

REVIEW ARTICLE

고령에서 조기위암의 내시경 절제술

정다현

연세대학교 의과대학 내과학교실

Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer in Elderly

Da Hyun Jung

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

With the aging of the society, the proportion of elderly patients with gastric cancer is increasing and the chances of encountering elderly patients with early gastric cancer (EGC) are increasing. Because elderly patients have more comorbidities, and lower life expectancy than younger patients, the treatment strategy for elderly patients with EGC is not standardized. Therefore, it is necessary to identify risk factors related to survival of elderly patients with EGC and to establish treatment strategies according to prognosis in elderly patients with EGC. (*Korean J Gastroenterol* 2022;80:1-5)

Key Words: Stomach neoplasms; Aged; Endoscopy

서 론

최근 고령화 사회로 진입하면서 고령의 위암 환자들이 크게 증가하고 있으며, 내시경 절제술이 가능한 고령의 조기위암 환자들을 종종 외래에서 맞닥뜨릴 수 있다.¹ 고령의 정의는 문헌마다 다르게 보고하고 있지만, 일본노인학회에서는 75세 이상을 고령 환자로 정의하고 있다.² 우리나라에서 2022년에 보고된 연구 결과에 따르면 위암은 남녀 모두 80-84세에서 가장 호발하였다.¹ 하지만, 고령 환자에서 위암 치료 여부를 결정할 때 기대 수명 및 동반 질환 등을 고려하여야 하기 때문에 치료 방향을 결정하는 것이 어려운 경우가 많다.³ 따라서 본고에서는 고령에서 조기위암의 내시경 절제술을 하는 데 있어서 고려해야 할 사항에 대해서 살펴보고자 한다.

본 론

1. 조기위암의 자연 경과

조기위암의 자연 경과에 대한 연구는 조기위암 단계에서 발견된 위암을 치료하지 않고 관찰하여야 알 수 있기 때문에 윤리적인 문제로 시행이 어렵다. 또한 서구에서는 위암 발생이 적고, 조기위암 단계에서 발견되는 것은 더욱 드물며, 일본과 우리나라에서는 조기위암 단계에서 흔히 발견되나 내시경 절제술이나 복강경 수술 등의 치료를 받지 않는 경우가 거의 없다. 치료를 받지 못할 정도의 중증의 동반 질환을 가지고 있거나, 고령인 경우가 있을 수 있지만, 이들의 경우에도 장기간 경과를 관찰하는 것은 어렵다. 따라서 조기위암의 자연 경과에 대한 문헌 보고는 매우 드물다. Tsukuma 등⁴ 일본 연구자들은 내시경 소견에서 조기위암으로 생각되고 조직 검사로 확진된 조기위암 환자에 대한 자연 경과를 관찰한 연구를 보고하였다. 연구 결과에 따르면 56명의 조기위암 환자를 6-137개

Received June 27, 2022. Revised July 20, 2022. Accepted July 20, 2022.

© This is an open access article 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.
Copyright © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정다현, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Da Hyun Jung, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea.
Tel: +82-2-2228-1934, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: JUNGDH@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6668-3113>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

월 동안 관찰하였을 때 20명은 조기위암으로 머물러 있었으나, 36명에서는 진행성 위암으로 발전하였다. 이들을 5년간 추적 관찰하였더니 63%에서 진행성 위암으로 진행된 것을 알 수 있었다. 조기위암에서 진행성 위암으로 발전하는 기간의 중앙값은 44개월이었다. 비교적 최근에 우리나라에서 시행된 연구 결과를 따르면 위암을 진단받고 아무런 치료를 받지 않은 101명의 환자를 분석하였을 때, 조기위암이 진행성 위암으로 진행되는 데는 평균 34개월이 소요되었다.⁵ 그리고 병기가 1기인 경우 5년 생존율은 46.2%였다. 비록 연구 결과는 적지만 고령의 조기위암 환자의 치료 방향을 결정하는 데 이러한 조기위암의 자연 경과를 고려해 보는 것은 도움이 될 수 있다.

