간세포양 샘암종의 임상병리학적 특성

윤정빈^{1,2}, 김광하^{1,2}, 박도윤³, 김영금³, 편성익^{1,2}, 이봉은^{1,2}, 송근암^{1,2}

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원², 부산대학교 의학전문대학원 병리학교실³

Clinicopathological Characteristics of Gastric Hepatoid Adenocarcinoma

Jung Bin Yoon^{1,2}, Gwang Ha Kim^{1,2}, Do Youn Park³, Young Geum Kim³, Sung Ik Pyeon^{1,2}, Bong Eun Lee^{1,2}, Geun Am Song^{1,2}

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine¹, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Department of Pathology, Pusan National University School of Medicine³, Busan, Korea

Background/Aims: Gastric hepatoid adenocarcinoma (GHA), a rare type of primary gastric cancer, is characterized by a histology resembling hepatocellular carcinoma. Previous case studies reported that patients with GHA have a poor prognosis due to early lymph node or liver metastasis, but information concerning GHA is still limited. Therefore, we aimed to evaluate the clinicopathological features of GHA.

Materials and Methods: We reviewed the medical records of 9 patients who were diagnosed as having GHA between January 2011 and December 2016. The clinicopathological characteristics of these patients were retrospectively analyzed.

Results: The median age of the patients at diagnosis was 68.9 years. Seven of the 9 patients were male. Serum AFP levels were elevated in 3 of 4 patients. All the tumors were >4 cm (range, 4~12 cm), and 7 tumors were located at the lower third of the stomach. Five tumors were classified as Borrmann's type 3, with a purple, berry-like surface. Of the 6 patients without distant metastasis, 5 received curative-intent surgery and 3 received adjuvant chemotherapy. Three patients with distant metastasis received either palliative operation and/or chemotherapy. Their median survival time was 11.8 months (range, 1~36 months). Two patients with elevated serum CEA levels had poor outcomes.

Conclusions: GHA is a rare subtype of gastric cancer that is prone to liver metastasis. All GHAs are advanced gastric cancer with a purple, berry-like surface at diagnosis. Although the prognosis of advanced-stage GHA is poor, active multimodality treatment might provide some benefit. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:88-93)

Key Words: Adenocarcinoma; Chemotherapy; Endoscopy; Hepatocellular carcinoma; Stomach

서론

간세포양 샘암종(hepatoid adenocarcinoma)은 매우 드문 질환으로 조직학적으로 간세포암과 유사한 특징을 가지며 위에서 가장 흔하게 발견된다.¹ 하지만 위 이외에도 흉선, 폐, 췌장, 쓸개, 난소에서도 보고되고 있다.² 간세포양 위샘암종(gastric hepatoid adenocarcinoma)은 원발성 위 종양의 드문 변이로서, 간세포양 분화를 보이며 호산성의 풍부한 과립성 세포질을 가지는 다각형 모양의 세포를 특징적으로 한다. 또한 알파태아 단백(AFP)의 높은 상승을 임상적 특징으로 하며, 조기에 주위 림프절 및 간 전이를 발생하여 예후가 좋지 않다.^{3,4} 간세포암종

과 유사한 형태학적인 특징 외에도 AFP, alpha-1 antitrypsin, transferrin과 같은 여러 가지 면역화학염색을 통해서도 간세포양 위샘암종을 진단할 수 있다.²

하지만 간세포양 위샘암종의 드문 빈도로 인해 증례보고들이 대부분이며, 원발성 간세포암으로 오인되는 되는 경우가 많다.^{4,5} 또한 비간세포양 위샘암종과 구별할 수 있는 간세포양 위샘암종의 내시경 특징에 대한 보고는 드문 실정이다.² 그러므로 본 연구에서는 본원에서 경험한 간세포양 위샘암종의 증례를 토대로 간세포양 위샘암종의 임상병리학적인 특징, 특히 내시경 특징을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2011년 1월부터 2016년 12월까지 6년 동안 부산대학교병원에서 원발성 위암으로 확인된 환자들 중 조직학적으로 간세포양 위샘암종으로 확진된 9명의 환자의 기록 및 조직을 재검토하였으며 내시경 소견 및 영상자료, 혈청화학검사, 수술기록

Received: March 3, 2017 Revised: March 28, 2017 Accepted: March 29, 2017

Corresponding author: Gwang Ha Kim

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180, E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2017.

