

Polypectomy/ESD Specimen

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리과

김 경 미

Polypectomy Specimen

용종은 위장관의 내강 안으로 돌출된 병변으로 점막에서 기원한 것과 점막 아래 부위에서 기원한 (submucosal) 병변으로 나눌 수 있는데 일반적으로 점막에서 기원하여 돌출된 병변을 용종이라고 표현한다.임상에서 용종을 중요하게 여기는 이유는 대장 용종 중 종양성 용종인 샘종(adenoma)이 대장암과 연관 관계가 있기 때문이다. 샘종성 용종은 점막의 증식성 병변으로 대장에 부착된 양상에 따라 pedunculated (stalk의 장경이 직경보다 긴 경우) vs flat (sessile)로, 그리고 조직학적 유형에 따라서 tubular (75~87%), villous (5~10%), 그리고 mixed tubulovillous (8~15%)로 분류된다. 샘종성 용종의 부위별 명칭은 Fig. 1과 같다.

샘종에서 암종으로의 이행 (adenoma to carcinoma)은 많은 임상, 병리 및 유전자적 증거들이 있는데, 조기의 암종에서는 샘종의 조직학적 소견이 없어진다. 대장의 암종으로 수술한 환자의 33%이상에서 하나 혹은 그 이상

의 용종이 발견된다. 그리고 용종이 있는 경우 다른 결직장에 암종이 생길 위험은 일반인의 두 배이다. 대부분의 대롱샘종(관상 샘종; tubular adenoma)은 유경형 (pedunculated)이며 크기가 작은 반면, 융모샘종 (villous adenoma)은 대체로 크기가 크며 무경형 용종(sessile polyp)의 형태가 흔하다. 상피세포의 이형성의 정도에 따라 저이형성군 (low grade dysplasia)와 고이형성군 (high grade dysplasia: carcinoma in situ)으로 나뉜다.

1. 용종의 병리 진단

대부분의 용종은 non-neoplastic이므로 조직학적 검사를 하여 악성 요인이 없는 것을 확인하는 것이 중요하다. 용종에서 암종의 유무는 용종의 크기와 밀접하게 연관되는데 1 cm 미만의 용종은 1% 미만에서 암종화가 관찰된다. 반면 2 cm 이상인 경우 암종의 발생빈도는 50%로 증가한다. villous architecture, grade of dysplasia, multiplicity가 암종의 위험과 밀접하게 관련되어 있다.

샘종성 용종이 있는 환자에서 암종의 발생과 사망률은 용종의 절제술과 임상적 추적 관찰에 의해 감소될 수 있다. invasion없이 high grade dysplasia만 있는 용종은 용종 절제술만으로도 충분한 치료가 될 수 있다. 그러나 invasive cancer가 있는 경우 예후는 상대적으로 안 좋으나 invasive cancer의 level (Fig. 2)에 따라서 치료는 달라진다. Level 1 병변은 유경성 용종의 두부 (head)에 국한된 muscularis mucosa의 침윤을 말하며, level 2는 adenoma-stalk junction을 침범하는 경우를, level 3은 stalk 자체를 침범하는 경우, level 4는 underlying submucosa를 침범하는 경우를 말한다. 모든 sessile polyp with invasive carcinoma는 level 4에 해당한다. Level 4의 침윤성 암종만이 어느 정도 (6%)의 림프절 전이의 가능성이 있어서 수술적 근치술이 필요하다. 대부분의 용종이 내시경적 절제술로 치료가 되나 30%에서는 재발

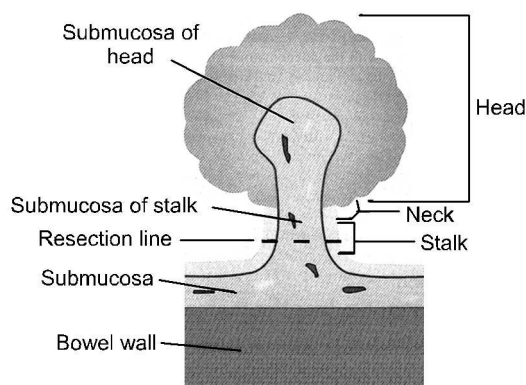


Figure 1. Landmarks of adenomas (Fenoglio-Preiser CM. Gastrointestinal Pathology-an atlas and text p964).

