

How to Define the Gastroesophageal Junction

: 위식도접합부(GEJ)의 정의, 병리학적 근거와 GEJ 암 분류의 재정립

Key message 병리학자(Kushima, Vieth)와 외과의(Kaida, Tani)가 함께 쓴 리뷰로 GEJ는 DEPV를 기준으로 정의해야 하며(Kyoto 합의, $DEPV \pm 1 \text{ cm} = \text{GEJZ}$), 이 영역의 분문형 점막(cardiac-type mucosa)은 선천적 성분과 후천적(역류 & 위축) 성분이 섞여 있고, 그 위에서 발생하는 "GEJ 암"은 기원과 분자 특성이 다른 이질적 집단이므로, 정의에 따른 재분류와 분자 분석이 필요하다

삼성서울병원 소화기내과 전임의 김주영

논문 정보 및 배경 (Background)

항목	내용
Journal	Digestive Endoscopy 2026 ;38:e70193 — Review (Open Access) · Received 2025.10.14 / Accepted 2026.5.24 · 일본소화기내시경학회(JGES) 공식 학술지 (Received 2025.10.14 → Revised 2026.5.3 → Accepted 2026.5.24)
저자 · 기관	Ken-ichi Mukaisho, Sachiko Kaida (공동 제1저자), Takahisa Nakayama, Masaji Tani, Michael Vieth, Takanori Hattori, Ryoji Kushima — Shiga University of Medical Science (Otsu, Japan) · Vieth M — Klinikum Bayreuth (Germany)
연구 배경	GEJ/cardia adenocarcinoma 발생률이 일본을 포함해 전 세계적으로 증가 — 생활습관 변화, 비만, GERD 증가, H. pylori 감염률 감소가 GEJ/cardia adenocarcinoma 원인으로 지목되며 외과적 치료에 대한 관심도 증가하는데...
핵심 문제	GEJ의 정의에 대한 global consensus가 없다 → GEJ 선암 분류(Siewert classification vs Nishi classification)의 기준점 자체가 통일되지 않음
논문의 목적	GEJ 정의에 영향을 미치는 개념과 고유한 병태생리학적 요인을 명확히 하여, 이 영역에서 발생하는 악성 종양의 이해 & 분류, management를 향상시키는 것
Question?	① GEJ를 정의하는 해부학적 지표는 무엇이 가장 타당한가? ② GEJ의 병리와 발생기전은 무엇인가? ③ 이 정의가 GEJ 암의 분류, 분자 표적, 치료의 결론으로 어떻게 연결되는가?

논문의 구성(Structure)

① Landmark(경계를 무엇으로 정의할 것인가)

- GEJ는 정확히 어디인가
- Kyoto International Consensus (2019) — GEJ와 GEJZ의 정의



② Mucosa(경계 주변에 어떤 점막이 있는가)

- 분문형 점막(cardiac-type mucosa)의 실체
- Barrett 식도(BE)의 정의



③ Cell origin(그 점막은 어떤 세포에서 생겼는가)

- 식도의 원주상피는 어디서 오는가



④ Carcinogenesis(어떤 경로로 암이 발생하는가)

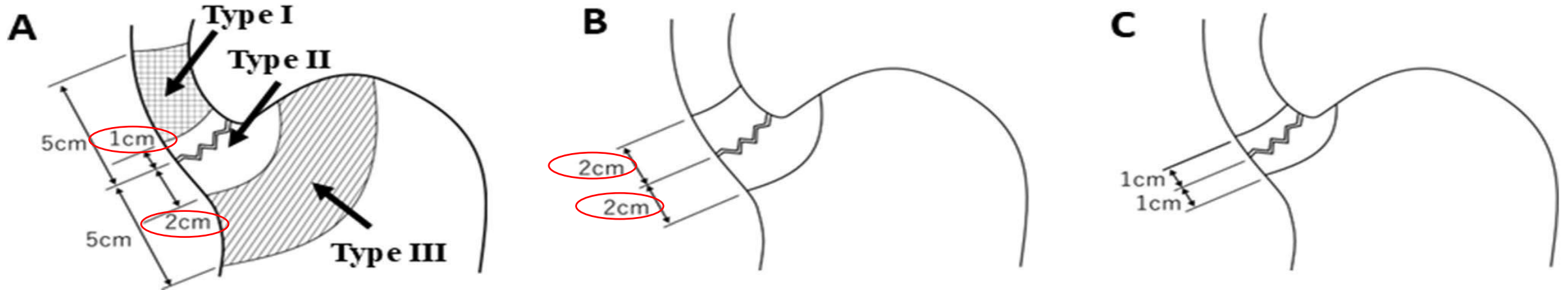
- GEJ 암은 어떻게 생기며, 왜 "두 종류"인가



⑤ Clinical meaning(분류의 차이가 진단과 치료에 어떤 영향을 주는가)

- GEJ 암의 분자 표적과 치료의 결론

1. GEJ 암의 현행 분류 — Siewert vs Nishi vs 식도위접합부암



(A) Siewert 분류 — 종양 중심의 GEJ 대비 위치: Type I (GEJ 상방 1~5 cm), Type II (상방 1 cm ~ 하방 2 cm), Type III (하방 2~5 cm). (B) Nishi 분류(분문암) — 일본에서 널리 사용. (C) 식도위접합부암 — GEJ 상하 1 cm; Kyoto 국제회의의 GEJZ와 동일한 영역.

구분	A : Siewert 분류 (1998)	B: Nishi 분류 (1973, 일본)	C: Siewert II 대체 개념 / Kyoto GEJZ
GEJ 기준 영역	Type II: GEJ 상방 1 cm ~ 하방 2 cm	GEJ 상하 2 cm 이내 (총 4 cm)	GEJ(DEPV) 상하 1 cm 이내 (총 2 cm)
조직형 대상	adenocarcinoma 대상	Adenocarcinoma, Squamous cell carcinoma 모두 포함	GEJZ 발생 암 = DEPV 상하 1 cm 범위 에서 발생한 암(조직형 무관)
특징	서구의 표준으로 cardiac-type mucosa 또는 Barrett 상피 기원	일본 위암학회(JGCA) 분류로 분문암(cardiac cancer)을 위해 가이드라인에 채택	cardiac gland 분포 범위로 조직학적 검증 = 교토 국제회의에서 지정한 GEJZ와 동일

핵심 문제 : 위 3가지 기준 landmark는 같아도 "GEJ에서 몇 cm까지를 GEJ 암으로 볼 것인가"가 다르다
→ **GEJ 자체의 정의가 통일되지 않으면 같은 종양이 분류 체계에 따라 Esophageal cancer, GEJ cancer, Gastric cancer 으로 다르게 분류될 수 있음**

2. GEJ의 해부학적 지표 3가지 — SCJ · PEGF · DEPV

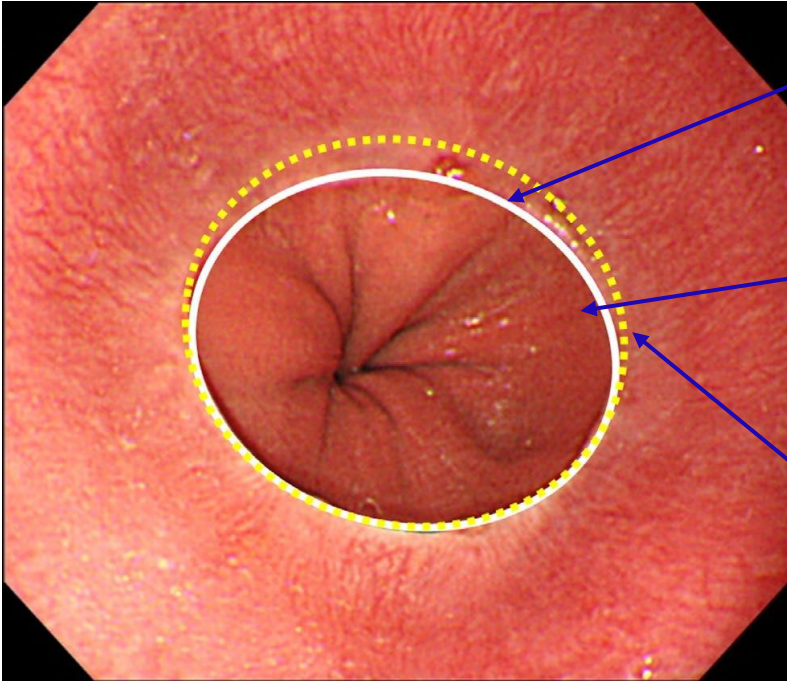


Figure 2. 내시경 사진 — 흰 실선: SCJ, 노란 점선: DEPV. 이 예에서는 SCJ와 DEPV가 거의 겹치고, PEGF는 이보다 약간 항문측에 위치.