Table 1. Clinicopathologic Characteristics of Patients with Gastric Hepatoid Adenocarcinoma

Case	Sex/ age (yr)	Location	Size (cm)	Shape	sAFP (IU/mL)	sCEA (ng/mL)	Stage	Hepatitis B/C	Metastasis	WHO Lauren type	Immunohistochemical stain			Treatment	Survival period (mo)
											AFP	GL-3	HSA		
1	M/64	Mid AW	10	B-3	306.1	10.3	T4aN3M1 (stage IV)	—	Liver, multiple	Poorly Diffuse	—	+	—	None	1
2	F/81	Lower PW	5	B-3	43,067	3.4	T3N1M1 (stage IV)	—	Liver, multiple	Poorly Diffuse	—	+	+	TACE Chemotherapy	12
3	M/53	Lower LC	4.2	B-3	NC	2.2	T3N3M1 (stage IV)	—	Liver, S5/6	Poorly Diffuse	+	+	+	Subtotal gastrectomy Chemotherapy	Alive (>5)
4	F/76	Lower PW	12	B-3	NC	11.3	T4bN3M0 (stage IIIC)	—	—	Poorly Diffuse	—	—	+	Total gastrectomy Chemotherapy	3
5	M/69	Lower AW	6	B-3	597.6	2.0	T4N3M0 (stage IIIC)	—	—	Moderate Intestinal	—	+	—	Chemotherapy	Alive (>10)
6	M/66	Lower PW	4	B-2	NC	2.4	T3N1M0 (stage IIIA)	—	—	Poorly Diffuse	—	NC	NC	Subtotal gastrectomy	7
7	M/62	Lower PW	7	B-2	NC	3.0	T2N1M0 (stage IIB)	—	—	Moderate Intestinal	—	+	NC	Subtotal gastrectomy Chemotherapy	Alive (>21)
8	M/76	Upper PW	5	B-1	NC	0.9	T2N1M0 (stage IIB)	—	—	Poorly Diffuse	+	+	—	Total gastrectomy	11
9	M/73	Lower PW	5.5	B-2	2.6	1.5	T2N0M0 (stage IB)	—	—	Moderate Intestinal	—	+	NC	Subtotal gastrectomy	Alive (>36)

M, male; F, female; sAFP, serum AFP; sCEA, serum CEA; WHO, World Health Organization; GL-3, glypican 3; HSA, hepatocyte specific antigen; AW, anterior wall; B, Borrmann classification; PW, posterior wall; TACE, transarterial chemoembolization; LC, lesser curvature; NC, not checked.

및 치료내용을 분석하였다. 암표지자로서는 혈청 AFP (정상범위 <5 ng/mL)와 태아성 암 항원(CEA: 정상 범위 <10 IU/mL)을 조사하였고, 병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Classification for Carcinoma of the Stomach (7th edition)를,⁶ 조직학적 분류는 World Health Organization (WHO) 분류 체계⁷와 Lauren 분류 체계⁸를 사용하였다. 특수염색으로는 AFP 염색 및 glypican 3, hepatocyte specific antigen (HSA) 염색을 사용하여 간세포 분화를 확인하였으며, 이외에 필요 시 CK 염색 및 CDX2 염색 등을 시행하였다. 내시경 소견으로는 보우만 분류(Bormann classification)를 사용하였으며 위치는 위를 3등분하여 상부, 중부, 하부로, 방향으로는 전벽, 후벽, 소만, 대만부로 나누어 분류하였다. 이 연구는 부산대학교병원 기관윤리위원회 승인을 받았다(H-1702-022-052).

결 과

간세포양 위샘암종으로 확인된 총 9명의 환자의 임상병리학적 특성들은 Table 1과 같다. 총 9명의 환자 중 7명은 남성이었으며, 진단 당시 평균 연령은 68.9세(범위, 53~81세)였다. 주 증상으로는 복통이 가장 흔하였으며 이외에 출혈, 빈혈 등이 있었다. 9명 모두에서 B형 간염 및 C형 간염은 없었으며, 1명의 환자에서 알코올에 의한 간경화가 있었다. 혈청 AFP는 측정된 4명 중 3명이 정상 수치 이상으로 증가되어 있었고(중앙값: 10,993.3 IU/mL, 범위: 306.1~43,067 IU/mL), 혈청 CEA는 9명 환자 모두에서 측정되었으며(중앙값: 4.1 ng/mL, 범위: 0.9~11.3 ng/mL), 이 중 2명의 환자에서만 혈청 CEA가 상승되어 있었다.

