

위암 병리보고서 기재사항 표준화 2판

서론(Introduction)

위암은 전 세계적으로 다섯 번째로 가장 흔하게 진단되고 네 번째로 높은 사망률을 보이는 암종이다[1]. 지난 반세기 동안 발생률과 사망률은 현저히 감소하였지만, 대한민국 암등록자료에 따르면 위암은 2018년에 여전히 가장 많이 진단된 암종이다[2]. 대한병리학회 소화기병리학회연구회는 병리의사들에게 위암 진단을 위한 표준화된 위암병리보고서를 제공하기 위해 2005년 ‘위암 병리보고서 기재사항 표준화’ 초판을 마련하였다[3].

한편, 암종의 조직병리학적 분류 및 예후 예측에 관계된 몇몇 병리학적 특징을 포함하여 위암 병리에 있어서 그동안 상당한 변화가 있었다[4,5]. 또한 표적 치료제나 면역항암요법의 도입 등 위암의 치료 전략이 빠르게 발전함에 따라 위암에 대한 분자병리학적 검사는 필수적인 것으로 바뀌었다[6,7]. 따라서 병리의사들을 위해 위암 진단의 최근 변화를 반영하는 표준화된 보고서 제2판을 마련할 필요성이 대두되었다.

2022년 3월 대한병리학회 소화기병리학회연구회는 보고서 개정을 위한 위원회를 구성하였다. 위원회는 (1) 위절제 검체, (2) 내시경절제 검체, (3) 조직학적 분류 그리고 (4) 위암의 분자표지자 등 네 가지 주제를 논의하는 소위원회로 구성되었다. ‘위암 병리보고서 기재사항 표준화 2판’은 전체 위원회와 소위원회의 여러 회의를 거쳐 개발되었다.

표준화된 위암 병리 보고서의 목적은 표준화된 병리학적 진단을 가능하게 하고 임상과의 병리의사 간의 커뮤니케이션을 통해 치료역량을 향상시키는 데 있다. 위암의 예후와 관련된 기본적인 병리학적 소견은 “표준 기재사항” 부분에 설명되어 있으며, 분자표지자 등을 포함한 진단 및 보조 치료와 관련된 다른 항목들은 “선택 기재사항” 부분에서 다루고 있다. 병리의사들이 적극적으로 활용할 수 있도록 본 보고서는 영문판과 함께 한글판으로도 작성하였다.

표준화 병리보고서의 적용

본 표준화 병리보고서는 원발성 위암에 적용된다. 신경내분비종양(neuroendocrine tumors), 림프종(lymphomas), 위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumors, GIST) 및 기타 육종(sarcomas)은 적용 대상에서 제외한다. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 제8판에 정의된 바와 같이, 위식도접합부(esophagogastric junction, EGJ)를 침범하면서 EGJ를 중심으로 위측 2 cm 이내에 병변의 중심이 있는 암은 원위식도암(distal esophageal carcinoma)으로 간주되므로 역시 적용 대상에서 제외한다[8]. 본 병리보고서는 잔여(항암화학요법 후 또는 내시경절제술 후) 암종에도 적용된다.

I. 위절제 검체

위절제 검체 종류(Gastrectomy type)

Standard data elements

Gastrectomy (specimen) type

- Total gastrectomy
- Distal (subtotal) gastrectomy
- Proximal gastrectomy
- Wedge resection
- Others (_____)

해설: 수술기록을 참조하여 위절제술의 종류를 표시해야 한다.

육안 형태(Gross type)

Standard data elements

Gross type

- EGC type
 - EGC type I/IIa/IIb/IIc/III
 - Mixed EGC type (_____)
- AGC type
 - Borrmann type 1/2/3/4/unclassifiable
- Others (_____)

해설: 병변의 육안적 형태를 기술해야 한다(여러 개일 경우 개별적으로 기술한다). 조기위암(early gastric cancer, EGC)은 일본의 분류법(type 0의 하위분류)을 따르며[9], 진행성위암(advanced gastric cancer, AGC)은 Borrmann 분류법을 따른다. 분류가 불가능한 유형(unclassifiable)은 일본의 분류법에 따라 Borrmann 5형에 해당한다[9]. 육안 형태는 육안 검사를 통해 결정된다. 따라서, 육안 소견과 현미경 소견 간에 차이가 있을 경우, 즉 육안 소견상 EGC이지만 현미경적으로는 종양이 근육을 침범하는 경우(AGC), 육안적 형태는 육안 소견 항목에 남겨놓아야 하며 현미경 소견에 따라 수정하지 않는다. 이러한 경우, 다음과 같이 기재할 것을 권장한다: AGC, mimicking EGC type X 혹은 EGC, mimicking Borrmann type X. 육안적으로 AGC가 의심될 경우 가장 깊은 침윤을 포함하여 최소 4개의 대표적인 부위를 슬라이드 절편으로 제작해야 하며, 종양에 가장 가까운 장막 표면에 잉크를 칠해야 한다. 병변이 육안적으로 EGC일 경우 4-5 mm 폭으로 조직구축학적 검사(매핑, grid mapping)를 시행한다.

사전 치료(Previous treatment)

Standard data elements

Residual with previous treatment (when applicable)

- Residual
- Previous treatment
 - Chemotherapy
 - Chemoradiotherapy
 - Endoscopic mucosal resection
 - Endoscopic submucosal dissection
 - Unknown
 - Others (_____)

해설: 수술 전에 사전 치료를 받은 경우 이를 기록하고, 종양이 남아있을 경우에 이것이 잔여 종양임을 기술해야 한다. 항암화학요법 후 위절제술을 시행 받은 검체의 경우, 병변이 크고 명백히 관찰된다면 대표적인 슬라이드 절편을 제작하는 것으로 충분하다. 다만, 대표 절편에 잔여 암세포가 없거나 육안적으로 잔여 병변이 작거나 잘 보이지 않는 경우에는 종양 부위 전체를 슬라이드 절편으로 제작하여 현미경으로 검사해야 한다. 마찬가지로 내시경 절제술 후 추가 수술을 시행 받은 검체의 경우에도 종양 부위 전체를 슬라이드 절편으로 제작해야 한다.

종양 개수(Tumor focality)

Standard data elements

Tumor focality

- Single
- Multiple

해설: 단일 종양인지 다발성 병변인지 종양의 개수를 기록해야 한다. 두 개 이상의 종양이 발견될 경우 침윤 깊이가 가장 깊은 종양부터 시작하여 각각의 종양에 대해 육안 및 현미경 소견 모든 항목을 적는다. 다만 ‘국소림프절전이(regional lymph node metastasis)’, ‘연관소견(associated findings)’ 및 ‘독립병변(separate lesions)’은 가장 깊은 종양에만 적는다.

종양 위치(Tumor location)

Standard data elements

Tumor location

- Involvement
 - Esophagus/Upper/Middle/Lower third of the stomach/Duodenum
- Center
 - Cardia/Fundus/Body/Antrum/Pylorus
 - Lesser curvature/Greater curvature/Anterior wall/Posterior wall
 - Others (_____)

해설: 종양의 위치는 침범 부위(involvement)와 중심부(center) 두 부분으로 기술한다. 종양의 침범 부위는 가장 많이 침범한 순서대로 세 군데까지 기록한다. 위의 upper, middle 및 lower third의 구분은 일본 분류법을 따른다[9]. 종양의 중심부는 종양학 국제질병분류(International classification of

diseases for oncology, ICD-O) 분류법에 따른 위치(cardia, fundus, body, antrum, pylorus, lesser curvature, greater curvature) [10] (cardia, fundus, body, antrum, pylorus, lesser curvature, greater curvature)와 전벽 및 후벽의 조합을 사용하여 표시한다[11]. 만일 종양의 위치를 적절하게 기술할 수 없을 때에는 'other'를 사용한다.

종양 크기(Tumor size)

Standard data elements

Tumor size

One largest dimension

_____ cm

Conditional data elements

Secondary or tertiary tumor dimensions

___ x ___ cm

___ x ___ x ___ cm

해설: 종양의 크기는 가장 긴 축의 길이를 기록한다[11]. 이차원 혹은 삼차원적으로 크기를 측정하는 것은 선택기재사항에 해당한다. 다만 현재 위암 병기 분류에서 종양의 크기는 포함되어 있지 않으며[8], Borrmann 4형 암과 같이 때때로 종양 크기를 정확히 측정하기 어려운 경우도 있다. 사전 치료를 받아 여러 군데에 국소적으로 암세포가 관찰되는 잔여 종양의 경우, 모든 국소 병소를 포함하여 최대 직경을 측정하는 것을 권장한다[12].

종양치료반응등급(Tumor regression grade)

Standard data elements

Tumor regression grade (when applicable)

- Grade 0: Complete response (no viable cancer cells)
- Grade 1: Near complete response (single cells or rare small groups of cancer cells)
- Grade 2: Partial response (residual cancer with evident tumor regression, but more than single cells or rare small groups of cancer cells)
- Grade 3: Poor or no response (extensive residual cancer with no evident tumor regression)

Conditional data elements

Lymph node tumor regression (when applicable)

- Not identified
- Present

해설: 우리나라에서는 수술 전 항암화학치료가 환자의 표준 치료법으로 확립되지는 않았지만[5], 유럽 연구와[13] 최근에는 아시아[14] 및 국내 연구에서[15] 국소적으로 진행된 위암에 있어서 수술 전 항암화학치료가 생존율의 향상을 가져온다는 결과들이 보고되었고, 따라서 항암화학요법에 대한 종양 반응을 적절하게 평가할 필요성이 대두되고 있다[16]. 위장관암에 대해서 다양한 종양치료반응등급(tumor regression grading, TRG) 평가방법이 있는데[17,18], Becker system은 그 중 하나로서 위암의 TRG 평가에 제안된 바 있다[19]. '위암 병리보고서 기재사항 표준화' 이전 판에서는[3] 일본의 규약집을 따랐다[9]. Becker system 및 일본 규약집에서는 잔여 종양의 비율을 추정하고 이를 cut-off 값으로 하여 등급을 나눈다. 하지만 항암화학요법 전이라도

종양세포보다 섬유화가 더 많은 종양이 있기 때문에 잔여 종양의 비율을 추정하는 방법은 관찰자들 간의 낮은 일치도를 초래할 수 있다[20,21]. 따라서 저자들은 현재 College of American Pathologists (CAP) 프로토콜과[11] 대장암 병리보고서 기재사항 표준화 제2판[22]에서 권장하고 있는 Ryan system을 수정한 새로운 종양 반응 등급 체계를 제안한다. 이는 (섬유화보다는) 잔여암에 초점을 맞추어 평가하는 기술적인(descriptive) 4단계 등급 체계이며 다음과 같다: none, single cells or rare small groups, more than single cells but evident tumor response, and extensive residual cancer cells. 이때 종양세포가 없는 점액 웅덩이(acellular mucin), 괴사 또는 변질된(degenerative) 세포는 잔여암으로 간주되지 않는다[8]. 종양 반응 등급은 원발 종양에서만 평가하지만, 국소림프절에서 부분적(퇴행성 변화를 보이는 암세포가 관찰되는 경우) 또는 완전한 종양 퇴행(살아있는 암세포가 없이 섬유화, 점액 웅덩이 또는 포말세포만 관찰되는 경우)의 증거가 있을 경우 국소 림프절의 종양 퇴행(tumor regression) 평가도 선택기재사항으로 보고할 수 있다[16,23]. 림프절 종양 퇴행이 관찰되는 경우 좋은 예후와 관련이 있다는 보고들이 있다[24,25].

침윤 깊이(Depth of invasion)

Standard data elements

Depth of invasion (pT)

- Invades lamina propria (pT1a)
 - Invades muscularis mucosae (pT1a)
 - Invades submucosa (sm1 / sm2 / sm3) (pT1b)
 - Invades proper muscle (pT2)
 - Invades subserosa (pT3)
 - Invades serosa (visceral peritoneum) (pT4a)
 - Directly invades adjacent structure (pT4b)
- Specify (_____)

해설: 종양 침윤의 깊이는 AJCC 제8판과[8] 일본의 가이드라인을 따르고 있으나[9], 일본 가이드라인은 제자리암(carcinoma in situ, pTis)을 인정하지 않는다. AJCC 제8판에서 pTis는 고유판(lamina propria)을 침범하지 않은 상피내 종양으로 정의되며, 이는 고등급 이형성에 해당한다. pT1b는 sm1, sm2, sm3로 세분된다. 암세포가 점막하조직과 고유근층(proper muscle layer)을 나누는 가상의 선 아래에 존재할 경우 암세포가 실제로 근육 섬유내에 있지 않더라도 pT2로 간주한다. 또한 궤양으로 인해 고유근층이 없는 경우에 암세포가 고유근육 하단 경계를 잇는 가상의 선 아래에 존재할 경우 pT3로 간주한다. 그물막(omentum)과 위주변부 지방(perigastric fat) 침범은 pT3로 간주한다. 장막(내장쪽복막, visceral peritoneum) 침범을 제대로 평가하려면 육안 검사 시 종양과 가장 인접한 장막 표면에 잉크를 칠해야 한다. 암세포가 중피세포(mesothelial cells)에 부착되거나 중피세포를 넘어 노출된 경우는 pT4a로 간주한다. 결장간막(mesocolon)과 대망(greater omentum) 및 소망(lesser omentum)을 포함하는 위장막(gastric serosa)의 발생학적 기원이 다르기 때문에 결장간막의 침범은 pT4b로 간주한다. 그러나 전정부(antrum)의 후벽, 위장막, 횡행결장간막(transverse mesocolon)의 앞쪽과 같은 일부 부위는 단단히 융합되어 있으므로, 일본 가이드라인에서는 횡행결장 장간막 침윤의 경우 결장의 혈관(colic vessel)까지 침범하거나 결장간막 후면을 관통하지 않는 한 pT4b가 아니라고 명시하고 있다[9]. 따라서 결장간막의 침범은 종양의 위치에 따라 pT4a 또는 pT4b가 될 수 있다. 췌장막(pancreas capsule) 침범은 pT4b로 간주한다.