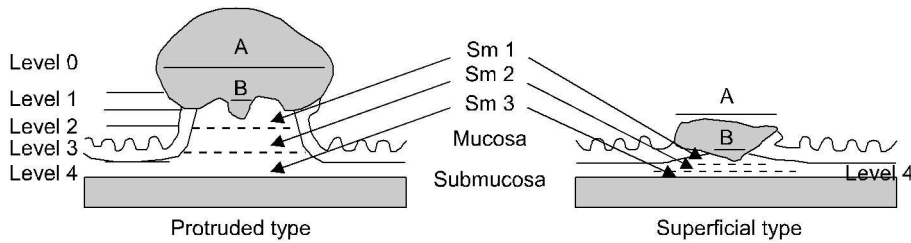


Figure 2. 용종에서 암종의 침윤 깊이에 따른 relative level을 해부학적 그림에 기술한 그림(Gastroenterology 1985; 89:330).

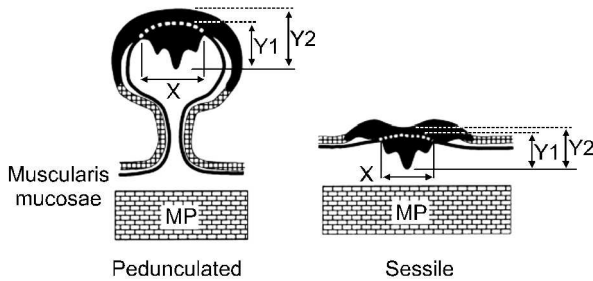


Figure 3. Measurement of the extent of invasion in the submucosal layer. X, width of submucosal invasion; Y1, depth of submucosal invasion (muscularis mucosae can be estimated); Y2, depth of submucosal invasion (no muscularis mucosae) (Gastroenterol 2004; 127:385-94).

성 샘종이 발생한다. 그러므로 매 3~5년마다 내시경적 추적 관찰이 필요하다. 침윤성 암종에서 다음의 소견이 하나 이상 관찰될 경우 local residual or nodal metastatic disease의 위험도가 높아지는데 여기에는 (1) 용종의 크기가 1.5cm 이상, (2) 용종의 50% 이상이 암종으로 대체, (3) 미분화 암종의 존재, (4) lymphatic or venous invasion, (5) level 3 혹은 4의 침윤, 그리고 (6) positive margin이 포함된다. 그러나 정상 점막과 2 mm 이상 떨어진 margin을 갖거나 분화가 좋은 암종인 경우 용종 절제술만으로 매우 높은 완치율을 보일 수 있다.

최근에는 점막하 침윤의 깊이를 현미경으로 직접 측정하여 그 깊이에 따라 치료의 방향을 결정하는 것이 보편화되고 있는데 그 측정하는 방법을 도면으로 그려면 Fig. 3 및 4와 같다.

악성 용종의 resectability의 결정은 내시경 절제를 시행하여 얼마나 잘 보존된 조직을 주느냐가 매우 중요하다. 용종 중 pedunculated polyp에서 현미경적 관찰은 상대적으로 쉬우나 polyp head가 잘 유지되거나 stalk가 존재해야만 한다. 이를 위해서는 조직의 고정에서부터 매우 섬세한 주의가 필요한데 고정시 정상 점막부위를 핀으로 코르크 혹은 스키토폼 판에 고정한 후 거꾸로 포르말린통에 넣어 조직이 충분히 고정되도록 한 다음

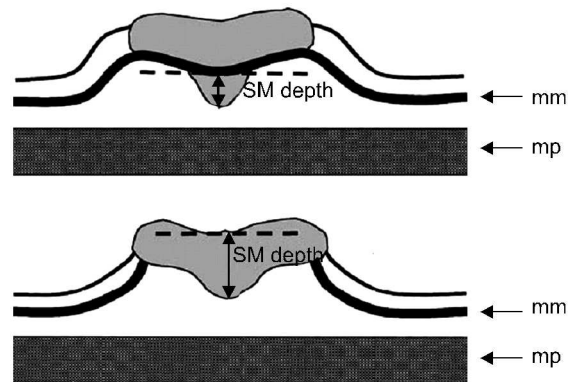


Figure 4. Measurement of SM invasion in nonpedunculated polyp (J of Gastroenterology 2004;39).

