



REVIEW

유두모양샘암종

김태세, 민병훈

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Papillary Adenocarcinoma

Tae-Se Kim, Byung-Hoon Min

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Gastric papillary adenocarcinoma is one of the histological variants of gastric cancer that shows more aggressive clinicopathological behavior compared to tubular adenocarcinoma. Previous studies have reported higher lymphovascular and submucosal invasion rates for papillary adenocarcinoma than those of tubular adenocarcinoma. However, the current guidelines categorize papillary adenocarcinoma and tubular adenocarcinoma together as differentiated-type tumor and have recommended the same endoscopic submucosal dissection criteria. Thus, concerns have been raised regarding the appropriateness of the current policy. To validate the current guidelines, the lymph node metastasis rate from surgical specimen studies as well as the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for papillary adenocarcinomas need to be taken into consideration. In this review, I aimed to review the current understanding of the clinical and pathological features of papillary adenocarcinoma. In addition, I aimed to generate an integrated view regarding the outcomes of endoscopic submucosal dissection and surgery for papillary adenocarcinoma in order to evaluate the appropriateness of the current guidelines. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2021;21:122-126**)

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Papillary adenocarcinoma; Stomach neoplasms

서론

현재 한국과 일본의 위암 진료지침¹⁻³에 따르면 조기 위암(early gastric cancer, EGC)에 대한 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)의 적응증과 완치적 절제(curative resection)에 대한 판정 기준은 병변의 조직학적 분류가 분화형(differentiated type)인지 미분화형(undifferentiated type)인지에 따라 달라진다. 분화형 위암에는 유두모양샘암종(papillary adenocarcinoma)과 관샘암종(tubular adenocarcinoma)이 있으며 두 조직학적 아형에 권고되고 있는 ESD의 적응증 및 완치적 절제에 대한 판정 기준은 동일하다. 한편 EGC에 대해 수술을 하지 않고 내시경 치료를 하기 위해서는 림프절 전이의 위험이 매우 낮아야만 하는데,⁴ 유두모양샘암종은 관샘암종에 비하여 림프절 전이의 위험인자인 점막하 침윤 또는 림프혈관 침윤이 더 빈번한 것으로 보고되고 있다.⁵⁻⁹ 또한 유두모양샘암종 환자들의 수술 검체를 통한 연구에서 ESD의 확대 적응증(expanded

indication) 기준을 만족하는 경우에 림프절 전이의 비율이 11.8~30%^{8,10}로 높았으며, 또한 유두모양샘암종이 관샘암종에 비하여 전체 생존율이 낮다는 연구들이 있었다.^{9,11,12} 이에 따라 유두모양샘암종에 대해서 현재와 같이 관샘암종과 동일한 기준을 적용하여 ESD의 대상을 선정하고 완치적 절제를 판정하는 것에 대한 우려가 제기되었으나 다른 대규모 수술 검체 연구들에서 유두모양샘암종의 조직형을 갖는 것은 림프절 전이의 유의한 독립적 예측인자가 아닌 것으로 나타났으며,^{7,9,13} 특히 ESD의 완치적 절제 기준을 만족하는 경우에는 림프절 전이가 단 한 건도 없는 것으로 보고되기도 하였다.¹³ 이러한 배경에서 유두모양샘암종에 대하여 현재와 같이 ESD를 시행해도 큰 문제가 없다는 의견도 있어왔다.

본 종설에서는 유두모양샘암종의 정의와 현재까지 알려진 임상적 특징을 살펴보고, 유두모양샘암종의 내시경적 또는 수술적 치료 성적에 관한 연구들을 검토하여 유두모양샘암종을 ESD로 치료하는 것의 타당성에 대하여 기술하고자 한다.