SCJ (squamocolumnar junction, Z-line)

편평상피-원주상피의 경계로 식도 화생(Barrett)이 있으면 GEJ보다 구측으로 이동하므로 역류 질환에서는 GEJ 지표로 부정확할 수 있음

PEGF (proximal end of gastric folds)

위주름(gastric fold)이 시작되는 지점 내시경 검사에서 주로 사용되는 지표(특히 서구). 호흡(respiration) or 송기(insufflation) 정도에 따라 위치가 달라져 화생 점막 길이 측정이 부정확해질 수 있음

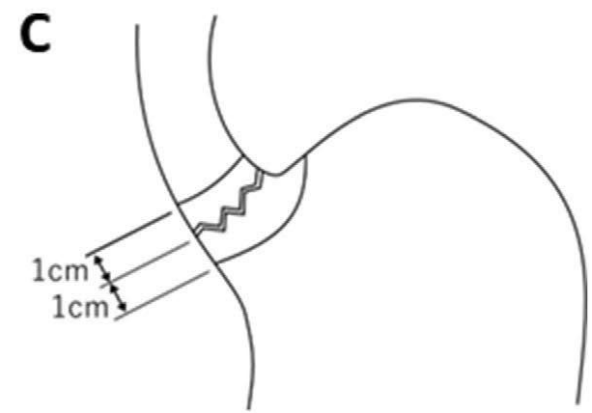
DEPV (distal end of the palisade vessels)

- 식도 책상혈관이 끝나는 지점으로 일본에서는 GEJ의 가장 해부학적으로 정확한 landmark로 간주됨
- 내시경뿐 아니라 절제 표본에서도 확인 가능, Esophageal columnar metaplasia(식도 원주상피화생), gastric atrophy(위축), intestinal metaplasia(장상피화생) 등 mucosal change에 영향받지 않음
- **한계: 서구인에서는 DEPV가 없거나 잘 보이지 않는다고 여겨져 global consensus는 아직**

왜 지표가 필요한가?

→ GEJ의 landmark를 먼저 정해야 Barrett 식도의 길이와 접합부암의 위치를 일관되게 설명할 수 있는데, GEJ 정의도 통일되지 않았고 국제적 합의가 없어 아직 controversial

Kyoto International Consensus (2019) — GEJZ = DEPVS ± 1 cm



Kyoto 회의의 결론 (March 2019)

항목	Kyoto 합의의 결론
① GEJ의 정의	GEJ는 내시경적으로 DEPVS를 기준으로 정의한다
② GEJZ의 정의	GEJ 근처에 cardiac gland가 존재하므로, DEPVS의 proximal 1 cm + distal 1 cm 영역을 GEJZ로 지정한다
③ GEJZ cancer	위와 같이 정의된 GEJZ에서 발생한 암을 junctional zone의 Siewert type II cancer를 대체하는 개념으로 제안한다 → 기존 GEJ cancer는 EAC-like와 gastric-like의 혼합으로 섞어 놓은 Esophageal cancer와 Gastric cancer을 분리하는 출발점

조직학적 검증 — Ota IHC study Gut 2025

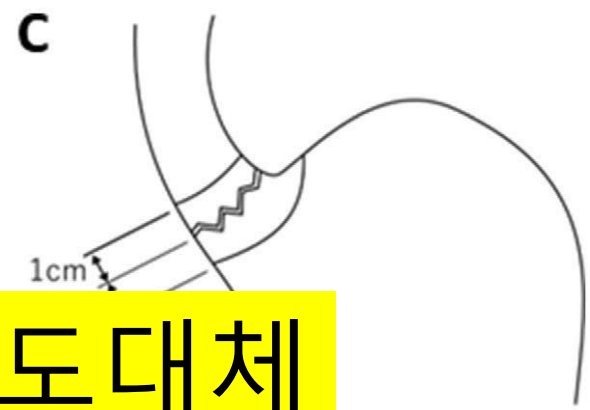
난치성 GERD 치료 목적 ESD로 절제된 GEJ 점막 표본을 가지고 다음 면역염색 3종

- MUC6 — pyloric gland-type mucin marker
- H⁺/K⁺-ATPase — parietal cell marker
- Pepsinogen I — chief cell marker

결과: cardiac gland의 분포에 근거하여 **GEJZ = GEJ 상하 1 cm**로 정의할 수 있음을 명확히 입증

"DEPVS ± 1 cm" 내시경 landmark(DEPVS) 범주와 조직학적 기원에 근거한 면역조직학(cardiac gland 분포)적 범주가 통일됨을 검증함

Kyoto International Consensus (2019) — GEJZ = DEPV ± 1 cm



"이 zone을 채우는 cardiac gland는 도대체 무엇이며, 정상인가 병적인가???"

Kyoto 회의의 결론

HC study Gut 2025

항목	Kyoto 합의의 결론
① GEJ의 정의	GEJ는 내시경적으로 DEPV를 기준으로 정의한다
② GEJZ의 정의	GEJ 근처에 cardiac gland가 존재하므로, DEPV의 proximal 1 cm + distal 1 cm 영역을 GEJZ로 지정한다
③ GEJZ cancer	위와 같이 정의된 GEJZ에서 발생한 암을 junctional zone의 Siewert type II cancer 를 대체하는 개념으로 제안한다 → 기존 GEJ cancer는 EAC-like와 gastric-like의 혼합으로 섞어 놓은 Esophageal cancer와 Gastric cancer을 분리하는 출발점

난치성 GERD 치료 목적 ESD로 절제된 GEJ 점막 표본을 가지고 다음 면역염색 3종

- MUC6 — pyloric gland-type mucin marker
- H⁺/K⁺-ATPase — parietal cell marker
- Pepsinogen I — chief cell marker

결과: cardiac gland의 분포에 근거하여 **GEJZ = GEJ 상하 1 cm**로 정의할 수 있음을 명확히 입증

"DEPV ± 1 cm" 내시경 landmark(DEPV) 범주와 조직학적 기원에 근거한 면역조직학(cardiac gland 분포)적 범주가 통일됨을 검증함

분문형 점막(cardiac-type mucosa)의 실체

Cardiac mucosa는 선천적으로 존재하는가?에 대한 오랜 논쟁과 Kyoto consensus

선천적 존재 (native)

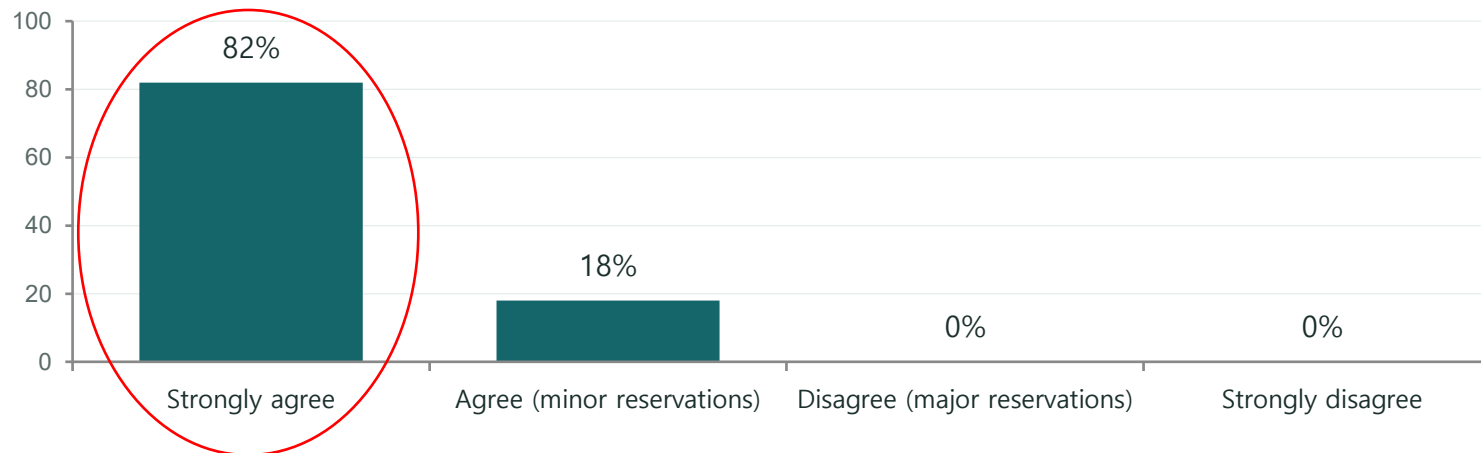
- 출생 직후 사망한 태아·신생아 연구: cardiac gland는 정상 배아기 위 발달의 일부. 즉, 정상 배아 발달의 일부이다

VS

모두 후천적 (all acquired)

- Cardiac gland는 역류 손상에 대한 식도 편평상피의 metaplastic response
- Native cardiac gland는 존재하지 않으며 모든 cardiac gland는 획득된 것

Kyoto consensus 투표 합의 → "cardiac-type mucosa는 태아기부터 존재하며 나이에 따라 확장"



Kyoto consensus: "cardiac-type mucosa는 태아기부터 존재(extent는 minimal)하며, 생리적으로 또는 GERD 등의 조건에서 나이에 따라 확장한다" 는 것이 현재 합의안

