보험의학적 악성도평가

안심파라메딕

이신형, MD, PhD, FLMI

Differentiation between malignant and benign in terms of insurance claims

Ansim paramedic.

Sinhyung Lee, MD, PhD, FLMI

■ **ABSTRACT**

In case of neoplasm claims, it is important to make a decision of differentiating malignant and benign. In Korean insurance market, there are many insurance products that cover cancer. In the insurance claims adjustment, differentiation between malignant and benign is according to histologic findings. However there are many neoplasms of bad clinical course in spite of benign histopathologic classification.

In this article; astrocytoma, thymoma, gastrointestinal stromal tumor, colonic intramucosal carcinoma, gastric high grade adenoma/dysplasia, carcinoid tumor, MALT lymphoma, revision of Korean Classification of Disease-6th edition, and bladder tumors are reviewed in terms of differentiation between malignant and benign in the insurance claims. It may be helpful for claims staff to review important neoplasms in terms of differentiation between malignant and benign. (*J Korean Life Insur Med Assoc* 2013; 32(1): 21-27.)

Key Words : insurance claims, insurance medicine, neoplasm

서론

보험 제도의 건전한 운용을 위해 의학적 지식을 활용하는 것으로 정의된 보험의학은 전통적으로 의학적 위험평가를 그 요체로 하여 왔다[1]. 그런데, 최근 보험금 지급심사 과정에서 의학적 자문을 제공하여 보험금의 누수를 막는 새로운 보험의학 분야가 제시[2]된 바 있으며, 국내 보험 업계에서 널리 활용되고 있는 실정이다. Lee[3]는 이 영역을 클레임의료자문 또는 의학적클레임검토라 표현하였는데 질문의 유형을 미리 정해 놓으면 양측 모두 편리하다고 주장하였다. 아울러 이와 같은 질문 분류기법을 의학적클레임검토 유형론[4]이라 칭하였다. 다양한 유형론 중 악성 여부를 판단하는 작업은 보험의학 실무 상 매우 흔하다. 국내 보험시장에서 암 진단비를 보장하는 상품이 적지 않기 때문이다. 의무기록부를 바탕으로 암 인정 여부를 판단함으로써 암 진단비 지급결정의 근거를 마련해 주는 클레임 의료자문 유형을 보험의학적 악성도평가[5]라고 한다. 본 고를 통해 보험금 지급심사에서 자주 만나는 주요 종양성 질환의 보험의학적 악성도에 관하여 정리함으로써 지급심사자들의 보험금 지급심사 업무에 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

접수 : 2013년 3월 15일 **게재승인 :** 2013년 3월 25일
교신저자 : 이신형 (leesh6505@naver.com)

본론

1. 뇌의 성상세포종(astrocytoma of the brain)

뇌에 발생하는 흔한 종양인 성상세포종의 기원은 신경 조직 중 아교세포이다. 아교세포로부터 기원한 신경 종양을 교종이라고도 하는데, 뇌에 발생하는 교종에는 성상세포종을 비롯하여 핍지교종(oligodendroglial tumor)과 뇌실막종(ependymoma), 그리고 혼합형 등이 있다.

성상세포종의 명칭에는 악성종양을 지칭하는 의학용어

는 없다. 종양병리학적으로 암이란 암종(carcinoma), 육종(sarcoma), 백혈병(leukemia) 등의 명칭을 가진다고 하였는데, 성상세포종에는 이들 단어가 없기 때문이다. 그런데, 성상세포종의 임상 양상을 보면; 종괴 효과가 심하고, 간질 발작이 빈번할 뿐 아니라 인지기능 장애를 비롯하여 국소적인 위약이나 감각소실 또는 실어증 및 시각장애 등과 같은 심각한 신경학적 이상증상을 동반하는 경우가 많다고 알려져 있으며 임상양상과 악성도에 관하여도 연구[6]되어 있는 실정이다. 따라서 보험의학적 악성도평가에 있어서는 주치의사의 임상학적 소견을 충분히 고려하여 임상학적으로 악성의 경과를 나타내는가의 여부를 심각하게 고민할 필요가 있을 것으로 여겨진다.