십이지장이나 또는 식도로 직접 침범한 경우는 pT4b로 간주하지 않는다. 간, 췌장, 대장, 비장, 횡격막 또는 신장을 비롯한 다른 장기가 침범된 경우는 이를 기록한다. 림프관 또는 혈관 내의 암세포는 침윤 깊이를 결정하는데 있어서 고려 대상은 아니지만[8], 이러한 혈관 침범의 존재는 괄호 안에 별도로 기록해야 한다(e.g., tumor invades proper muscle [involvement of subserosa by lymphatic emboli]).

절제면(Resection margin)

Standard data elements

Resection margin

- Proximal margin
 - Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
 - Involved by carcinoma
- Distal margin
 - Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
 - Involved by carcinoma

Conditional data elements

Circumferential resection margin

Applied in EGJ or cardia cancer

- Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
- Involved by carcinoma

해설: 근위 또는 원위 절제면부터의 거리는 종양의 끝부분에서부터 가장 가까운 절제면까지의 길이이다. 특히 위를 소만(lesser curvature)을 따라 열거나 전벽 또는 후벽에서 비스듬히 열 경우 육안 검체에서 참 절제면(true resection margin)의 위치를 찾는 것이 중요하다. 한편 암이 점막 아래로 퍼져 있는 경우처럼 암세포가 육안으로 관찰되는 것보다 절제면에 훨씬 가까이 근접한 경우가 있을 수 있으므로, 절제면에 대한 평가는 현미경 소견으로 최종 확정한다. 환상 절제면(circumferential resection margin) 혹은 방사상 절제면(radial resection margin) 상태는 선택기재사항으로 보고할 수 있다. 종양이 EGJ 근처에 있을 경우에는 때때로 환상 절제면에 대한 평가가 필요한 경우가 있다.

국소 림프절 전이(Regional lymph node metastasis)

Standard data elements

Regional lymph node metastasis

At least 16 regional lymph nodes should be assessed

- no metastasis in ___ regional lymph nodes
- metastasis in ___ out of ___ regional lymph nodes

Conditional data elements

Isolated tumor cell clusters

Applied in incidentally identified tumor cell cluster less than 0.2 mm in greatest dimension with no other regional lymph node metastasis (pN0)

- Present [pN0 (i+)]

해설: 항암화학요법 후 위절제를 시행한 경우에도 림프절 전이는 중요한 예후 인자 중 하나이다[26,27]. 국소 림프절 평가를 위해서는 총 림프절의 수와 전이 림프절의 수를 보고한다. AJCC 제8판에서는 30개 이상의 국소 림프절에 대한 병리학적 평가가 바람직하다고 언급되어 있지만[8], pN3b의 정의가 16개 이상의 림프절 전이이므로 CAP 프로토콜에 따라 최소 16개의 국소 림프절에 대한 평가가 필요할 것으로 판단된다[11]. 따라서 처음에 16개 미만의 림프절을

찾았다면 더 많은 림프절을 찾기 위해 육안 재검사를 시행해야 하며 추가 결과를 보고해야 한다. 그러나 이는 이전에 위 부분절제술, 수술 전 항암화학방사선치료를 한 경우에는 해당되지 않는다. 림프절 평가를 위해서는 전체적인 한 단면을 현미경적으로 관찰한다. 일반적으로 림프절에서 관찰되는 전이의 크기가 ≤ 0.2 mm이면 고립 종양 세포(isolated tumor cells, ITC), 0.2 mm 초과 2 mm 이하이면 미세전이(micrometastasis)라고 한다. 위암에는 미세전이 항목이 없으므로 이를 pN 병기에 반영한다[8]. AJCC 제8판에 따르면 다른 림프절 전이가 없는 경우 ITC는 pN 병기에 반영하지 않고 pN0 (i+)으로 보고해야 한다. 그러나 hematoxylin and eosin (H&E) 염색 슬라이드에서 충분히 관찰할 수 있는 ITC를 무시하기는 어렵다. 따라서 대부분의 경우 림프절 내의 모든 전이종양세포에 대해 크기에 관계없이 pN 병기에 반영하며 cytokeratin 면역조직화학염색(immunohistochemistry, IHC)을 통해 부차적으로 발견된 ITC만 pN 병기에서 제외한다. 림프절 구역(station)은 해당 라벨에 별도로 명명해오지 않는 한 보고하지 않는다. 종양침착(tumor deposit)은 식별 가능한 림프절 조직, 혈관 또는 신경 구조가 없이 원발종양과 떨어져서 림프절 구역에 존재하는 별개의 종양 결절로 정의된다(Fig. 1) [8]. 대장암과 달리 종양침착은 림프절 전이로 간주하여 pN 병기에 반영된다. 복막 전이(peritoneal seeding)는 pM1이므로 종양침착과 장막(복막) 전이 결절은 구분되어야 한다. 원위 림프절 전이(distant lymph node metastasis)는 pM1이며 이는 pN 병기에 반영하지 않는다. AJCC 제8판과 일본 가이드라인에서의 원위 림프절 전이의 정의는 다르며, 저자들은 AJCC 제8판의 정의를 따를 것을 권고한다. 따라서 상위 장간막 림프절 전이(superior mesenteric lymph node metastasis)는 pM1로 간주한다[8].

림프절 피막외 침범(Extranodal tumor extension)

Conditional data elements

Extranodal tumor extension

- Not identified
- Present

해설: 암세포가 림프절의 피막(capsule)을 넘어 주위 지방 조직까지 침범을 보이면 림프절 피막외 침범(extranodal tumor extension)으로 보고할 수 있다. 림프절 피막외 침범은 위암에서 좋지 않은 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다[28-30].

림프혈관 침범(Lymphovascular invasion)

Standard data elements

Lymphovascular invasion

- Not identified
- Present

Conditional data elements

Venous invasion

Applied when identified in large vessels with an identifiable smooth muscle layer or elastic lamina

- Not identified
- Present

해설: 림프혈관 침범은 림프관과 혈관 침습 모두를 포함한다. 림프관과 혈관은 특히 작은 크기인

경우 H&E 슬라이드 상에서는 구분이 어렵다(Fig. 2A, B). D2-40 또는 CD31에 대한 IHC를 시행할 수 있지만 위암에서 림프관과 혈관 침범 간의 예후적인 차이가 아직 충분히 평가되지 않았으므로[12], 저자들은 '림프혈관 침범(lymphovascular invasion)'을 사용할 것을 권장한다. 그러나 식별 가능한 평활근층이나 탄력막(elastic lamina)을 가지는 큰 혈관에서 종양 침범이나 색전(tumor invasion or emboli)이 관찰되는 경우 이를 '정맥 침범(venous invasion)'이라 하며 선택기재사항으로 보고할 수 있다(Fig. 2C). 정맥 침범은 EGC와[31,32] AGC에서[33] 재발의 위험 인자로 보고된 바 있다.

신경침범(Perineural invasion)

Standard data elements

Perineural invasion

- Not identified
- Present

해설: 신경침범은 암세포가 신경 내 또는 신경 주변에서 관찰될 때 보고한다[34].

기존 선종(Pre-existing adenoma)

Standard data elements

Pre-existing adenoma (when present)

Used if the carcinoma is within the adenoma

- Tubular/Tubulovillous/Villous adenoma
- Low grade dysplasia/High grade dysplasia

해설: 기존 선종은 선종 내에서 암종이 관찰되면 보고한다. 선종이 암종과 별개로 떨어져 있는 경우에는 독립병변(separate lesions)으로 보고한다.

연관소견(Associated findings)

Standard data elements

Associated findings (when present)

- Tumor perforation
- Serosal (peritoneal, mesenteric) seeding
- Distant metastasis
Other organ, specify: _____
Distant lymph node

해설: 종양 천공, 장막(복막, 장간막) 전이 및 특정 부위를 포함한 원격전이가 존재할 경우 보고한다.

독립병변(Separate lesions)

Standard data elements

Separate lesions (when present)

- Peptic ulcer
- Adenoma
- GIST
- Others (_____)

해설: 소화성 궤양, 선종, 위장관 기질 종양 및 별도의 다른 병변이 있을 경우 보고한다.

II. 내시경절제 검체

검체 기술(Description of the specimen)

Standard data elements

Specimen size

- ___ x ___ cm

Gross type of tumor

Same as method of surgical specimen

해설: 검체의 크기는 가장 긴 축의 길이와 이에 수직인 길이로 표현한다. 종양의 크기는 가장 긴 축의 길이로만 나타낸다. 종양의 육안 형태(gross type)는 위절제 검체와 동일한 방식으로 기술한다.

육안 검사(Sectioning of the specimen)

해설: 검체의 모든 측부 절제면(lateral margin)과 심부 절제면(deep margin)에 잉크를 칠하여 현미경 상으로 평가할 수 있도록 한다. 검체 전체를 2mm 간격으로 연속 절편하여 파라핀 블록을 제작한다. 네 방향의 측부 절제면 중 가장 가까운 절제면과 종양이 절편방향에 같이 포함되어야 한다.

위장관 검체의 경우, 일반적으로 원위부를 9시 방향에 두고 육안 사진을 촬영한다. 각각의 측부 절제면으로부터의 거리가 특별히 다르지 않을 경우, 일반적으로 검체를 같은 방향으로 연속 절편한다. 그러나 육안상 가장 가까운 측부 절제면이 절편 방향에 포함되어 있지 않다고 판단되는 경우에는 사진 방향이 달라지더라도 가장 가까운 절제면과 종양이 함께 보일 수 있도록 검체의 방향 또는 매핑 틀(frame)을 돌려야 한다(Fig. 3).

조직학적 유형 및 구성요소(Histologic type and components)

Standard data elements

Histologic type

According to the principles described in "Histologic classification" section

- WHO
- Lauren

Conditional data elements

Histologic components

All morphologic components of tumor cell may be described

해설: 종양의 조직학적 유형은 수술 검체와 동일한 방식으로 기술한다. 각 유형에 대한 진단기준 및 설명은 “Ⅲ. 조직학적 분류” 부분에 기술한 내용을 참고한다. 종양의 주된 조직학적 유형은 반드시 기술해야 하며, 이와는 별도로 종양 세포의 조직학적 다양성은 “조직학적 구성성분(histologic component)”에 추가로 기술할 수 있다. 종양 내에서 다양한 조직학적 아형이 관찰될 경우 조직학적 분류에 따라 모든 종양 구성성분을 기술하도록 한다. 이 경우 종양 구성요소의 양적 우위성을 나타낼 수 있도록 기술해야 하며, 기관별로 나름의 기술 방법을 사용할 수 있다. 예) 순서대로 기록: well differentiated (WD)–moderately differentiated (MD) > poorly differentiated (PD) > signet ring cell carcinoma (SRC); 간격변수(interval variable): WD-MD>50%, PD<50%, SRC<10%; 연속변수(continuous variable): WD-MD 65%, PD 30%, SRC 5%. 많은 연구에서 분화형(differentiated-type)과 미분화형(undifferentiated-type)의 구성성분이 혼합된 종양이 하나의 구성성분만 가지는 종양보다 림프절 전이 위험이 더 높다고 보고되어 있다[“Ⅲ. 조직학적 분류”에서 분화형과 미분화형은 가능하면 쓰지 않기를 권고하였고, 설명을 위해 ‘분화형(고분화/중등도분화 관샘암종과 유두모양샘암종)과 미분화형(저분화 관샘암종, 저응집암종[poorly cohesive carcinoma, PCC], 반지세포암종[signet-ring cell carcinoma, SRC])’을 적어두었다[35-40]. 미분화형 내에서 반지세포(signet ring cell) 유형은 다른 미분화형보다 림프절 전이 빈도가 낮으며 분화형과 유사한 수준으로 보고되어 있다[41-43]. 또한 반지세포와 다른 유형의 구성성분이 혼합된 경우보다 완전히 반지세포로만 구성된 증례들의 림프절 전이 빈도가 더 낮다는 보고도 있다[44-47]. 다만, 지금까지는 내시경 절제에 있어서 근치적 절제의 판정기준은 조직학적 유형만을 고려하며 조직학적 구성성분의 다양성에 따른 차이는 고려하지 않기 때문에 이는 표준기재사항이 아닌 선택적기재사항에 반영된다. 현재 대한병리학회 소화기병리학회연구회는 한국보건 의료연구원의 연구과제로 내시경 절제술의 근치적 절제 판정기준에 대한 병리학적 연구를 진행 중이며, 향후 이 연구에서 중요한 결과를 얻을 수 있다면, 본 가이드라인 항목에 반영하는 것을 고려해볼 수 있다.

종양 크기(Size of tumor)

Standard data elements

Tumor size

One largest dimension

_____ cm

해설: 조직학적으로 확인된 종양의 가장 큰 축의 길이만 기록한다.

침윤 깊이(Depth of invasion)

Standard data elements

Depth of invasion (pT)

- Invades lamina propria (pT1a)
 - Invades muscularis mucosae (pT1a)
 - Invades submucosa (submucosal depth: _____ mm or μ m)
 - Invades proper muscle (pT2)
-

Conditional data elements

Depth of invasion (pT)

In case of submucosa invasion, the invasion width can be additionally described

- Invades submucosa (submucosal depth: _____ mm or μm) (submucosal width: _____ mm)

해설: 침윤 깊이를 기술하는 방법은 기본적으로 위절제 검체의 것과 동일하다. 차이점은 점막하 침윤 증례의 경우 점막하층의 침윤 깊이를 측정하고 기술한다는 것이다. 실제 측정된 값을 mm 또는 μm 단위로 기재한다. 측정 방법은 점막근층의 가장 아랫면부터 가장 깊은 침윤 지점까지의 길이를 측정하는 것이다. 종양의 침윤에 의해 점막근층이 변형되는 경우(hypertrophied, displaced, completely disappeared)가 있을 수 있다. 이러한 경우 종양에 의해 변형되지 않은 정상부위의 인접점막근층을 연장하는 가상의 선으로부터 측정한다(Fig. 4A). 이 방법을 적용하였을 때, 모든 증례에서 변형되지 않은 점막근층의 가장 낮은 면을 기준점으로 사용해야 한다는 점을 명심해야 한다. 인접 점막근층의 진행경로가 곡선을 이루는 경우 가상의 선도 곡선을 따라 그리도록 한다(Fig. 4B).

