



미만형 위암

김지현

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과

Diffuse-type Gastric Cancer

Jie-Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Gastric cancer is the most prevalent malignant tumor in Korea. Histologically, it is often classified into intestinal-type and diffuse-type. Intestinal-type gastric cancer is known to occur mainly from chronic gastritis caused by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) through atrophic gastritis and intestinal metaplasia, a precancerous change of the mucosa, whereas diffuse-type gastric cancer is caused by *H. pylori* infection, wherein active inflammation of the gastric mucosa occurs without precancerous changes in the mucosa. Compared with intestinal-type gastric cancer, it occurs at a young age, there is no difference in male to female ratio, or tends to occur more in women, and is more aggressive than intestinal-type gastric cancer. Intestinal-type gastric cancer is predominant in East Asian populations such as Koreans and Japanese, whereas diffuse-type gastric cancer has more uniform geographic distribution. In the present manuscript, I have reviewed diffuse-type gastric cancer, distinct from intestinal-type gastric cancer. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2022;22:11-17)

Key Words: Carcinogenesis; Classification; *Helicobacter pylori*; Pathology; Stomach neoplasms

서 론

위암은 우리나라에서 가장 흔한 악성 종양으로 조직학적으로 흔히 장형(intestinal-type)과 미만형(diffuse-type) 위암으로 분류하여 언급된다. 장형 위암은 주로 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)에 의해 유발된 만성 위염에서 위축성 위염 및 장상피화생의 전암 점막 변화를 거쳐 발생하는 것으로 알려져 있는 반면에, 미만형 위암은 *H. pylori*에 의한 위 점막의 활동성 염증이 전암 점막 변화를 거치지 않고 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁴ 장형 위암과 비교하여 젊은 나이에 발생하고 남녀비에 차이가 없거나 여성에서 더 발생하는 경향이 있고, 장형 위암에 비해 공격적 성향을 보이는 것으로 알려져 있다.^{5,6} 장형 위암은 우리나라와 일본과 같은 동아시아에서 우세하게 발생하나 미만형 위암은 장형 위암에 비해 지역적으로 (geographically) 더 균일하게 분포된다.⁷ 본고에서는 이와 같이 장형과 구별되는 미만형 위암에 대해 검토해보도록 하겠다.

본 론

1. 분류

미만형 위암은 위암의 여러 병리학적 분류 체계 중 Lauren 분류에 의한다. 소화기내과 의사에게 익숙한 내시경 절제술 시 적용되는 병리 분류법에 의한 미분화형(undifferentiated-type) 위암의 대부분이 미만형 위암에 해당된다. 일본의 분류로는 signet-ring cell carcinoma (sig)와 poorly differentiated adenocarcinoma (por) 중 non-solid 형태(por2)가 미만형 위암에 속하며, World health Organization (WHO) 2019 분류 체계로는 poorly cohesive type (signet-ring cell phenotype, other cell types)이 미만형 위암에 속한다(Table 1).

Sig와 por2가 미만형 및 미분화형 위암으로 같이 분류되고 있으나 실제 생물학적 행태(biologic behavior) 측면에서 동일하게 분류하는 것이 맞는지에 대해서는 좀 더 검증이 필요할 수 있다. 위암이 진행하면서 형태학적 분화가 저분화로 변화할 수 있기 때문에 sig와 por2의 생물학적 행태의 차이는 조기위암에서 차이를 보일 수 있다. 실제 조기위암 관련 연구들에서 sig 및 por2 간에 차이를 보임을 보고하고 있는데 내시경 절제 후 최종 병리 결과에서 sig의 경우는 수평절제연 침범이 양성인 경우가, por의 경우는 수직절제연 침범이 양성인 경우가 상대

Received: February 4, 2022 Revised: February 25, 2022 Accepted: February 25, 2022

Corresponding author: Jie-Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3505, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: otilia94@yuhs.ac

Copyright © 2022 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

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

Table 1. Pathologic Classification Of Diffuse-type Gastric Cancer

Lauren	Nakamura	JGCA	WHO (2019)
Diffuse	Undifferentiated	Signet-ring cell (sig) Poorly differentiated adenocarcinoma, non-solid type (por2)	Poorly cohesive, signet-ring cell phenotype Poorly cohesive, other cell types

JGCA, the Japan Gastric Cancer Association; WHO, World Health Organization.