2. 흉선종 (Thymoma)

흉선이란 흉부 정중앙에 위치하는 작은 기관으로써 인간 면역 체계에 기여한다. 구체적인 역할은 T-림프구의 성숙이다. 의학 용어 원칙으로 본다면, 흉선종은 양성, 흉선암종은 악성으로 단순하게 분류할 수 있을 듯 보인다. 하지만, 이들 조직학적 분류의 근거랄 수 있는 세계보건기구의 흉선종양 분류체계에서 흉선종에 해당하는 A와 B 및 AB혼합형의 경우에도 악성의 경과를 나타내는 경우가 적지 않은 실정이다[7]. Masaoka[8]는 종양의 피막 유지 여부를 중심으로 흉선종의 병기 분류체계를 제시하였는데, I기는 육안적으로 피막에 둘러싸인 경우로써 5년생존율이 94~100%, II기는 주변 조직에 침윤된 경우로 5년생존율이 86~95%, III기는 주변 장기에 전이된 경우이며 5년생존율이 56~69%, IVa기는 흉막 또는 심막을 침범한 경우, IVb기는 혈행성 전이를 의미하며 IV기의 5년생존율은 11~50%라고 보고하였다.

한편, 흉선종은 부종양증후군을 나타내기도 하는데, 이 병증만으로도 치명적일 가능성이 있다. 흉선종에서 동반될 수 있는 부종양증후군에는 중증근무력증을 비롯하여 기타 신경학적 증상 및 순수적혈구빈혈, 면역부전증 등이 있다. 흉선종의 치료는 가능한 한 절제 수술이 권유된다. 하지만, 절제가 불가능한 경우가 있고 제한적으로 방사선조사와 항암화학요법이 시도되기도 한다. 재발은 흉선종에서 매우 심각한 문제인데, 수년 후 재발하는 경우도 있어서 수술 후 수년 간 추적관찰이 필요하다고 하였다. 실제로 Haniuda 등[9]은 126례의 완전 절제 흉선종 수술군에서 24례의 재발을 경험했다고 보고하였다.

흉선종의 예후는 천천히 자라는 종양으로서 병기와 조직형이 예후 결정의 중요한 요소라고 알려져 있다. 흉선종 가운데 가장 양호한 예후를 기대할 수 있는 환자란 마사오카병기 제 I 또는 II기이면서 세계보건기구 조직형 A 혹은 B형인 경우일 것이다. 하지만 양호한 예후가 기대되는 집단에서도 완전 절제한 110례 중 3례에서 재발하였다는 보고[10]가 있어 주의를 요한다.

3. 위장관기질성종양(Gastrointestinal Stromal Tumor; GIST)

위장관기질성종양의 기원은 장관 벽에 존재하는 박동기세포로 알려진 카알 장세포(intestinal cell of Cajal)이다. 이 종양의 미세 형태는 방추형으로써, 육종처럼 보여서 과거에는 육종 계열로 취급키도 하였다. 악성도평가에 있어서 많은 연구가 시행되었으며 1990년대 후반 경부터 다양한 평가기준이 제시되었다. 최근 대한병리학회에서는 몇 가지 소화기계 종양의 암 등록 기준에 관한 진료 외적 분야에서의 필요성에 공감하여 전문가 워크숍을 개최하고 그 결과를 논문[11]으로 출판하였다. 보험의학적 악성도평가는 이 자료[11]의 내용에 근거해야 할 것으로 여겨진다. 위장관기질성종양의 다양한 악성도 평가기준 가운데, 대한병리학회에서 선택한 기준은 미국립보건원(National Institute of Health; NIH)에서 2002년 제시한 이론이었다. 종양의 크기와 유사분열도를 기준으로 위험도를 분류하는 내용으로; 크기가 2㎝ 미만이면서 유사분열도가 50고해상도 당 5개 미만인 경우 초저위험군(very low risk)으로, 크기 2~5㎝에 유사분열도 5개 미만이면 저위험군(low risk)으로, 크기 5㎝ 미만에 유사분열도 6~10개 이거나 크기 5~10㎝에 유사분열도 5개 미만인 경우는 중등위험군(intermediate risk)으로, 크기 5㎝ 초과에 유사분열도 5개 초과이거나 10㎝가 넘는 경우 또는 유사 분열도가 50고해상도 당 10개를 초과하면 크기에 관계없이 고위험군(high risk)으로 분류하는 방법이다. 하지만 이 분류법은 악성 여부를 명시한 것이 아닌 위험도 분류체계이기 때문에 제한점이 있다. 대한병리학회에서는 초저위험군인 경우 재발 확률이 없으니 신생물의 형태학분류체계 중 사선 뒤 다섯째자리 숫자 /0(양성)을 부여하고, 저위험군은 10% 이하에서 재발하니 /1(경계성)을, 중등위험군과 고위험군은 20% 이상에서 재발하니 /3(원발성 악성)을 부여하자고 권유하였다. 하지만 NIH 위험도 분류기준을 악성도 평가에 준용하는 것에 대하여 반론을 표명하는 임상종양학자들도 없지 않은 실정이다[12].