점막근층이 변형되었을 때 침윤 깊이를 측정하는 방법에 대한 명확한 설명이나 연구결과는 없다. 일본 가이드라인의 경우, 2010년 제14판에 처음 기재되었으며 “궤양으로 인해 점막근층이 잘 보이지 않을 경우 인접한 정상 근층을 기준으로 가상선으로부터 길이를 측정하여야 한다”고 기술하였다[9]. 그 후 2017년 제15판에서는 종양의 표면으로부터 길이를 측정하도록 변경되었다[48]. 우리나라 병리의사들 중에는 점막근층이 변형되었을 경우, 변형된 근층의 가장 낮은 근섬유부터 측정하는 병리의사도 있고 인접한 정상근층 부위의 가상선으로부터 측정하는 병리의사도 있다. 이와 관련한 두 개의 국내 연구 모두 점막근층이 변형된 경우에 인접한 정상근층 부위의 가상선으로부터 측정하는 것이 적절하다고 보고하였으며[49,50], 이에 따라 본 가이드라인에서 표준 측정방법으로 권장한다.

점막하 침윤의 경우 침윤 깊이뿐만 아니라 침윤 넓이 또한 림프절 전이의 유의미한 위험요인이라는 연구결과가 있다[50,51]. 그러나 이에 대해 아직 다기관 연구의 수가 적고 근처적 절제기준에는 포함되어 있지 않기 때문에 선택적 기재사항으로 반영하였다. 현재 소화기병리학연구회 주관으로 진행 중인 내시경 절제 증례에서의 근처적 절제 판정 기준에 대한 연구에서 이 주제도 연구되고 있다. 침윤 넓이를 측정하는 방법은 다음과 같다(Fig. 5). 점막하 침윤이 한 슬라이드에서만 관찰되는 경우 슬라이드 내에서 실제로 측정된 해당 부분의 크기를 기록한다. 점막하 침윤이 두 개 이상의 슬라이드에서 관찰되는 경우 다음 두 값 중 더 큰 값을 기록한다. (1) 침윤 넓이가 가장 큰 슬라이드에서 측정된 실제 크기 또는 (2) 침윤 범위가 걸쳐 있는 슬라이드의 수 \times 2 mm (절편 두께).

절제면(Resection margin)

Standard data elements

Resection margin

- Lateral margin
- Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
- Involved by carcinoma
- Deep margin

- Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
- Involved by carcinoma

Examples

- a) Lateral: 1.0 cm; b) deep: 0.02 cm
- a) Lateral: .0.2 cm (anterior wall); b) deep: 0.02 cm
- a) Lateral: positive (anterior wall), 0.1 cm (distal); b) deep: 0.02 cm

Conditional data elements

Resection margin

- Proximal margin
 - Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
 - Involved by carcinoma
- Distal margin
 - Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
 - Involved by carcinoma
- Anterior margin
 - Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
 - Involved by carcinoma
- Posterior margin
 - Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
 - Involved by carcinoma
- Deep margin
 - Free from carcinoma (safety margin, ___ cm)
 - Involved by carcinoma

Examples

- a) Distal: 0.1 cm; b) proximal: 0.4 cm; c) anterior wall: positive; d) posterior wall: 0.8 cm; e) deep: 0.02 cm

해설: 절제면은 가장 가까운 측부 절제면 및 심부 절제면에 대해 기술한다. 측부 절제면이 가깝거나(≤ 0.2 cm) 종양이 절제면에 침범한 경우 해당 방향을 함께 적어야 한다. 여러 방향의 측부 절제면이 침범된 경우, 모두 기재하여야 한다. 이는 소화기내과 의사가 추가 시술(내시경 절제, 아르곤 플라즈마 소작술, 추적 생검)을 수행하기 위해 필요한 정보이다. 선택적 기재사항으로 네 방향 측부 절제면으로부터의 거리를 기재할 수 있다.

측부 절제면의 침범 정도와 잔여암 발생 확률은 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 네 개의 측부 절제면 중 두 개 이상에서 침범이 있는 경우 혹은 침범된 길이가 길 때(4 mm 또는 6 mm 이상) 잔여암의 위험도가 높은 것으로 보고된 바 있다. 그러나, 절제면의 침범 정도가 작은 그룹에서도 잔여암 발생 확률의 위험성은 낮지만 존재하기 때문에 절제면의 침범 정도에 따라 추가치료 여부를 결정할 수 있는지에 대해서는 아직 정해지지 않았다.

궤양(Ulcer)

Standard data elements

Ulceration

- Absent
- Present

Conditional data elements

Ulceration

- Absent
- Non-significant (≤ 4 mm)
- Significant (>4 mm)

해설: 궤양은 활동기와 반흔 모두를 포함하여 점막근층의 전층 탈락으로 정의되며, 내시경 소견이 아닌 조직학적 소견에 의해 진단된다[5,9,52]. 궤양의 유무는 점막암(mucosal cancer)에서 내시경 절제술의 근치적 절제 여부 판단을 위한 중요한 기준이 되므로, 점막암 병리보고서에 반드시 기술되어야 한다[5]. 궤양이 내시경 절제술의 적응증에 포함되기 때문에 내시경 소견으로 궤양의 유무를 판단하지만, 궁극적으로는 절제된 검체의 병리 검사를 통해 확인해야 한다. 점막결손(mucosal break)이 없는 경우 내시경적 진단이 어려우며[53], 내시경 소견으로는 궤양 음성이지만 병리학적으로 양성인 경우가 4.6–5.5%의 증례에서 보고되었다[54,55].

임상에서 발생하는 또 다른 문제는 작은 크기의 궤양과 원래 궤양이 없었지만 내시경 생검 후에 발생한 생검에 의한 변화(biopsy-induced changes)를 구별하는 기준이 명확하지 않다는 것이다. 내시경 소견에서 궤양 판별의 정확도가 낮기 때문에, 내시경 검사 상 궤양이 없었다는 것이 생검에 의한 변화라는 것을 보장하지는 못한다. 이에 대한 진단 기준은 Shimoda 등이 제시한 바 있으며[56], 이를 인용하여 일본 위암 치료 가이드라인에서는 다음과 같이 기술하고 있다: “생검유래 흉터(biopsy-derived scar)는 조직학적으로 대개 점막근층 바로 아래의 작은 부위에 국한된 섬유화로 관찰된다. 궤양 흉터와 구별이 가능하지 않은 경우 UL1으로 분류해야 한다”[57]. 이 기준은 또한 미분화형 EGC에 대한 임상 연구인 JCOG1009/1010에도 사용되었다: “고유근층이 완전히 파괴된 경우와 점막하층의 섬유화가 파괴된 고유근층의 범위보다 넓은 경우에 UL (궤양)이 존재하는 것으로 판단한다”[58]. 본 소위원회는 경우 현재 진행중인 근치적 절제 기준에 대한 소화기병리학연구회 주관 연구에서 궤양의 크기를 측정하였으며, 이 문제에 대하여 구분이 가능한 기준을 조사한 결과, 궤양 크기가 4 mm 이하인 경우와 궤양이 없는 경우에 림프절 전이 위험은 동일한 것으로 판명되었다. 이를 기준으로 삼는다면 림프절 전이 위험인자에서 아주 작은 궤양을 제외할 수 있으므로 생검에 의한 변화와 구별할 필요가 없다. 따라서 이를 반영하여 궤양 크기의 등급을 선택기재사항에 포함하였다. 궤양의 크기를 측정하는 방법은 다음과 같으며 점막하 침윤 폭 측정 방법과 유사하다(Fig. 6). 궤양(점막근층의 완전한 파괴)이 한 슬라이드에서만 관찰되는 경우 해당 슬라이드 내에서 실제 측정된 크기를 기록한다. 궤양이 두 개 이상의 슬라이드에서 관찰되는 경우 다음 두 값 중 더 큰 값을 기록한다: (1) 점막근층의 파괴 폭이 가장 넓은 슬라이드에서 측정한 실제 크기 또는 (2) 점막근층의 파괴 범위가 걸쳐 있는 슬라이드의 수x2 mm (슬라이드 두께). 궤양의 크기는 오직 종양내에서만 측정한다. 궤양이 종양과 주변 점막에 걸쳐 있는 경우에는 종양에 해당하는 부위에서만 크기를 측정한다.

선종 성분이 있는 증례(Cases with adenoma components)**Standard data elements****Cases with adenoma components**

- Absent
 - Present
- Specify: _____
-

Example

Adenocarcinoma, tubular, well differentiated (intestinal)

- Size: 1.0 cm (total tumor: 2.0 cm)

- Margin: a) lateral (distal): positive (carcinoma); b) deep: 0.02 cm

Pre-existing adenoma: tubular adenoma, low grade

해설: 선종의 조직학적 소견이 명확하고 종양내 부위가 선암종의 성분과 뚜렷이 구별될 때만 선종 성분에 대해 기술해야 한다.

진단에는 선암종에 대한 것만 기술하고, 선종은 추가 항목으로서 별개로 기술해야 한다. 종양의 크기는 선암종의 크기를 먼저 기술하고 전체 종양의 크기를 추가로 기술한다. 절제면으로부터의 거리는 그 성분이 어떤 것이든 상관없이 모든 종양의 성분으로부터 가장 가까운 거리를 기술한다. 절제면에 종양이 포함되어 있거나 0.2 cm 이내로 근접해 있다면, 그 성분에 대해 기술해야 한다.

대장암과 달리 위암은 소수의 사례에서만 선종-선암종 경로(adenoma-adenocarcinoma pathway)를 거쳐 발생하고, 아주 작은 크기의 선암종 또한 흔하다. 또한 많은 고분화 선암종에서 구조적 이상이 심하지 않은 경우가 많아서 선종과 구분하기 어려운 부분이 종양에 섞여 있을 수 있다. 따라서 조직학적 소견이 명확하고 종양내의 구역이 선암종의 성분과 뚜렷이 구별되는 경우에만 주변부 선종(background adenoma)을 언급한다. 혼합된 성분을 구별하기 어려운 경우, 전체를 선암종으로 취급한다(예를 들어, 일부에 선암종으로 판단되는 성분이 있으면서 다른 부위는 이형성은 심하지만 선암종으로 판정하기는 어려운 성분이 있을 때, 전체를 선암종 성분으로 취급한다). 선종의 경우 선종 성분이 존재하는지에 대해서만 별도의 섹션(separate section)에서 간략히 기술한다.

일괄 절제(En bloc resection)

Standard data elements**En bloc resection**

- Yes
 No (piecemeal/tearing)
-

해설: 종양이 분할절제(piecemeal resection) 되었는지 또는 전층 파열(full-thickness tearing)이 보이는지를 조직학적 검사로 확인하여 기록하여야 한다. 검체가 여러 조각으로 절제되었다 할지라도 종양 전체가 온전하게 한 조각 안에만 존재한다면 그 종양은 분할절제 된 것이 아니다.

림프관 침범/정맥 침범(Lymphatic invasion/Venous invasion)

Standard data elements**Lymphatic invasion**

- Not identified
 Present

Venous invasion

- Not identified
 Present
-

해설: 위절제 검체와 달리 림프관 및 정맥 침범은 별도로 기록한다. 이는 두 인자의 림프절 전이 위험도가 다르기 때문이다. 림프관 침범과 정맥 침범은 모두 근치적 절제 여부를 결정하는

기준이다. 그러나 림프관 침범의 림프절 전이 위험은 정맥 침범보다 2-3배 높고 따라서 림프절 전이 위험 예측 모델에서도 림프관 침범의 점수가 더 높다[59]. 이 정보는 임상이가 환자의 상태를 고려해 위절제술 여부를 결정할 때 도움이 되므로 별도로 보고하는 것이 좋다. 이들을 구분하기 위한 표준은 H&E 염색 슬라이드이다. H&E 염색법을 기반으로 이 둘을 구분하는 기준은 다음과 같다: 얇은 벽이 있거나 림프액이 있는 경우 림프관으로 판단하고, 두꺼운 근육벽이나 내강에 적혈구가 많이 있다면 정맥 혈관으로 판단한다. 림프관과 작은 세정맥(venule)을 구분하기 힘든 경우, 림프관으로 분류한다.

림프관 또는 정맥 혈관을 더 잘 관찰하기 위해 IHC를 시행할 수 있다. 그러나 HE 슬라이드와 면역염색 슬라이드는 각각 다른 층의 절편에서 얻어지므로 각각을 구별해서 해석해야 하며, 침범이 한 슬라이드에서만 관찰되는 경우라도 양성으로 판단한다.

III. 조직학적 분류

위암의 조직학적 분류(Histologic classification)

WHO classification

- Tubular adenocarcinoma
 - Tubular adenocarcinoma, well differentiated
 - Tubular adenocarcinoma, moderately differentiated
 - Tubular adenocarcinoma, poorly differentiated
- Papillary adenocarcinoma
- Mucinous adenocarcinoma
- Poorly cohesive carcinoma
 - Poorly cohesive carcinoma, signet-ring cell type
 - Poorly cohesive carcinoma, not otherwise specified
- Mixed adenocarcinoma
- Adenocarcinoma with lymphoid stroma
- Hepatoid adenocarcinoma
- Micropapillary adenocarcinoma
- Adenocarcinoma of fundic-gland type
- Undifferentiated carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Gastroblastoma
- Others (specify: _____)

해설: 위암의 조직학적 분류는 기본적으로 World Health Organization (WHO) 분류 5판을 따른다[4]. WHO 분류에 따른 대표적인 조직병리 아형들을 Fig. 7에 소개하였다. 위암의 조직학적 진단은 종양의 대부분을 차지하는 아형에 따라 이루어지지만, 특수한 조직학적 아형의 진단은 각 아형의 진단기준에 따라 이루어진다. 위암에서 가장 흔한 조직학적 아형은 관샘암종(tubular adenocarcinoma)으로, 확장된 내강 또는 틈새 형태의 내강을 가진 세관 구조를 특징으로 한다. 종양의 일부에서만 세관을 형성하고, 대부분의 종양이 세관을 형성하지 않는 고품의 종양

덩어리로 이루어져 있는 경우도 관샘암종으로 분류할 수 있다. 종양을 이루는 세포들은 원주형, 입방형, 또는 납작한 형태를 보일 수 있으며, 내강의 점액이나 세포 부스러기가 흔히 관찰된다.

