

절제표본의 관리 및 병리진단법

국립암센터

홍 은 경

절제 표본의 병리학적 검사의 목적은 최종 진단을 내리고, 근원적인 질병의 과정을 규정하고 예후 및 치료에 관한 형태학적 정보를 얻기 위함이다. 이러한 모든 정보는 병리보고서에 포함되도록 하여 임상이가 환자에게 최적의 치료를 할 수 있게 명확하고 일관성 있게(precise, clear and consistent fashion) 전달되어야 한다.

육안 검색 및 기술

절제 표본은 채외로 적출되자마자 즉시 병리과로 이송되는 것이 가장 바람직하며 육안 검색도 신선상태에서 시행한다.

1. 표본의 확인 및 오리엔테이션

췌장암의 절제 표본은 췌장일부 또는 전체, 십이지장, 총수담관, 위장 일부, 담낭, 비장 등 해부학적으로 연결된 장기가 같이 붙어오므로 표본을 복강 내의 위치에 맞추어 전후, 좌우를 판별하고 절제된 장기를 모두 확인하는 것이 중요하다. 외표면의 이상을 확인하고 췌장의 절제면에서 췌관을 확인하고 절제면을 한 단면을 내어 놓거나 잉크로 칠하여 절제면 표시를 한다. 총수담관의 절제면도 같은 방법을 취한다. 췌장 주위의 연부조직에도 잉크를 칠하고, 이때 서로 다른 색깔을 사용하는 것이 좋다. 비장이 붙어 온 경우 종괴가 직접 침윤되지 않은 경우는 췌장에서 분리하여도 좋다.

2. 림프절 절제

수술 시 림프절 절제를 하여 따로 표시를 하여 보내는 경우는 표시한대로 따로따로 림프

절을 박리하여 현미경 검색을 한다. 표본에 붙어있는 림프절도 위치에 맞추어 미리 박리하여 놓는다.

림프절은 박리하여 따로 표시하여 현미경 검색을 시행한다.

- peripancreatic (superior and inferior)
- pancreaticoduodenal (anterior and posterior)
- common bile duct and pericystic
- lesser curvature
- greater curvature
- splenic
- other (jejunal, midcolic, omental, etc.)

췌장을 중심으로 다음과 같이 나누기도 한다.

- superior: superior margin of head and body, common bile duct, stomach
- inferior: inferior margin of head and body, mesentery, jejunal, pericolic periaortic, gastroduodenal
- anterior (anterior pancreaticoduodenal): along anterior surface of head
- posterior (posterior pancreaticoduodenal): along the posterior surface of pancreatic head
- splenic: splenic hilum

3. 장기의 계측

충실성 장기는 3 dimension으로 크기를 측정하고, 내장이 있는 장기는 길이와 둘레를 각각 측정한다. 종괴의 크기가 크거나 종괴로만 구성된 표본의 경우 무게도 같이 측정한다. 표본에 포함된 모든 장기를 각각 계측해야 한다.

4. 표본의 절개

절제 표본의 특성에 따라, 종양의 특성에 따라 절개 방법은 약간의 변형이 있을 수 있다. Whipple's operation 또는 전췌장 적출술의 경우 다음과 같은 순서로 절개한다.

- a. 위장의 대만곡에서 십이지장의 장간막 반대편으로 이르는 부위로 절개하여 위장 및 십이지장의 점막면을 노출한다.
- b. 파터 팽대부를 확인한다. 총수담관의 경로를 확인하고 총수담관이 열리도록 반으로 자르고 십이지장의 일부를 절개하면 총수담관에서 파터팽대부에 이르는 부위의 점막 변화를 관찰할 수 있다.