2. 고령환자에서 조기위암의 내시경 절제술

고령 환자에서 내시경 절제술 완전 절제율은 젊은 환자와 차이가 없으나 시술 후 부작용인 천공, 흡인성 폐렴, 지연 출혈율이 높다. 2021년 4월까지 문헌 보고한 것을 바탕으로 메타분석을 진행한 최근 연구에 따르면 고령 환자의 기준을 80세 이상과 80세 미만, 75세 이상과 75세 미만, 65세 이상과 65세 이하로 나누어 하위 그룹을 분석하였다.⁶ 총 17개의 문헌을 분석하였으며, 고령 환자에서 내시경 절제술 후 일괄 절제율은 젊은 환자들에 비해 교차비 0.92 (OR, 0.92; 95% CI, 0.68, 1.26; $I^2=8\%$; $p=0.62$)로 큰 차이가 없었고, 조직학적 완전 절제율도 교차비 0.93 (OR, 0.93; 95% CI, 0.75, 1.15; $I^2=26\%$; $p=0.50$)로 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. 그리고 나이 그룹(80세, 75세, 65세)에 따른 하위 분석에서도 마찬가지로 차이가 없어 고령 환자에서 조기위암의 내시경 절제술의 완전 절제율은 젊은 환자에 비해 유의미한 차이는 보이지 않는다고 할 수 있겠다. 내시경 절제술 후 가장 흔한 부작용은 출혈, 천공, 흡인성 폐렴 등이 있다. 부작용에 대해서 메타분석한 결과를 살펴보면 고령 환자가 젊은 환자에 비해 천공의 발생이 많은 경향을 보였다(OR, 1.22; 95% CI, 0.99, 1.52; $I^2=0\%$; $p=0.06$). 특히, 80세 이상과 80세 미만을 나누어 하위 분석하였을 때, 80세 이상에서 80세 미만인 경우에 비해 통계적으로 의미 있게 천공이 많이 발생하는 것을 확인할 수 있었다(OR, 1.50; 95% CI, 1.00, 2.24; $I^2=3\%$; $p=0.05$). 80세 이상의 환자에서 천공의 발생이 증가하는 것에는 다양한 요인이 영향을 줄 수 있다. 한 연구에 따르면 간질 환이 동반된 경우, 조기위암이 근위부에 위치하거나 크기가 큰 경우 또는 점막하층을 침범한 경우, 내시경 절제술의 수술 시간이 긴 경우나 일괄 절제가 되지 않은 경우 등이 천공 발생의 위험 요인이 될 수 있다고 하였다.⁷ 따라서 고령 환자에서 수술이 필요한 궤양이나 섬유화가 동반된 조기위암을 수술보다 내시경 치료를 시행하는 경향이 있기 때문에 천공의 발생이 증가할 수 있겠다.

출혈의 경우 두 그룹 간의 유의미한 차이는 보이지 않았지만(OR, 1.07; 95% CI, 0.87, 1.32; $I^2=19\%$; $p=0.52$) 흡인성 폐렴의 경우 고령의 환자에서 젊은 환자에 비해 월등히 많이 발생하는 것을 알 수 있었다(OR, 2.52; 95% CI, 1.72, 3.70; $I^2=7\%$; $p<0.00001$). 고령 환자의 경우 성문의 반사성 폐쇄에 대한 감각자극 역치가 증가되어 흡인에 대한 위험도가 증가하기 때문에 고령 환자의 내시경 절제술 시술 중, 시술 후 폐렴의 발생 여부에 대해 세심히 살피고, 예방 전략을 세우는 것이 중요하다. 메타분석에 포함되지 않았던 일본의 한 연구 결과를 살펴보면 총 33개 기관에서 조기위암으로 내시경 절제술을 받은 10,320명의 환자에서 80세를 기준으로 고령 환자와 젊은 환자를 나누었을 때 고령 환자는 1,675명이 해당되었다.⁸ 내시경 절제술 후 지연 출혈율을 조사하였더니 80세가 넘는 경우 5.7% (95% CI, 4.6-6.9%; 95/1,675), 80세 이하인 경우 4.5% (95% CI, 4.1-5.0%; 393/8,645)로 80세가 넘는 경우 지연 출혈율이 통계적으로 의미 있게 높았다. 그리고 고령 환자에서 혈액 투석을 받거나(OR, 4.59; 95% CI, 2.05-10.24; $p<0.001$), 와파린을 복용하는 경우(OR, 4.78; 95% CI, 1.68-13.54; $p=0.003$)가 지연 출혈의 위험 요인임을 알 수 있었다. 따라서, 고령 조기위암 환자에서 내시경 절제술을 하는 경우에는 천공, 지연성 출혈, 흡인성 폐렴 등과 같은 부작용의 발생이 젊은 환자에 비해 증가할 수 있음을 인지하고 이에 대한 세심한 주의가 필요하다고 할 수 있겠다.