유두모양샘암종(papillary adenocarcinoma)은 원주형 혹은 입방형의 종양세포들이 중심부의 섬유혈관핵 주변에서 유두모양으로 증식하는 형태를 보인다. 유두모양의 종양 성분이 전체 종양의 50%를 넘을 경우 유두모양샘암종을 진단할 수 있다[60-62]. 유두모양샘암종 환자에서는 간전이, 림프혈관 침윤, 림프절 전이가 높은 비율로 관찰되며 나쁜 예후를 보인다는 보고들이 있다[61-64].

점액샘암종(mucinous adenocarcinoma)은 종양 면적중 세포바깥 점액이 전체의 50%를 넘게 차지하는 종양으로 정의된다. 점액샘암종의 종양 세포들은 샘구조 혹은 고형구조를 이룰 수 있으며, SRC와 같이 특별한 구조를 만들지 않는 흩어진 세포의 형태를 보일 수 있다[4]. 종양 세포의 구성 성분에 따라 점액샘암종은 Lauren 분류에서 장형, 미만형, 혹은 불확정형으로 분류될 수 있다[4]. 점액샘암종은 진행위암의 단계에서 진단이 되는 경우가 많다[65,66].

PCC는 두 번째로 흔한 위암의 아형으로, 샘구조를 형성하지 않는 흩어진 단독 세포나 작은 집락을 이루는 종양세포로 구성된다[4]. SRC는 WHO 분류 3판까지는 독립된 아형으로 분류되었지만, WHO 분류 4판 이후로 SRC는 PCC에 포함되었다. 최근 비반지세포 저응집암종(non-SRC PCC, PCC-NOS)이 SRC에 비해 예후가 더 나쁘고, 서로 다른 분자 프로필을 보인다는 연구들이 발표되었다[67-70]. SRC는 “주된 종양세포가, 혹은 거의 대부분의 종양세포가 반지세포인 경우”로 WHO에 정의되어 있다[4]. 아직까지 PCC-NOS와 SRC를 가릴 수 있는 확실한 진단 기준은 없으나, 유럽의 한 연구진들은 반지세포성분의 비율(SRC, >90%; PCC-NOS, <10%; 반지세포성분을 가진 저응집암종, 10-90%)에 따라 PCC의 분류 정의를 제시하였고, 앞으로 확실한 분류를 위해서는 추가적인 연구들이 더 필요할 것이다[71].

혼합샘암종(mixed adenocarcinoma)은 WHO 정의에 따르면 샘구조를 만드는 종양(관샘암종/유두모양샘암종) 성분과 저응집암(SRC 포함) 성분을 둘 다 가지고 있는 종양을 일컫는다[4]. 최근의 일부 보고에서는 혼합샘암종이 순수아형의 암종에 비해(특히 EGC에서) 잦은 국소 재발이나 림프절 전이 등 나쁜 예후와 관련이 있다고 제시하였다[72,73]. 그렇지만, 아직까지 혼합샘암종의 진단을 위한 샘/저응집 성분의 최소 비율에 대한 명확한 기준은 없다. 다른 많은 연구에서는 WHO의 혼합샘암종 진단 기준과 달리 저응집암 뿐 아니라 분화가 나쁜 샘암종 성분이 샘구조를 만드는 종양 성분과 섞여 있는 경우도 혼합샘암종으로 정의하고 있지만, 이 연구들에서도 역시 EGC에서 혼합샘암종이 순수아형의 암종에 비해 예후가 나쁘다고 보고하고 있다[39,74,75]. 혼합샘암종이 명확히 정의되지는 않았지만, 샘구조의 종양성분과 샘구조를 만들지 않는 종양성분이 같이 있는 EGC는 나쁜 예후를 가지는 것으로 보인다. EGC에서 샘구조를 만드는 종양성분과 샘구조를 만들지 않는 종양성분이 같이 관찰될 경우에는 이를 별도로 언급해 주는 것이 권장된다.

림프구버팀질동반샘암종(adenocarcinoma with lymphoid stroma) 또는 림프구버팀질동반수질암종(medullary carcinoma with lymphoid stroma)은 이전에 ‘림프상피종유사암종’ 혹은 ‘수질암종’으로 불렸다. 이 아형에서 종양세포는 불규칙한 판 구조, 경계가 나쁜 군집/세관, 혹은 융합세포로 구성되며, 이 종양세포들 사이로 림프구의 침윤이 밀도 높게 관찰된다[4,76].

종양 경계부에서는 섬유조직형성이나 침윤성 성장이 거의 관찰되지 않아 종양의 경계가 분명하게 주변과 구분되어 보이는 것이 특징이다. 많은 경우, 림프구버팀질동반샘암종은 Epstein-Barr virus (EBV) 감염성 위암과 관련이 있고, 일부는 현미부수체불안정 위암과 관련이 있다[4,76]. 이 아형은 수술 후 낮은 림프절 전이율 및 좋은 예후와 관련이 있다고 보고되어 있다[77,78].

간세포모양샘암종(hepatoid adenocarcinoma)은 기둥 모양으로 배열된 풍부한 호산성 세포질을 가진 큰 다각형 세포로 구성되어 간세포암종과 유사한 형태를 보인다[4,79]. 간세포모양샘암종은 IHC에서 알파태아단백 양성이며, 수술 전 이미 간의 다발성 전이나 림프절 전이가 있는 경우가 많다[4,79].

미세유두모양샘암종(micropapillary adenocarcinoma)은 섬유혈관핵이 없는 작은 종양 군집들이 투명한 공간에 떠 있는 형태로 관찰된다[4,80]. 미세유두 성분이 전체 종양의 10% 이상을 차지할 경우 미세유두모양샘암종을 진단할 수 있다[4,81]. 이 아형은 불량한 예후 및 림프절 전이와 관련이 있다[4,80,81].

위바닥샘형샘암종(adenocarcinoma of fundic-gland type)은 위의 주세포나 벽세포, 혹은 양쪽 모두의 분화를 보이는 세포로 구성되어 있다. 이 종양은 명백한 핵의 이형성이나 구조적 이상을 보이지 않는 경우가 많기 때문에, 점막하층으로 종양 침윤이 있는 경우에만 샘암종으로 진단하는 것이 적절하다. 이 아형에서 림프절 전이는 매우 드문 것으로 알려져 있다[4,82,83].

미분화암종(undifferentiated carcinoma)은 특정 분화를 보이지 않는 역형성 세포로 구성된 암종이다[4]. 육안적으로, 커다란 괴양성/용기형 종양인 경우가 많고, 괴사가 흔히 관찰된다. 거대 종양세포나 횡문근육종모양 세포가 흔히 관찰되며 방추형 종양세포도 관찰될 수 있다[84,85]. 많은 환자에서 원격전이가 관찰되며 좋지 않은 예후를 보인다.

편평세포암종(squamous cell carcinoma)은 위의 원발암으로는 아주 드문 종양으로, 다른 장기에서 관찰되는 편평세포암종과 형태적으로 유사하다. 샘편평세포암종(adenosquamous carcinoma)은 샘암종과 편평세포암종 성분이 섞여 있는 종양으로, 편평세포암종 성분이 종양의 25% 이상일 경우 진단할 수 있다[4]. 위모세포종(gastroblastoma)은 방추세포와 상피세포로 구성된 이상성 종양이다.

포복형샘암종(crawling-type adenocarcinomas)은 종양세포 핵의 이형성이 뚜렷하지 않고 복잡하게 분지 혹은 연결되는 구조가 조직학적 특징인 종양으로 WHO 분류에서 아형으로 분류되어 있지는 않다[4]. 이 종양은 핵의 변화가 미미하고 반응성 변화처럼 보이는 구조적 특성으로 인해 한 때 고분화 형태의 위암종으로 생각되었다. 정식 아형으로 아직 분류되지 않았지만, 크기가 큰 포복형샘암종은 분화가 나쁜 종양 성분이 동반되는 경우가 많으며, 점막하층 이상으로 침윤을 보이는 경우 림프절 전이가 흔하다는 최근의 보고들이 있기 때문에 예후와 관련하여 눈 여겨 봐야 할 종양이다[86,87].

샘암종의 분화도는 관샘암종과 유두모양샘암종에 적용될 수 있다. 한 종양 내에서 두가지 혹은 그 이상의 분화가 혼합되어 관찰될 경우, 가장 많은 부위에서 관찰되는 분화에 따라 등급을 결정할 수 있다. 원주세포로 구성되어 뚜렷한 샘 구조를 만드는 종양은 고분화로 분류되며, 입방형 혹은 납작한 세포로 구성된 작은 샘구조로 구성된 종양은 중등도 분화로 분류되고, 내강

구조를 거의 만들지 않는 종양은 저분화로 분류된다(Fig. 8) [3]. WHO 분류에서는 저등급(고분화 및 중등도 분화)과 고등급(저분화)의 두 단계의 등급 분류체계를 권장하지만, 대부분의 병리의사들이 더 익숙한 세 등급의 분화도 분류체계를 여전히 사용하고 있는 점과, 세 등급의 분류체계는 두 등급의 분류체계로 쉽게 전환이 가능한 점을 고려하여, 우리는 고분화, 중등도 분화, 저분화의 세 등급 분류체계를 사용하는 것을 권장한다.

생검 검체의 병리 진단(Histologic types in biopsy specimen)

내시경 생검 검체에서 위암의 특정 아형을 진단하는 것은 어려운 경우가 많다. 그렇지만, 위암의 조직학적 아형과 분화도는 치료방법을 선택하는 데 있어서 중요한 역할을 하기 때문에, 저분화 성분이 생검 조직 내에 포함되어 있거나 나쁜 예후와 관련이 있는 아형(PCC, 저분화 관샘암종, 미세유두모양 성분 등)이 포함되어 있는 경우에는 나쁜 예후와 관련 있는 부분을 병리 진단지에 기재해 주기를 권장한다. 위암의 특정 아형들 (위바닥샘형샘암종, EBV관련위암 등)의 경우 유사한 병기의 다른 아형의 위암들과 비교하여 림프절 전이 빈도가 낮은 것으로 알려져 있기 때문에, EBV관련위암이 의심될 경우 생검 검체에서 EBV제자리부합 검사를 시행하고, 이런 아형이 확인되는 경우 병리진단에 기술하는 것이 환자 치료방침 결정에 도움이 될 수 있다[82,88,89].

Lauren 분류(Lauren classification)

Lauren classification

- Intestinal
- Diffuse
- Indeterminate
- Mixed

해설: Lauren 분류는 1965년 발표된 이후 전세계적으로 가장 많이 사용되는 위암의 분류 방법들 중 하나이다[90]. WHO 제5판에 따르면, 고분화 및 중등도 분화의 관샘암종/유두모양샘암종은 장형으로 분류되며, PCC와 SRC는 미만형으로 분류된다(Fig. 9). Lauren 분류에서 혼합형은 조직학적 분류에서 언급한 혼합샘암종과는 정의가 동일하지 않으며, 장형과 미만형의 종양 성분이 유사한 비율로 같은 종양에서 관찰될 경우 사용할 수 있다. WHO 제5판의 Lauren 분류 관련 표에서는 고형 구조를 보이는 저분화 샘암종을 불확정형으로 표시하고 있지만, 이것이 모든 저분화 샘암종을 불확정형으로 분류하여야 한다는 의미는 아니며, 병리의사들 간에도 불확정형의 진단 기준에 대해서는 아직 합의가 완전히 이루어져 있지 않다. 일부 특정 아형의 위암들을 Lauren 분류에서 제외하는 불확정형으로 진단해야 할 지, 아니면 이들 중 일부는 형태에 따라 장형, 미만형, 또는 불확정으로 분류해야 할 지는 추가적인 논의와 연구가 필요하다.

위암에서 내시경적점막하박리술적 치료가 가능한지 결정하기 위해, 대부분의 임상 진료 지침과 연구에서는 일본 가이드라인의 분화형(고분화/중등도분화 관샘암종과 유두모양샘암종)과 미분화형(저분화 관샘암종, PCC, SRC) 분류 기준을 사용한다[57]. 이 기준에서 저분화 샘암종은 미분화형으로 분류된다. 용어 사용시 미분화암종과의 혼동을 방지하기 위해, 병리보고서에 이러한

‘분화형/미분화형’ 기준의 사용은 권고하지 않는다. 조직학적 분류와 Lauren 분류를 사용하면 내시경적점막하박리술 치료의 대상이 되는 지 여부의 정보를 임상 의사와 연구자들에게 충분히 제공할 수 있을 것으로 본다.

선종(Adenoma)

기질의 침윤을 동반하지 않는 상피세포의 증양성 증식을 선종(adenoma) 또는 이형성(dysplasia)이라고 부른다. 서구에서는 상피내 증양이 뚜렷한 경계를 보이고 내강으로 돌출된 용종의 형태를 보일 때 선종으로 부르고, 편평하거나 함몰된 병변과 경계가 뚜렷하지 않으면서 상승된 병변은 이형성으로 칭한다[4]. 반면에 일본의 분류는 편평, 함몰, 상승된 상피내 병변들을 모두 선종이라고 부르는 경향이 있다. 한국에서는 선종과 이형성 모두가 상피내 증양을 칭하는 용어로 사용할 수 있다.