Received: February 12, 2021 Revised: March 12, 2021 Accepted: March 16, 2021

Corresponding author: Byung-Hoon Min

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06551, Korea

Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6985, E-mail: bhmin@skku.edu

Copyright © 2021 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

1. 정의

유두모양샘암종이란 대다수의 논문들에서 종양의 50% 이상이 섬유혈관 구조를 핵심으로 한 유두상 구조의 상피돌기(epithelial projections with a central fibrovascular core as a scaffold)로 구성되어 있는 경우로 정의하고 있다(Fig. 1).^{10,11,14} 이와 같은 정의는 세계보건기구(World Health Organization)에서 발간한 자료에 따른 것이지만,¹⁵ 하나의 종양에서 유두모양샘암종과 다른 조직형의 암이 섞여 있을 경우 유두모양샘암종이 정확하게 전체 종양의 몇 퍼센트 이상을 차지하고 있어야 유두모양샘암종으로 정의할 수 있는지에 대해서는 명시하고 있지 않다. 이에 일부 연구자들은 유두모양샘암종 성분의 존재 유무의 임상적 의미에 대한 연구를 하였는데,^{5,7} 이는 유두모양샘암종 성분이 50% 미만인 증례들도 포함된 연구이므로 그 결과의 해석에 주의가 필요하다.

1. 임상적 특징

1) 역학적 특징

유두모양샘암종의 발생률과 유병률은 명확히 알려져 있지 않으며 연구마다 차이를 보이고 있다. EGC 중 유두모양샘암종이 차지하는 비율은 수술 코호트 연구에서는 1.9~15.5%,^{8,9,13} ESD 코호트 연구에서는 1.4~2.1%,^{6,16} 수술 및 ESD를 모두 포함한 연구에서는 4.2~18.0%로 보고되었다.^{10,12,17} 유두모양샘암종 환자의 평균 연령은 적게는 63.4±8.9세¹³부터 많게는 72.5±9.9세¹⁸로 보고되었고, 대부분의 연구에서 관샘암종에 비하여 더 고령에서 발생하는 것으로 나타났다. 한편 현재까지의 모든 연구에서 유두모양샘암종의 경우 남성의 비율이 여성에 비하여 일관되게 높았다.¹⁹

2) 내시경 특징

유두모양샘암종의 내시경 특징은 연구마다 일관되지 않다. 종양의 형태(morphology)는 대부분의 연구들에서 용기형이 많았으나 Min 등¹³에 의한 수술 코호트 연구에서는 평탄형 또는 함몰형이 더 흔한 것으로 나타났다(Fig. 2). 병변의 위치는 원위부 위에 호발한다는 보고가 다수였으나, Yasuda 등¹¹과 Yu 등⁹

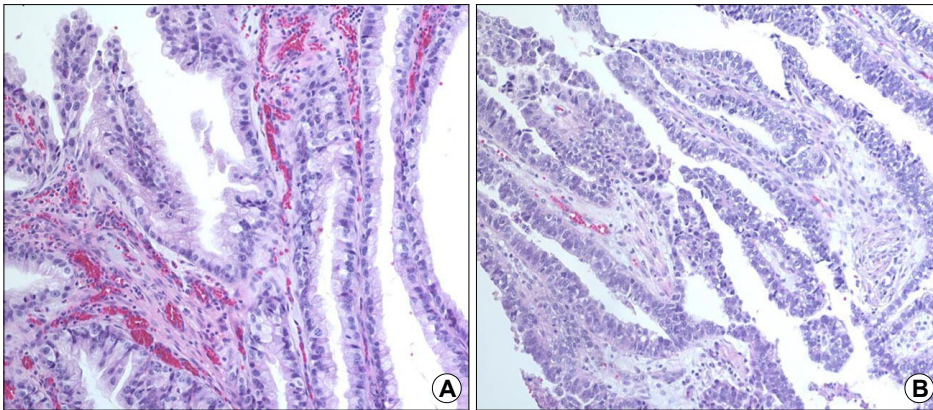


Fig. 1. Histology of papillary gastric adenocarcinoma based on the nuclear atypia grading. (A) A case of papillary gastric adenocarcinoma with low grade nuclear atypia (H&E, ×400). (B) A case of papillary gastric adenocarcinoma with high grade nuclear atypia (H&E, ×400).

