

위의 인환세포암(Signet Ring Cell Carcinoma)에서 내시경적 절제술: 가능성과 한계점

충남대학교 의과대학/의학전문대학원 내과학교실

강선형, 정현용

Possibility and Limitation of Endoscopic Treatment in Early Gastric Signet Ring Cell Carcinoma

Sun Hyung Kang, Hyun Yong Jeong

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital,
Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea*

Gastric signet ring cell carcinoma (SRC) is a poorly differentiated or undifferentiated cancer of the stomach. However, early gastric SRC showed lower LN metastasis in many studies, thus some endoscopists now regard early gastric SRC as a candidate for endoscopic treatment. But there are unsolved problems of the validity of endoscopic resection in early gastric SRC. In this review, we will comprehensively review the previous clinical studies and discuss the limitation of current studies and the possibility of endoscopic resection of early gastric SRC.

Key Words: Signet ring cell, Endoscopic resection, Early gastric cancer

서 론

우리나라의 국가 조기 암 검진사업에서는 위암의 경우 40세 이상에서 2년마다 상부위장관내시경 검사를 권유하고 있으며, 현재 많은 의료기관과 무증상의 환자들이 조기 암 검진사업의 프로그램에 따라 검진을 시행하고 있다. 이에 따라 내시경 절제가 가능한 조기 위암 환자가 늘어나고 있으며 내시경 절제에 대한 관심 또한 높다.¹ 인환세포암(signet ring cell carcinoma)은 WHO에서 분류한 poorly cohesive carcinoma로 분류되며, 일본 분류에서는 선구조가 결핍되어 있기 때문에 미분화형(undifferentiated type)으로 분류될 수 있다.^{2,3} 분화가 좋지 않은 암은 림프절 전이 및 침윤 깊이, 전반적인 예후 등에서 좋지 않기 때문에 수술적 치료가 일반

적인 치료 전략이었다. 하지만 한 국내연구에서 인환세포암이 조기인 경우 다른 조직형에 비해 림프절 전이가 적음을 보고하여 조기 인환세포암에서 최소 침습 수술의 적용 가능성을 제시하였다.⁴ 그 이후 여러 후속 연구들에서도 마찬가지로 적은 림프절 전이를 보고하여 조기 인환세포암에서 내시경적 절제술의 타당성 및 가능성에 대해서 여러 연구자들이 주장하고 있다.^{5,9} 하지만 이 연구들은 수술적 절제를 시행한 후 병리 보고를 기반으로 시행한 연구여서 이 결과만을 가지고 조기 인환세포암에서 내시경 절제가 타당하다라고 보기에는 무리가 있다. 본 고에서는 기존의 연구들을 고찰하여 위의 조기 인환세포암에서의 내시경적 절제술의 가능성과 한계점에 대해서 이야기해 보고자 한다.

본 론

인환세포암에서는 림프절 전이가 다른 세포형과 비교하여 적은가?

조기 위암의 내시경 치료의 가능 여부는 결국 두 가지 측면에서 바라봐야 한다. 내시경적으로 그 부분만 절제하기

Received: Nov. 27, 2018 Accepted: Dec. 10, 2018
Corresponding author: **Hyun Yong Jeong**, MD, PhD
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Chungnam National University Hospital, Chungnam National
University School of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-Gu,
Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7143, Fax: +82-42-280-4553
E-mail: jeonghy@cnu.ac.kr