위의 선종은 장형(intestinal-type), 위오목형(foveolar-type), 유문샘형(pyloric gland-type)과 산분비샘형(oxynitic gland-type)으로 분류할 수 있다. 장형 선종은 가장 흔한 선종으로, 보통 세관을 형성하는 구조를 가지며, 긴핵을 가진 원주형 세포로 구성되고 술잔세포나 파네트세포가 섞여 있을 수 있다[4]. 위오목형 선종은 두번째로 흔한 선종으로 세포 침단의 점액소가 특징적이다[91]. 유문샘형 선종은 간유리 질감을 보이는 원주형의 세포들로 구성되어 있는데 핵들은 세포바닥에 위치하고 있고 조밀하게 배열된 샘구조를 보이며 간혹 샘 내강이 늘어나 있는 형태를 보여준다[92]. 산분비샘형 선종은 같은 세포학적 소견을 보이더라도 점막하 침윤이 있는 경우 샘암종으로 진단할 수 있고, 점막하 침윤이 없음을 확인한 경우 선종으로 진단할 수 있기 때문에, 생검 진단시에는 산분비샘형 신생물로도 불린다. 산분비샘형 선종이 진행하여 점막하 침윤을 보이는 경우 위바닥샘형샘암종으로 진단할 수 있다. 산분비샘을 구성하는 세포들(주세포, 벽세포, 목점액세포)로 구성되며, 구조적인 이상을 보이지만 경도의 핵 이형성만을 보이는 경우가 많다[82,88].

선종의 등급 분류는 저등급과 고등급의 두 등급 분류 체계를 권장한다. 저등급 선종은 단순한 세관 혹은 유두모양 구조가 특징적으로, 심한 이형성이 없고 길쭉한 과염색질 핵을 가진 세포들로 구성되어 있다. 저등급 선종에서는 핵이 방향성의 소실 없이 세포바닥쪽에 위치하고, 구조가 뒤틀림이 없이 비교적 일정한 간격으로 배열되어 있다. 또한, 술잔세포나 세포자멸사, 경도나 중등도의 유사분열이 관찰될 수 있다(Fig. 10A). 고등급 선종은 샘구조의 융합이나 발아, 밀집된 모습을 보일 수 있고, 저등급 선종에 비해 다양한 직경의 샘구조로 구성될 수 있다. 세포극성의 소실이나 높은 핵/세포질 비율, 다형성 핵, 빈번한 유사분열, 비정형 유사분열이 더 흔히 관찰된다[93,94]. 또한 증양 샘 내부에서 관찰되는 괴사 세포 파편은 샘암종에서 더 흔히 관찰되나, 고등급 선종의 진단에도 도움이 될 수 있다(Fig. 10B) [95]. 샘암종의 진단은 증양세포의 기질 침윤(기질내 단일세포 침윤이나 기질내 섬유조직형성반응), 심한 구조적 이상, 심하게 밀집된 증양 샘구조가 있을 때 고려해야 한다(Fig. 10C) [94].

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)

헬리코박터 파일로리 감염은 위샘종 발생의 가장 흔한 원인이며, 내시경적 절제술로 위암 치료후 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 하면 추가적인 암발생이 줄어드는 것으로 보고되어 있다[96,97]. 병리 검체에서 헬리코박터 파일로리 감염을 진단하기 위해서는 추가적인 염색(Wright-Giemsa 염색, Warthin-starry 염색)이 추천된다. 약물 저항성 헬리코박터 파일로리 비율이 증가하고 있으며, 클라리스로마이신 내성 헬리코박터 파일로리 감염 환자에게서 표준 제균 치료가 실패하는 비율 또한 증가하는 추세이다. 클라리스로마이신 내성 검사가 헬리코박터 파일로리 환자의 제균치료 방법 선택에 도움을 주는 것으로 알려져 있다.

IV. 분자표지자

모든 분자 검사는 선택 사항으로, 이는 “선택기재사항” 항목에 반영되어 있다.

HER2 검사(HER2 testing)

Conditional data elements

HER2 immunohistochemistry

- Negative (0/1+)
- Equivocal (2+)
- Positive (3+)
- Undetermined (explain):

HER2 (ERBB2) in situ hybridization

Number of invasive cancer cells counted: _____ cells

- Using dual-probe assay
 - HER2 (ERBB2)/CEP17 ratio: _____
 - Average number of HER2 (ERBB2) signals per cancer cell: _____
 - Average number of CEP17 signals per cancer cell: _____
- Using single-probe assay
 - Average number of HER2 (ERBB2) signals per cancer cell: _____

Summary: Negative/Positive for HER2 (ERBB2) gene amplification

- Undetermined (explain): _____

해설: Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 검사 및 진단은 진행성 위암 환자에서 적절한 표적항암치료의 선택을 위해 매우 중요하다. 현재, HER2 양성 전이성 위암 환자에서는 1차 항암화학요법으로 trastuzumab과 화학요법을 병용하고 있으며, 3차 이상 항암화학요법으로 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (또는 trastuzumab deruxtecan)이 미국 Food and Drug Administration에서 승인되었다[5,7,98,99]. HER2 검사는 IHC와 제자리 부합법(in situ hybridization, ISH)으로 시행된다. HER2 양성은 IHC 3+인 경우 또는 IHC 2+이면서 ISH 양성인 경우로 정의된다[100,101]. HER2 검사는 포르말린 고정 파라핀 포매(formalin-fixed paraffin-embedded) 조직에서 시행하는데, HER2의 종양내 이질성(intratumoral heterogeneity)을 고려하여 내시경 생검인 경우 4조각 이상의 생검 조직이 권장되고, 외과적 절제술 검체인 경우 장형 분화를 보이는 부분이 포함된 검체가 권장된다[102,103].

현재 권장되는 HER2 검사의 순서는 먼저 IHC를 시행해야 한다[7,100]. IHC는 면역염색의 강도 및

암세포 중 기저외측막 발현 비율을 추정한다[7,104]. 생검 검체에서는 HER2 발현이 5개 이상의 암세포 군집에서 관찰되는 경우를 기준으로 하고 수술 검체에서는 10% 이상의 암세포에서 관찰되는 경우를 기준으로 발현 강도에 따라 0에서 3점으로 판독한다. 발현 강도는 0 (negative)는 음성 또는 암세포의 10% 미만에서 세포막에 양성인 경우, 1+ (negative)은 희미하거나 거의 감지되지 않게 세포막에 약양성인 경우, 2+ (equivocal)은 약하거나 중등도로 세포막에 완전하게 또는 기저외측으로 양성인 경우, 3+ (positive)은 강하고 완전하거나 기저외측 세포막에 양성인 경우로 판독한다(Fig. 11).

HER2 면역염색 결과 2+ (equivocal)인 경우에는 ISH로 확인해야 한다[7,100]. HER2 ISH 진단 기준은 CEP17 (17번 염색체의 동원체 부위, centromeric region of chromosome 17)에 대한 *HER2* copy의 비율이 2 이상인 경우로 정의된다. ISH 결과를 평가하기 위해서는 먼저 HER2 IHC 슬라이드에서 *HER2* 유전자의 증폭이 예상되는 가장 강하게 염색된 부위를 확인한 후 ISH 슬라이드의 같은 부위에서 최소 20개의 평가 가능하며 중복되지 않는 침윤성 암세포에서 copy 수를 세어야 한다. 추가적으로 평균 CEP17 copy 수가 3개 이상이고 *HER2*:CEP17 비율이 2 미만인 경우에는 세포당 평균 *HER2* copy 수가 6개를 초과하면 *HER2* 증폭 양성으로 진단하고, 4 미만이면 음성으로 진단한다. *HER2* copy 수가 평균 4개에서 6개인 경우에는, 종양의 다른 부분에서 추가로 20개의 암세포를 평가해야 한다. 때때로, HER2 검사의 진단은 검체 문제 또는 기술적 문제로 인해 병리의사가 해결할 수 있는 수준을 벗어나는데[103,105], 그런 경우에 검사 결과는 'undetermined'로 보고해야 한다.

HER2 양성 위암은 임상적 병리학적으로 HER2 음성 위암과 구별되는 특성을 가진다. ToGA 임상시험 및 이전 연구들에서 HER2 양성 위암은 장형 또는 고분화 아형에서 미만형 또는 저분화 아형보다 높은 빈도로 관찰되었고[106-108], HER2 발현의 종양내 이질성도 약 50%에서 보고되었다[106,109]. 또한 HER2 발현의 종양간 이질성(원발성 암종과 동시성 또는 이시성 국소 재발/원격 전이 사이의 이질성)이 2-14%로 보고되었다[110-115].

따라서, HER2 발현의 이질성은 표적항암치료제의 선택 및 환자의 예후에 영향을 미치기 때문에 원발암의 HER2 결과와 상관없이 새롭게 진단되는 모든 이차 원발성, 재발성, 전이성 병변에 대해 HER2 검사의 추가 시행이 권장된다[116,117].

현미부수체 불안정성 및 불일치복구 결핍(Microsatellite instability and mismatch repair deficiency)

Conditional data elements

Microsatellite instability (MSI)

Summary:

- Microsatellite stable (MSS)
- Microsatellite instability–low (MSI-L)
- Microsatellite instability–high (MSI-H)
- Undetermined (explain)^a

DNA mismatch repair immunohistochemistry

MLH1:

- Positive (retained expression)
- Negative (loss of expression)
- Undetermined (explain):

MSH2:

- Positive (retained expression)
- Negative (loss of expression)
- Undetermined (explain):

PMS2:

- Positive (retained expression)
- Negative (loss of expression)
- Undetermined (explain):

MSH6:

- Positive (retained expression)
- Negative (loss of expression)
- Undetermined (explain):

Summary:

- DNA mismatch repair deficiency (was/was not) observed
- Because it is difficult to determine DNA mismatch repair deficiency, PCR-based testing and/or NGS for MSI is recommended.

^aBecause it is difficult to determine MSI status, mismatch repair immunohistochemistry and/or NGS is recommended.

해설: 단연쇄 반복(short tandem repeats)으로도 불리는 현미부수체(microsatellites)는 뉴클레오타이드 1-6개 길이의 염기서열의 반복으로 구성된다[103,118,119]. DNA 불일치복구(mismatch repair, MMR)는 고도로 보존된 기전으로 DNA 복제 시 불일치 뉴클레오타이드를 인식하고 교체 및 복구하기 위해 설계된다[119]. MMR 결핍(deficient MMR, dMMR)은 주로 DNA 복제 동안 현미부수체 부위에서 뉴클레오타이드의 삽입 또는 결실로 이어지는 생식세포 돌연변이(germline mutation) 또는 산발적 후생 유전적 사일런싱(sporadic epigenetic gene silencing)에 의해 발생한다[119,120]. 이 과정에서 중요한 역할을 하는 네 개의 유전자는 *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*이다[103,119-121]. MMR이 정상적인 기능을 하지 않는 현상을 현미부수체 불안정성(MSI)이라 한다[119,122].

먼저, MSI는 린치증후군의 특징이다. 또한 MSI는 많은 산발성 암에서 다양한 비율로 관찰되기도 한다[103,123]. MSI-high (MSI-H)는 산발성 위암의 약 6.9-22.7%에서 보고되었다[124-127]. 위암의 분자유전학적 분류 중 하나의 아형인 MSI-H 위암은 *MLH1* 사일런싱(silencing)으로 CpG 섬 메틸화 표현형(CpG island methylator phenotype)의 특징을 보인다[124]. MSI-H 위암은 전정부(원위부) 위치, Lauren 분류 중 장형, 초기 질병 단계, 좋은 예후 등의 임상적 특징을 가진다[5,103,125,126]. 임상적으로 MSI-H는 5-fluorouracil 기반 보조화학요법의 저항성을 예측할 수 있는 생체 지표이며, MSI-H 위암은 면역치료요법의 대상군으로 승인되었다[128-132]. 이러한 이유로 최근에 MSI 및 MMR 검사에 대한 임상적들의 요청이 증가하고 있다. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 위암 가이드라인 v.2.2022에서는 새롭게 진단받은 모든 위암 환자에서 MSI 또는 MMR 검사를 권고하였으며, 검사는 미국병리학회(College of American Pathologists) DNA 불일치 복구 바이오마커 진단 가이드라인에 따라야 한다고 하였다[100].

MSI-H 또는 dMMR을 발견하기 위해 사용되는 3가지의 대표적 검사 방법은 (1) 현미부수체 염기서열의 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용한 증폭, (2) *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*의 4개 MMR 단백질의 발현을 보기 위한 IHC, (3) 차세대 염기서열분석(next generation sequencing, NGS)이다[103,119,120,133]. 또한 PNA probe을 이용한 melting curve 분석을 통해

핵산증폭산물의 길이변화를 검출하는 새로운 MSI 진단 키트가 개발되었다[134].

PCR 방법은 정상조직 대비 종양조직에서의 핵산증폭산물의 길이 변화를 비교하는 방법이다[103,120,133]. 미국 National Cancer Institute (NCI)는 MSI 검사에 베데스다 패널(Bethesda panel)을 권고하였다[133,135]. 이 패널은 두 개의 모노뉴클레오타이드 마커(mononucleotide repeats, BAT-25, BAT-26) 및 세 개의 다이뉴클레오타이드 마커(dinucleotide repeats, D2S123, D5S346, D17S250)로 구성된다[22,103,133,135]. 이러한 부위는 형광 PCR을 사용하여 증폭되며, 그 크기들은 모세관전기이동(capillary electrophoresis)으로 평가한다[133,136]. 그러나 모노뉴클레오타이드 마커가 다이뉴클레오타이드 마커보다 민감도와 특이도가 높다고 알려지면서[137], 5개의 폴리-A 모노뉴클레오타이드 마커(NR-21, NR-24, NR-27 [또는 모노-27], BAT-25, BAT-26)로 구성된 대체 패널이 제시되었다[22,103,119].