4. 결장의 점막내암종(intramucosal carcinoma of colon)

속 빈 소화기 계통 장기의 상피세포 기원성 종양 중 결장 점막내암종의 보험의학적 악성도 평가는 논란이 매우 많은 영역이다. 다수의 보험사에서 상피내암을 일반 암과 별도의 보험금으로 책정하고 있기 때문에 피보험자 입장에서는 불만이 나오기 쉽다.

결장 벽의 조직학적 구조를 내강 쪽으로부터 차례로 살펴보면; 상피층, 결체조직층, 점막근층, 점막하층, 근육층, 장막층 등으로 구성되어 있다. 상피층과 점막근층의 사이에 존재하는 결체조직층을 고유판이라고도 말한다. 상피층과 고유판 및 점막근층은 점막층을 이룬다. 초기 결장암 환자에서 암 세포가 깊은 곳까지 도달치 아니하고, 상피층 또는 점막층에 국한된 경우에 대하여 서구와 일본의 견해가 서로 다르다. 서구

에서는 결장암이 상피층에 있거나 점막층에 있다면 전이 가능성이 거의 없으므로 고등급이형성으로 취급하는데 반하여 일본에서는 상피내암종이라는 용어를 인정치 않고 모두 점막내암종으로 분류한다. 보험 클레임에서의 논란은 상피내암과 점막내암의 차이 즉, 상피를 넘어 점막층에 암종이 존재하는 경우 상피내암 보험금을 지급해야 하는가 아니면 일반 암 보험금을 지급해야 하는가라는 문제이다. 미국암연합위원회(American Joint Committee on Cancer ; AJCC)에서 점막하층을 기준으로 하부를 T1으로, 그 보다 상부인 경우 Tis로 정하였기 때문에 점막층에 존재하는 암종에 대하여 점막하층에 도달치 않았으니 Tis로 분류되어 상피내암이라는 용어로 번역된다는 논리를 적용할 수 있기 때문이다. 우리나라의 병리학자들은 결장암의 암 등록에 관하여 미국암연합위원회(American Joint Committee on Cancer ; AJCC)의 종양병리분류체계를 따르자고 주장하였다[11],[13].

그렇다면 고유판에 걸쳐있는 암은 T1인가, 아니면 Tis인가? 고유판은 분명 점막하층보다는 상부이니 AJCC 정의 상 Tis라는 설명이 가능해 보인다. 하지만, 고유판은 결장 벽의 미세구조를 볼 때 엄연히 상피층보다는 하부에 위치하는 구조물이니 상피내암종이 될 수 없다는 주장 또한 틀린 말은 아니다. 이 경우 보험금 지급에 관한 논란이 법적 분쟁으로까지 진행된 사례가 있었는데, 최종심에서는 의학전문가 사이에서도 의견 통일이 안 된 영역이므로 당해 보험금 지급에 대한 약관의 모호성을 문제 삼아 약관의 작성자 불이익 원칙에 따라 피보험자의 손을 들어주어 고유판에 존재하는 결장암에서 암 보험금이 지급되었다. 역시 보험금 지급결정이란 의학적 영역이 아닌 보험법리적인 영역이라는 생각이 든다. 결장의 점막내암종 환자들에서 결장절제술을 시행하여 침윤성 암의 빈도를 조사한 McDonald 등의 연구[14]에 의하면, 많은 수에서 침윤성 암으로 확인되었다고 보고되어 있다.

5. 위장의 고등급이형성/샘종(High grade dysplasia/adenoma of stomach)

국제질병분류체계 제10차 개정판(ICD-10) 중 국제종양학분류 제3판(ICD-O3)에서 샘종은 /0, 샘암종은 /3, III등급 상피내암종은 /2를 부여한다고 정하였으나, 고등급이형성/샘종은 정확한 분류가 없는 실정이다. 고등급이형성이 그 명칭 상 암을 뜻하는 용어는 아니지만, 전통적으로 명망 높은 병리 분류 이론인 1998년의 비엔나합의체 의견[15]을 보면, 고등급이형성/샘종은 상피내암종이 포함된 제4군에 위치하고 있다. 대한병리학회 워크숍에서는 용어와 등급기준에 있어서 서양과 일본의 견해 차가 크고, 국내 병리의사들 간에도 견해 차가 적지 않아서 향후 논의를 지속하기로 하였고, 코드 부여만이라도 합의 도출을 시도하고저 노력하였다. 그 결과, 저등급 샘종/이형성은 /0을, 상피내암종은 /2를 부여하자는데 합의하였으나 고등급이형성/샘종에 대하여는 합의 도출에 실패하여 투표를 실시하였는데 총 240명의 소화기병리 전문가들 중 행태코드 /2가 183명으로 가장 많았고, /1이 27명, /0이 28명, /3이 2명 등이었다고 보고되어 있다[11].

