Biopsy Following Endoscopic Resection. *Gut Liver* 2011;5:187-93.
9. Lee JH, Hong SJ, Jang JY, et al. Outcome after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Korea. *World J Gastroenterol* 2011;17:3591-5.
10. Jeon SW. Endoscopic management of gastric dysplasia: Cutting edge technology needs a new paradigm. *World J Gastrointest Endosc* 2010;2:301-4.
11. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, et al. Screening for Gastric Cancer and Surveillance of Premalignant Lesions: a Systematic Review of Cost-Effectiveness Studies. *Helicobacter* 2013.

Table 1. Microscopic characteristics of gastric epithelial dysplasia²

1. Cellular atypia

nuclear pleomorphism

hyperchromasia

nuclear stratification

increased N/P ratio

sometimes increased cytoplasmic basophilia

loss of cellular and nuclear polarity

2. Abnormal differentiation

lack or reduced numbers of goblet cells and Paneth cells in the metaplastic intestinal epithelium

reduction, alteration or disappearance of secretory products from the gastric epithelium

3. Disorganized mucosal architecture

irregularity of crypt structure

back-to-back gland formation

budding and branching of crypts

intraluminal and surface papillary growth

Table 2. Group classification of the Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC)

Group	Diagnosis
Group I	Normal mucosa and benign lesions with no atypia
Group II	Lesions showing atypia but are diagnosed as benign (non-neoplastic)
Group III	Borderline lesions between benign (non-neoplastic) and malignant lesions
Group IV	Lesions strongly suspected of carcinoma
Group V	Carcinoma

Table 3. Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia

Category	Diagnosis
Category 1	Negative for neoplasia/dysplasia
Category 2	Indefinite for neoplasia/dysplasia
Category 3	Non-invasive neoplasia, low grade (low grade adenoma/dysplasia)
Category 4	Non-invasive neoplasia, high grade 4.1 High grade adenoma/dysplasia 4.2 Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ) ^a 4.3. Suspicious for invasive carcinoma
Category 5	Invasive carcinoma 5.1 intramucosal carcinoma ^b 5.2 submucosal carcinoma or beyond

a. "Non-invasive" stands for absence of evident invasion

b. "Intramucosal" stands for invasion into the lamina propria or muscularis mucosa