분문형 점막(cardiac-type mucosa)의 실체

Cardiac-type mucosa의 면역조직화학 구분, Cardiac-type mucosa의 3가지 구성요소

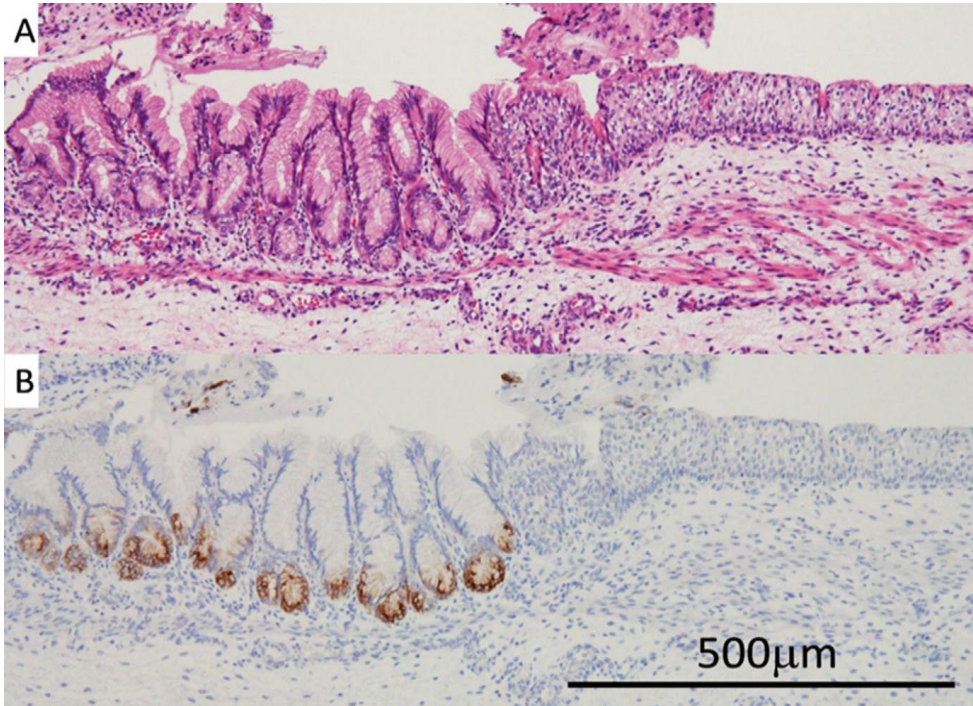


Figure 3 태아의 cardiac mucosa (부검 표본)

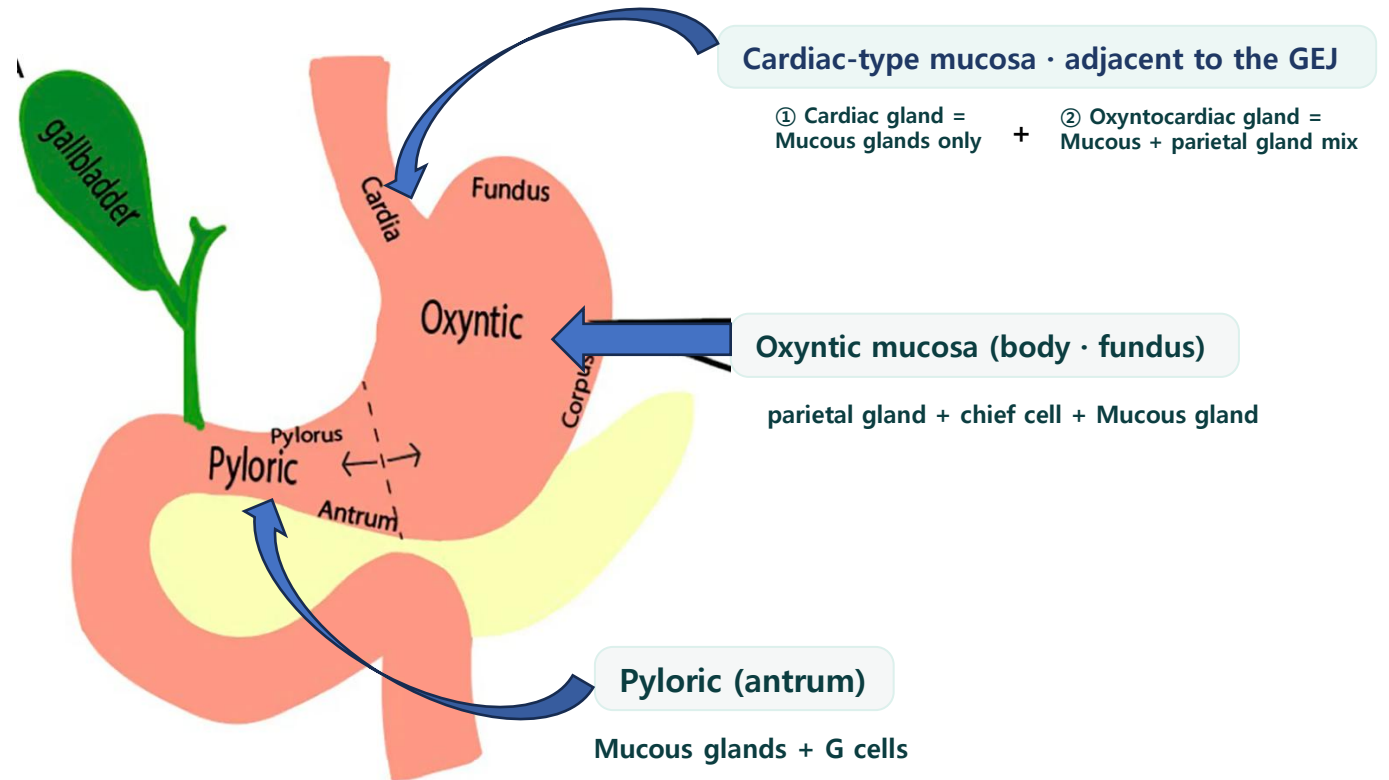
(A) H&E: cardiac gland가 불분명해 보임

(B) MUC6 면역염색: 원주상피 심부에 **MUC6 양성 cardiac gland(갈색)**가 뚜렷이 확인됩니다.

→ ① Cardiac gland는 태아에 존재한다

② H&E로는 안 보이던 것이 IHC로 구분되어 보인다

위 점막의 기본 구조 이해



분문형 점막(cardiac-type mucosa)의 실체

Cardiac-type mucosa의 면역조직화학 구분, Cardiac-type mucosa의 3가지 구성요소

Table 1. GEJ 병변별 면역염색(IHC) 결과

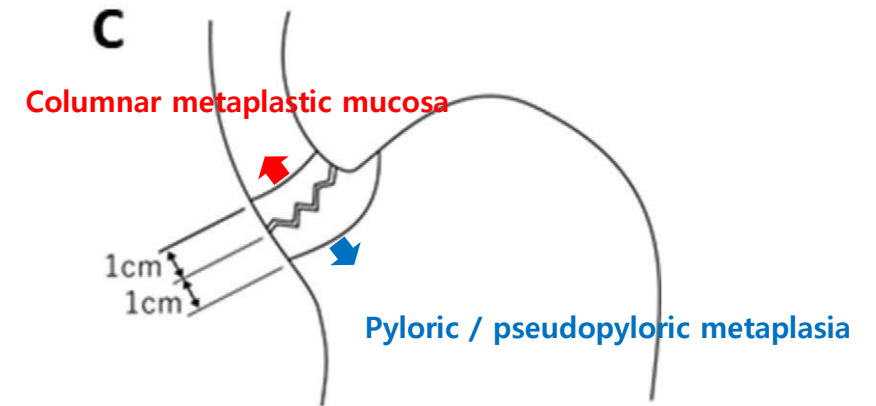
병변	MUC6 (pyloric gland-type mucin)	H ⁺ /K ⁺ -ATPase (parietal cell)	Pepsinogen I (chief cell)	Origin 및 의미
Cardiac gland	Positive	Negative	Negative	Native cardiac mucosa의 구성 성분
Oxyntocardiac gland	Positive	Positive	Negative	Native cardiac mucosa의 구성 성분
Oxyntic mucosa	Positive	Positive	Positive	정상 대조군(In Gastric field, Normal oxyntic mucosa contains acid-secreting parietal cells and pepsinogen-secreting chief cells)
Pseudopyloric metaplasia	Positive	Negative / positive	Positive	Acquired(Chronic inflammation-associated oxyntic atrophy with loss of parietal cells, resulting in pyloric-type glandular metaplasia)
Pyloric metaplasia	Positive	Negative	Negative	Acquired(Complete oxyntic gland atrophy with loss of parietal and chief cells)