가운데 부분(head 및 stalk가 가장 잘 보이는 곳)을 따라 단면을 자른 뒤 그 주변으로 여러 절편을 만들어 암종화된 부위를 정확히 알아낼 수 있도록 여러 개의 절편을 만드는 것이 필요한데(Fig. 5) 이를 위해서는 용종의 head portion에서 최대한 많은 수(가능한 경우 6쪽)의 조직 슬라이드를 만들어 관찰하는 것이 필요하다.

용종의 현미경 관찰 후 병리보고서에는 가장 심한 이형성의 등급을 명기하여 low grade dysplasia, high grade dysplasia, invasive carcinoma의 3가지로 분류하여 보고한다. 만일 침윤이 있을 경우 침윤의 깊이, stalk의 침윤 여부 혹은 cautery margin, 조직학적 병리진단 및 분화도, 그리고 lymphovascular invasion 여부를 표기한다. 필요한 경우 선종 내의 암종의 volume을 표시하기도 하며 절제가 완전하게 이루어졌는지 불완전한지의 가능성을 기술하는 것도 필요하다.

악성 용종은 그 육안적 형태와 이형성의 정도, 그리고 많은 경우 용종 절제술 후의 현미경적 소견에 의해 악성 용종절제술의 유효성이 판별되므로 내시경 의사들은 검체의 보존과 함께 중요한 임상 자료를 기술하고 병리의사들은 정확한 진단이 나올 수 있도록 서로 협력하여 악성 용종의 완치율을 높이도록 노력하는 것이 필요하다.

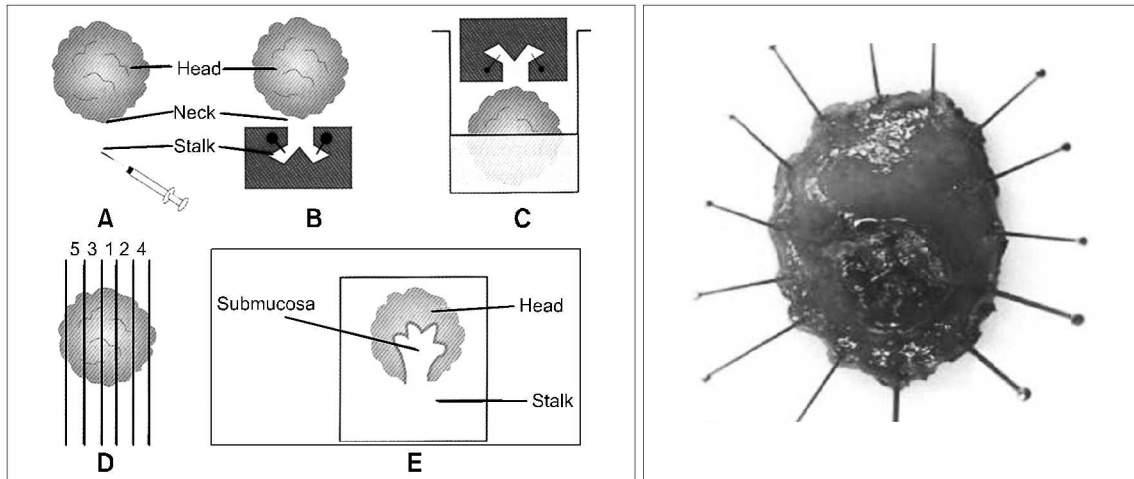


Figure 5. Diagram of handling of a polypectomy specimen in the laboratory. (A) The base of the polyp is indicated by the endoscopists who places a needle into the cut portion of the stalk. (B) The polyp is pinned to a corkboard and allowed to fix inverted in formalin (C). (D) The polyp is serially sectioned and processed for histologic evaluation (E) (Fenoglio-Preiser CM. Gastrointestinal Pathology-an atlas and text p964).