- c. 췌관의 경로를 파터 팽대부까지 확인하고 췌관이 노출되도록 한 단면을 만든다. 이 때 췌관이 확장되어 있지 않은 경우나 췌관의 경로가 곧은 선이 아닌 경우 췌관을 포함한 단면을 얻기 어려울 수 있다.
- d. 췌관이 확장되고 주로 췌관내로 성장하는 종양의 경우 췌관의 경로를 따라 긴 단면을 내는 방법도 있고, 췌관의 직각으로 여러 개의 단면을 내어 그 변화를 보는 방법을 취할 수 있다.
- e. 종괴가 매우 커서 췌장을 거의 대치한 경우 대부분 가장 큰 단면이 나오는 방향을 취하여 절단면을 낼 수도 있다. 이때 췌관과의 연결성을 고려한 절단면을 낼 수 있으면 더욱 좋다.
- f. 얇은 막을 가진 낭성 종괴의 경우 포르말린 고정 후 모양이 어느 정도 유지되는 상태에서 절단면을 얻을 수 있다.

5. 종양의 확인 및 기술

절단면에서 종양을 확인하면 크기를 측정하고, 색깔, 균일성 여부, 출혈 및 괴사소 여부, 경도, 경계부, 주위 췌장 조직과의 관계 등을 기술한다. 췌장 내에서의 위치, 췌관 및 총수담관과의 관계, 주위 조직 및 장기의 침윤 여부를 확인하고 기술한다. 절제면에서 종괴까지의 거리를 측정한다. 종양 주위 췌장조직의 이상이 발견되면 이를 기술하고, 육안으로 확인된 병변 부위에서 현미경 검색을 위해 절편을 만든다.

Periampullary region의 종괴는 크기가 매우 커서 주위의 여러 장기를 모두 침범하였을 때 종괴의 원발 병소를 규정하기 매우 어렵다. 이 때 육안 검색에서 큰 종괴의 중심이 어느 장기에 위치하는지 확인하는 것이 매우 중요하다.

종양이 낭성 병변인 경우, 단방성 또는 다방성 낭 유무, 낭 내용물의 양상, 낭벽의 두께, 낭 내면의 양상, 충실성 부위 여부, 췌관과의 연결성 여부 등을 추가로 기술한다.

6. 파라핀 절편

육안 검색 후 종괴, 종괴와 주위 정상 조직, 총수담관, 십이지장, 췌관과의 관계를 확인하기 위하여 각각 절편을 제작한다. 종괴의 크기가 작을 때는 모두 포매하며, 크기가 큰 경우 대개 1 cm 당 한 개의 절편을 만드는 것이 통상적인 방법이며, 육안상 이질성 부위가 있을 때 이를 기술하고 절편을 넣는다. 수술 절제면은 췌장부위, 총수담관, 췌장 주위 지방조직을 꼭 포함하여야 하며, 십이지장과 위장의 절연면도 포매한다. 박리한 림프절은 모두 포매한다. 주위 장기가 종괴의 침윤이 의심되는 경우 그 부위를 포함한 절편을 만들고, 종괴 침윤

이 육안적으로 확인되지 않은 경우라도 각 장기에서 절편을 제작하여야 한다. 낭성 종괴의 경우 육안적으로 충분히 검색후 충실성 부위를 찾아보고, 충실성 부위가 있으면 그 곳에서 집중적으로 절편을 제작한다.

7. 파라핀 절편 key 기술

현미경 검색시 어느 부위에서 제작된 절편인지를 확인하기 위하여 각각의 번호를 부여하고 채취부위를 명확하게 기술하여 놓는다.

현미경 검색

현미경 검색에서는 정확한 종괴의 조직학적 유형을 규정할 뿐 아니라 예후와 관련있는 병리학적 요소를 검색한다. 이는 병리학적 진단과 더불어 checklist를 작성하여 병리보고서에 기재한다.

1. 종괴의 진단

췌장 종양의 병리학적 진단 분류법에 의거하여 종양의 조직학적 유형을 판독한다. 가장 흔한 통상의 선암종의 경우 추가의 특수 염색이나 면역염색이 필요하지 않지만 간엽세포기원, 선방분화, 내분비 분화 등이 의심될 때에는 추가로 검사가 필요할 수 있다.