- MUC6는 다섯 병변 모두 양성 → MUC6 단독으로는 아무것도 구별하지 못하고, "점액선형 세포가 있다"는 것만 말함
 - H⁺/K⁺-ATPase(벽세포)가 cardiac gland(-)와 oxyntocardiac gland(+)를 구분 지어줌
 - Pepsinogen I(주세포)가 Oxyntic mucosa와 pseudopyloric metaplasia는 양성, cardiac gland와 pyloric metaplasia는 음성. 즉 **pseudopyloric metaplasia**는 "주세포의 흔적"을 남기는 **oxyntic mucosa의 변화임을 시사**합니다.
 - cardiac gland와 pyloric metaplasia는 IHC 프로파일이 완전히 동일(MUC6+ / ATPase- / PG I-)합니다. 따라서 이 둘은 IHC로도 구별되지 않으며, 위치 정보(DEPV 기준 어디인가)가 반드시 필요함
- 같은 IHC 결과(MUC6+ / ATPase- / PG I-)의 점액선이라도, DEPV보다 식도 쪽 이면 columnar-lined esophagus의 cardiac-type mucosa로, DEPV보다 항문측(위 쪽) 이면 위 분문부 점막(정상 cardiac gland 또는 pyloric metaplasia)으로 해석된다는 말임

분문형 점막(cardiac-type mucosa)의 실체

Cardiac-type mucosa의 면역조직화학 구분, Cardiac-type mucosa의 3가지 구성요소

구성 요소	어디에서? 왜 생기는가?	확장 방향
① Native cardiac mucosa	GEJ에 원래(태생적으로) minimal 존재	—
② Columnar metaplastic mucosa	역류성 식도염으로 인해 low esophageal에 발생	구강 측(식도 방향)으로 확장
③ Pyloric / pseudopyloric metaplasia	만성 염증에 따른 위 위축에 대한 반응으로 GEJ 근처 oxyntic 영역에서 발생	항문 측(위 방향)으로 확장



Cardiac-type mucosa

= ① native cardiac mucosa + ② 역류성 columnar metaplasia(구강 측) + ③ 위축성 pyloric/pseudopyloric metaplasia(항문 측)의 합

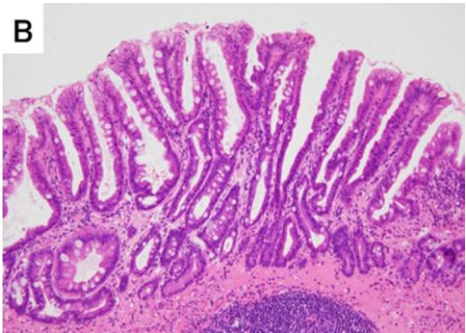
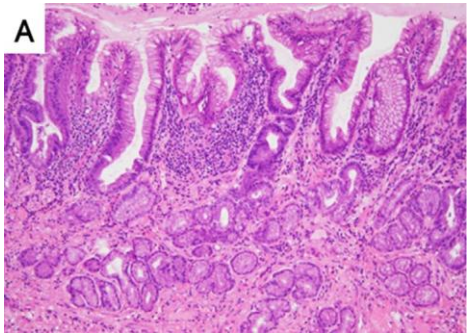
임상적으로 정리하면, cardiac-type mucosa는 위쪽(식도 방향)으로는 reflux가, 아래쪽(위 방향)으로는 atrophic이 밀어 넓히는 양방향 확장 구조입니다. GEJZ $\pm$ 1 cm는 정상 상태의 범위이고, GERD나 *H. pylori* 위축성 위염이 있는 환자에서는 이 영역이 넓어질 수 있다는 점이 요지

Barrett 식도(BE) 정의 — 학회마다 다른 두 가지 기준

국제 가이드라인의 두 가지 차이점

→ ① 요구되는 화생 점막의 필요 길이 ② 장상피화생(IM ;intestinal metaplasia or specialized columnar epithelium)의 필요 여부

학회 · 지침	요구되는 화생점막 길이 기준	IM 필요 여부	비고
Japan Esophageal Society	길이 무관 — <1 cm도 BE (ultrashort-segment BE, USSBE)	불필요	일본에서 USSBE 진단이 유독 흔함 → 현재 <1 cm를 BE로 분류하는 유일한 주요 학회
AGA (최신 guideline)	<1 cm는 더 이상 BE로 정의하지 않음	필요	"columnar-lined esophagus <1 cm with intestinal metaplasia"라는 별도 용어 사용
기타 학회 (ACG, ESGE, Asia-Pacific 등)	최소 1 cm 이상 필요	필요	진단 역치 상이 → 국제적 진단 불일치



(A) & (B) 둘다 Barrett 상피
(인체 검체)



조직 소견	cardiac-type mucosa로 Goblet cell negative	intestinal metaplasia로 Goblet cell positive로 gastric metaplasia 바탕 위에 IM 섞인 형태
병리 진단명	columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia	columnar-lined esophagus with IM (specialized columnar epithelium)
일본 기준	BE ○	BE ○
서구 기준	BE ✕	BE ○
Conclusion	일본 기준으로는 BE이지만, IM을 요구하는 서구 기준으로는 BE가 아님	일본 기준과 서구 기준 모두에서 BE로 정의됨

Barrett 식도(BE) 정의 — USSBE의 임상적 한계와 GEJ landmark의 부정확성

핵심 문제 : USSBE(<1 cm)는 악성화 위험이 negligible 함에도 **불균형하게 큰 cancer anxiety를 유발**하고, **BE길이 측정시 재현성이 부정확함**



USSBE (ultrashort-segment BE) 의 문제

- 환자 영향 : USSBE 진단의 관찰자간, 기관간 일치도는 매우 낮고, 일본 USSBE 환자에서 cancer worry scale 점수가 산발적으로 높게 분포

→ 내시경 검사자가 BE를 판단할 때 더 높은 진단 역치 최소 1 cm 이상으로 상향하는 것을 고려하여 불필요한 불안을 줄여야 함

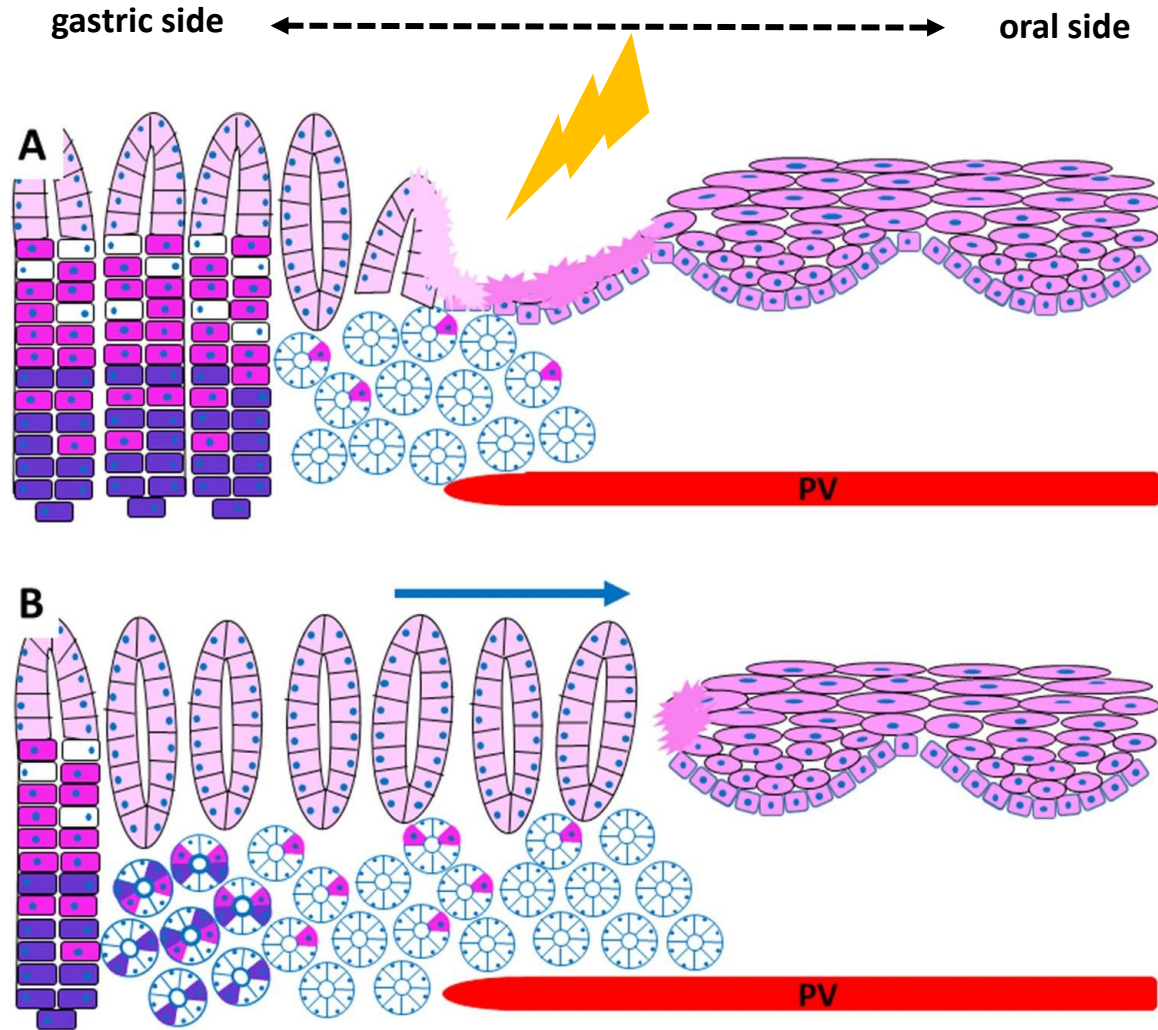
BE 길이 측정시 GEJ landmark 자체의 부정확성

- 가이드라인은 GEJ를 기준으로 BE 길이를 측정하도록 권고하는데, GEJ의 위치는 respiration과 insufflation 정도에 따라 변동하므로 측정이 부정확함