때문에 병이 위 내에만 국한되어 있어야 하며, 향후 재발 가능성이 낮아야 한다는 점이다. Gotoda의 연구에서 조기 위암을 침윤 깊이, 크기, 궤양 유무 등으로 나누어서 분류해 보았을 때 2 cm 이하의 분화도가 좋은(well differentiated) 점막암(mucosal cancer)에서는 0%의 림프절 전이를 보고하여 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection)이 널리 시행되기 이르렀다.¹⁰ 인환세포암의 경우 조기 위암 일 경우에 대부분의 연구자들이 2 cm 이내, lymphovascular invasion이 없는 경우, 궤양이 없는 경우 림프절 전이가 매우 적고, 그 빈도가 다른 조직형에 비해 적거나 큰 차이가 없음을 보고하고 있다.^{5,9} 이 연구들은 대부분 우리나라와 일본을 중심으로 아시아의 연구였다. 서양의 경우 자료가 많지는 않지만 프랑스의 한 연구에서 조기 위암 단계에서 예후를 비교한 결과, 인환세포암이 다른 조직형에 비해 점막하 침윤은 더 많이 보였지만 림프절 전이 여부나 전이된 림프절 수, 수술 후 재발의 빈도에서 큰 차이를 보이지 않아 더 나쁜 예후를 보인다고 결론지었다.¹¹ 하지만 위 연구들은 모두 수술 후 병리를 바탕으로 한 연구여서 몇 가지 의문점을 제기할 수 있다. 첫째, 내시경 의사가 인환세포암에서 내시경 소견으로 진행성 혹은 조기 위암을 구별할 수 있는가? 만약 구별이 가능하다면 어떤 내시경 형태를 시술의 indication으로 삼을 것인가? 또한 구분하기 위한 다른 시술, 내시경초음파를 포함한 다른 어떤 검사를 시행해야 하는가에 대한 명확한 지침이 없다. 둘째, 기준을 2 cm 이내의 암으로 잡는다면 내시경 의사가 내시경 소견만으로 병변의 크기를 확정할 수 있는가라는 문제점이다. 뒤에서 다시 언급하겠지만 대부분의 조기 인환세포암의 경우 내시경 절제술 후 조직 검사에서 병변의 vertical margin보다 lateral margin이 양성으로 나오는 경우가 많아서 내시경 의사의 예상보다 실제 암세포의 분포가 넓음을 짐작할 수 있다.¹² 이 경우 어느 정도의 safety margin을 내시경 시술 시 잡아야 하는지에 대한 의문 역시 남기게 한다. 마지막으로 시술 전 조직 검사에서는 인환세포암으로 나왔지만 다른 세포형들과 섞인 혼합형(mixed type)일 경우 어떤 조치를 취해야 하는지 아직 명확하지 않다. 순수한 인환세포암일 경우 문제가 없겠지만 다른 미분화형 세포가 섞여 있는 경우 좋지 않은 예후를 보인다고 알려져 있어 이에 대한 추가 논의가 필요할 것이다.¹³

어떤 조기 인환세포암을 내시경으로 절제할 것인가?