3. 고령 환자에서 조기위암의 내시경 절제술 이후 치료 방법과 생존율

최신 일본 가이드라인에 따르면 조기위암 절제술 후 근치 절제 여부는 A, B, C-1, C-2로 나눌 수 있다(Table 1).⁹ 근치 절제가 된 경우 A, 확대 적응증을 적용하였을 때 근치 절제가 된 경우는 B, A와 B의 경우에 포함되지만 일괄 절제가 되지 않았거나 측면 경계가 양성을 보이는 경우가 C-1에 해당하고, 위의 조건을 만족하지 않는 경우를 C-2라고 할 수 있다. C-2의 경우 림프절 전이의 가능성이 높으므로 추가적인 위절제술을 하는 것이 표준 치료이다. 우리나라 위암 치료 가이드라인도 마찬가지로 비슷한 기준을 제시하고 있다.¹⁰ 하지만 고령 조기위암 환자의 경우에는 근치 절제가 되지 않아 추가적인 위절제술을 받는 것이 표준 치료임에도 불구하고, 위절제술과 관련된 합병증 발생의 위험성, 동반 질환 등을 고려하여 추가적인 치료를 받지 않는 경우가 많다.¹¹⁻¹³ 기존 문헌 보고에 따르면 내시경 절제술 후 C-2 환자의 약 절반에서 추가 치료를 받지 않고 추적 관찰을 선택하였다.¹⁴⁻¹⁶ 그리고 환자 나이가 증가함에 따라 추가 치료를 받지 않는 경우는 더욱 증가하는 것을 알 수 있었다.¹⁷ 조기위암 내시경 절제술 후 근치 절제가 되지 않은 1,969명의 환자를 분석하였을 때 80세 이상에서

Table 1. Curability Criteria for Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer in the Japanese Gastric Cancer Association Guidelines

Curative criteria
<i>En bloc</i> resection, negative resection margin, no LVI, and:
Curability A
(1) Differentiated type, mucosa, and no ulceration
(2) Differentiated type, tumor size ≤ 30 mm, mucosa, ulceration
Curability B
(1) Undifferentiated type, tumor size ≤ 20 mm, mucosa, no ulceration
(2) Differentiated type, tumor size ≤ 30 mm, submucosa
Curability C-1
Meeting the criteria for curability A or B but piecemeal resection or resection <i>en bloc</i> with a positive horizontal margin
Curability C-2
Not meeting the criteria for curability A, B, C-1

는 80%의 환자가 수술을 받지 않았던 반면, 70세 미만에서는 수술을 받지 않은 환자가 30%로 감소하는 것을 알 수 있었다.

조기위암의 내시경 절제술 이후에 근치 절제가 되지 않았을 때 추가적인 위절제술을 받은 군과 받지 않은 군의 생존율에 대해서 살펴보면 다음과 같다. 2017년 일본에서 진행된 연구로 15,785명의 조기위암으로 내시경 절제술을 받은 환자 중 1,969명(12.5%)이 근치 절제가 되지 않았고¹⁵ 이 중 1,064명(54.0%)이 추가적인 위절제술을 받았고 905명(46.0%)은 추가 치료 없이 추적 관찰을 하였다. 3년 전체 생존율은 위절제술을 받은 경우 96.7%, 추적 관찰을 한 경우는 84.0%였으나 질병 특이적 생존율은 위절제술을 받은 경우 99.5%, 추적 관찰을 한 경우는 98.7%로 큰 차이를 보이지 않았다. 역시 일본에서 진행된 다른 연구에서는 나이에 따라 전체 생존율과 질병 특이적 생존율을 분석하였다.¹⁷ 70세 미만의 경우 전체 생존율과 질병 특이적 생존율이 위절제술을 받은 군이 추적 관찰을 한 군에 비해서 통계적으로 유의미하게 더 높았지만, 70-79세의 경우에는 전체 생존율은 통계적인 차이를 보였으나 질병 특이적 생존율은 양 군 간에 차이를 보이지 않았다. 그리고, 80세 이상인 경우에는 전체 생존율과 질병 특이적 생존율 모두 위절제술을 받은 경우나 추적 관찰을 한 경우 통계적인 차이는 관찰되지 않았다. 이와 같이 앞선 연구들의 결과를 보면 고령 환자에서는 추가적인 위절제술 외에도 전체 생존율과 질병 특이적 생존율에 미치는 다른 여러 요인들을 고려하여야 함을 확인할 수 있다. 따라서, 고령에서 조기위암 내시경 절제술 후 근치 절제가 되지 않았을 때 치료 전략에 대한 새로운 알고리즘의 정립이 필요하다고 할 수 있겠다.