→ 병적 변화와 검사 조건에 흔들리지 않는 지표 DEPV의 필요성

" 진단과 측정을 일관되게 하여 환자의 불안감을 줄이자 "

Cardiac-type mucosa의 기원 — 위 상피 stem cell이 구측(oral)으로 확장



① gastric upper margin 인근의 esophageal squamous epithelium에 ulceration and erosion 이 발생하는데, reflux 가 지속되면 esophageal squamous epithelium 의 stem cells는 정상적인 squamous epithelial differentiation를 유지하기 어려워짐
→ 변화된 microenvironment에 적응하여 cardiac-type mucosa (분문형 점막)가 oral side 으로 확장

② cardiac-type mucosa (분문형 점막)가 gastric side에서 oral side로 확장하며, 역류가 지속되는 동안 mucosal defect를 덮어 re-epithelialization/healing

③ 광범위한 mucosal defect에서는 foveolar epithelium (표면와상피)로 대체될 수 있음. 이 foveolar epithelium (표면와상피)에는 intestinal metaplasia (장상피화생)이 동반될 수도 있음

결론: Oral side로 이동하는 foveolar epithelium의 stem cell은 gastric epithelium에서 origin하며 Esophageal epithelium에서 유래하지 않는다. 즉, Esophageal squamous epithelial cell이 columnar epithelial cell로 transformation 되는 것이 아님

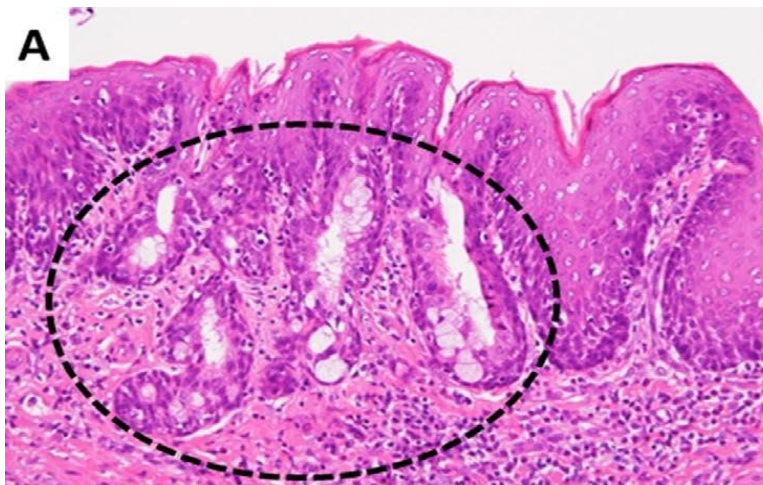
Figure 6. GEJ에서 columnar-lined esophagus 형성 모식도.

(A) GEJ의 erosion

(B) cardiac-type mucosa에 의한 치유. PV = palisade vessel. 파란 화살표: cardiac-type mucosa가 식도 괄약 및 미란을 치유하기 위해 확장.

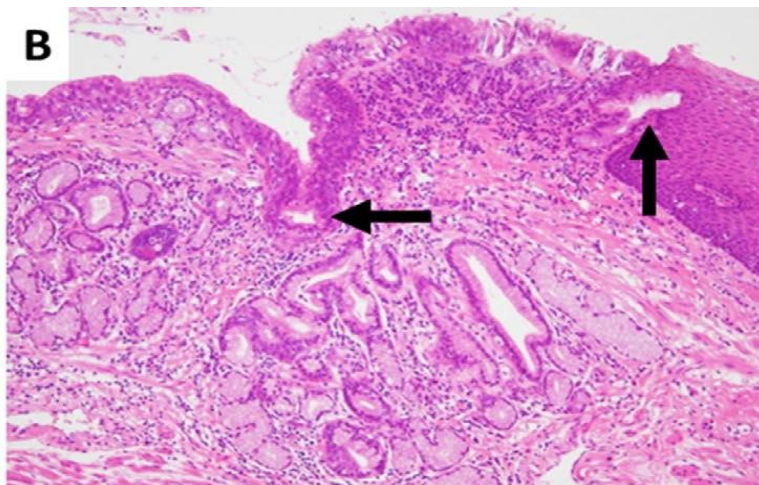
Intestinal Metaplasia은 어떤 세포에서 오는가? — 7가지 가설과 저자들의 답

IM은 USBE, SSBE보다 LSBE에서 더 흔히 관찰 → 특히 LSBE에서 IM의 기원을 둘러싼 논쟁이 지속



(A) 식도선이 없는 rat 모델

수술로 십이지장 담즙·췌장액이 식도로 reflux하게 만든 rat 연구인데, reflux 지속으로 regenerative squamous epithelium이 생기며, GEJ에서 멀리 떨어진 그 한가운데 고립된 Columnar epithelium 이 확인됨
→ 즉, 식도선이 없는 rat을 이용한 연구는 Intestinal metaplasia는 squamous epithelium의 basal stem cell에서 origin 함을 시사



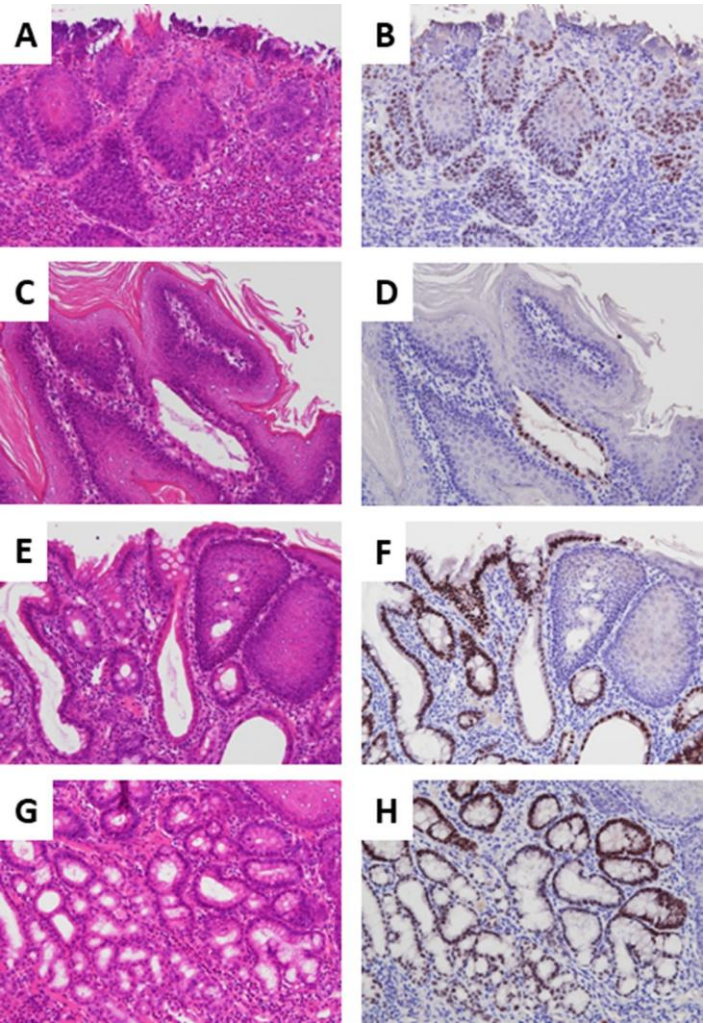
(B) 인체 모델 (GEJ에서 떨어진 식도 안)

- 왼쪽 화살 표 : 하나는 squamous epithelium에서 아래로 파고드는 "duct-like 구조", 즉 squamous epithelium가 도관처럼 관 모양으로 변해 내강을 만든 것(rat에서 본 것과 비슷한 현상)
- 오른쪽 화살 표 : 식도선 도관 세포에서 시작된 pyloric gland metaplasia, 즉 도관 세포가 MUC6+ pyloric gland cell로 바뀐 것