내시경검사에서 종양은 주로 하부 1/3 (9예 중 7예), 후벽측 (9예 중 6예)에서 호발하였다. 모든 증례는 단일 종괴였으며, 크기는 4 cm에서 12 cm 정도였고 주로 보우만 2형과 3형이

많았다(보우만 2형: 3명, 보우만 3형: 5명). 모양은 일반적인 진행성 위암과 뚜렷한 차이를 보이지 않았지만 궤양 형태의 병변 및 균상 발육 형태로 보이고 딸기모양의 자줏빛 표면을 가지는 경우가 많았다(Fig. 1). 조직학적으로는 미분화형의 형태를 띠는 경우가 대부분이었으며, 면역화학염색에서 9예 중 2예에서 AFP 양성, 8예 중 7예에서 glypican 3 양성, 6예 중 3예에서 HSA 양성을 보였다(Fig. 2).

진단 시 9명 중 8명에서 림프절 전이가, 3명에서는 간으로의 전이가 확인되었다. 4명에서 양전자 컴퓨터단층촬영검사(PET-CT)가 시행되었는데, 4명 모두에서 fluorodeoxyglucose 섭취 증가 소견을 보였다. 치료는 일반적인 진행성 위암에 준하여 치료하였으며, 간전이의 경우 항암화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE) 및 항암화학요법을 선택 또는 추가하여 치료하였다. 생존기간은 1개월에서부터 36개월 이상까지 다양하게 나타났지만, 9예 중 5예에서 1년 이내에 사망하였다. 생존기간이 비교적 길었던 2예를 보았을 때 조직학적으로 분화형을 가진 경우와 병기가 낮으면서 림프절 전이가 없거나 적은 경우가 예후가 좋은 것으로 관찰되었다. 그리고 혈청 CEA가 상승된 두 환자의 경우 각각 생존기간이 1개월, 3개월로 다른 환자에 비해 생존기간이 짧았다. AFP 수치가 측정된 4명을 비교하였을 때 어떤 뚜렷한 경향을 찾을 수는 없었으나, 치료과정에서 뚜렷한 AFP 수치의 감소가 관찰되었다(Fig. 3).

고 찰

간세포양 위샘암종은 1970년 AFP 분비 위암으로 처음 보고된 이후⁹ 1985년 Ishikura 등¹⁰에 의해 간세포양 위샘암종으로 처음 명명되었다. 이후 7예의 간세포양 위샘암종을 보고하면서 고령에서 호발하고 위날문방에 주로 위치하고 간세포암종성 분화를 보이며, 주로 간으로 전이가 일어나 나쁜 예후를 보이는 특징을 가진다고 소개하였다.¹¹ 또한 AFP를 분비하지 않는 형

Fig. 1. Endoscopic findings of gastric hepatoid adenocarcinoma. (A) A protruding tumor with central ulceration at the posterior wall of middle 1/3 of the stomach (Bormann type 2). It has purple, berry-like tumor surface. (B) An ulceroinfiltrative tumor at the anterior wall of lower 1/3 of the stomach (Bormann type 3).

Fig. 2. Microscopic features of gastric hepatoid adenocarcinoma. (A) Tumor cells with eosinophilic cytoplasm proliferate in a trabecular pattern, showing hepatoid differentiation (H&E, $\times 400$). (B~D) Alpha-fetoprotein, glypican 3 and hepatocyte specific antigen are positive in tumor cells, respectively (immunohistochemical stain, $\times 400$).

Fig. 3. Levels of serum alpha-fetoprotein after treatment of gastric hepatoid adenocarcinoma with transarterial chemoembolization and chemotherapy (case 2). TACE, transarterial chemoembolization; CTX, chemotherapy; OLF, oxaliplatin+leucovorin+5-FU; FORFIRI, leucovorin+5-FU+irinotecan; PD, progressive disease.

태의 간세포암종성 분화를 가지는 병변도 간세포양 위샘암종의 범주에 포함시켰다.¹¹ 이와 같이 간세포양 위샘암종은 오로지 병리학적 형태에 의해서 진단되게 된다.

간세포양 위샘암종은 매우 드문 형태의 원발성 위암으로서 빈도는 전체 위암 중 0.17~1% 정도로 드물지만,^{12,13} 일반적인 진행성 위암으로 생각된 상태로 치료 및 사망하는 경우가 많아 그 빈도는 알려진 것보다 다소 높을 것으로 보인다. 간세포양 위샘암종 환자의 평균 연령은 보고마다 약간의 차이는 있지만, 대부분 60세 이상이며 남성의 비율이 60~85% 정도로 더 많았다.^{14,15} 본 연구에서도 평균 연령은 68.9세, 남성의 비율은 78%였다. 간세포양 위샘암종 환자의 5년 생존율은 11.9%로 비 간세포양 위샘암종 환자의 5년 생존율인 38.2%에 비해 매우 낮게 보고되고 있다.¹⁴ 예후가 불량한 이유는 일반적으로 간세포양 위샘암종은 암세포가 높은 증식능을 가지고 있으며 세포