6. 카르시노이드 종양

카르시노이드 종양의 암 인정 여부는 보험금 지급심사에서 적지 않은 논란을 야기하여 왔다. 카르시노이드종양이 처음 기술[16]된 시절에는 "암과 유사한"이라는 의미였지만, 그 후 카르시노이드종양으로부터 분비되는 특수한 물질로 인한 카르시노이드증후군과 같은 위중한 증례를 알게 되었고, 최근에는 내시경과 영상의학적 기술의 발전으로 과거에 발견치 못했던 작은 병변까지 진단하고 내시경적으로 간편하게 치료하는 시대가 되었다. 따라서 그 발생률은 증가하는 실정이다.

고전적으로 카르시노이드 종양은 저등급의, 잠재적 악성을 나타내는 신경내분비세포 기원의 종양이라고 정의되어 왔다. 하지만 세계보건기구에서는 2000년에 카르시노이드 종양에 대한 병리학적 견해를 제시하였는데, 그 네 가지 분류는; 첫째 고도분화성 신경내분비종양 I등급(Well-differentiated neuroendocrine tumor grade I)은 기능이 없고, 세포학적으로 안정된 1㎝ 미만으로, 점막층 또는 점막하층에 국한되고, 혈관 침범 또한 없는 경우로 정의하였다. 둘째 고도분화성 신경내분비종양 II등급(Well-differentiated neuroendocrine tumor grade II)이란 무기능이고, 세포학적으로도 안정하지만 크기가 1 내지 2㎝, 심달도는 점막층 또는 점막하층, 혈관침범이 경우에 따라 존재하는 경우로 하였다. 셋째 고도분화성 신경내분비암종 등급 III(Well-differntiated neuroendocrine carcinoma grade III)은 저도 악성 카르시노이드라고도 칭하는 상태로써 무기능이지만 크기가 2㎝을 초과하고, 심달도는 점막하층 이하인 경우인데, 고도분화성 신경내분비종양이라 할지라도 기능을 하는 경우는 이 범주에 포함시켰다. 넷째 저분화성 신경내분비암종 등급 IV(Poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma grade IV)란 고도 악성 잠세(high-grade malignant potential)인데 세포학적으로 분화도가 낮고, 기능성이거나 무기능성이며, 크기는 기준이 없는 경우이다. 이 종양은 소세포암종(small cell carcinoma), 귀리세포암종(oat cell carcinoma), 대세포 신경내분비암종(large cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC) 등으로 칭하기도 한다.

대한병리학회에서 제안[11]한 카르시노이드 종양 관련 사항을 정리해 보면; 명칭은 카르시노이드증후군을 연상시키는 카르시노이드종양 보다는 "분화 좋은 신경내분비성 종양(well-differentiated neuroendocrine tumor)"으로 부르기를 권고하였으며, 우연히 발견된 크기가 작은 종양이라 하더라도 신생물의 형태학분류 체계 상 /1 이상의 행태코드를 부여하는 것에 대해 의견을 모았다고 확인된다. 더불어 카르시노이드 종양은 분화와 크기 및 혈관침윤 등에 따라 예후가 결정되지만[17], 동일한 모양을 보이는 종양이라 할지라도 발생 위치에 따라 생물학적 특성과 예후가 달라서 발생 위치에 따른 구별에 관하여도 논의하였다고 보고하였다[11]. 세부 내용을

살펴보면; 충수돌기에 우연히 발견된 1㎝ 이하의 작은 카르시노이드 종양과 직장의 1㎝ 미만 소형 카르시노이드 종양을 식도와 위장 및 소장에 발생한 카르시노이드 종양과 동일하게 취급할 수 있는가가 토론의 주요 쟁점이었다고 전한다. 이에 대해 세계보건기구의 분류 안에서 I등급은 양성에 가까우므로 충수돌기의 관상 카르시노이드를 제외한 모든 카르시노이드에 행태코드 /3을 부여하는 것은 적절치 않다는 의견에 동의한 것으로 확인된다. 또한 직장의 카르시노이드 종양은 1㎝이하의 크기가 $\frac{2}{3}$를 차지하며 국소적 절제만으로도 적절하게 치료된다는 점에서 점막하층에 국한되고 혈관침범이 없는 1㎝이하의 작은 종양에 대해서는 행태코드 /1을 부여하는 것이 타당하다는 점에 합의하였다고 보고되어 있다. 하지만 근층 또는 혈관침범을 동반한 경우는 크기에 관계없이 행태코드 /3을 부여한다는 내용이 대한병리학회의 제안사항이다.