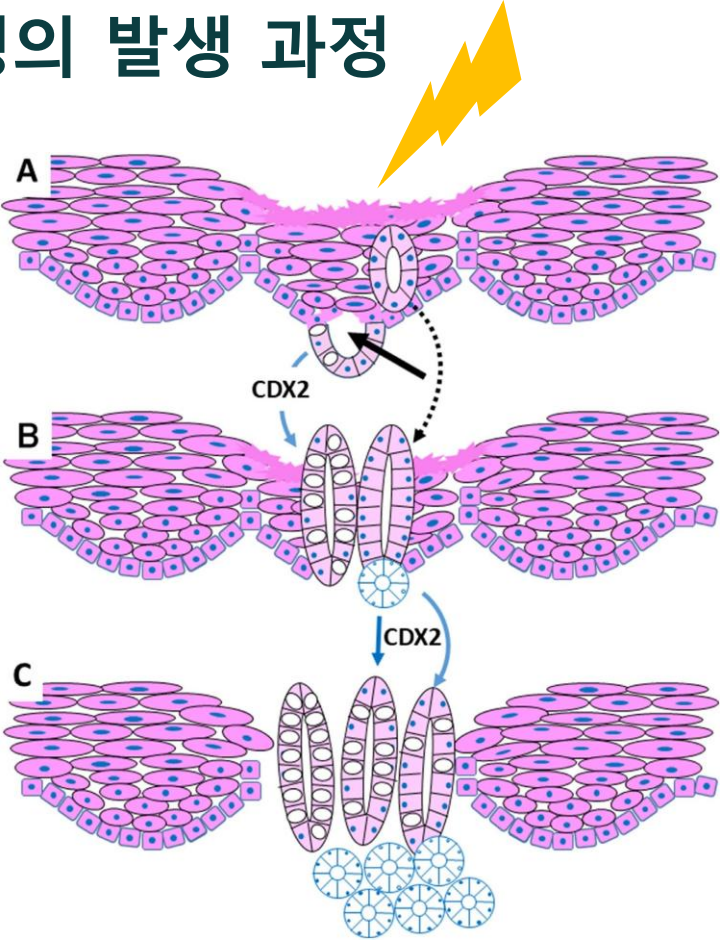
→ 편평상피에서 나온 duct-like 구조와 식도선 도관 두 곳 인 두 후보 모두 현지 발생의 출발점이 될 수 있다는 결론

	IM 기원에 대한 가설 (7가지)
(i)	식도 편평상피에서 직접 원주상피가 발생
(ii)	위 점막에서 기원
(iii)	식도선 도관(esophageal gland ducts)이 관여
(iv)	식도위접합부의 점막이 역할
(v)	태아 잔존 세포(fetal remnants)에서 유래
(vi)	골수 유래 세포(bone marrow cells)의 기여
(vii)	창상 치유(wound repair)의 결과

CDX2 발현과 장상피화생의 발생 과정



IM 발생 과정의 CDX2 발현. (A,C,E,G) H&E, (B,D,F,H) CDX2 면역염색(갈색).



- 1 (A, B, A)반복 미란·재생**
반복적인 미란과 재생을 겪는 squamous epithelium의 basal layer에 CDX2 발현
- 2 (C, D, B)Duct-like 원주상피**
원래 squamous epithelium로 부터 CDX2 발현 원주상피가 duct 형태로 발생 → 선강(glandular lumen) 형성됨
- 3 (E, F, C)Intestinal-type 상피**
Goblet cell을 포함한 intestinal-type epithelium 출현
- 4 (G, H)Pyloric gland metaplasia 병행**
위 과정에서 동시에 발생하나 pyloric gland에서 CDX2는 약하게만 발현

CDX2 = 장형 분화의 스위치

Globet cell를 가진 intestinal type 세포에서 강하게, gastrointestinal mixed-type에서 약하게 발현. Pyloric gland-type 세포가 IM 과정에서 이 stem cell로부터 생긴다고 추정됨

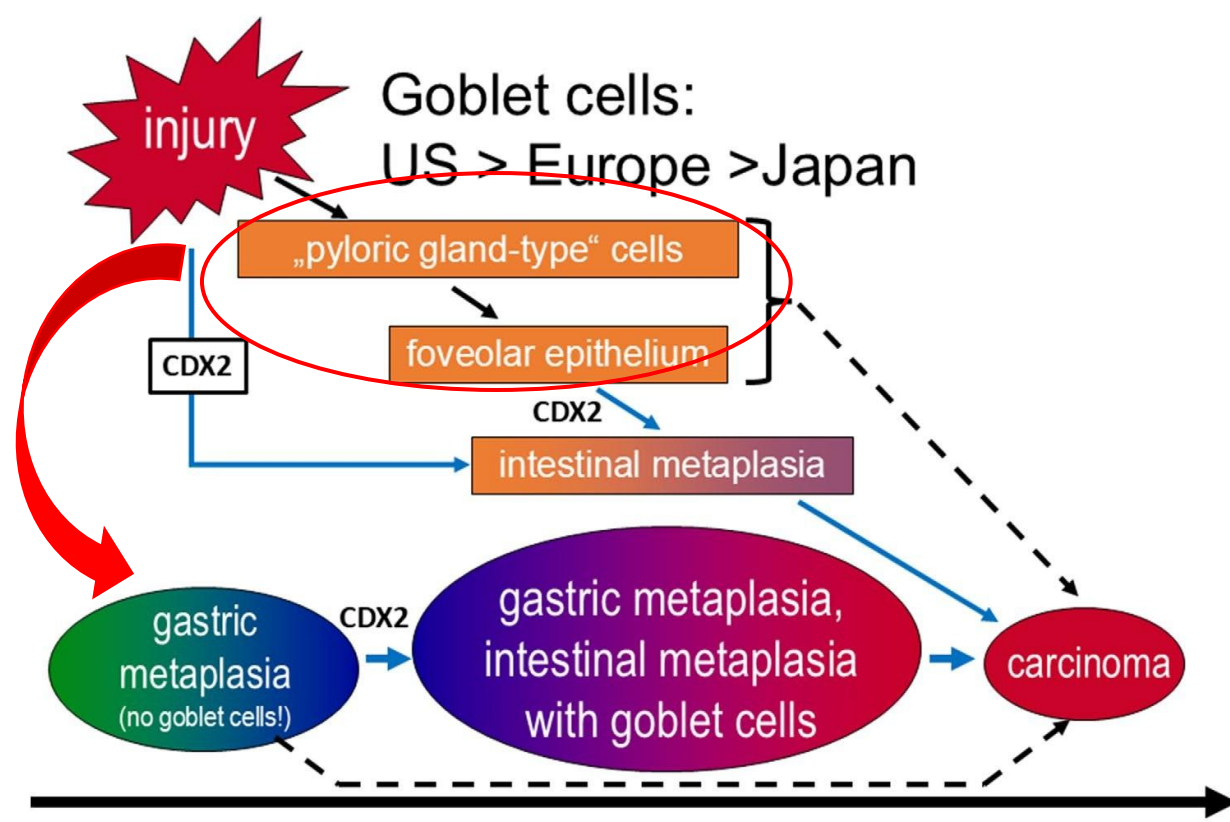
Cardiac-type mucosa vs Intestinal metaplasia 의 Origin 차이 비교

	① Cardiac-type mucosa	② Intestinal metaplasia
Origin	- Gastric side의 cardia gland 또는 foveolar epithelium의 stem cell에서 기원 - 위 → 식도 방향으로 migration하여 미란 & 궤양을 복구	Esophageal squamous epithelium의 basal stem cell에서 기원 - Duct-like columnar epithelium에서 glandular lumen 형성 → goblet cell 포함한 intestinal-type epithelium 형성하게 되는데 이 과정에서 CDX2 ↑ 발현
Primary stimulus	역류에 의한 미란 & 궤양으로 미세환경 변화에 대한 적응	CDX2 ↑ : intestinal type 세포에서 강하게, gastrointestinal mixed-type에서 약하게 발현
관련 gland cell	- Cardiac gland - Oxyntocardiac gland - Pseudopyloric metaplasia gland - Pyloric metaplasia gland	Intestinal type epithelium with goblet cell

- Cardiac-type mucosa의 확장 = 위 쪽 줄기세포의 구강 측 이동 (편평상피의 변환이 아님)
 - Intestinal metaplasia는 **esophageal squamous epithelium**의 **basal stem cell**에서 **CDX2**를 통해 발생함, 이 CDX2는 intestinal metaplasia의 초기 단계부터 발현되는 핵심 인자이며, goblet cell 형성에 필수적임
- ⇒ 같은 "**columnar-lined esophagus**"라도 Origin이 다를 수 있어 더 나아가, GEJ 암도 기원별로 성격이 다를수 있음 시사

GEJ 암은 어떻게 생기며, 왜 "두 종류"인가 – 1. Specialized intestinal-type Barrett 상피 기원

BE 유래 EAC(esophageal adenocarcinoma)-like cancer는 Gut regenerative cell lineage 에서 발생한다