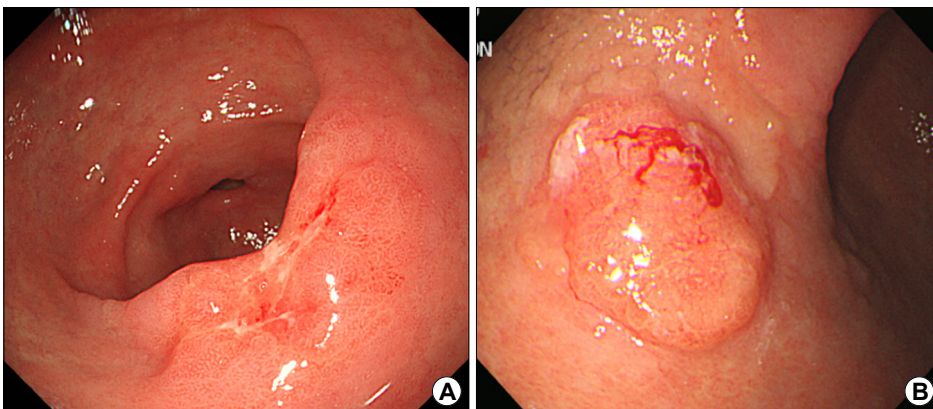


Fig. 2. Endoscopic features of papillary gastric adenocarcinoma. (A) 2.2 cm moderately differentiated IIc-type cancer with submucosal invasion. (B) 3.7 cm moderately differentiated IIa-type cancer with submucosal invasion.

에 의한 연구에서는 근위부 위에 호발하였다. 한편 Kanemitsu 등²⁰은 협대역 영상을 이용한 확대내시경(magnifying endoscopy with narrow band imaging, ME-NBI)으로 조기 위암을 관찰하였을 때 vessels within epithelial circle (VEC) 패턴이 관찰되는 것이 유두모양샘암종의 진단에 유용할 수 있음을 보였다(민감도: 84.6%, 특이도: 96.9%, 양성 예측치: 94.2%, 음성 예측치: 91.4%).

3) 병리적 특징

유두모양샘암종은 관샘암종에 비하여 크기가 크고,^{13,14,16} 점막하 침윤과 림프혈관 침윤의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.^{8,9,14,16} 점막하 침윤암의 비율은 Lee 등⁸의 연구에서는 71.4% 까지 보고되었는데, 점막에 국한된 종양만을 따로 분석하였을

때에도 유두모양샘암종의 림프관 침윤의 비율은 수술 코호트 연구¹³에서 40.6%, ESD 코호트 연구¹⁶에서는 15.7%로 유의하게 관샘암종에 비하여 높았다. 이러한 공격적인 종양 특성의 원인은 아직 명확히 알려져 있지 않다. Koseki 등¹⁴은 유두모양샘암종과 관샘암종의 점액소 표현형(mucin phenotype) 비교를 통하여 림프관 침윤과 림프절 전이와 연관되어 있다고 알려진 위형(gastric type, G-type) 점액소 표현형이 유두모양샘암종에서 우세하게 발현됨을 밝혔다. G-type 점액소 표현형은 면역조직화학염색에서 MUC5AC 또는 MUC6 점액소의 발현이 확인되는 경우로 정의할 수 있는데,²¹ Sugimoto 등²²은 이러한 점액소 표현형이 고도 현미부수체 불안정성(high-level microsatellite instability, MSI-H)과 연관되며 유두모양샘암종에서

Table 1. Summary of Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Papillary Early Gastric Cancer

Study	Design	Country	Number of patients	Curative resection rate	Follow-up duration (months)	Recurrence	Survival
Lee et al. ¹⁰ (2015)	Retrospective cohort	Korea	24	46.0%	Median: 19 (range: 6~51)	None	N/A
Kim et al. ¹⁶ (2019)	Retrospective cohort	Korea	Short-term: 87 Long-term: 76	49.4%	Median: 58 (range: 2~118)	Local: none Extra-gastric: none Metachronous: 5.2% after curative resection (2/38)	No gastric cancer-related deaths
Park et al. ¹⁷ (2019)	Retrospective cohort	Korea	33	90.9% (piecemeal resection was defined as curative resection)	Mean: 39.5, standard deviation: 13.2	Local: none	No deaths

N/A, not available.