인환세포암의 내시경 형태에 대해서는 많은 연구가 이루어

어져 있지 않다. 한 국내 연구에서 60명의 미분화형 조기 위암과 분화형 조기 위암을 비교한 연구에서 분화형에 비해 함몰된 형태가 유의하게 많다고 되어 있으나 인환세포암만을 따로 분석한 연구는 아니다.¹⁴ 협대역 내시경을 이용한 일본 연구에서는 위 선 구조가 확장되어 있는 stretch sign이 인환세포암의 내시경적 특징이라고 보고하였지만, 이 연구만을 가지고 내시경적 절제를 결정짓기는 어렵다.¹⁵ 조기 위암의 절제술 여부를 결정하는데 있어 결국 가장 중요한 것은 침윤 깊이의 예상이지만 인환세포암만을 따로 분류해서 시행한 연구는 많지 않다. 한 국내 연구에서 2,105명의 환자들을 대상으로 후향적으로 점막암과 점막하암을 내시경적으로 비교하였는데 부드럽고 얇은 용기나 함몰, 주름의 부드러운 단절은 점막암, 불규칙한 표면과 분명한 용기, 점막 주름의 급격한 단절이나 융합, clubbing 등은 점막하암의 내시경 특징이라고 발표하였다.¹⁶ 이 연구에서는 268명(12.7%)의 인환세포암 환자들을 포함하고 있었지만 조직형 별로 연구 결과를 제시하고 있지는 않다. 최근 또 다른 국내 연구에서 조기 인환세포암의 내시경적 특징을 분석하여 인환세포암의 점막하 침윤의 내시경 소견을 발표하였다.¹⁷ 이 연구에서는 331명의 조기 인환세포암 환자들을 대상으로 하였는데, 결절양의 용기, 깊은 함몰, 점막 주름의 어떠한 변화(부드러운 주름의 얇아짐을 포함한 단절이나 융합 등)라도 있는 경우 점막하암일 확률이 높았으며 주변의 어떤 변화도 없는 매우 얇은 함몰 혹은 평탄형 병변은 대부분 점막암이라고 주장하였다. 이 연구에서는 derivation group과 validation group으로 나누어 연구를 진행하였는데, derivation group 130례 중 주변 점막 변화가 동반되지 않은 매우 얇은 함몰 혹은 평탄형 병변은 총 82예였으며, 이 중 78예에서 점막암으로 진단하였다. 진단의 민감도와 특이도는 각각 86.7%와 80%였다. 이 연구에서는 이전 연구와는 다르게 부드러운 주름의 얇아짐(smooth tapering of fold)이 점막암이 아닌 점막하암의 특징으로 분류하였다.^{16,17} 이런 현상에 대해 저자들은 인환세포암들이 E-cadherin의 발현이 떨어져 서로 잘 붙지 않기 때문에 분화암에 비해 점막하층의 섬유화나 염증 변화를 덜 일으키는 것이 아닌가 추정하였으나, 이에 대한 근거는 명확치 않다. 선행 연구들과 종합하면 2 cm 이내의 주변 점막의 변화가 없는 평탄한 병변은 내시경적 절제가 안전한 가능성이 높다고 추정할 수 있을 것이다.

인환세포암의 내시경적 절제술의 실제

미분화암 혹은 저분화암에서의 내시경적 절제 후 치료

성적에 대해서는 여러 자료들이 발표되었다. 2010년 발표된 국내연구에서는 396명의 분화암과 인환세포암 30예를 포함한 60예의 저분화암의 내시경 치료 후 성적을 비교하였는데, 분화암에서보다 저분화암에서 점막하 침윤, 림프관 침윤, 혈관 침범, 측면 및 수직 margin (lateral and vertical margin) 침범 모두 유의하게 저분화암에서 분화암보다 많았으며, 다른 저분화암과 인환세포암의 통계적 차이는 없었으며, 55%의 curative resection rate를 보고하였다.¹⁴ 일본 연구에서는 102명의 미분화암을 대상으로 내시경 절제술 후 장기 성적을 발표하였는데, 82.5%에서 curative resection이 이루어졌으며, 추적 기간은 중앙값이 40개월이었고 이 기간 중 3년과 5년 사망률을 각각 1.9%와 3.9%로 보고하였고, 2건의 이시성 재발을 보고하여 수술에 못지 않은 성적을 보고하였다.¹⁸ 또 다른 국내연구에서는 17예의 저분화암과 41예의 인환세포암의 내시경적 절제술 치료 성적을 비교한 연구를 발표하였는데, en bloc resection rate, complete resection rate는 두 군 간의 차이가 없었으나 incomplete resection이 되었을 때 저분화암은 주로 vertical margin, 인환세포암은 lateral margin에 문제가 발생하는 것으로 보고하였다.¹⁹ 이러한 연구 결과는 주로 인환세포암의 생물학적 특징에 근거하는데, 인환세포암이 정상 점막 아래에서 옆으로 퍼져나가는 형태의 성장 형태를 보이기 때문이다.²⁰ 이런 특성 때문에 다른 국내 연구에서는 저분화암이나 인환세포암의 경우 0.3 cm 미만의 safety margin을 가질 경우 내시경 절제술 후 local recurrence의 위험도가 높아진다고 보고하였다.²¹ 같은 group의 연구자들이 82예의 저분화암과 127예의 인환세포암을 비교한 연구에서 저분화암이 45.1%, 인환세포암이 61.4%의 curative resection을 보고하였으며, 98.6%의 5년 생존률을 보고하였고, 두 군간의 차이는 없어서 curative resection만 이루어진다면 인환세포암에서도 내시경 치료를 적용할 수 있을 것으로 사료된다.¹² 어느 정도의 safety margin을 두어야 하는지에 대해서는 아직 근거가 부족하기 때문에 좀 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이지만, 충분한 거리를 두고 절제를 하면 인환세포암에서도 내시경 치료를 시도해 볼 수 있을 것이다.