MSI-H의 진단 기준은 5개의 현미부수체 마커 중 두 개 이상에서 불안정성(unstable)을 보이는 것이고, MSI-low (MSI-L)는 하나의 마커에서 불안정성을 보이는 반면, microsatellite stable (MSS)은 5개 모든 마커에서 불안정성이 나타나지 않을 때이다. MSI-L과 MSS는 임상적으로 차이가 뚜렷하지 않아 하나로 분류하는 경향이 있다. 이러한 PCR 방법은 DNA의 변화를 직접 측정하여 MMR의 기능적 측정을 가능하게 하지만, 이 방법으로는 MMR 유전자 중 어느 유전자의 변이인지를 알 수 없다. PCR 검사의 오류나 실패, 또는 PCR 결과의 해석이 어려운 경우, 검사를 “undetermined”으로 보고해야 하며, 이 경우에는 IHC 검사 또는 NGS 검사가 추천된다.

위암 검체에서 MMR 단백질에 대한 IHC는 dMMR을 판단하기에 간단하고 유용한 검사법이다. 이 방법은 PCR에 의한 MSI 검사와 유사한 진단율을 보이며 두 검사 방법은 높은 일치율(>90%)을 보인다[138]. MMR 검사는 MLH1, MSH2, MSH6, PMS2의 4개 단백질에 대한 면역염색 검사가 권장된다. 그러나 MSI-H 위암의 90% 이상에서 *MLH1* 유전자의 과메틸화에 의한 MLH1 및 PMS2 발현 소실과 관련이 있다. 이러한 IHC 방법은 정상 세포의 세포핵에 MMR 단백질이 항상 발현하는 현상을 기반으로 하기 때문에, MMR 양성을 결정할 때 핵에 양성인지 확인해야 하며[22,119], 정상 점막, 림프구, 또는 기질 세포와 같은 내부 양성 대조물질에서 세포핵의 양성 소견이 MMR 진단에 필수적이다[119]. dMMR은 MMR 단백질 중 한 개 이상에서 세포핵 발현이 소실될 때 진단할 수 있다(Fig. 12) [22]. 때때로 IHC의 이질성 또는 비전형적 염색(세포질 또는 막 염색)이 관찰되기도 한다[138-143]. IHC 결과를 해석하기 어려운 경우 “undetermined”로 진단되어야 하며, MMR 상태를 확인하기 위해 PCR 기반의 MSI 검사 또는 NGS 검사가 추천된다. PCR 기반 MSI 검사와 MMR IHC를 함께 시행하는 경우 결과 오류를 줄일 수 있다.

엡스타인-바 바이러스 검사(Epstein-Barr virus testing)

Conditional data elements

In situ hybridization for Epstein-Barr virus-encoded small RNAs

- Positive [diffuse/heterogenous (focal &/or mixed intensity)]^{a,b}
- Negative

Summary: Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma

^aChecking the signal pattern is optional; ^bThe term “Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma” applies to positive cases.

해설: 엡스타인-바 바이러스(EBV) 연관 위암(EBV-associated gastric carcinoma)은 The Cancer Genome

Atlas (TCGA)에서 제시한 분자 분류의 네 가지 유형 중 하나에 속한다[124]. 바이러스-호스트 상호작용은 EBV에 의한 발암 과정에 중심적인 역할을 한다[144]. EBV-연관 위암에서 *BARF1*과 *LMP2A*가 바이러스성 종양화유전자(oncogene)로 추정된다[145-147]. EBV가 일단 상피 세포 안으로 들어오면, 바이러스(EBV) 유전자 대부분에서 DNA의 메틸화가 일어난다. 감염된 인간세포 전반에 걸쳐 CpG island의 과메틸화가 뒤따르며, 이로써 종양 억제 유전자가 비활성화되며[148], *CDKN2A* (p16)의 발현 감소를 일으키는 특이적 메틸화는 필수인 듯하다[124]. 결국, EBV에 감염된 위 상피세포는 클론 성장(clonal growth)을 시작하고, 여기에 EBV 감염 세포의 유전자 돌연변이가 축적되면서 발암을 초래하게 된다[144]. EBV-연관 위암은 *PIK3CA* [124]와 *ARID1A*의 돌연변이가 흔하고[125], *TP53* 돌연변이는 드물게 관찰되며[124], 인터페론- γ [149]와 PD-L1가 과발현되는 특성을 갖는다[124,150].

EBV-연관 위암은 뚜렷한 조직학적, 유전적, 면역 미세환경의 특징을 갖는다. 특히, EBV-연관 위암은 pembrolizumab 면역항암제 치료에 대해 매우 좋은 반응을 보였는데, 한 연구에서 전체 반응을 100%가 보고되었다[130]. 즉, EBV-연관 위암은 면역항암요법에 좋은 적응증이 된다. 또한 점막까지 침윤한 조기 위암에서 EBV 양성인 경우 림프절 전이 위험성이 낮다고 보고된 바 있다[151,152].

EBV-encoded small RNAs (EBERs)에 대한 ISH는 포르말린 고정 파라핀 포매 조직 또는 세포검사 검체에서 EBV를 검출하기 위한 가장 적절하고 널리 사용되는 방법이다[153,154]. EBER ISH 검사는 세포당 10^6 - 10^7 개의 EBER copies를 포함하기 때문에 민감도가 높은 검출법이지만[19], 이 검사로는 바이러스를 정량적으로 평가할 수 없다. EBER에 대한 여러 상업적 probe가 개발되어 왔으며, biotin, digoxigenin 또는 fluorescein으로 표지를 붙인 EBER을 현미경 검사로 관찰한다. 대부분의 EBV-연관 위암에서 EBER signal이 거의 모든 암세포의 핵에서 강한 강도로 관찰된다. 일부 증례에서는 EBER signal이 균일하지 않은데, 즉 종양의 일부분에서만 양성이거나 강도가 다양하게 관찰될 수 있다(Fig. 13). 최근 독일 연구에서 EBER signal이 국소적으로 양성인 경우가 EBV-연관 위암의 18%에서 관찰된다고 보고되었다[155]. 그러나 국내 실제 임상 검사에서 EBER signal의 종양내 불균질은 독일의 사례처럼 높지는 않다. 종양내 불균질을 보이는 증례에서 EBER signal이 음성인 부분이 EBV 감염의 부재를 대변하는지 또는 임계치 이하의 불충분한 EBER copy 수를 대변하는지는 아직 불분명하다[156]. 드물게는 종양 내 또는 종양 주변 기질의 B 림프구에서 EBER signal이 나타날 수 있는데, 이는 EBV잠복감염 상태인 말초 B림프구로부터 유래한 것이다.

PD-L1 면역조직화학염색(PD-L1 Immunohistochemistry)

Conditional data elements

PD-L1 immunohistochemistry

PD-L1 [Antibody (22C3 PharmDx/22C3 conc. Ventana/28-8 PharmDx /others:_____)]:

CPS = _____

해설: Programmed death-1 receptor (PD-1)과 programmed death ligand 1 (PD-L1)의 상호작용은 T세포 비활성화 및 종양 면역 회피를 가능하게 하는 면역 조절의 주요 기전 중 하나이다[157]. 여러 임상시험의 성공으로 PD-1/PD-L1의 차단은 위암을 포함해 다양한 고형성 종양에서 표준 항암치료의 주요한 전략 중 하나가 되었다[158].

위암에서는 pembrolizumab이 PD-L1 combined positive score (CPS)가 양성(CPS ≥ 1)인 진행성 위암 환자에서 생존율 향상을 증명한 제2상 KEYNOTE-059 임상시험의 결과를 근거로 3차 항암화학요법을 위한 FDA 승인을 받았으며, Autostainer Link 48 플랫폼 상의 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 분석법이 동반 진단 분석법으로 함께 승인되었다[159]. 이후 제3상 KEYNOTE-061 임상시험에서는 PD-L1 양성 위암 환자에서 통계적으로 유의한 생존율 향상을 증명하는데 실패하였다[160].

또 다른 제3상 임상시험에서는 CheckMate-649가 PD-L1 CPS ≥ 5 인 HER2-음성 진행성 또는 전이성 위암, 위식도 접합부 암, 식도 선암종 환자의 일차 항암화학요법 치료를 위해 fluoropyrimidine 및 platinum 기반 항암화학요법을 병용한 nivolumab의 치료 효능을 입증하였다[161]. 이 임상시험에서 PD-L1 발현은 Autostainer Link 48 플랫폼을 이용한 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 검사법을 사용하여 확인하였고, 이는 최근에 nivolumab 치료 대상군을 파악하기 위한 동반 진단으로 CE-IVD 마크를 유럽에서 획득하였다.

이 두 가지의 검사법은 점수 시스템을 공유하여 PD-L1 발현을 CPS로 평가하는데, 이는 PD-L1 양성인 종양세포, 림프구, 대식세포의 수를 종양세포의 전체 수로 나누고 100을 곱한 수이다. 충분한 평가를 위해 100개 이상의 생존한 종양세포가 포함된 검체가 필요하다[162]. 종양세포는 희미한 염색 강도($\geq 1+$) 이상으로 부분적이거나 완전하게 세포막에 염색된 경우 양성으로 평가한다. 면역세포는 종양 내부 또는 종양 주변 기질 안에 있는 단핵 염색 세포(림프구 또는 대식세포)의 세포막 또는 세포질에 양성인 경우를 포함한다. 섬유아세포, 중성구, 형질세포 등은 CPS 평가시 분자에서 제외되어야 한다. 만일 점수가 100을 초과한다면 CPS 결과는 100으로 평가한다. PD-L1 염색이 종양내 이질성을 보이는 경우, 최종 CPS는 각 부위의 CPS 결과를 계산하여 통합하여야 한다(Fig. 14).

두 개의 다른 PD-L1 검사법이 각기 다른 CPS 점수를 기준으로 승인되었기 때문에, PD-L1 양성 진단은 사용된 검사법에 따라 각기 다른 CPS 기준을 기반으로 해야 한다. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 검사법은 CPS 양성에 대해 CPS ≥ 1 기준을 사용하며, 28-8 pharmDX 검사법은 CPS ≥ 5 를 사용한다. 따라서 보고서에는 사용한 검사법이 명시되어야 하고 적절한 기준을 PD-L1 양성 해석에 적용하여야 한다.

이전 연구에서 항암화학요법 후에 PD-L1 발현이 변할 수 있고[163,164], PD-L1 발현은 원발성 병변과 전이성 병변 간의 불일치가 있다고 보고한 바 있다[164,165]. 따라서 위암 환자의 이차성, 재발성 및 전이성 병변에서 PD-L1 IHC의 재평가가 권장된다.

차세대 염기서열분석(Next generation sequencing)

최근에 확인된 분자유전학적 특성은 위암 발생에 수반된 driver mutation에 대한 이해도를 향상시키는 데 중요할 뿐만 아니라 임상적으로 적절한 바이오마커 및 새로운 잠재 치료표적을 파악하는 데에도 도움이 된다[124,125]. 따라서, 진행성 위암에서 NGS에 대한 임상적 요구가 증가하고 있다.

NCCN의 최근 가이드라인에 따르면 진행성 위암에서 임상적으로 필요한 바이오마커로는 HER2, MSI,

PD-L1, TMB, 그리고 *NTRK* fusion이 포함된다[100]. 이들 가운데 TMB는 NGS를 통해서만 평가될 수 있으며, *NTRK* fusion은 NGS (우선적으로 RNA 염기서열분석)으로 가장 잘 평가할 수 있다[166]. 또는 이것은 TRK IHC로 스크리닝할 수 있으며, 이후 양성 사례에서 염기서열분석을 시행할 수 있다[166]. 또한 fibroblast growth factor receptor 2 (*FGFR2*) 증폭[167], epidermal growth factor receptor (*EGFR*) 증폭[168], *MET* 증폭[169], homologous recombination deficiency-related genes의 변이[170]와 같은 바이오마커는 진행성 위암에서 임상적으로 높은 가능성을 보였다. 한편, 모든 고형성 종양에서 표적치료의 바이오마커로 보고된 *BRAF* V600E 돌연변이[171], *ALK* fusion[172], *ROS1* fusion [173] 등은 위암에서 1% 미만으로 매우 드물게 관찰된다[174].

TMB는 종양에서 somatic coding mutation의 전체 수로 정의되며 암 환자에서 면역항암제 반응을 예측할 수 있는 바이오마커이다[175]. KEYNOTE-062 임상시험의 분석 결과에서 진행성 위암 환자에서 pembrolizumab 기반 1차 함암치료요법으로 TMB와 임상 효능 사이의 연관성을 제시하였다[176]. 전장 엑솜 염기서열분석(whole exome sequencing)이 TMB를 위한 최적의 표준 검사로 고려되는 반면에 최근 표적 유전자 패널(targeted gene sequencing) 또한 정확한 TMB값을 제공한다[175]. 그러나 사용되고 있는 다양한 패널들에 대한 표준화가 되어 있지 않고, 면역치료반응 예측을 위한 TMB값의 기준이 명확하지 않아 실제 임상에서 바이오마커로 TMB를 적용하는데 한계가 있다[175].

MSI 검사의 표준 검사법은 PCR 기반 분석법이나 면역조직화학법이다. 최근 NGS를 기반으로 한 여러 MSI 진단방법이 기존의 PCR 기반 분석법과 95% 이상의 높은 일치율을 보여주었다[174,177,178]. 최신 NCCN 가이드라인에 의하면 검사를 위해 제한된 조직만을 사용할 수 있을 때, MSI 검사를 위해 타당성이 입증된 NGS로 다른 바이오마커의 검사와 함께 한 번에 시행할 수 있다고 언급하였다[100].