적으로 빈번하였다.⁸⁻¹¹ 한 연구에서는 불완전 절제 중 가장 흔한 이유가 por의 경우는 수직절제연 침범 양성(51.1%)이었고, sig의 경우는 수평절제연 침범 양성(63.3%)으로 보고하였으며, 국내 내시경 절제 레지스트리 분석 결과에서도 불완전 절제의 경우 수직절제연 침범 양성이 por, sig 각각 60.0%, 25.0%, 수평절제연 침범 양성은 por, sig 각각 26.7%, 50.0%로 보고하였다.⁸⁻¹¹ 또한, 한 연구에서는 por와 sig의 1,295개의 수술 병변과 176개의 내시경 절제 병변을 비교하였을 때 미만형으로 같이 분류되고 있는 sig와 por가 림프절 전이 및 림프혈관침범과 같은 생물학적 행태에서 차이를 보였으며, 내시경 절제 이후 절제연 양성에 있어서도 차이를 보였다.¹⁰

이와 같은 여러 결과들이 2010년 WHO classification에서 poorly cohesive carcinoma 하나로 분류한 것을 2019년에 발표된 개정판에서는 poorly cohesive carcinoma 내에서 sig 형태와 다른 형태로 분류한 이유일 것이다. 이와 같은 차이를 보이는 원인 중 하나는 sig와 por의 암세포 성장 패턴(growth pattern)의 차이로, 초기의 sig의 경우 암세포의 성장 패턴이 측방형이 우세하고, por의 경우는 수직형이 우세하기 때문으로 추측된다. 실제 한 연구에서는 sig에서 주변 점막이 위축성 위염이나 장상피 화생과 같이 mechanical barrier가 약해져 있는 만성 점막 변화가 동반되는 경우 측방형 성장 패턴이 더 두드러지게 나타남을 보고하였다.^{12,13}

Next generation sequencing, RNA sequencing, Whole genome sequencing 방법으로 위암의 분자생물학적 분류가 가능해졌고, 암 게놈 아틀라스 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 연구 및 Asian Cancer Research Group (ACRG) cohort에서 위암의 분자생물학적 분류를 제시하였다.¹⁴⁻¹⁶ TCGA에서는 위암을 4개의 분자 하위 유형 즉, EBV 양성, microsatellite unstable, genomically stable (GS), chromosomal instability로 분류하였고, 이 중 미만형 위암의 대부분인 약 73%가 GS로 분류되었다. GS 내에서 높게 관찰된 체세포 돌연변이는 CDH1 돌연변이가 약 37%, RHOA 돌연변이가 약 15%, CLDN18-ARHGAP 융합(fusion)이 약 15%에서 관찰되었다. 한 연구에서 TCGA 분류를 기반으로 예측모델을 만들고 두 개의 대규모 코호트로 검증하였을 때 GS cohort가 수술 후 보조항암요법 이후 재발률이 높고 예후가 나쁨을 보고하였다.¹⁵

ACRG에서도 위암을 4개의 아형으로 분류하였다.¹⁶ 가장 좋

은 예후를 보이는 microsatellite unstable군 및 3개의 microsatellite stable (MSS)군 즉, MSS/TP53-활성, MSS/TP53-비활성 및 MSS/epithelial to mesenchymal transition (EMT)군으로 분류하였다.¹⁶ 이 중 TCGA의 GS와 가장 유사한 군은 MSS/EMT군으로 80% 이상이 미만형 위암으로, CDH1 소실, 가장 불량한 예후, 진단 당시 진행성 단계, 높은 재발률, 복막 전이의 특성을 보였다. 또한 돌연변이 발생률이 다른 군에 비해 낮았다. 이는 미만형 위암에서 암화 과정 규명 및 치료제 개발을 위한 driver gene 발굴이 어려움을 시사한다.

2. 병태생리

장형 위암 발생에 있어서는 *H. pylori* 감염과 함께 중요하게 언급되는 correa cascade 및 여러 유전적 요인, 환경적 요인 등이 관여된다고 알려져 있다.¹⁷ 하지만 장형 위암 발생에서 중요하게 언급되는 환경 요인 및 만성 염증 cascade는 미만형 위암 발생에서는 덜 관여한다고 알려져 있다. 즉, 미만형 위암 발생에 있어서 유전적 소인이 중요할 것으로 생각되지만 위암의 분자생물학적 분류에서도 알 수 있듯이 미만형 위암화 과정의 근본적인 분자 경로는 아직 잘 규명되지 않았다. 그럼에도 이전 위암의 분자적 병태 생리를 요약한 보고를 바탕으로 미만형 위암 발생에 관여하는 분자 생물학적 요소들을 정리해보면 Table 2와 같다.¹⁷⁻²⁶ 즉, 미만형 위암 발생에서 가장 중요한 현상 중 하나인 세포간 접촉과 관련된 E-cadherin과 관련된 유전자 및 분자 경로, *H. pylori*와 관련된 기전들이다.