앞서 언급하였다시피 보험 클레임에서 논란이 많은 종양성 질환은 판례 경향을 무시할 수 없다. 카르시노이드종양 역시 결장 점막내암과 마찬가지로 법적 분쟁이 많았다. 2012년에 발생된 직장 카르시노이드 종양의 보험금지급 분쟁에서 대법원 판례[18]는 보험회사가 피보험자에게 암 보험금을 지급하라는 내용이었다. 언뜻 보면 직장의 작은 카르시노이드 종양의 경우 행태코드 /1을 부여한다는 대한병리학회의 제안에 배치(背馳)되는 것 같지만, 그 증례를 자세히 살펴보면, 크기가 크고, 심달도 역시 깊을 뿐 아니라 악성을 시사하는 다양한 병리학적 소견이 병리결과지에 서술되어 있는 경우이었다. 더불어 병리진단에서 암을 의심하고, 임상가와의 협의가 필요하다는 취지의 추가 서술도 있었다. 주치의사 역시 악성으로 간주하였으며 무엇보다 대법원 판결에 영향을 끼친 것은 암 여부의 판단 과정에서 의료분석원이라는 정체불명의 비전문가가 개입된 점이었다. 만약 이 분쟁 건의 암 판단 과정에서 제대로 된 클레임 의료자문이 행하여졌더라면 대법원 판례로 인해 보험의학계가 많이 놀라게 되는 일은 없었을 것이라는 생각이 든다. 법적 판단은 이상할 것이 전혀 없다는 의견이다. 하지만 이 판례를 바탕으로 직장 카르시노이드를 무조건적으로 암으로 인정한다면 그 또한 넌센스이다. 판례를 참고함에 있어서도 전문가적 시각이 필요함을 일깨우는 사건이었다.

7. 저등급 위 말트림프종

소화기계 종양의 보험의학적 악성도평가에서 자주 등장하는 것으로 저등급 위말트림프종이 있다. 말토마 또는 절외 변연부B-세포림프종이라고도 불리는 질환이다.

비호지킨림프종 중 변연부림프종은 세 가지로 구성되어 있다[19]. 첫째 절외 변연부B세포(MALT) 림프종, 둘째 림프절 변연부B세포림프종, 셋째 비장 변연부B세포림프종 등이다. 이들은 후-배중심 변연부B세포(post-germinal marginal B-cell)로부터 기원하며 면역표현형에서 B-세포 표지자인 CD-19와 CD-20에 양성이고, CD-5, 10 및 23에는 음성인 특징을 나타낸다. 절외 변연부B세포림프종에서의 림프절 외부란 대개 MALT를 의미한다. 따라서 MALT림프종 또는 MALToma라는 용어도 사용되었었다[20]. MALT는 주로 위장 점막에 존재하는데, 기관지 점막에 존재하는 경우는 bronchial associated lymphoid tissue라 하여 BALT림프종 또는 BALToma라는 표현도 쓴다. 드물지만 피부에 존재하는 경우는 skin-associated lymphoid tissue(SALT) 라고 칭한다. 위장에 발생한 MALT림프종은 그 경과가 완만하여 과거엔 종양성 질환으로 취급치 아니하였던 시기도 있었지만, 근래 이 질환의 B세포 클론형성능(clonality)이 밝혀진 이래 비호지킨림프종으로 분류되어 있다. 위장에 발생된 저등급 위말트림프종의 경우 전체 비호지킨림프종의 5%를 차지하며[21] 위장의 림프종 중에는 50% 정도[22]라고 하였다. 질병 발생 기전[23]은 후-배중심 기억 B세포(post-germinal center memory B-cell)가 변연부 세포 또는 형질세포로 분화되면서 발병하는데 이 때 4가지 염색체 전위를 반복적으로 확인 가능하다고 하였다. 여기서 4가지 염색체 전위란; t(11;18)(q21;p21), t(14;18)(q32;q21), t(1;14)(p22;q32), t(3;14)(p13;q32) 등이다. 처치는 *Helicobacter pylori* 제균 치료를 우선적으로 고려한다. 반응률이 매우 양호하다고 알려져 있다.