Table 2. Summary of Outcomes of Surgery for Papillary Early Gastric Cancer

Study	Design	Country	Stage	Number of patients	LNM rate	Note
Sekiguchi et al. ⁷ (2015)	Retrospective cohort	Japan	EGC	55	18.1% (10/55)	Papillary adenocarcinoma component was not a significant predictive factor for LNM in multivariate analysis.
Lee et al. ⁸ (2017)	Retrospective cohort	Korea	EGC	56	17.9% (10/56)	LNM rate was not significantly different from non-papillary differentiated-type early gastric cancer.
Yu et al. ⁹ (2017)	Retrospective cohort	China	EGC	59	13.6% (8/59)	LNM rate was not significantly different from tubular adenocarcinoma.
Min et al. ¹⁵ (2018)	Retrospective cohort	Korea	EGC	130	Mucosal cancers: 1.5% (1/66) Submucosal cancers: 9.4% (6/64)	LNM rate was comparable to non-papillary gastric cancer. No LNM was found when the curative endoscopic resection criteria was met.
Shin et al. ²⁴ (2021)	Retrospective cohort	Korea	EGC	51	Submucosal cancers: 27.5%	LNM rate was not significantly different from non-papillary differentiated-type early gastric cancer

LNM, lymph node metastases; EGC, early gastric cancer.

이러한 MSI-H가 관샘암종에 비하여 유의하게 많이 발견됨을 보였다. 한편 MSI-H가 있는 분화형 종양의 경우 종양이 진행함에 따라 미분화 혼재암(mixed type carcinoma)으로 변하면서 조직학적 이질성(histological heterogeneity)을 획득할 수 있다는 연구가 있었다.²³ 이는 ESD 검체 분석시 유두모양샘암종에서 조직학적 이질성이 관샘암종에 비하여 높은 비율로 발견되었다고 보고된 것과 합치되는 결과이다(16.1% vs. 9.3%, $P=0.033$).¹⁶ 이와같이 유두모양샘암종에서 자주 관찰되는 공격적인 병리적 특성들은 MSI-H와 이와 연관된 조직학적 이질성이 그 공통분모의 원인일 가능성이 있으나, 정확한 인과관계와 그 기전에 대하여서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

3. ESD 치료 성적

1) 단기 성적

최근 Bang 등¹⁹에 의해 이루어진 메타분석에 따르면 조기 유두모양샘암종에 대한 ESD의 병합된(pooled) 일괄 절제율(*en bloc* resection rate)은 89.7% (95% 신뢰구간: 55.3~98.4%), 완전 절제율(complete resection rate)은 85.3% (95% 신뢰구간: 67.7~94.2%) 그리고 완치적 절제율(curative resection rate)은 67% (95% 신뢰구간: 43~84.5%)로 보고되었다. 이는 관샘암종의 ESD 치료 성적에 비하여 저조한 수준이고, 유두모양샘암종의 공격적 특성을 반영하는 것이라 할 수 있겠다. Kim 등¹⁶에 의하면 비완치적 절제(noncurative resection)의 원인은 림프관 침윤이 57.1%로 가장 흔하였으며, 절제 변연의 암세포 침범이 28.6%로 그 다음이었다. 이러한 대표적인 두 가지 원인 중 림프관 침윤은 내시경 시술 전에는 예측이 어렵기 때문에 이에 대해서는 절제 후 면밀한 병리적 검토가 중요하겠고, 절제 변연의 암세포 침범을 줄이기 위해서는 내시경 절제 전 경계 판정을 위한 조직 검사를 시행하거나 시술 중 넓은 절제 변연을 확보하려는 노력을 기울이는 것이 필요할 것으로 보인다. 한편 합병증의 관점에서는 시술 후 출혈 및 천공의 비율은 각각 5.7~9.1%, 0~3.4%로 관샘암종의 성적과 차이가 없었다.^{16,17}