마지막으로 무엇보다도 적절한 검체의 준비는 NGS로 정확하고 신뢰할 만한 결과를 얻기 위해 가장 중요한 요소 중 하나이다. 일반적으로 총 DNA 및 RNA는 표적 유전자 패널 시행을 위해 10–300 ng이 필요하다[179]. 사용할 수 있는 조직 검체는 포르말린 고정 파라핀 포매 조직 또는 세포검사 검체이다[179]. 신뢰할 수 있는 NGS 결과를 위한 최소 검체 요건은 종양 분율은 10–20% 이상이어야 하고 종양의 표면적은 5 mm² 이상이어야 한다[179].

뮤신 표현형(Mucin phenotype)

위암은 MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10의 발현 여부를 기준으로 위형(gastric type), 장형(intestinal type), 혼합형(mixed type), 미분류형(unclassified type)으로 분류된다[3]. 위형은 MUC5AC 또는 MUC6에 대해 양성이며, 장형은 MUC2 또는 CD10에 대해 양성이다. 혼합형은 위형과 장형 뮤신에 대해 모두 양성이며, 미분류형은 이 두 가지에 모두 음성인 경우이다.

분자 분류(Molecular classification by easy methods)

위암의 분자유전학적 분류는 TCGA group과 the Asian Cancer Research Group (ACRG) 등의 연구에서 발표되었다. TCGA 연구에서는 위암이 EBV, MSI, genomically stable, chromosomal instability로 분류될 수 있다고 하였다[124]. ACRG 연구에서는 MSI, microsatellite stable/epithelial mesenchymal transition (MSS/EMT), MSS/TP53+, MSS/TP53-를 포함한 네 가지 아형의 분자 분류를 발표하였다[125]. MSS/EMT

아형은 signet-ring cell (PCC)의 조직학적 소견 및 Lauren의 미만형과 밀접하게 연관되어 있으며, 불량한 환자 생존율을 보인다. EBV 및 MSI 아형은 림프 기질을 가진 선암종의 조직학적 형태와 관련이 있으며 비교적 더 좋은 예후를 갖는다. 높은 TMB와 PD-L1의 발현 증가가 EBV 및 MSI 아형에서 흔히 관찰된다.

여러 이전 연구에서 EBV 제자리부합법, MSI 검사 또는 MMR IHC, E-cadherin IHC 및 p53 IHC 등의 간편한 검사 방법을 사용하여 위암에서 분자 분류가 재현될 수 있다고 보고하였다[127,180,181]. 이들 검사를 통해 위암은 EBV, MSI, EMT, altered p53, not altered p53으로 분류될 수 있고, 분류된 분자 아형에서 임상병리학적 특징의 차이가 보고되었다.

대한병리학회 소화기병리학회 위암 기재사항 표준화 개정 소위원회

위원: 박영수, 국명철, 김백희, 이해승, 강동욱, 구미진, 신옥란, 최영희, 이원애, 김현기, 송인혜, 김경미, 김희성, 강구현, 박도윤, 진소영, 김준미, 최윤정, 장희경, 조미연, 안수민, 장미수, 한송희, 곽윤진, 서안나

총괄: 이성학 (가톨릭대학교 서울성모병원)

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
2. Hong S, Won YJ, Lee JJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2018. *Cancer Res Treat* 2021; 53: 301-15.
3. Kim WH, Park CK, Kim YB, et al. A standardized pathology report for gastric cancer. *Korean J Pathol* 2005; 39: 106-13.
4. World Health Organization. WHO classification of tumours: digestive system tumours. Geneva: World Health Organization, 2019.
5. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group and Review Panel. Korean practice guideline for gastric cancer 2018: an evidence-based, multi-disciplinary approach. *J Gastric Cancer* 2019; 19: 1-48.
6. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 717-26.
7. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-97.
8. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer, Springer, 2017.
9. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-12.
10. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 3rd ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2013.
11. Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. Northfield: College of American Pathologists, 2020 [cited 2022 Dec 1]. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-giupper-esophagus-20-4100.pdf>.
12. Shi C, Badgwell BD, Grabsch HI, et al. Data set for reporting carcinoma of the stomach in gastrectomy. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146: 1072-83.
13. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
14. Zhang X, Liang H, Li Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1081-92.
15. Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: a phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39: 2903-13.
16. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch* 2018; 472: 175-86.
17. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma: clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 73: 2680-6.
18. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 19-23.
19. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98: 1521-30.
20. Mirza A, Naveed A, Hayes S, et al. Assessment of histopathological response in gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma following neoadjuvant chemotherapy: which scoring system to use? *ISRN Pathol* 2012; 2012: 519351.
21. Karamitopoulou E, Thies S, Zlobec I, et al. Assessment of tumor regression of esophageal adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy: comparison of 2 commonly used scoring approaches. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1551-6.
22. Kim BH, Kim JM, Kang GH, et al. Standardized pathology report for colorectal cancer, 2nd edition. *J Pathol Transl Med* 2020; 54: 1-19.
23. Tsekrekos A, Vieth M, Ndegwa N, et al. Interobserver agreement of a gastric adenocarcinoma tumor regression grading system that incorporates assessment of lymph nodes. *Hum Pathol* 2021; 116: 94-101.
24. Davies AR, Myoteri D, Zylstra J, et al. Lymph node regression and survival following neoadjuvant chemotherapy in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 1639-49.

25. Reim D, Novotny A, Friess H, et al. Significance of tumour regression in lymph node metastases of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinomas. *J Pathol Clin Res* 2020; 6: 263-72.
26. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the Medical Research Council adjuvant gastric infusional chemotherapy Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2721-7.
27. Koh YW, Park YS, Ryu MH, et al. Postoperative nodal status and diffuse-type histology are independent prognostic factors in resectable advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1022-9.
28. Veronese N, Fassan M, Wood LD, et al. Extranodal extension of nodal metastases is a poor prognostic indicator in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 1692-8.
29. Lee IS, Park YS, Ryu MH, et al. Impact of extranodal extension on prognosis in lymph node-positive gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101: 1576-84.
30. Lee IS, Kang HJ, Park YS, et al. Prognostic impact of extranodal extension in stage 1B gastric carcinomas. *Surg Oncol* 2018; 27: 299-305.
31. Araki I, Hosoda K, Yamashita K, et al. Prognostic impact of venous invasion in stage 1B node-negative gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 297-305.
32. Takeuchi A, Ojima T, Katsuda M, et al. Venous invasion is a risk factor for recurrence of pT1 gastric cancer with lymph node metastasis. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 757-63.
33. Nishibeppu K, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Venous invasion as a risk factor for recurrence after gastrectomy followed by chemotherapy for stage III gastric cancer. *BMC Cancer* 2018; 18: 108.
34. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 2009; 115: 3379-91.
35. Hanaoka N, Tanabe S, Mikami 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: 427-32.
36. Takizawa K, Ono H, Kakushima N, et al. Risk of lymph node metastases from intramucosal gastric cancer in relation to histological types: how to manage the mixed histological type for endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer* 2013; 16: 531-6.
37. Lee JH, Choi IJ, Han HS, et al. Risk of lymph node metastasis in differentiated type mucosal early gastric cancer mixed with minor undifferentiated type histology. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1813-9.
38. Sekiguchi M, Oda I, Taniguchi H, et al. Risk stratification and predictive risk-scoring model for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2016; 51: 961-70.
39. Seo HS, Lee GE, Kang MG, Han KH, Jung ES, Song KY. Mixed histology is a risk factor for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J Surg Res* 2019; 236: 271-7.
40. Horiuchi Y, Ida S, Yamamoto N, et al. Feasibility of further expansion of the indications for endoscopic submucosal dissection in undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2020; 23: 285-92.
41. Ha TK, An JY, Youn HK, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 508-13.
42. Kim BS, Oh ST, Yook JH, Kim BS. Signet ring cell type and other histologic types: differing clinical course and prognosis in T1 gastric cancer. *Surgery* 2014; 155: 1030-5.
43. 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: 1958-65.
44. Huh CW, Jung DH, Kim JH, et al. Signet ring cell mixed histology may show more aggressive behavior than other histologies in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 124-9.
45. Lee IS, Lee S, Park YS, Gong CS, Yook JH, Kim BS. Applicability of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer: Mixed histology of poorly differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma is a worse predictive factor of nodal metastasis. *Surg Oncol* 2017; 26: 8-12.
46. Kim YH, Park JH, Park CK, et al. Histologic purity of signet ring cell carcinoma is a favorable risk factor for lymph node metastasis in poorly cohesive, submucosa-invasive early gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2017; 20: 583-90.
47. Chu Y, Mao T, Li X, et al. Predictors of lymph node metastasis and differences between pure and mixed histologic types of early gastric signet-ring cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2020; 44: 934-42.
48. Japanese Gastric Cancer Society. Regulations for the treatment of gastric cancer. 15th ed. Tokyo: Kanehara Publishing; 2017.
49. Kim JY, Kim WG, Jeon TY, et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer: evaluation of a novel method for measuring submucosal invasion and development of a nodal predicting index. *Hum Pathol* 2013; 44: 2829-36.
50. Ma DW, Lee SJ, Kook MC, et al. The suggestion of revised criteria for endoscopic resection of differentiated-type submucosal gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 795-801.

51. Choi JY, Park YS, Jung HY, et al. Identifying predictors of lymph node metastasis after endoscopic resection in patients with minute submucosal cancer of the stomach. *Surg Endosc* 2015; 29: 1476-83.
52. Gotoda T, Yanagisawa 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: 219-25.
53. Park SM, Kim BW, Kim JS, Kim YW, Kim GJ, Ryu SJ. Can endoscopic ulcerations in early gastric cancer be clearly defined before endoscopic resection? A survey among endoscopists. *Clin Endosc* 2017; 50: 473-8.
54. Kim JM, Sohn JH, Cho MY, et al. Pre- and post-ESD discrepancies in clinicopathologic criteria in early gastric cancer: the NECA-Korea ESD for Early Gastric Cancer Prospective Study (N-Keep). *Gastric Cancer* 2016; 19: 1104-13.
55. Yabuuchi Y, Takizawa K, Kakushima N, et al. Discrepancy between endoscopic and pathological ulcerative findings in clinical intramucosal early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2021; 24: 691-700.
56. Shimoda T, Kushima R, Ono H. Histological features of peptic ulceration and biopsy scar of gastric ESD specimen. *Stomach Intestine* 2013; 48: 16-24.
57. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021; 24: 1-21.
58. Takizawa K, Ono H, Hasuike N, et al. A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1009/1010). *Gastric Cancer* 2021; 24: 479-91.
59. 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: 874-81.
60. Uesugi N, Sugai T, Sugimoto R, et al. Clinicopathological and molecular stability and methylation analyses of gastric papillary adenocarcinoma. *Pathology* 2017; 49: 596-603.
61. 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: 978-86.
62. 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: 680-8.
63. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Maeo S, Kitano S. Papillary adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2000; 3: 33-8.
64. Yu H, Fang C, Chen L, et al. Worse prognosis in papillary, compared to tubular, early gastric carcinoma. *J Cancer* 2017; 8: 117-23.
65. Kawamura H, Kondo Y, Osawa S, et al. A clinicopathologic study of mucinous adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2001; 4: 83-6.
66. Lee HH, Song KY, Park CH, Jeon HM. Undifferentiated-type gastric adenocarcinoma: prognostic impact of three histological types. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 254.
67. Nakamura K, Eto K, Iwagami S, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of poorly cohesive cell subtype of gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2022; 27: 512-9.
68. Roviello F, Marano L, Ambrosio MR, et al. Signet ring cell percentage in poorly cohesive gastric cancer patients: a potential novel predictor of survival. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48: 561-9.
69. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, Gullo I, Carneiro F, Oliveira C. Histological and mutational profile of diffuse gastric cancer: current knowledge and future challenges. *Mol Oncol* 2021; 15: 2841-67.
70. Kwon CH, Kim YK, Lee S, et al. Gastric poorly cohesive carcinoma: a correlative study of mutational signatures and prognostic significance based on histopathological subtypes. *Histopathology* 2018; 72: 556-68.
71. Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, et al. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2019; 22: 1-9.
72. Han JP, Hong SJ, Kim HK. Long-term outcomes of early gastric cancer diagnosed as mixed adenocarcinoma after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 316-20.
73. Park HK, Lee KY, Yoo MW, Hwang TS, Han HS. Mixed carcinoma as an independent prognostic factor in submucosal invasive gastric carcinoma. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 866-72.
74. Horiuchi Y, Fujisaki J, Yamamoto N, et al. Undifferentiated-type predominant mixed-type early gastric cancer is a significant risk factor for requiring additional surgeries after endoscopic submucosal dissection. *Sci Rep* 2020; 10: 6748.
75. Ozeki Y, Hirasawa K, Sawada A, et al. Mixed histology poses a greater risk for noncurative endoscopic resection in early gastric cancers regardless of the predominant histologic types. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 32: 186-93.
76. Shin DH, Kim GH, Lee BE, et al. Clinicopathologic features of early gastric carcinoma with lymphoid stroma and feasibility of endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2017; 31: 4156-64.
77. Iwasaki K, Suda T, Takano Y, et al. Postoperative outcomes of gastric carcinoma with lymphoid stroma. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 102.