자멸사가 약하고 풍부한 신생혈관 생성능을 가지기 있기 때문에,⁵ 비간세포양 위샘암종에 비해 정맥 침범이 많아 간 전이도 흔하다. 또한 간세포양 위샘암종은 AFP뿐만 아니라 alpha-1 antitrypsin과 alpha-1 antichymotrypsin을 분비하기도 하는데, 이러한 물질들이 면역억제작용과 함께 단백분해효소 억제 작용을 하여 종양의 침습능을 항진시키며, AFP도 림프구의 전이를 억제하는 것으로 알려져 있다.^{10,16}

간세포양 위샘암종은 본 연구의 결과처럼 복통, 위경련, 흑색변, 체중감소, 빈혈 등 일반적인 위암과 비슷한 증상을 보인다. 간세포양 위샘암종에 특이적인 과거력이나 가족력 등은 아직까지 밝혀진 바 없으며, B형 및 C형 간염과도 연관성이 없는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 모든 환자에서 B형 및 C형 간염의 증거는 없었다. 혈청 AFP가 정도 또는 많이 증가되어 있는 경우가 많아 진단에 도움이 될 수 있지만 반드시 상승되어 있는 것은 아니며, 반대로 AFP가 증가된 비간세포양 진행성 위암도 관찰될 수 있어 주의가 필요하다.² 본 연구에서는 간세포양 위샘암종 환자의 75% (3/4)에서 AFP가 상승되어 있었다. 이전의 연구에서는 CEA 상승은 원격전이와, CA19-9의 상승은 림프절 전이와 연관이 있으며, 암표지자가 상승된 경우 좀더 예후가 좋지 않다고 보고하였다.² AFP, CEA 모두 수술 및 항암화학 치료 후 점차 감소하는 경향을 보이므로 재발 예측 및 추적검사 시 도움이 된다. 본 연구에서도 CEA 상승이 관찰된 환자의 생존기간이 다른 환자에 비해 짧았으며, AFP 수치는 치료 반응의 평가 및 재발 예측에 도움이 되었다.^{2,5} 하지만 이러한 암표지자에 대한 분석은 많은 증례를 대상으로 한 연구가 없어 해석에 주의가 필요하다.

간세포양 위샘암종의 경우 정맥 침범이 많아 비간세포양 위샘암종에 비해 간전이와 초기에 높은 빈도에서 발생하여(75.6% vs. 8.9%) 예후가 좋지 않으며,¹⁵ 간세포암의 위장관 전이와의 감별이 필요하다. 임상적으로는 B형, C형 간염 및 간경화가 없는 상태에서의 위암 및 간 종괴가 있을 경우 의심할 수 있다. 복부 역동 CT에서는 간세포암과 거의 비슷한 조영 형태를 보이지만 간종괴가 없이 간문맥 중앙 혈전(isolated portal vein tumor thrombosis)이 있는 경우 의심할 수 있으며, 또한 간세포암에서는 보통 3 cm 이상의 병변에서 괴사가 나타나는 반면 간세포양 위샘암종에서는 1 cm 정도의 간결절에서도 괴사가 동반된 소견이 나타날 수 있다.⁴ 확진은 특징적인 간세포양 분화를 보이는 조직소견으로 하며, 앞에서 언급한 바와 같이 특수 염색을 통해 확인할 수 있다.

간세포양 위샘암종의 특이적인 내시경 소견에 대해서는 보고된 바 없지만, 이전 증례 보고를 종합해 보면 본 연구에서와 같이 크기가 3 cm 이상으로 비교적 크고 보우만 분류 2형과 3형 형태의 진행성 위암이 많았다.² 또한 균상발육(fungating) 형태

의 종괴의 형태를 가지면서 본 연구처럼 자줏빛의 산딸기 형태의 표면을 보이는 경우도 비교적 흔하게 보이는 내시경 소견으로 생각된다.² 병변의 위치는 주로 위난방 및 체부로 알려져 있으며, 본 연구에서도 위의 하부 1/3 부위 및 후벽측에서 주로 관찰되었다.