ESD Specimen

위암중에서 림프절 전이가 없고 크기가 작으며 위점막에 국한된 조기 위암(早期胃癌)은 내시경 점막 절제술로도 치료되는 데 이 경우 암종이 정확히 잘 제거되었는지가 환자의 예후 판정 및 앞으로의 치료 방향을 결정하는 데에 매우 중요하다.

1. 내시경 절제로 떼어낸 위조직의 처리

내시경절제된 점막은 떼어내면 조직이 말려버리고 방향을 알기 어려워지기 때문에, 떼자마자 잘 펴서 코르크 판에 작은 판으로 박는다. 이 때 간단한 그림을 그리거나 사진 또는 조직을 박은 판에 조직의 방향을 표기한다. 특히 한꺼번에 병변을 떼지 못하고 조각조각 낸 경우 가능한 한 조직을 재구성하여 진정한 절제변연부를 알 수 있게끔 한다. 판에 박은 조직은 10% 중성 포르말린에 담가 고정한다. 고정된 조직은 판에서 떼내기 전 및 후의 사진을 찍고 육안적으로 내시경절제점막조직 전체의 크기, 병변의 형태, 크기, 변연부로부터의 거리 등을 기술한다. 측부와 심부 절제 변연을 위치에 따라 잉크를 칠해 현미경검사를 할 때 확인할 수 있도록 한다. 조직을 2 mm 간격으로 연속 절편하는데, 자르는 방향은 가장 가까운 변연부와 병변이 한 절편에 들어가게끔 방향을 정해 평행하게 자르거나, 병변과 변연부 간의 거리에 별 차이가 없을 때는 전체조직의 장축에 수직으로 자른다. 전체 절제조직의 절편의

위치관계는 정확히 mapping지에 표시한다. Mapping지는 연속절편 전에 찍은 조직 사진을 인쇄하여 사용하거나 조직을 바로 복사하여 전체형태와 병변을 그리고 방향을 표시하여 사용한다.

2. ESD의 병리 진단

ESD는 치료적 시술로서 완치도의 주요 변수는 국소적 완전절제 여부와 림프절전이의 가능성이다. 국소적인 병기와 암종이 완전히 절제되었는지의 여부를 확인하는 것이 중요할 뿐만 아니라, ESD의 특성상 수술과 달리 림프절 전이 여부를 병리학적으로 확인할 수 없으므로 림프절 전이의 위험률이 있는지를 예견하는 병리학적 조건들을(점막하 침윤의 유무 및 깊이, 조직학적 분화도, 병변의 크기, 궤양의 유무, 림프관 및 혈관 침습 유무) 확인하는 것이 또한 중요하다.

현미경검사를 하여 최종적으로 병리결과지에는 종양의 위치, 크기, 육안형태, 조직학적 진단, 종양 침습의 깊이, 궤양의 유무, 측부 및 심부 변연부의 종양 침범 유무, 림프관 및 혈관 침습 유무 등을 확인하고 가능한 경우 mapping지에 조직절편에서 현미경검사를 통해 확인된 병변의 범위를 그려 결과 보고 때 첨부할 수 있다.

3. Multiple Early Gastric Carcinomas

ESD의 적응에 앞서서 먼저 생각해야 할 것은 다수의 조기위암 병변(multiple early gastric carcinoma)의 가능성이다. 위암이 하나 이상 발견되는 경우는 전체 위

암 환자의 6~14%이며 대부분이 2개의 병변을 가지나 3개 이상을 갖는 경우도 있다. 젊은 사람보다 높은 연령(>60세)에서, 특히 남자에서(4:1), 그리고 분화가 좋은 암종에서 흔하다. 약 23%에서는 수술 전에 잡아 내지 못했는데, Small folt 병변인 경우 놓치는 경우가 더 많다고 하므로 항상 이를 마음에 두는 것이 필요하다. Hasuo 등의 최근 발표에 의하면 Mutator/MSI 를 보이는 조기위암의 경우 초기 ESD시술 후 3년 간의 추적 관찰에서 높은 빈도(67%)의 metachronous recurrence를 보이는 반면 p53 혹은 mucin phenotypes과는 연관이 없다는 것을 밝혀 재발의 가능성이 있는 환자들의 molecular pathological subclassification을 할 것을 주장하였다.