일반적으로 문헌마다 차이는 있지만 조기위암의 내시경 절제술 후 근치 절제가 되지 않아 추가적인 위절제술을 시행하였을 때 림프절 전이율은 5.3-9.8% 정도로 보고되고 있다.¹⁸⁻²² 최근까지 한국과 일본에서는 근치 절제가 되지 않은 경우 림

프절 전이의 위험요인에 대한 문헌을 각각 보고하였다.^{21,23} 일본에서 발표된 eCURA system은 림프관 침범, 종양의 크기, 수직 경계 양성, 점막하층암, 혈관 침범이 있는 경우가 위험 요인으로 분석되었고 고위험군에서 림프절 전이율은 22.7%였다. 그리고 한국에서 발표된 연구에서는 총 321명의 환자를 대상으로 림프혈관 침범, 수직 경계 양성, 여성인 경우가 위험 요인으로 고위험군에서 14%의 림프절 전이율을 보이는 것을 알 수 있었다. 하지만 두 개의 연구 모두 후향적 분석을 통한 결과로 전향적인 데이터에서 입증될 필요할 것으로 판단된다. 이러한 위험 점수 모델은 고령의 조기위암 환자에서 내시경 절제술 후 추가적인 수술 여부를 판단할 때 도움을 줄 수 있겠다.

4. 고령 조기위암 환자 평가

고령 조기위암 환자의 예후를 예측하는 데 있어서 노인포괄평가(comprehensive geriatric assessment (CGA)의 필요성이 대두되고 있다. 일반적으로 CGA는 다양한 방면, 즉 신체 기능, 동반 질환, 복용 약물, 영양 상태, 인지 기능, 사회적 지원 및 심리적 상태를 모두 포함하여야 한다. 하지만 평가하는 데 소요되는 시간이 너무 길고 평가 결과들이 일관되지 않아 아직까지 실제 임상에서 널리 사용되지 못하고 있다.²⁴⁻²⁷ 현재까지 고령 조기위암 환자의 생존율과 연관된 요인을 평가하는 방법에 대한 연구는 여러 가지가 있다. 지금까지 연구된 바에 따르면 미국마취학회 신체상태분류(American Society of Anesthesiologists Physical Status),²⁸ Charlson 동반질환 지수(Charlson comorbidity index),²⁹ 전신수행능력평가(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)²⁹ 등을 통하여서 평가할 수 있고, 그 외에도 예후영양지수(Prognostic Nutritional Index),³⁰ 호중구-림프구 비율(neutrophil lymphocyte ratio)³¹도 고령 조기위암 환자의 예

후를 예측하는 데 도움을 줄 수 있는 것이 보고되었다. 하지만, 이때까지 보고된 연구 결과들이 모두 후향적 분석으로 이루어진 것들로 각각의 연구 결과마다 다른 결과값들을 제시하고 있어서 잘 계획된 전향적인 연구가 추가적으로 필요하다고 할 수 있겠다.

결 론

고령의 조기위암 환자의 치료 여부를 결정하는 데 있어서 환자의 나이를 숫자로만 평가해서는 안 된다. 고령의 조기위암 환자에서는 내시경 절제술의 합병증으로 천공 및 흡인성 폐렴이 젊은 환자에 비해 잘 발생할 수 있으므로 세심한 주의가 필요하다. 고령의 조기위암 환자에서 수술 전 예후인자가 불량한 환자의 경우에는 진단적 내시경 절제술을 먼저 시행한 후 병리학적 결과에 따라 추가 수술 여부를 결정할 수 있으며, 특히 전신 신체 상태가 좋지 않은 경우에는 위험 점수 모델을 이용하여 위험 정도를 분석하여 저위험군에 속하는 고령 환자의 경우에는 추가적인 위절제술을 시행하지 않고 추적 관찰하는 것도 고려해 볼 수도 있겠다. 하지만 아직까지는 잘 계획된 전향 연구들이 부족한 상태로, 최근 급증하고 있는 고령의 조기위암 환자에 맞는 새로운 치료 전략이 확립이 필요한 상황이다.