보험의학적 악성도평가는 예외적인 경우도 있으나[24],[25], 그 임상학적 경과가 완만하고 항생제 요법만으로 완치되는 환자가 많아 보험 클레임에서 기타 치명적인 암에 이환된 피보험자와의 형평성을 고려할 필요가 있다는 주장[26]도 있지만, 병리학적 분류 상 비호지킨림프종이기 때문에 이를 근거로 악성종양으로 인정해야할 것으로 여겨진다. 한국표준질병·사인 분류 제6차 개정판(KCD-6) 에서는 '점막관련 림프모양 조직의 림프절외 변연부 B-세포 림프종'을 지칭하는 C88.4를 부여토록 정해져 있다.

8. KCD-6 주요 개정사항

KCD-6는 2012년 초부터 시행되는 국내 질병분류체계로 보험의학계에서도 점차 익숙해지고 있는 느낌이다. 중요 내용을 다시 한 번 정리해 본다. ICD-10에서 D코드이지만 암으로 인정하는 종양들에는 D45의 진성적혈구증가증(polycythemia vera)을 비롯하여 D46 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome), D47.1 골수증식성질환(myeloproliferative disorders), D47.3 본태성혈소판증가증(essential thrombosythemia), L41.2 림프종모양구진증(lymphomatoid papulosis) 등이 있다. 즉 D45와 D46 및 D47.1과 D47.3은 경계성신생물에서 악성신생물로, L41.2는 신생물이 아닌 것에서 악성신생물로 변경된 셈이다. 더불어 신생물이 아닌 것에서 경계성 신생물로 바뀐 것은 D76.0 랑게르한스세포조직구증(Langerhans cell histiocytosis; LCH)이다.

9. 방광종양(Bladder tumor)

방광암에 관한 역학 연구에 의하면[27]; 2010년 미국에서 7만 여 명의 새로운 환자가 발생하였고 1만 4천여 명이 사망하

였으며 평균 발생연령은 68세, 네 번째로 흔한 암 등으로 알려져 있다. 방광암의 발생 기원 부위는 요로상피인데, 방광벽을 보호하는 임무를 띤 요로상피가 지속적으로 자극에 노출되면서 손상 받고, 결국 보호막이 파괴되면서 종양으로 변이되는 것으로 이해하고 있다. 방광암의 조직형은 이행상피세포암종이 90% 이상이고, 편평상피세포암종이 약 5%이며 선암종도 2% 정도 있다고 알려져 있다. AJCC에 따른 방광암 종양병리 분류체계를 보면; 상피내암종(CIS)과 T1 사이에 Ta라는 병기가 있는데, 이는 유두상암종을 의미한다. 종양병리학적 특징은 상피에 국한되어 있으면서 방광의 내강 방향으로 성장한다.

방광암의 종양병리 분류체계는 세계보건기구와 국제비뇨기계병리학자회(International Society of Urological Pathologists; ISUP) 등에서 다양하게 제시하고 검토되었는데[28], 최근에는 유두종, 저악성도유두상요로상피종양(papillary Urothelial neoplasm of low malignant potential; PUNLMP), 이행상피암종 1, 2, 3등급 등으로 정리되어 가고 있는 듯하다. PULNMP는 비교적 예후가 좋다고 알려져 있는데[29], 최근의 연구[30]에 의하면, 종양이 표출하는 표지자에 따라 예후 역시 다양하다는 주장이 설득력을 얻고 있다. 즉, 환자에 따라 다양할 수 있다는 의미이니 보험의학적 악성도평가에 있어서는 주치의사의 임상학적 소견을 적극적으로 참고해야할 것으로 사료된다.

한편, 방광암의 생존분석 연구 중 AJCC분류체계 상 Ta와 CIS 및 T1을 동일한 집단의 생존곡선으로 나타낸 논문[31]이 있어 흥미를 끈다. 이들 세 가지 집단의 예후가 동일하다면 적어도 방광암에서는 유두암이나 상피내암 및 T1의 악성도를 보험의학적으로 고민할 필요가 없어지기 때문이다. 하지만 인구-중심 역학연구가 아니어서 보험의학적으로 활용하기엔 제한적이다.

10. 임신융모종양

임신융모질환이란 태반 영양막세포의 이상 증식으로 발현되는 질병이다. 병리학적으로 세 가지로 분류되는데; 첫째 양성 비종양성 영양막병변(benign nonneoplastic trophoblastic lesions)으로 과대 태반 부위(exaggerated placental site)와 태반부위 결절(placental site nodule), 둘째 포상기태(Hydatidiform mole)로 완전 포상기태(complete hydatidiform mole)와 부분 포상기태(partyial hydatidiform mole) 및 침윤성 기태(invasive mole), 셋째 임신융모종양(gestational trophoblastic neoplasm)으로 융모막암종(choriocasrcinoma)과 태반부위 영양막종양(placental site trophoblastic tumor) 및 상피성 영양막종양(epithelial trophoblastic tumor) 등이다.