4. Mucosal Adenocarcinoma with Minute Submucosal Invasion

Nunobe 등은 195예의 differentiated adenocarcinoma with a minute submucosal invasion 을 조사해 보았을 때 병변의 중앙부위는 53%, 중간부위는 31%, 그리고 주변부위는 16%에서 가장 깊은 침윤깊이를 보여 중앙부위에만 깊이가 침윤하지 않는다는 것을 보여주었다(Fig. 6).

Japanese Gastric Cancer Association에서 제시하는 위암종의 완전절제에 대한 평가는 다음과 같은 조건이 조직학적으로 확인된 경우이다.

- 1) 점막내 암종
- 2) 고분화, 중등도 분화를 보이는 샘암종
- 3) 조직학적으로 궤양의 증거가 없음
- 4) 맥관침습 증거가 없음
- 5) 측부 절제연에 중앙 침범이 없음

아직 ESD의 장기 추적 결과 보고가 많지 않아 논란이 많기는 하지만, 위 정보들을 바탕으로 ESD의 적용

대상 예들을 정할 수 있겠다. ESD의 대상이 되는 표재성암종은 본래 외과 절제로 치유가 기대되는 대상군이다. 위암종의 경우 외과 절제의 수술 중 사망 가능성이 통상 0.2~0.5%, 위전절제술을 합쳐도 1% 이하라는 사실을 고려해 림프절 전이의 가능성을 검토한다. 즉 림프절 전이 가능성이 이보다는 낮아야 ESD를 적용할 수 있겠고, 술 후 최종 병리진단결과 완전절제 여부를 결정할 수 있겠다. 림프절 전이 위험률이 낮은 집단의 세부 조건이 추가 확인된다면 이는 ESD의 적용범위와 완전절제여부 조건을 확대하는 결과를 야기할 수 있다. 위암종이 점막하층 침습시 림프절 전이 위험률이 높아 ESD를 적용할 수 없지만, 점막하층 침습정도를 300 μ m로 제한하면 림프절 전이가 없으며 추후 재발이 없어 이런 경우 ESD 적용이 확대 가능함을 제시한 보고가 있다. 점막하 침윤이 있는 조기위암의 경우 조직학적으로 분화도가 좋거나 병변의 크기가 20 mm 미만인 경우, 림프관내 침윤이 없는 경우 등이 림프절 전이가 적다는 보고는 많으나 예외적인 경우도 항상 존재한다는 것을 염두에 두어야 하겠다.

ESD은 치료적 목적 외에도 술 후 병리검사를 통해 정확한 국소 병기를 정하는 진단적 이점을 가지고 있다. 시술 전에 국소 병기를 정하고자 다양한 진단 방법들을 사용해도 아직 완벽하지는 못하여 ESD을 시행한 후의 병리학적 진단과 비교한 결과 약 10%에서 적용 대상 외 병변으로 밝혀지는 경우가 있다. 이점에서 ESD 후 병리진단의 중요성이 다시 한번 강조되며 병리진단을 위한 적절한 표본을 얻어 평가함으로써 환자에게 적절한 추후 치료여부를 결정해줄 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1) Polypectomy

1. 정문관. 용종절제술 및 절제 후 추적검사. 제18회 대한소화기내시경 세미나 1998;45-55.
2. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patient with non-amiliial colorectal polyp. Ann Intern Med 1993;119:836-843.
3. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patient with colorectal polyp. Am J Gastroenterol 2000; 95:3054-3063.
4. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, McGee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. J Nat Cancer Inst 1990;82: 1769-1772.
5. Radi MJ, Fenoglio-Preiser CM. Colorectal polyps and polyposis syndrome: Pathological features. In Irsner JB, Shorter RG, eds.

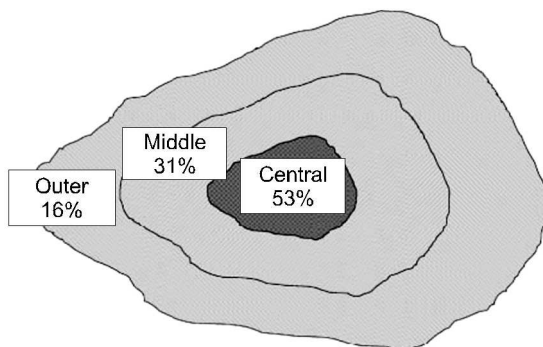


Figure 6. The proportion of cases with the deepest invasion.