2) 장기 성적

유두모양샘암종을 ESD로 치료한 후 장기간 추적 관찰한 연구들을 살펴보았을 때 나타나는 가장 큰 특징은 비완치적 절제의 확률이 관샘암종에 비하여 비록 높기는 하나 완치적 절제가 이루어지고 난 후의 장기적인 예후는 매우 좋다는 점이다 (Table 1). Kim 등¹⁶의 보고에 따르면 완치적 절제 기준을 만족하는 37명의 유두모양샘암종 환자들을 중앙값 58개월간(범위: 2~118개월) 추적 관찰하였을 때 국소 재발(local recurrence) 또는 위 밖의 재발(extra-gastric recurrence)은 단 한 건도 없었다. Lee 등¹⁰과 Park 등¹⁷도 각각 중앙값 19개월(범위: 6~51개

월), 평균 39.5개월간(표준편차: 13.2개월)의 추적 관찰 결과, 완치적 절제 기준을 만족하는 환자들에서 재발은 한 건도 없었음을 보고하였다. 생존율의 측면에서도 상기 연구들에서 위암 관련 사망 증례는 한 건도 없었다.

이러한 양호한 장기 성적은 수술을 받은 조기 유두모양샘암종 환자들로 시행된 연구 결과들과 일치한다(Table 2). 유두모양샘암종 환자들의 림프절 전이 빈도가 관샘암종에 비하여 높다고 보고한 Lee 등⁸의 연구와 Sekiguchi 등⁷의 연구에서는 그 차이가 통계적인 유의성이 없었으며, Min 등¹³의 대규모 수술 검체 연구에서도 유두모양샘암종의 림프절 전이의 빈도는 관샘암종에 비하여 큰 차이가 없었다. 또한 다변량 분석 결과 유두모양샘암종은 림프절 전이의 독립적인 예측인자가 아닌 것으로 나타났으며, ESD의 완치적 절제 기준을 만족하는 환자들의 경우에는 림프절 전이가 단 한 건도 없었다.

결론

유두모양샘암종은 관샘암종에 비하여 공격적인 임상병리학적 특성을 보이기 때문에 ESD를 시행하였을 때 비완치적 절제가 될 확률이 높다. 그러나 일단 완치적 절제가 이루어질 경우 장기적인 재발률 및 위암 관련 사망률은 매우 낮기 때문에 현재 관샘암종에 대해 적용하고 있는 내시경 절제의 적응증을 동일하게 적용하더라도 이에 따른 위험성은 감수할만한 수준인 것으로 보인다. 그러나 비완치적 절제가 이루어졌는지의 여부에 대한 면밀한 병리적 평가가 반드시 이루어져야 하겠고, 비완치적 절제의 가능성과 ESD 후 수술 등의 추가 치료가 필요할 수 있다는 점에 대하여 환자에게 충분한 사전 설명을 제공하는 것이 필요하다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Tae-Se Kim  <https://orcid.org/0000-0003-3950-4516>

Byung-Hoon Min  <https://orcid.org/0000-0001-8048-361X>

REFERENCES

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017;20:1-19.

2. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean practice guideline for gastric cancer 2018: an evidence-based, multi-disciplinary approach. *J Gastric Cancer* 2019;19:1-48.
3. Park CH, Yang DH, Kim JW, et al. Clinical practice guideline for endoscopic resection of early gastrointestinal cancer. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2020;20:117-145.
4. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:1-11.
5. Sekiguchi M, Sekine S, Oda I, et al. Risk factors for lymphatic and venous involvement in endoscopically resected gastric cancer. *J Gastroenterol* 2013;48:706-712.
6. Yamada T, Sugiyama H, Ochi D, et al. Risk factors for submucosal and lymphovascular invasion in gastric cancer looking indicative for endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer* 2014;17:692-696.
7. Sekiguchi M, Kushima R, Oda I, et al. Clinical significance of a papillary adenocarcinoma component in early gastric cancer: a single-center retrospective analysis of 628 surgically resected early gastric cancers. *J Gastroenterol* 2015;50:424-434.
8. Lee HJ, Kim GH, Park DY, et al. Endoscopic submucosal dissection for papillary adenocarcinoma of the stomach: is it really safe? *Gastric Cancer* 2017;20:978-986.
9. Yu H, Fang C, Chen L, et al. Worse prognosis in papillary, compared to tubular, early gastric carcinoma. *J Cancer* 2017;8:117-123.
10. Lee HJ, Kim GH, Park DY, et al. Is endoscopic submucosal dissection safe for papillary adenocarcinoma of the stomach? *World J Gastroenterol* 2015;21:3944-3952.
11. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Maeo S, Kitano S. Papillary adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2000;3:33-38.
12. Huang Q, Fang C, Shi J, et al. Differences in clinicopathology of early gastric carcinoma between proximal and distal location in 438 Chinese patients. *Sci Rep* 2015;5:13439.
13. Min BH, Byeon SJ, Lee JH, et al. Lymphovascular invasion and lymph node metastasis rates in papillary adenocarcinoma of the stomach: implications for endoscopic resection. *Gastric Cancer* 2018;21:680-688.
14. Koseki K, Takizawa T, Koike M, Ito M, Nihei Z, Sugihara K. Distinction of differentiated type early gastric carcinoma with gastric type mucin expression. *Cancer* 2000;89:724-732.
15. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, et al. Gastric carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC, 2010:48-58.
16. Kim TS, Min BH, Kim KM, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Endoscopic submucosal dissection for papillary adenocarcinoma of the stomach: low curative resection rate but favorable long-term outcomes after curative resection. *Gastric Cancer* 2019;22:363-368.
17. Park JH, Kim JS, Kang SH, Moon HS, Sung JK, Jeong HY. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for papillary adenocarcinoma-type early gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16134.
18. Karpińska-Kaczmarczyk K, Lewandowska M, Białek A, Ławniczak M, Dobak E, Uraśńska E. Clinicopathologic characteristics and resection rates of papillary early gastric cancer removed by endoscopic submucosal dissection. *Pol J Pathol* 2017;68:11-15.
19. Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Endoscopic submucosal dissection of papillary gastric adenocarcinoma: systematic review. *J Clin Med* 2020;9:1465.
20. Kanemitsu T, Yao K, Nagahama T, et al. The vessels within epithelial circle (VEC) pattern as visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging (ME-NBI) is a useful marker for the diagnosis of papillary adenocarcinoma: a case-controlled study. *Gastric Cancer* 2014;17:469-477.
21. Tajima Y, Shimoda T, Nakanishi Y, et al. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in gastric carcinomas and its prognostic significance: immunohistochemical analysis of 136 lesions. *Oncology* 2001;61:212-220.
22. Sugimoto R, Sugai T, Habano W, et al. Clinicopathological and molecular alterations in early gastric cancers with the microsatellite instability-high phenotype. *Int J Cancer* 2016;138:1689-1697.
23. Arai T, Sakurai U, Sawabe M, et al. Frequent microsatellite instability in papillary and solid-type, poorly differentiated adenocarcinomas of the stomach. *Gastric Cancer* 2013;16:505-512.
24. Shin SY, Kim JH, Kook MC, et al. Clinicopathologic features of submucosal papillary gastric cancer differ from those of other differentiated-type histologies. *Gut Liver* 2021;15:44-52.