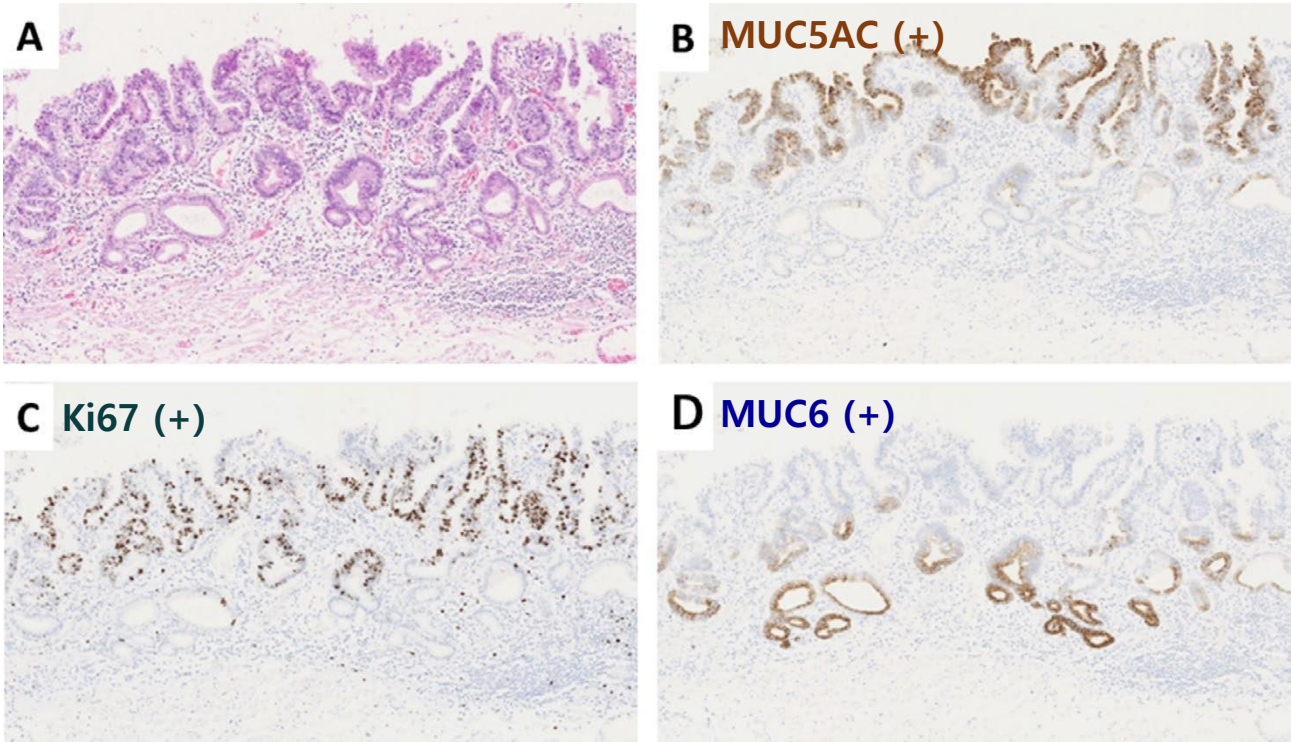


Gut regenerative cell lineage in BE

pyloric gland-type cell와 foveolar epithelium를 하나로 묶은 것이 곧 "gastric metaplasia"

- 위쪽 : injury → pyloric gland-type cells → foveolar epithelium → CDX2 → **intestinal metaplasia** → carcinoma
(IM을 거쳐 생기는 것이 전통적인 주된 Carcinogenesis pathway)
- 아래쪽 : gastric metaplasia(goblet cell negative) → CDX2 → **gastric + intestinal metaplasia with goblet cells(gastrointestinal mixed-type)** → carcinoma
(goblet cell이 한 번도 생기지 않은 gastric metaplasia에서도 Carcinogenesis가 생길수 있음)

GEJ 암은 어떻게 생기며, 왜 "두 종류"인가 – 2. Cardiac-type mucosa 기원 (gastric-type)



Gastric-type GEJ adenocarcinoma의 초기 병변

(A) H&E

(B) MUC5AC — 내강측 선상피

(C) Ki67 — 두 분화 영역 사이의 증식대

(D) MUC6 — 심부의 pyloric gland-type 세포로 Cardiac-type mucosa에서 기원한 GEJ adenocarcinoma

cardiac-type mucosa에서 기원한 GEJ adenocarcinoma를 나타낸 것이며, 분화 과정은

(B) 표층 = MUC5AC(+) glandular epithelium

(C) Ki67(+) proliferative zone

(D) MUC6(+) pyloric gland-type cells

→ "cardiac-type 기원 암은 gastric cancer 처럼 분화한것 처럼 행동한다" 는 주장의 조직학적 증거를 나타냄

GEJ 암의 두 종류 — Barrett 상피 기원 vs Cardiac-type mucosa 기원 비교

	① Specialized intestinal-type Barrett 상피 기원 → Intestinal-type (BE 유래 EAC-like cancer)	② Cardiac-type mucosa 기원 → Gastric-type (gastric cancer처럼 분화 행동)
Origin	• Esophageal squamous epithelium의 basal stem cell에서 Origin 에서 발생 하여, GEJ에서 떨어진 식도 안에서 intestinal metaplasia(국소적인 화생)으로 변한 것 • Gut regenerative cell lineage (GRCL) 개념 : injury 후 재생 과정의 위형 화생 → IM → carcinoma	• Cardiac-type mucosa (분문형 점막)에서 Origin 으로 발생하여 Gastric side 에서 esophagus 쪽으로 올라온 세포
발암 경로	• Main pathway : injury → pyloric gland-type cells → foveolar epithelium (= gastric metaplasia) → "CDX2" → intestinal metaplasia (goblet cell +) → carcinoma • Alternative pathway : gastric metaplasia (goblet cell -) → "CDX2" → gastrointestinal mixed-type → carcinoma ⇒ goblet cell 없이도 발암 가능	• Cardiac-type mucosa → gastric-type GEJ adenocarcinoma 의 발암 경로는 설명되지 않음. 대신에 조직학적으로 Gastric-type으로 설명함 ① 표층 : MUC5AC(+) glandular epithelium ② 중간 : Ki67(+) proliferative zone (증식대) ③ 심부 : MUC6(+) pyloric gland-type cells → MUC5AC(표층) – Ki67(증식대) – MUC6(심부) 의 gastic 점막형 분화 → gastric cancer처럼 행동

GEJ(cardia) 암의 2가지 병인 — EAC-like vs gastric cancer-like 둘다 해당

Etiology ① — GER-associated (H. pylori negative)

- H. pylori 음성 환자에서 위식도역류(GER)와 더 흔히 연관
- Esophageal adenocarcinoma(EAC)와 유사한 특성
- 비만 & GERD 증가, H. pylori 감소와 함께 증가하는 유형



출발 점막이 esophageal side
즉, reflux로 생긴 columnar-lined esophagus / cardiac-type mucosa
⇒ 닳은 암이 EAC-like cancer

Etiology ② — H. pylori 위축성 위염-associated

- H. pylori에 의한 atrophic gastritis와 연관
- Non-cardia gastric cancer와 유사한
- H. pylori 감염률이 높은 지역에서 상대적으로 흔한 유형

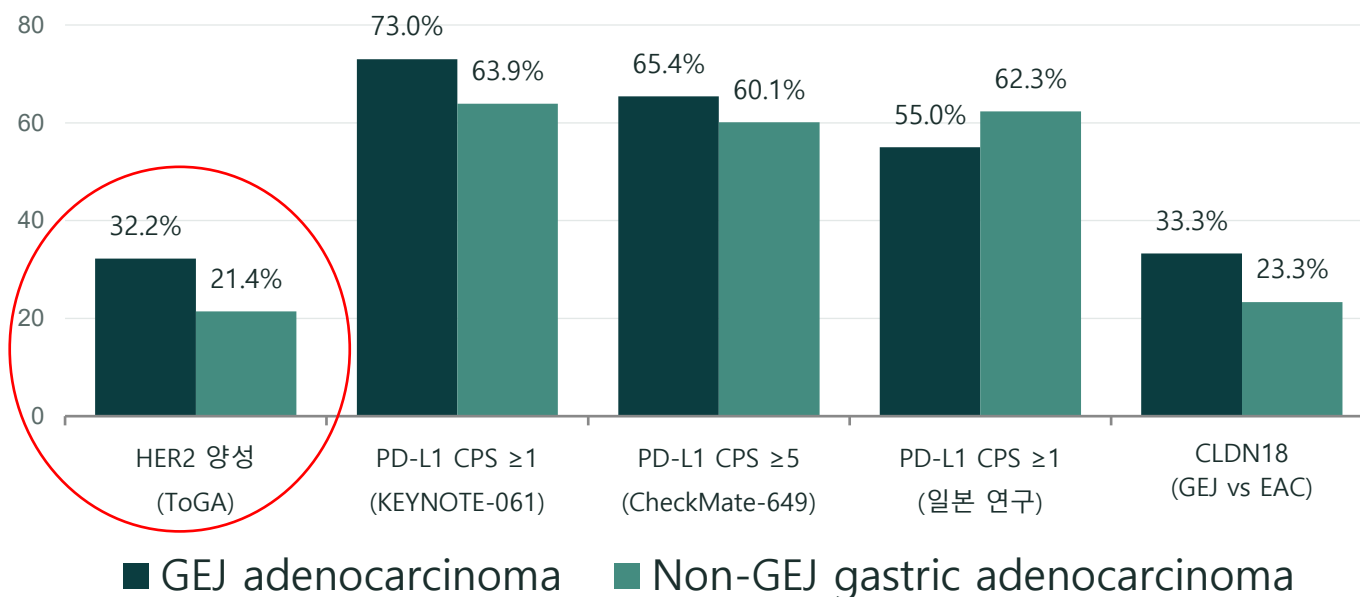


출발 점막이 Gastric side
즉, atrophic gastritis를 배경으로 한 columnar gastric mucosa(비분문 위암과 같은 위축 → 화생 경로)
⇒ 닳은 암이 non-GEJ gastric cancer-like