내시경 절제술 후 조직 검사에서 다른 세포형이 섞여 있는 경우

절제술 전 조직 검사에서 인환세포암이 나왔지만 내시경 절제술 후 최종 병리에서 다른 세포형이 섞인 혼합형(mixed type)인 경우를 종종 볼 수 있다. 수술 후 병리 결과를 바탕으

로 한 일본 연구에서 376예의 점막하암을 조사하였다. 분화형(differentiated type)과 미분화형(undifferentiated type), 분화우세형 혼합형(differentiated dominant mixed type)과 미분화우세형 혼합형(undifferentiated dominant mixed type) 4가지 형태로 분류해 보았을 때 통계적으로 유의하게 미분화우세형 혼합형에서 유의하게 림프절 전이가 많았으며, 63예 중 23예(36.5%)에서 림프절 전이를 보였다.¹³ 국내 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보고하였는데, 선암(adenocarcinoma), 혼합형 인환세포암(mixed-SRC), 인환세포암(SRC) 세 그룹으로 나누어 연구를 진행하였다.²² 이 연구에서 mixed SRC과 adenocarcinoma나 SRC 군에 비해 유의하게 생존율이나 림프절 전이에서 나쁜 예후를 나타내었다. 이 결과로 미루어 보아 내시경 절제술 후 인환세포암이 다른 조직형과 섞인 경우 좀 더 많은 주의를 기울여야 하겠지만, 추가 수술이나 다른 조치가 필요한지에 대해서는 아직 적절한 연구 결과가 없는 실정이다. 인환세포암에 국한된 결과는 아니지만 다른 국내 연구에서 curative resection이 된 경우 분화형과 다른 미분화형 세포가 혼합된 경우라도 좋은 예후를 보인다고 보고하여 반드시 추가 수술이 필요하지는 않을 것이라는 예상을 할 수 있다.²³ 인환세포암과 인환세포암이 아닌 poorly cohesive cancer cell이 섞인 경우 다른 mixed type이나 저분화형 암보다는 림프절 전이를 적게 보고한 연구도 있어서 세포의 heterogeneity에 대해서는 좀 더 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.²⁴

좀 더 추가 연구가 필요한 분야

이상과 같이 현재까지의 연구들을 종합해 본 결과 위의 조기인환세포암에서는 내시경적 절제를 시도해 볼 수 있지만 아직 좀 더 밝혀져야 하는 부분들이 남아 있다. 이는 대부분 인환세포암의 생물학적 특징에 기인하는데, 세포간의 접착이 떨어지고 인환세포가 위선 경부에서 발생하여 정상 점막 세포 아래쪽으로 퍼져나가는 형태로 커질 수 있기 때문이다.²⁵ 이런 성장 형태로 인해 내시경 의사가 예상한 것보다 옆으로 크게 존재할 수 있다. 이는 두 가지 문제점을 야기한다. 첫째, 이전 수술 후 병리를 기반으로 한 연구 결과를 종합해 보면 2 cm 이내의 인환세포암의 경우 절제를 시도해 볼 수 있지만 이는 모두 수술 후 병리 크기를 기준으로 한 연구인데 내시경 의사가 이를 절제 전 예상할 수 있는가 하는 문제이다. 실제 점막하로 퍼져나가는 인환세포암을 내시경적으로 크기를 예측하는 것의 어려움이 있을 수 있다. 둘째로, 위에서 언급한 대로 어느 정도의 거리를 두고 절제 범위를 결정할 것인가 하는 문제이다. 이 두 가지 문제에

대해 많은 추가 연구 결과가 쌓여야 할 것이다.