종괴가 그 크기가 크고 여러 장기를 침범하였을 때 원발 장기를 규정하기 매우 어려울 수 있다. 육안적으로 그 구분이 쉽지 않을 때 현미경적으로 각 장기의 점막변화를 상세히 검색한다. 정상 점막에서의 이행부위나 전암성 전구 병변의 유무가 판정에 도움을 줄 수 있다.

2. 종괴의 분화도

선암종의 경우 분화도를 결정한다. 분화도는 선을 잘 형성하는 부분이 전체 종괴에서 차지하는 부분에 따라 고분화(well differentiated), 중등도분화(moderately differentiated), 저분화(poorly differentiated), 미분화(undifferentiated)로 나누며, 그 기준은 선을 형성하는 부분이 각각 95% 이상, 50~95%, 5~49%, 5% 미만이다.

Papillary intraductal carcinoma의 등급은 high, intermediate, low grade의 3으로 나누며, 세포가 수포성 또는 과염색성 핵을 가지면서 뚜렷한 핵소체, 10 HPF상 5개 이상의 유사분열의 경우 high grade, 중등도의 핵 비정형성을 보이면서 5개 미만의 유사분열을 보일 때 inter-

mediate grade, 핵 중첩은 있지만 뚜렷한 핵소체나 유사분열이 관찰되지 않을 때 low grade로 나눈다.

특이한 유형의 암종이나 간엽세포 기원의 종양인 경우 굳이 분화도를 나누지 않는다. 그 유형만으로 생물학적 양상이 달리 나타나기 때문이다. 내분비 종양의 경우 형태학적 분화도와 생물학적 양상이 잘 일치하지 않으므로 위와 같은 기준의 분화도 등급은 나누지 않는다.

3. 종괴의 침윤정도

종괴가 췌장 내에 국한되어 있는지 주위 장기 및 연부조직으로 파급되어 있는지를 현미경 검색으로 확인한다. 다음과 같은 장기의 침윤 여부를 명시한다. 장기의 침윤 여부는 병리학 적 병기 설정에 필요하다.

췌장 주위 연부조직

총수담관, cystic duct

주위 큰 혈관, 간 문맥, 장간막, 총간동맥

파터 팽대부

십이지장, 위, 대장, 비장

4. 혈관 및 림프관 침윤

현미경적 검색에서 종괴의 특성에 따라 혈관 또는 림프관에 종양 색전이 관찰될 수 있으며 이를 찾아 그 유무를 표시한다.

5. 신경 및 신경주위 침윤

췌장을 비롯한 담도계 종양의 특성이 매우 빈번한 신경 및 신경주위 종양침윤이며, 현미경 검색시 이를 찾아 그 유무를 표시한다.

6. 절연면의 검색

수술의 적합성 판단 및 잔존 종양 유무 판별을 위해 절연면에 대한 현미경 검색을 시행한다. 절연면에서 종괴까지의 최단거리를 육안 검색시 측정하나, 종괴와 절연면이 같은 절편 내에서 관찰되면 현미경으로 거리 측정을 하여 가장 짧은 거리를 종괴에서 절연면의 거리로 삼는다. 수술로 절제된 모든 장기의 절연면을 현미경으로 검색하며, 이중 췌관을 포함하는

췌장 절연면, 총수담관 절연면, 췌장 주위연부조직의 절연면의 종양 침윤 여부를 반드시 검색하고 병리보고서에 기재한다.

7. 림프절 검색

부위별로 분류된 림프절을 모두 현미경 검색을 시행하여 종양의 전이 유무를 판별한다. 전체 박리한 림프절의 갯수와 전이한 종양을 포함한 림프절의 갯수를 적는다. 간혹 미세전이가 의심되는 경우 면역조직화학염색을 시행할 수 있다.

8. 주위 췌장조직의 검색

1) PanIN (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)

췌장의 선암종은 거의 대부분 췌관 및 그 분지에서 기원하므로 암종 주위조직에서 췌관의 변화를 검색하여 전구 병변의 유무를 기재한다. 최근 현미경적 검색으로 볼 수 있는 작은 췌관의 변화를 PanIN으로 규정하고 있다.

PanIN은 다음과 같이 나누고 있다.