원래 종양성 병변의 보험의학적 진단명검토는 조직 검사의 결과를 근거로 당시 의학계에서 통용되는 종양병리 분류 체계에 따라 판단하는 것이 원칙이라 하였다. 하지만 환자가 위중하여 조직생검 만으로도 치명적일 가능성이 있거나, 조직검사의 결과가 진단에 도움이 안 되는 경우는 영상의학적 검사나 기타 임상의학적 검사 소견을 보험의학적 암 진단 인정의 근거로 활용함이 마땅하겠다. 임신융모종양의 경우는 첫째 자궁내막 생검이 위험할 수 있다는 점, 둘째 생검으로 얻어진 검체를 현미경적으로 관찰하더라도 그 형태만으로는 양성인 포상기태와 악성인 융모막암종을 명확하게 감별하기 어렵다는 점, 셋째 혈청 인간융모성선자극호르몬(human chorionic gonadotropine;hCG) 수치로 융모막암종을 진단하는 검사법의 진단적 타당도가 민감도와 특이도 모두 매우 높다고 알려져 있다는 점, 넷째 치료적 측면에서 양성과 악성의 조직학적 구분 보다는 혈청 hCG 수치의 양상이 더욱 중요한 바, 굳이 조직생검을 시행할 필요가 없다는 점 등을 이유로 조직생검 없이 혈청 hCG 결과를 바탕으로 보험의학적 악성도평가를 수행해야 할 것이라는 의견이다.

hCG는 92개의 아미노산으로 구성된 α-아단위와 145개의 아미노산으로 이루어진 β-아단위로 조합된 이합체로써 임신성 또는 비임신성 영양막세포로부터 분출되는 호르몬이다. 검사 방법은 포착항체(capture antibody)와 추적자항체(tracer antibody)가 hCG분자와 샌드위치를 만들면서 면역학적 검출을 가능케 하는 이른바 면역미터법이 활용된다. 검사방법의 민감도와 특이도는 매우 높으나, 임상학적으로는 혈청 hCG 수치의 해석에 있어서 갈고리 효과(hook effect)에 의한 위음성에 유의해야 한다[32]. 판매되는 혈청 hCG 검사는 그 양성 반응 범위를 정상 임신 검사에 맞추고 있다. 즉 재태 기간 8 내지 11주에서 hCG 농도 27,300~233,000mIU/㎖의 범위에서 양성 반응을 나타낸다. 만약 환자의 혈청 hCG 농도가 500,000mIU/㎖를 넘는 극단적으로 높은 경우라면 포착 및 추적자항체와 hCG로 생성되는 샌드위치 구조 형성과 세척 단계의 영향으로 1~100mIU/㎖이라는 위음성 결과를 얻게 될 가능성이 있다. 이러한 문제는 주치의사와 검사실 간의 의사소통을 통해 1:1,000으로 희석하여 재검사하는 방법으로 해결되어야 하는데[33], 클레임 의료자문에서 일차적으로 고민할 사항은 아니고 의무기록부를 꼼꼼히 검토하면 될 일이다.

경험적으로 볼 때, 클레임의료자문의 요청은 주로 조직생검 없이 암 안정이 가능한가에 초점이 맞추어져 있는데 치료내용을 참고하는 것 또한 회신서 작성에 도움이 된다.

결론

클레임 의료자문 영역 중 보험의학적 악성도평가에서 실무적으로 자주 만나는 주요 증례들을 중심으로 10개 꼭지로 정리해 보았다. 현재로써 확정적인 판단이 가능한 경우도 있으나, 아직 논란이 있는 경우도 적지 않음을 알게 되었다. 더불어 보험의학적 악성도평가는 어설픈 비전문가가 관여할 영역이 결코 아니라는 점 또한 유념해야 할 사항이다.

References

(1) Brackenridge RDC, Croxson R, Mckenzie R. eds. Brackenridge's medical selection of life risks 5thed. Palgrave-macmillan, NewYork, 2006.

(2) Lee S. Medical claims review in an emerging market. J Insur Med 2008; 42: 280-2.

(3) Korean Academy of Independent medical examiners. Independent medical examination - disability assessment and medical record consultation. Joongangmoonwhasa Co., Seoul, 2010.

(4) Lee S. Typology of medical claims review. J Korean Life Insur Med Assoc 2007; 26: 42-51.