78. Huh CW, Jung DH, Kim H, et al. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with lymphoid stroma in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2016; 114: 769-72.
79. Inagawa S, Shimazaki J, Hori M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2001; 4: 43-52.
80. Roh JH, Srivastava A, Lauwers GY, et al. Micropapillary carcinoma of stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1139-46.
81. Fujita T, Gotohda N, Kato Y, et al. Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component. *Gastric Cancer* 2012; 15: 179-87.
82. Benedict MA, Lauwers GY, Jain D. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: update and literature review. *Am J Clin Pathol* 2018; 149: 461-73.
83. Miyazawa M, Matsuda M, Yano M, et al. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell-predominant type): A review of endoscopic and clinicopathological features. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10523-31.
84. Agaimy A, Rau TT, Hartmann A, Stoehr R. SMARCB1 (INI1)-negative rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathologic and molecular study of a highly aggressive variant with literature review. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 910-20.
85. Willems S, Carneiro F, Geboes K. Gastric carcinoma with osteoclast-like giant cells and lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: two of a kind? *Histopathology* 2005; 47: 331-3.
86. Woo HY, Bae YS, Kim JH, et al. Distinct expression profile of key molecules in crawling-type early gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2017; 20: 612-9.
87. Okamoto N, Kawachi H, Yoshida T, et al. "Crawling-type" adenocarcinoma of the stomach: a distinct entity preceding poorly differentiated adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2013; 16: 220-32.
88. Ushiku T, Kunita A, Kuroda R, et al. Oxyntic gland neoplasm of the stomach: expanding the spectrum and proposal of terminology. *Mod Pathol* 2020; 33: 206-16.
89. Tsuji Y, Ushiku T, Shinozaki T, et al. Risk for lymph node metastasis in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with submucosal invasion. *Dig Endosc* 2021; 33: 592-7.
90. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
91. Park DY, Srivastava A, Kim GH, et al. Adenomatous and foveolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 524-33.
92. Choi WT, Brown I, Ushiku T, et al. Gastric pyloric gland adenoma: a multicentre clinicopathological study of 67 cases. *Histopathology* 2018; 72: 1007-14.
93. Kim JM, Sohn JH, Cho MY, et al. Inter-observer reproducibility in the pathologic diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia and early carcinoma in endoscopic submucosal dissection specimens: a multi-center study. *Cancer Res Treat* 2019; 51: 1568-77.
94. Kim JM, Cho MY, Sohn JH, et al. Diagnosis of gastric epithelial neoplasia: dilemma for Korean pathologists. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2602-10.
95. Watanabe Y, Shimizu M, Itoh T, Nagashima K. Intraglandular necrotic debris in gastric biopsy and surgical specimens. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5: 141-7.
96. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1085-95.
97. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc* 2021; 33: 4-20.
98. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2419-30.
99. FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2-positive gastric adenocarcinomas [Internet]. U.S. Food and Drug Administration, 2021 [cited 2022 Dec 1]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-positive-gastric-adenocarcinomas>.
100. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 167-92.
101. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805.
102. Ahn S, Ahn S, Van Vrancken M, et al. Ideal number of biopsy tumor fragments for predicting HER2 status in gastric carcinoma resection specimens. *Oncotarget* 2015; 6: 38372-80.
103. Lee HS, Kim WH, Kwak Y, et al. Molecular testing for gastrointestinal cancer. *J Pathol Transl Med* 2017; 51: 103-21.
104. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for

- Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017; 35: 446-64.
105. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.
 106. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 476-84.
 107. Tsapralis D, Panayiotides I, Peros G, Liakakos T, Karamitopoulou E. Human epidermal growth factor receptor-2 gene amplification in gastric cancer using tissue microarray technology. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 150-5.
 108. Liu W, Zhong S, Chen J, Yu Y. HER-2/neu overexpression is an independent prognostic factor for intestinal-type and early-stage gastric cancer patients. *Journal of clinical gastroenterology* 2012; 46: e31-7.
 109. Lee HE, Park KU, Yoo SB, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. *European journal of cancer* 2013; 49: 1448-57.
 110. Kim MA, Lee HJ, Yang HK, Bang YJ, Kim WH. Heterogeneous amplification of ERBB2 in primary lesions is responsible for the discordant ERBB2 status of primary and metastatic lesions in gastric carcinoma. *Histopathology* 2011; 59: 822-31.
 111. Peng Z, Zou J, Zhang X, et al. HER2 discordance between paired primary gastric cancer and metastasis: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 163-71.
 112. Kim JH, Kim MA, Lee HS, Kim WH. Comparative analysis of protein expressions in primary and metastatic gastric carcinomas. *Hum Pathol* 2009; 40: 314-22.
 113. Fusco N, Rocco EG, Del Conte C, et al. HER2 in gastric cancer: a digital image analysis in pre-neoplastic, primary and metastatic lesions. *Mod Pathol* 2013; 26: 816-24.
 114. Geng Y, Chen X, Qiu J, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 expression in primary and metastatic gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 303-11.
 115. Kochi M, Fujii M, Masuda S, et al. Differing deregulation of HER2 in primary gastric cancer and synchronous related metastatic lymph nodes. *Diagn Pathol* 2013; 8: 191.
 116. Ieni A, Barresi V, Rigoli L, Caruso RA, Tuccari G. HER2 status in premalignant, early, and advanced neoplastic lesions of the stomach. *Dis Markers* 2015; 2015: 234851.
 117. Zhao W, Sun L, Dong G, Wang X, Jia Y, Tong Z. Receptor conversion impacts outcomes of different molecular subtypes of primary breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13: 17588359211012982.
 118. Garrido-Ramos MA. Satellite DNA: an evolving topic. *Genes (Basel)* 2017; 8: 230.
 119. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019; 30: 1232-43.
 120. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 16.
 121. Jiricny J. Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a012633.
 122. Ma J, Setton J, Lee NY, Riaz N, Powell SN. The therapeutic significance of mutational signatures from DNA repair deficiency in cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 3292.
 123. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1174-9.
 124. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-9.
 125. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015; 21: 449-56.
 126. Setia N, Agoston AT, Han HS, et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol* 2016; 29: 772-84.
 127. Ahn S, Lee SJ, Kim Y, et al. High-throughput protein and mRNA expression-based classification of gastric cancers can identify clinically distinct subtypes, concordant with recent molecular classifications. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 106-15.
 128. Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg* 2019; 270: 309-16.
 129. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2788-98.
 130. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018; 24: 1449-58.
 131. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J*

Med 2015; 372: 2509-20.

132. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-13.
133. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 4151-62.
134. Jang M, Kwon Y, Kim H, et al. Microsatellite instability test using peptide nucleic acid probe-mediated melting point analysis: a comparison study. *Bmc Cancer* 2018; 18: 1218.
135. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2006; 8: 305-11.
136. Berg KD, Glaser CL, Thompson RE, Hamilton SR, Griffin CA, Eshleman JR. Detection of microsatellite instability by fluorescence multiplex polymerase chain reaction. *J Mol Diagn* 2000; 2: 20-8.
137. Deschoolmeester V, Baay M, Wuyts W, et al. Detection of microsatellite instability in colorectal cancer using an alternative multiplex assay of quasi-monomorphic mononucleotide markers. *J Mol Diagn* 2008; 10: 154-9.
138. Shia J, Ellis NA, Klimstra DS. The utility of immunohistochemical detection of DNA mismatch repair gene proteins. *Virchows Arch* 2004; 445: 431-41.
139. McCarthy AJ, Capo-Chichi JM, Spence T, et al. Heterogenous loss of mismatch repair (MMR) protein expression: a challenge for immunohistochemical interpretation and microsatellite instability (MSI) evaluation. *J Pathol Clin Res* 2019; 5: 115-29.
140. Renkonen E, Zhang Y, Lohi H, et al. Altered expression of MLH1, MSH2, and MSH6 in predisposition to hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3629-37.
141. Graham RP, Kerr SE, Butz ML, et al. Heterogenous MSH6 loss is a result of microsatellite instability within MSH6 and occurs in sporadic and hereditary colorectal and endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1370-6.
142. Jansson A, Arbman G, Zhang H, Sun XF. Combined deficiency of hMLH1, hMSH2, hMSH3 and hMSH6 is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2003; 22: 41-9.
143. Ruzskiewicz A, Bennett G, Moore J, et al. Correlation of mismatch repair genes immunohistochemistry and microsatellite instability status in HNPCC-associated tumours. *Pathology* 2002; 34: 541-7.
144. Fukayama M, Abe H, Kunita A, et al. Thirty years of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Virchows Arch* 2020; 476: 353-65.
145. Chang MS, Kim DH, Roh JK, et al. Epstein-Barr virus-encoded BART1 promotes proliferation of gastric carcinoma cells through regulation of NF-kappaB. *J Virol* 2013; 87: 10515-23.
146. Hoebe EK, Le Large TY, Greijer AE, Middeldorp JM. BamHI-A rightward frame 1, an Epstein-Barr virus-encoded oncogene and immune modulator. *Rev Med Virol* 2013; 23: 367-83.
147. zur Hausen A, Brink AA, Craanen ME, Middeldorp JM, Meijer CJ, van den Brule AJ. Unique transcription pattern of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-carrying gastric adenocarcinomas: expression of the transforming BART1 gene. *Cancer Res* 2000; 60: 2745-8.
148. Kang GH, Lee S, Kim WH, et al. Epstein-barr virus-positive gastric carcinoma demonstrates frequent aberrant methylation of multiple genes and constitutes CpG island methylator phenotype-positive gastric carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 787-94.
149. Strong MJ, Xu G, Coco J, et al. Differences in gastric carcinoma microenvironment stratify according to EBV infection intensity: implications for possible immune adjuvant therapy. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003341.
150. Gu L, Chen M, Guo D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0182692.
151. Park JH, Kim EK, Kim YH, et al. Epstein-Barr virus positivity, not mismatch repair-deficiency, is a favorable risk factor for lymph node metastasis in submucosa-invasive early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19: 1041-51.
152. Cheng Y, Zhou X, Xu K, Huang J, Huang Q. Very low risk of lymph node metastasis in Epstein-Barr virus-associated early gastric carcinoma with lymphoid stroma. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 273.
153. Yoon CJ, Chang MS, Kim DH, et al. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART5-5p upregulates PD-L1 through PIAS3/pSTAT3 modulation, worsening clinical outcomes of PD-L1-positive gastric carcinomas. *Gastric Cancer* 2020; 23: 780-95.
154. Lee HS, Chang MS, Yang HK, Lee BL, Kim WH. Epstein-barr virus-positive gastric carcinoma has a distinct protein expression profile in comparison with epstein-barr virus-negative carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1698-705.
155. Longnecker RM, Kieff E, Cohen JI. Epstein-Barr virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013; 1898-959.

156. Boger C, Kruger S, Behrens HM, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer reveals intratumoral heterogeneity of *PIK3CA* mutations. *Ann Oncol* 2017; 28: 1005-14.
157. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012; 366: 2517-9.
158. Kwak Y, Seo AN, Lee HE, Lee HS. Tumor immune response and immunotherapy in gastric cancer. *J Pathol Transl Med* 2020; 54: 20-33.
159. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180013.
160. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 123-33.
161. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 27-40.
162. Interpretation manual: gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx interpretation manual: gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Santa Clara: DAKO Agilent Technologies, 2018.
163. Yang JH, Kim H, Roh SY, et al. Discordancy and changes in the pattern of programmed death ligand 1 expression before and after platinum-based chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019; 22: 147-54.
164. Zhou KI, Peterson B, Serritella A, et al. Spatial and temporal heterogeneity of PD-L1 expression and tumor mutational burden in gastroesophageal adenocarcinoma at baseline diagnosis and after chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 6453-63.
165. Son SM, Woo CG, Kim DH, et al. Distinct tumor immune microenvironments in primary and metastatic lesions in gastric cancer patients. *Sci Rep* 2020; 10: 14293.
166. Marchio C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019; 30: 1417-27.
167. Catenacci DV, Rasco D, Lee J, et al. Phase I escalation and expansion study of bemarituzumab (FPA144) in patients with advanced solid tumors and FGFR2b-selected gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2418-26.
168. Maron SB, Alpert L, Kwak HA, et al. Targeted therapies for targeted populations: anti-EGFR treatment for EGFR-amplified gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018; 8: 696-713.
169. Lee J, Kim ST, Kim K, et al. Tumor genomic profiling guides patients with metastatic gastric cancer to targeted treatment: the VIKTORY Umbrella Trial. *Cancer Discov* 2019; 9: 1388-405.
170. Smyth EC, Cafferkey C, Loehr A, et al. Genomic loss of heterozygosity and survival in the REAL3 trial. *Oncotarget* 2018; 9: 36654-65.
171. van Grieken NC, Aoyama T, Chambers PA, et al. KRAS and BRAF mutations are rare and related to DNA mismatch repair deficiency in gastric cancer from the East and the West: results from a large international multicentre study. *Br J Cancer* 2013; 108: 1495-501.
172. Wen Z, Xiong D, Zhang S, et al. Case report: RAB10-ALK: a novel *ALK* fusion in a patient with gastric cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 645370.
173. Lee J, Lee SE, Kang SY, et al. Identification of *ROS1* rearrangement in gastric adenocarcinoma. *Cancer* 2013; 119: 1627-35.
174. Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, Janjigian YY, Shitara K. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 473-87.
175. Fancello L, Gandini S, Pelicci PG, Mazzarella L. Tumor mutational burden quantification from targeted gene panels: major advancements and challenges. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 183.
176. Lee KW, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Association of tumor mutational burden with efficacy of pembrolizumab +/- chemotherapy as first-line therapy for gastric cancer in the phase III KEYNOTE-062 study. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 3489-98.
177. Kang SY, Kim DG, Ahn S, Ha SY, Jang KT, Kim KM. Comparative analysis of microsatellite instability by next-generation sequencing, MSI PCR and MMR immunohistochemistry in 1942 solid cancers. *Pathol Res Pract* 2022; 233: 153874.
178. Ratovomanana T, Cohen R, Svrcek M, et al. Performance of next-generation sequencing for the detection of microsatellite instability in colorectal cancer with deficient DNA mismatch repair. *Gastroenterology* 2021; 161: 814-26.
179. Ascierto PA, Bifulco C, Palmieri G, Peters S, Sidiropoulos N. Preanalytic variables and tissue stewardship for reliable next-generation sequencing (NGS) clinical analysis. *J Mol Diagn* 2019; 21: 756-67.

180. Koh J, Lee KW, Nam SK, et al. Development and validation of an easy-to-implement, practical algorithm for the identification of molecular subtypes of gastric cancer: prognostic and therapeutic implications. *Oncologist* 2019; 24: e1321-30.
181. Ramos M, Pereira MA, Amorim LC, et al. Gastric cancer molecular classification and adjuvant therapy: is there a different benefit according to the subtype? *J Surg Oncol* 2020; 121: 804-13.