결론

위의 인환세포암은 조기일 경우 림프절 전이가 많지 않고 내시경적으로 완전 절제만 가능하다면 장기 추적 연구에서 다른 세포형과 비교하여 oncologic safety 측면에서 만족할 만한 결과를 얻을 수 있었다. 아직 해결되고 연구되지 않은 부분에 대한 추가 연구와 많은 임상 경험이 쌓인다면 위의 조기인환세포암에서의 내시경적 절제술은 안전하게 이루어 질 수 있을 것이다.

REFERENCES

- Nam SY, Choi IJ, Park KW, et al. Effect of repeated endoscopic screening on the incidence and treatment of gastric cancer in health screenees. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:855-860.
- Lauwers G, Carneiro F, Graham D, et al. Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed 2010;IARC Press, Lyon:48-58.
- Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd edition. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
- Hyung WJ, Noh SH, Lee JH, Huh JH, Choi SH, Min JS. Early gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Cancer* 2002;94:78-83.
- Kang HJ, Kim DH, Jeon TY, et al. Lymph nodemetastasis from intestinal type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2010;72:508-515.
- Lee SH, Jee SR, Kim JH, et al. Intramucosal gastric cancer: the rate of lymph node metastasis in signet ring cell carcinoma is as low as that in well-differentiated adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:170-174.
- Park JM, Kim SW, Nam KW, et al. Is it reasonable to treat early gastric cancer with signet ring cell histology by endoscopic resection? Analysis of factors related to lymph node metastasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1132-1135.
- Guo CG, Zhao DB, Liu Q, et al. Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1958-1965.
- Kunisaki C, Takahashi M, Nagahori Y, et al. Risk factors for lymph node metastasis in histologically poorly differentiated type early gastric cancer. *Endoscopy* 2009;41:498-503.
- Gotoda T, Yanagiwa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-225.
- Gronnier C, Messenger M, Robb WB, et al. Is the negative prognostic impact of signet ring cell histology maintained in early gastric adenocarcinoma? *Surgery* 2013;154:1093-1099.
- Kim JH, Kim YH, Jung DH, et al. Follow-up outcome of endoscopic resection for early gastric cancer with undifferentiated histology. *Surg Endosc* 2014;28:2627-2633.
- Hanaoka N, Tababe S, Mikamil 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.
- Kang HY, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Surg Endosc* 2010;24:509-516.
- Phalanusitthepha C, Grimes KL, Ikeda H, Sato Hoklerti C, Inoue H. Endoscopic features of early stage signet ring cell carcinoma of the stomach. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:741-746.
- Choi JM, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2011;73:917-927.
- Kang SH, Moon HS, Sung JK et al. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric signet ring cell carcinoma. *Dig Dis* 2018;1:1-7.
- Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, et al. Long-term outcome of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endoscopy* 2012;44:122-127.
- Kim JH, Lee YC, Kim HK et al. Endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:e1-e9.
- Kim H, Kim JH, Lee YC, et al. Growth patterns of signet ring cell carcinoma of the stomach for endoscopic resection. *Gut Liver* 2015;9:720-726.
- Yun GW, Kim JH, Lee YC, et al. What are the risk factors for residual tumor cells after endoscopic complete resection in gastric epithelial neoplasia? *Surg Endosc* 2015;29:487-492.
- Huh CW, Jung DH, Kim JH, et al. Signet ring cell mixed histology may show aggressive behavior than other histologies in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013;107:124-129.
- Min BH, Kim KM, Park CK, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for differentiated-type early gastric cancer with histologic heterogeneity. *Gastric Cancer* 2015;18:618-626.
- Kang SH, Kim JS, Moon HS, et al. Signet ring cell carcinoma of early gastric cancer, is endoscopic treatment really risky? *Medicine* 2017;96:33(e7532)
- Kumarasinghe MP, Lim TK, Ooi CJ, Luman W, Tan SY, Koh M. Tubular neck dysplasia: precursor lesion of signet ring cell carcinoma and the immunohistochemical profile. *Pathology* 2006;38:468-471.