- **PanIN-1A:** 정상 췌관상피는 입방상피 또는 키가 작은 원주상피로 피복되어 있고 상피세포내의 점액이 뚜렷하지 않은 반면 PanIN-1A에서는 키가 큰 원주상피로 변화되어 있고 세포질 내에 풍부한 점액을 가지고 있다. 췌관의 내강은 평탄하고 상피세포의 핵은 기저부에 나란히 배열되어 있어 진정한 종양성 변화를 의미하는지는 확실하지 않은 경우이다. 여러 반응성 변화에서도 같은 형태학적 변화를 보일 수 있다.

이전에 pyloric gland metaplasia, goblet cell metaplasia, flat duct lesion without atypia, mucinous duct hyperplasia, simple hyperplasia, non-papillary hypertrophy 등으로 기술되었던 병변을 포함한다.

- **PanIN-1B:** PanIN-1A에서 보이는 같은 원주상피로 구성되어 있으며 내강 내로 유두상 또는 미세유두상 증식을 한 경우이다. 이전에 papillary hyperplasia, papillary duct lesion without atypia, ductal hyperplasia 등으로 기술되었던 병변을 포함한다.

- **PanIN-2:** 구조적으로 평탄 또는 유두상 증식 모두 보일 수 있으며, 상피세포의 비정형성이 관찰된다. 핵의 이상으로는 극성의 상실, 핵 뭉침, 핵 크기의 증가, 위중첩, 과염색성 등이다. 유사분열이 간혹 나타날 수 있으나 비정형적인 형태는 아니다. 이전에 atypical hyperplasia, papillary duct lesion with atypia, low-grade dysplasia 등으로 기술되었던 병변 및 moderate dysplasia의 일부를 포함한다.

- **PanIN-3:** 구조적으로 유두상 또는 미세 유두상 증식이 대부분이나 평탄할 수도 있다.

체모양구조나 관 내강 내로 괴사를 동반할 수 있다. 상피세포이상으로는 PanIN-2보다 심한 핵의 이상이 관찰된다. 핵의 극성 상실, 뚜렷한 핵소체, 과염색상, 비정형적 유사분열 등이 나타난다. 이전에 carcinoma in situ, intraductal carcinoma, high grade dysplasia, severe dysplasia 등으로 기술되었던 병변 및 moderate dysplasia의 일부를 포함한다.

이러한 PanIN 병변은 duct를 따라 종양이 과급되는 cancerization, intraductal papillary mucinous neoplasm, mucinous cystic neoplasm, reactive change 등과 감별을 해야 한다 .

2) 췌장의 다른 병변

급성 또는 만성 췌장염, stone 유무, 섬유화, islet cell hyperplasia or microadenoma 등의 동반된 병변의 유무를 기술한다.

9. 다른 장기의 검색

췌장과 같이 절제된 다른 장기 및 조직의 현미경 검색을 시행하여 이상 유무를 판별하고 기재한다.

병리보고서의 작성

위에 기재한 육안검색 및 현미경 검색의 내용을 정리하여 병리보고서를 작성한다. 최근 병리보고서에는 진단뿐 아니라 현재 예후 인자로 잘 알려진 병리학적 정보 및 아직 검토 중인 병리학적 정보도 모두 포함하여 checklist를 작성하는 것을 권유하고 있다.

1. Macroscopic

Speciment type : Distal pancreatectomy

Standard pancreaticoduodenectomy

Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy

Total pancreatectomy

Other (specify)

Tumor site (check all applicable) : Pancreatic head

Uncinate process

Pancreatic body

Pancreatic tail

Not specified

Tumor size: Other organ resected

2. Microscopic

Histologic type

Grade

Extent of invasion: No stromal invasion

Invasion confined to the pancreas (include size)

Invasion of (check all applicable)

Peripancreatic soft tissue

Common bile duct

Cystic duct

Adjacent large vessels

Invasion of any or all of the following (check all applicable)

Ampulla of Vater

Duodenum

Stomach

Colon

Spleen

Venous/lymphatic vessel invasion:

Perineural invasion

Other pancreatic epithelial abnormalities

PanIN

Acute or chronic pancreatitis

Pancreatic cysts

Calculi

Pathology in other organs

Common bile duct

Cystic duct

Ampulla of Vater

Duodenum

Stomach

Spleen

Involvement of surgical margins

Common bile duct (distance from closest margin)

Pancreas neck (distance from closest margin)

Pancreas uncinate (distance from closest margin)

Posterior (retroperitoneal) pancreas (distance from closest margin)

Other soft tissue margins (distance from closest margin)

Duodenum

Stomach

- Lymph nodes

Number of lymph nodes sampled and number of lymph nodes
with metastasis (eg >5 out of 25 lymph nodes)

TNM classification of exocrine pancreas

Primary tumor (P)

TX: Primary tumor cannot be assessed

T0: No evidence of tumor

Tis: Carcinoma in situ (PanIN 3)

T1: Tumor limited to the pancreas, 2cm or less in greatest dimension

T2: Tumor limited to the pancreas, more than 2cm in greatest dimension

T3: Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or
the superior mesenteric artery

T4: Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable pri-
mary tumor)

Regional Lymph nodes (N)

NX: Regional lymph nodes cannot be assessed

N0: No regional lymph node metastasis

N1: Regional lymph node metastasis

Distant Metastasis (M)

MX: Distant metastasis cannot be assessed

M0: No distant metastasis

M1: Distant metastasis

Stage Grouping

Stage 0: Tis N0 M0

IA: T1 N0 M0
 IB: T2 N0 M0
 IIA: T3 N0 M0
 IIB: T1 N1 M0
 T2 N1 M0
 T3 N1 M0
 III: T4 any N M0
 IV: any T any N M1

3. Comment

Checklist form으로 작성된 병리보고서에 추가로 언급할 내용이 있으면 comment section을 이용한다.

췌장암의 분자병리학적 검사

최근 췌장암의 진단 및 예후와 관련있는 여러 molecular marker가 보고되고 있고 아직 임상 진단에 널리 사용되고 있지는 않지만 연구 목적 또는 앞으로의 targeted immunotherapy 등에 유용하게 사용될 수 있는 표지자들이 있고 이중 이러한 검사를 시행하고 있으면 병리 보고서에 추가하여 기재할 수 있다.

- 1) Growth factors and Receptors
 - a) Epidermal growth factor receptor family
 - EGFR and its ligands (RGF, TGF- α , amphiregulin, betacellulin)
 - HER2/neu
 - HGF (hepatocyte growth factor)
 - b) Transforming growth factor family
 - TGF- β and p21WAF1/CIP1)
 - c) Fibroblast growth factors and receptors
 - FGF1 - 4, Keratinocyte growth factor
- 2) Oncogenes
 - k-ras mutation (about 85%)
 - AKT2 amplification and overexpression
 - c-myc deregulation
- 3) Tumor suppressor genes
 - p53 mutation

p16 inactivation

4) Matrix metalloproteinases, Adhesion molecules, tumor metastasis

참 고 문 헌

1. Compton C, Henson DE. Protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 1997;121:1129-36
2. Compton C. Protocol for the examination of specimens from patients with endocrine tumors of the pancreas, including those with mixed endocrine and acinar cell differentiation: a basis for checklists. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:30-6
3. DaSilva MM, Kargas SA. The surgical pathology report. In Modern pathology, pp 35-42
4. Hruban RH, Adsay NV, Albores-saavedra J et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol. 2001;25:579-86
5. Lack EE eds. Pathology of the pancreas, gallbladder, extrahepatic biliary tract and ampullary region. Oxford, New York, 2003, pp207-53
6. Lester SC. Manual of surgical pathology. 1st ed. Churchill Livingstone, 2001, pp 200-8
7. Luttges J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. Dig Surg 1999;16:291-6
8. Rosai J. eds. Appendix D. Standardized surgical pathology reporting for major tumor types. and Appendix E. Guidelines for handling of most common and important surgical specimens. In Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Mosby, New York. 2004, pp 2831-955