REFERENCES

- Jung KW, Won YJ, Kang MJ, Kong HJ, Im JS, Seo HG. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2022. *Cancer Res Treat* 2022;54:345-351.
- Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, et al. Redefining the elderly as aged 75 years and older: proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17:1045-1047.
- Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-2603.
- Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. *Gut* 2000;47:618-621.
- Oh SY, Lee JH, Lee HJ, et al. Natural history of gastric cancer: observational study of gastric cancer patients not treated during follow-up. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2905-2911.
- Zhao J, Sun Z, Liang J, Guo S, Huang D. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly vs. non-elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022;11:718684.
- Ding X, Luo H, Duan H. Risk factors for perforation of gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:1481-1488.
- Sugimoto M, Hatta W, Tsuji Y, et al. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric cancer in elderly patients older than 80 years in Japan. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12:e00404.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021;24:1-21.
- 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.
- Jung DH, Lee YC, Kim JH, et al. Additive treatment improves survival in elderly patients after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2017;31:1376-1382.
- Kusano C, Iwasaki M, Kaltenbach T, Conlin A, Oda I, Gotoda T. Should elderly patients undergo additional surgery after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer? Long-term comparative outcomes. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1064-1069.
- Hatta W, Gotoda T, Koike T, Masamune A. Management following endoscopic resection in elderly patients with early-stage upper gastrointestinal neoplasia. *Dig Endosc* 2020;32:861-873.
- Kim SG, Park CM, Lee NR, et al. Long-term clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer: a prospective multicenter cohort study. *Gut Liver* 2018;12:402-410.
- Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2017;52:175-184.
- Suzuki H, Takizawa K, Hirasawa T, et al. Short-term outcomes of multicenter prospective cohort study of gastric endoscopic resection: 'real-world evidence' in Japan. *Dig Endosc* 2019;31:30-39.
- Esaki M, Hatta W, Shimosegawa T, et al. Age affects clinical management after noncurative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Dis* 2019;37:423-433.
- Ito H, Inoue H, Ikeda H, et al. Surgical outcomes and clinicopathological characteristics of patients who underwent potentially noncurative endoscopic resection for gastric cancer: a report of a single-center experience. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:427405.
- Kawata N, Kakushima N, Takizawa K, et al. Risk factors for lymph node metastasis and long-term outcomes of patients with early gastric cancer after non-curative endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2017;31:1607-1616.
- Suzuki H, Oda I, Abe S, et al. Clinical outcomes of early gastric cancer patients after noncurative endoscopic submucosal dissection in a large consecutive patient series. *Gastric Cancer* 2017;20:679-689.
- Jung DH, Huh CW, Kim JH, et al. Risk-stratification model based on lymph node metastasis after noncurative endoscopic resection for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1643-1649.
- Kim HS, Ahn JY, Kim SO, Kim BS. Can further gastrectomy be avoided in patients with incomplete endoscopic resection? *Surg Endosc* 2017;31:4735-4748.
- Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: "eCura system". *Am J Gastroenterol* 2017;112:874-881.

24. Palumbo A, Brinchen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125:2068-2074.
25. Kroep JR, van Werkhoven E, Poley M, et al. Randomised study of tegafur-uracil plus leucovorin versus capecitabine as first-line therapy in elderly patients with advanced colorectal cancer–TLC study. *J Geriatr Oncol* 2015;6:307-315.
26. Goede V, Bahlo J, Chataline V, et al. Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of the CLL9 trial of the German CLL study group. *Leuk Lymphoma* 2016;57:789-796.
27. Corre R, Greillier L, Le Caër H, et al. Use of a Comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the phase III randomized ESO GIA-GFPC-GECP 08-02 study. *J Clin Oncol* 2016;34:1476-1483.
28. Tanoue K, Fukunaga S, Nagami Y, et al. Long-term outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients with severe comorbidities: a comparative propensity score analysis. *Gastric Cancer* 2019;22:558-566.
29. Iwai N, Dohi O, Naito Y, et al. Impact of the Charlson comorbidity index and prognostic nutritional index on prognosis in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2018;30:616-623.
30. Sekiguchi M, Oda I, Suzuki H, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in gastric cancer patients aged ≥ 85 years undergoing endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2017;85:963-972.
31. Chang JW, Jung DH, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Long-term outcomes and prognostic factors of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients aged ≥ 75 years. *Cancers (Basel)* 2020;12:3222.