간세포양 위샘암종은 조직병리학적으로 일반적인 선암 형태 및 간세포 형태의 분화 두 가지 형태의 병리학적 변화를 함께 보이면서 세포들이 기둥 모양(trabecular)을 보이는 경우가 많고, WHO 분류에서는 드문 형태의 종양으로 분류되어 있다.¹⁷ 또한 호산성의 세포질을 가지는 크고 다각형 모양의 세포로 나타나고 AFP 및 glypican 3, HSA, alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antichymotrypsin, transferrin, albumin 등 정상 간세포 및 간세포암에서 양성으로 나타나는 특수 염색에 양성을 보이는 특징을 가지게 된다.² 하지만 반드시 호산성의 세포질만을 보이는 것은 아니며 특수 염색 또한 양성이 아닌 경우도 있어 여러 가지 임상적, 병리적 특징을 종합하여 판단하여야 한다. 전이성 간세포암과 구분이 필요한 경우가 있는데, 간세포암에서는 90% 이상에서 hepatocyte paraffin 1 특수 염색에서 양성이나 간세포양 샘암종에서는 음성으로 나타나며,¹⁸ CK7, CK19, CK20, CDX2 등의 염색 여부로 암종의 기원장기를 파악하여 감별이 가능하다.

간세포양 위샘암종의 치료의 원칙은 병변의 완전절제로서 일반적인 위샘암종과 유사하지만 빠른 초기 림프절 전이 및 간전이로 인해 추가적인 항암화학치료 및 방사선치료가 필요한 경우가 많다. 또한 최근에는 간세포암과의 유사성을 고려하여 간전이가 있는 경우 추가적으로 TACE나 고주파온열치료(radiofrequency ablation)를 고려할 수 있으며 sorafenib과 같은 간세포암 표적치료제를 사용하는 경우도 보고되고 있다.⁴

요약하면 본 연구에서는 기존의 보고들과 유사하게 내시경 소견의 특징은 보우만 분류 2형과 3형 형태의 진행성 위암이 많았으며, 혈청 CEA 수치와 조직분화도가 예후와 연관이 있었다. 또한 병변은 위의 하부 1/3 및 후벽측에서 주로 관찰되었다. 하지만 간세포양 위샘암종의 드문 빈도로 인해 포함된 환자 수가 적고 후향적 연구라는 제한점이 있다. 추후 좀더 많은 증례를 포함하는 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 간세포양 위샘암종은 드문 원발성 위암의 한 종류로서 내시경검사 시 진행성 위암 형태로 많이 나타나고 조직학적으로 간세포양 분화를 하며 초기에 간과 림프절 전이를 일으켜 나쁜 예후를 보인다는 점에서는 기존의 위암과의 차이를 보였다. 혈청 AFP 측정 및 적극적인 조직검사를 통한 간세포양 위샘암종의 조기 진단과 치료만이 생존율 향상에 기여할 수 있다고 생각되며, 추후 보다 많은 증례를 포함하는 다기관 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Takahashi Y, Mai M, Ogino T, Ueda H, Sawaguchi K, Ueno M. Clinicopathological study of AFP producing gastric cancer--significance of AFP in gastric cancer. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1987;88:696-700.
2. Lin CY, Yeh HC, Hsu CM, Lin WR, Chiu CT. Clinicopathological features of gastric hepatoid adenocarcinoma. *Biomed J* 2015;38:65-69.
3. deLorimier A, Park F, Aranha GV, Reyes C. Hepatoid carcinoma of the stomach. *Cancer* 1993;71:293-296.
4. Lin YY, Chen CM, Huang YH, et al. Liver metastasis from hepatoid adenocarcinoma of the stomach mimicking hepatocellular carcinoma: Dynamic computed tomography findings. *World J Gastroenterol* 2015;21:13524-13531.
5. Moon JY, Kim GH, Cheong JH, Lee BE, Ryu DY, Song GA. A case of hepatic metastasis of gastric hepatoid adenocarcinoma mistaken for primary hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:262-266.
6. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3077-3079.
7. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:251-261.
8. 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.
9. Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Matray F, Fondimare A. Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary cancer of the liver. *Presse Med* 1970;78:1277-1278.
10. Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer* 1985;56:840-848.
11. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, et al. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 1986;58:119-126.
12. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Analysis of clinicopathologic features and prognostic factors in hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1465-1471.
13. Baek SK, Han SW, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Clinicopathologic characteristics and treatment outcomes of hepatoid adenocarcinoma of the stomach, a rare but unique subtype of gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2011;11:56.
14. Ren A, Cai F, Shang YN, et al. Gastric hepatoid adenocarcinoma: a computed tomography report of six cases. *World J Gastroenterol* 2014;20:15001-15006.
15. Søreide JA, Greve OJ, Gudlaugsson E, Størset S. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach--proper identification and treatment remain a challenge. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:646-653.
16. Syneok LL. Peculiarities of acid-base reserves in aging. *Ukr Biokhim Zh* 1976;48:72-77.
17. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 2010.
18. Su JS, Chen YT, Wang RC, Wu CY, Lee SW, Lee TY. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19:321-327.