(5) Lee S. Medical review of insurance claims for GIST and MALToma. J Korean Insur med Assoc 2008; 27(2): 68-74.

(6) Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA Jr, Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of care for adult with malignant glioma. JAMA 2005; 293(5): 557-64.

(7) Kuo TT. Classification of thymic epithelial neoplasms: a controversial issue coming to an end? J Cell Mol Med 2001; 5(4): 442-8.

(8) Masaoka A. Staging system of thymoma. J Thorac Oncol 2010; 5(10): S304-12.

(9) Haniuda M, Kondo R, Numanami H, Makiuchi A, Machida E, Amand J, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathologic features, re-operation, and outcome. J Surg Oncol 2001; 78: 183-8.

(10) Ruffini E, Manuso M, Oliaro A, Casadio C, Cavallo A, Ciani R, et al. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome. Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 55-63.

(11) Cho M-Y, Kang YK, Kim KM, Chang HK, Chang HJ, Chang MS, et al. Proposal for creating a guideline for cancer registration of the gastrointestinal tumors [I]. Korean J Pathol 2008; 42: 140-50.

(12) Kang YK. personal communication, 2008.

(13) Kim HG, Kim JD, Lee SH, Lee CK, Kim HS, Choi H, et al. Clinical classification of colorectal epithelial tumors and proposal for diagnostic coding. Intest Res 2011; 9: 1-11.

(14) McDonald AW, Tayyab M, Alsalani-Zadeh R, Hartley JE, Monson JR. Intramucosal carcinoma on biopsy reliably predicts invasive colorectal cancer. Ann Sur Oncol 2009; 16(12): 3267-70.

(15) Schlemper RJ, Riddel RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000; 47: 251-5.

(16) Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms. Frank Z Pathol 1907; 1: 426-9.

(17) Kloppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. Endocr Pathol 2007; 18: 141-4.

(18) Supreme court. Sungo2011-da-13968, May 2012.

(19) Sweldlow SH, Campo E, Harris NL eds. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2008.

(20) Freedman AS, Aster JC, Loter A, Cannon F. Clinical manifestation, pathologic features, and diagnosis of extranodal(MALT) and nodal marginal zone lymphoma. Available in http://www.uptodate.com/ at 28-Feb, 2013.

(21) Armitage JO, Weinsberg DD. New approach to classifying non Hodgkin lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin lymphoma classification project. J Clin Oncol 1998; 16(8): 23780-95.

(22) Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone lymphoma of MALT type. Blood 2000; 96(2): 410-9.

(23) Novak U, Basso K, Pasqualucci L, Dalla-Pavera R, Bhagat G. Genomic analysis of nonsplenic marginal zone lymphomas(MZL) indicates similarities between nodal and extranodal MZL and supports their derivation from memory B-cells. Br J Haematol 2011; 155(3): 362-5.

(24) Park Y. Role of chemotherapy in marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Korean J Med 2012; 83(6): 706-11.

(25) Ahn JS, Nam TK. The role of radiotherapy for the treatment of gastric MALT lymphoma. Korean J Med 2012; 83(6): 712-7.

(26) Lee S. Ch 24. The malignancy. In Lee S. Principles and practice of insurance medicine, SIS academy, Seoul, 2003.

(27) Latau Y, Chouili TK, Lerner SP, Dizon DS. Clinical presentation, diagnosis, and staging of bladder cancer. Accessed on http://www.uptodate.com, at 27-Feb, 2013.

(28) Mammon N, AshrafIqbal M, Jamal S, Luqman M. Urothelial neoplasm of the urinary bladder-comparison of interobserver variability for WHO classification 1972 with WHO/ISUP consensus classification 1998. J Ayub Coll Abbottabad 2006; 18(2): 4-8.

(29) Pitch A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Navone R. Biologic differences between noninvasive

papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low grade papillary carcinoma of the bladder. Am J Pathol 2001; 25(12): 1528-33.

(30) Szekley E, Torzsok P, Riesz P, Korompay A, Fintha A, Szekley T, et al. Expression of claudins and their prognostic significance in noninvasive urothelial neoplasm of the human urinary bladder. J Histochem Cytochem 2011; 59(10): 932-41.

(31) Liedberg F, Anderson H, Mansson W. Treatment delay and prognosis in invasive bladder cancer. Am J Urol 2005; 174(5): 1777-81.

(32) Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropine, its free subunits and metabolites. Clin Chem 1997; 43(12): 2233-43.

(33) Barbieri RL, Goff B, Falk SJ. Human chorionic gonadotropine testing. Available in http://www.uptodate.com/ at 28-Feb, 2013.