- Diseases of the colon, rectum and anal canal. 1st ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998;317-341.
6. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
7. A. Reinacher-Schick, W. Schmiegell. Surveillance Strategies in Patients after Polypectomy. *Dig Dis* 2002;20:61-69.
8. Netzer P, Forster C, Biral R, Ruchti C, et al. Schmassmann. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut* 1998;43:669-674.
9. Sack J, Rothman JM. Colorectal cancer: natural history and management. *Hospital Physician* 2000;36:64-73.
10. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implication for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336.
11. Williams B, Saunders BP, Talbot IC. Endoscopic Management of polypoid early colon cancer. *World J Surg* 2000;24:1047-1051.
12. Jin SY. Role of pathologists in early colorectal carcinoma. *Korean J Gastrointestinal Endosc* 2004;29:114-117.
13. Fenoglio-Preiser CM. *Gastrointestinal Pathology-an atlas and tex*. 2nd ed. Lippincott-Raven, 1998:964-965.
14. Kim KM. Management of resected polyp and interpretation of pathology report. *Korean J Gastrointestinal Endosc* 2006;33 (suppl 1):18S-22S.
15. Kudo S, Kashida H, Nakajima T, Tamura S, Nakajo K. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg* 1997;21:694-701.
16. Anwar S, White J, Hall C, et al. Sporadic colorectal polyps: Management options and guidelines. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:4-11.
17. Crawford JM. Principles of pathology. *Pathology of Gastrointestinal Cancer*. chapter 9, page 1-5.
18. Petras RE. 2002 USCAP Annual Meeting Short Course - a practical approach to gastrointestinal pathology.
- 2) ESD**
19. Kim WH, Park CK, Kim YB, et al. A standardized pathology report for gastric cancer. *Korean J Pathol* 2005;39:106-113.
20. Kim JS. Pathologic assessment of endoscopic mucosal resection specimen. *Korean J Gastrointestinal Endosc* 2003;27: 288-289.
21. Hiroyuki O. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:863-866.
22. Bearzi I, Ranaldi R. Multifocal early gastric cancer Morphology and histogenesis, *Pathol Res Pract* 181 (1986), pp. 144-147.
23. Kosaka T, Miwa K, Yonemura Y, et al. A clinicopathologic study on multiple gastric cancers with special reference to distal gastrectomy. *Cancer* 1990;65:2602-2605.
24. Morita M, Kuwano H, Baba H, et al. Multifocal occurrence of gastric carcinoma in patients with a family history of gastric carcinoma. *Cancer* 1998;83:1307-1311.
25. Nunobe S, Gotoda T, Oda I, et al. Distribution of the deepest penetrating point of minute submucosal gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:587-590.
26. Hasuo T, Semba S, Li D, et al. Assessment of microsatellite instability status for the prediction of metachronous recurrence after initial endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *British Journal of Cancer* 2007;96:89-94.

첨부자료: EMR (ESD) specimen의 병리보고서

Stomach, endoscopic mucosal resection (endoscopic submucosal dissection)

1. Location :
2. Gross type : EGC type I, IIa, IIb, IIc, III, _____
3. Histologic type : papillary adenocarcinoma, tubular adenocarcinoma, (well, moderately, poorly) differentiated, mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, small cell carcinoma, undifferentiated carcinoma, other _____
4. Histologic type by Lauren : (intestinal, diffuse, mixed, indeterminate)
5. Size : ____ × ____ × ____ cm
6. Depth of invasion : mucosa (lamina propria, muscularis mucosa), submucosa [depth of sm ivasion : _____ cm]
7. Resection margin: (involved by carcinoma, free from carcinoma)
[: distal cm, proximal cm, anterior cm, posterior cm, deep (sm only)]
8. Lymphatic invasion : present or not identified
9. Venous invasion : present or not identified
10. Perineural invasion : present or not identified