GEJ 암은 EAC-like 군과 non-GEJ gastric cancer-like 군으로 구성되며, 두 군은 일관되게 서로 다른 분자적 특성을 보임
→ 현행 분류의 "GEJ 선암"은 EAC-like cancer 와 non-GEJ gastric-like cancer의 mixed 될 가능성

GEJ 암의 분자 아형과 치료 표적 — HER2 · PD-L1 · CLDN18

분자 표적 양성률 비교: GEJ vs non-GEJ (%)



표적	GEJ	비교군	출처
HER2	32.2%	21.4% (non-GEJ 위암)	ToGA
PD-L1 CPS ≥1	73.0%	63.9% (non-GEJ)	KEYNOTE-061
PD-L1 CPS ≥5	65.4%	55.9% (EAC) · 60.1% (non-GEJ)	CheckMate-649
PD-L1 CPS ≥1	55.0%	62.3% (non-GEJ)	일본 연구
CLDN18	33.3%	23.3% (EAC)	Abe et al.

대부분의 GEJ adenocarcinoma (= EAC-like cancer + non-GEJ gastric like cancer 군)는 Eligible for Targeted Therapy

- HER2와 PD-L1이 gastroesophageal adenocarcinoma 의 핵심 치료 표적이 될 수 있음
- HER2 양성률은 GEJ adenocarcinoma에서 non-GEJ gastric adenocarcinoma 보다 높고, PD-L1은 연구마다 방향이 일정하지 않음
- CLDN18 양성률은 GEJ adenocarcinoma에서 좀 더 높음

GEJ 선암의 치료와 결론

— 1. GEJ 선암의 내시경 ESD 적응증과 논란

ESD: curative option으로 weakly recommended — Upper GI Oncology Summit 2023 guideline

Esophageal cancer & GEJ cancer에 대해 ESD를 근치적 치료로 약하게 권고 (근거 수준 weak ; Grade C) :

- ① intramucosal 또는 SM invasion $\leq 500 \mu\text{m}$
- ② Diameter $\leq 3 \text{ cm}$
- ③ Negative resection margins
- ④ Lymphovascular invasion (-)
- ⑤ Poorly differentiated component (-)

핵심 문제 (A)

→ 일본에서 ESD 후 추가 수술 기준이 Esophageal cancer 과 Gastric cancer 에서 다름

- Esophageal cancer : SM 침윤 $\geq 200 \mu\text{m}$ vs Gastric cancer : SM 침윤 $\geq 500 \mu\text{m}$

핵심 문제 (B)

→ 각 histology-specific lymph node metastasis의 위험성에 대한 controversial(논란)

- EAC : SM 침윤 $\leq 500 \mu\text{m}$ + LVI(-) + G1/2 이면 LNM 위험 very low risk(0%)
→ 저위험군으로 내시경 치료 타당
- SCC : submucosal SCC는 lymphatic aggressiveness & 조기 전이 경향 → 식도절제 및 systematic lymphadenectomy 필요
- 반론 : adenocarcinoma과 SCC의 LNM 전이율은 차이 없음. 그리고 risk of LNM은 SM 침윤 깊이에 따라 증가하며 SM1 lesion에서도 발생 → 의금기SM invasion은 endoscopic mucosal resection

GEJ 암 ESD의 현재 위치 저자 결론

- 현재 적응 기준은 위암 ESD 기준(SM $\leq 500 \mu\text{m}$, $\leq 3 \text{ cm}$)에 가까우나, 식도 편평상피암 기준(SM $\geq 200 \mu\text{m}$)을 적용하면 추가 수술 대상이 크게 늘어나는 부분이 문제
- GEJ 암은 EAC-like cancer와 gastric-like cancer가 혼재 → 단일 기준 타당성에 대한 논란
⇒ 여러 상충되는 결과들을 고려할 때, GEJ 암의 ESD 적응을 정교화하기 위해서는 추가적인 데이터 축적과 임상병리학적 분석이 필수적

GEJ 선암의 치료와 결론

— 2. GEJ 선암의 항암화학요법 (Chemotherapy)

Clinical Practice Guidelines for GEJ Cancer — Upper GI Oncology Summit 2023

Q : ① Gastric adenocarcinoma ② EAC ③ GEJ adenocarcinoma 에 대해 동일한 CTx regime을 recommendation 할 수 있는가?

Subgroup 분석 결과

- ① GEJ adenocarcinoma과 Gastric adenocarcinoma의 1차 CTx regimen 효과를 비교한 Retrospective study에서 두 군 간 overall survival에 유의한 차이가 없다는 것을 확인 (Kawano 2014 · Nakayama 2020, ESMO Open)
- ② 위암 3상 시험에 GEJ adenocarcinoma와 EAC 환자가 함께 등록된 경우 Gastric cancer CTx regimen의 원발 부위별 하위군 분석(subgroup analysis)에서 치료 성적에 차이가 없었다는 간접 근거

권고 (weak recommendation)

Unresectable, Advanced, or Recurrent gastric adenocarcinoma 에서 확립된 **chemotherapy regimen**을 **GEJ adenocarcinoma** 및 **EAC** 환자에게도 동일하게 적용할것을 weakly recommend
→ 즉, GEJ adenocarcinoma가 EAC-like + gastric-like cancer가 mixed된 기존 정의를 바탕으로 나온 평균적 결과를 함의함

GEJ 선암의 치료와 결론

— 3. GEJ 선암의 수술 (Surgery) 술식 선택

① Transthoracic

- **Ivor Lewis** : laparotomy + right thoracotomy, azygos vein 상방 intrathoracic anastomosis → distal thoracic 병변에 적합, mid-thoracic은 proximal margin 제한
- **McKeown** : + cervical incision·anastomosis → upper·middle·lower thoracic 모두 적용 가능
- Gastric conduit: celiac-left gastric LN 광청, 좌위동맥 결찰, 우위·우위대망혈관 보존

② Transhiatal

- **Transhiatal esophagectomy** : abdominal + cervical 절개, thoracotomy 없음 → 어느 thoracic level 종양도 절제 가능
- **한계**: trachea 근처 bulky tumor 에서 기술적 어려움·위험; 일부 연구는 morbidity ↓·조기 생존 이점 [115]이나 LN yield 감소로 장기 종양학적 적절성 우려 [116]
- **Left thoracoabdominal** : bulky distal 병변, inferior pulmonary vein 직상방 anastomosis

③ MIE (최소침습 식도절제)

- Laparoscopic-thoracoscopic Ivor Lewis / McKeown
- **장점**: 수술 사망률 ↓, 재원기간 ↓, 폐합병증 ↓, 장기 성적 동등 이상
- **Hybrid MIE** : laparoscopic abdominal + open thoracotomy → 생존율 저하 없이 morbidity ↓
- **부적합**: 이전 복부 수술, 대형 종양, conduit viability 불량, 어려운 LN 광청

④ Robotic-assisted MIE

- **장점** : 좁은 수술 시야에서 시각화·정밀도 ↑, 개흉술 대비 술후 통증·호흡기 합병증 ↓
- **단점**: 수술 시간 ↑, 비용 ↑
- 중기 추적에서 종양학적 결과는 비슷하나 **대규모 RCT 필요**

◆ Surgery — 외과의 술식 선택

- 절제 범위 및 림프절 광청 범위에 consensus 부재 → 흉부외과의는 식도암 수술, 소화기외과의는 위암 수술 방식을 선호

◆ 일본 지침 — 식도 침윤 길이 기준

- **≥ 4 cm**: 우측 개흉(right thoracotomy) 접근
- **< 4 cm**: 안전한 절제 및 재건이 가능하면 개복(open laparotomy) 또는 경열공(transhiatal) 접근