3. 내시경 진단

위암의 진단에 있어서 가장 중요한 것은 내시경 소견이다. 미만형 위암이 장형 위암에 비해 생물학적 행태가 공격적이고 예후가 불량하다고 보고되고 있지만 조기에 진단될 경우 예후는 양호하다. 미만형 위암 중 sig의 경우는 많은 연구에서 조기 진단 시 림프절 전이가 오히려 낮고 예후도 좋다고 보고되고 있다.²⁷⁻³⁰ 따라서, 내시경 검사를 통한 조기 진단이 매우 중요하다.

조기위암의 분화도에 따른 내시경 소견을 분석한 연구를 보면 용기형(I, IIa)은 장형 위암에서 가장 많이 관찰되었고, 편평

Table 2. Contributing Factors for Pathogenicity of Diffuse-type Gastric Cancer

Factor	Mechanism	Effects
Host factor		
E-cadherin (CDH1)	Mutational alterations Over expression of transcription repressor Post-translational modification Promoter hyper-methylation Promoter polymorphism	Deregulation of E-cadherin Down regulation of E-cadherin Glycosylation modification of E-cadherin E-cadherin inactivation Alterations in E-cadherin
Ras homolog gene family A (RHOA)	Mutational alterations	Loss of E-cadherin activity
Sphingosine-1-phosphate (S1P)	Synthesis	Development of cancer and lymphatic invasion
Adenomatous polyposis coli (APC)	Mutations leading to altered expression of APC protein	Accumulation of β -catenin leading to the activation of Wnt-signaling pathway
Fibroblast growth factor receptor (FGFR2)	Overexpression	Inhibition in the cellular activities
Tumor protein 53 (TP53)	Mutational alteration	Loss of cell regulating mechanism
<i>Helicobacter pylori</i>		
Non-phosphorylated CagA	Binds with E-cadherin Causes mutational alterations in TP53 Causes hyper-methylation of CDH1	Dissociation of E-cadherin- β -catenin complex Impairment of E-cadherin synthesis Reduced E-cadherin expression
High temperature requirement A (HtrA)	Causes cleavage of extracellular domain of E-cadherin	Disruption of normal cell junctions

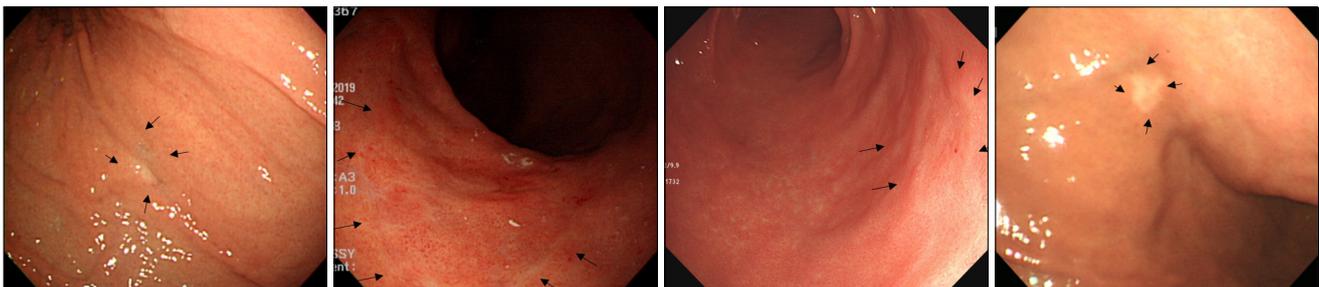


Fig. 1. Flat-type endoscopic appearance of diffuse-type early gastric cancer. Arrows indicates the lesion.

형(IIIb)은 미만형 위암 중에서도 sig에서 가장 흔하게 관찰되었다.³¹ 편평형은 용기나 함몰이 동반되지 않은 색조 변화이기 때문에 더 면밀한 관찰이 요구된다. 따라서 내시경 검사 시 미만형 조기위암의 조기 진단을 위해 색조 변화까지 꼼꼼히 살피는 것이 중요하겠다. Fig. 1은 편평형으로 진단된 미만형 조기위암의 내시경 소견들이다. 병변의 색조 변화를 꼼꼼히 검토하는 것은 병변 진단뿐만 아니라 병변의 경계를 명확히 평가하는 것에도 중요하다.

또한 미만형 위암의 내시경 소견에서 중요한 것은 진행형 위암 중 보만 4형이다. 보만 4형의 내시경 소견이 미만형 위암의 대표적 특징 중 하나임은 잘 알려져 있다. 이 소견이 중요한 이유는 일반적인 내시경 검사에서 육안적으로 특징적 병변이 없어서 간과되기 쉽기 때문이다. 점막 변화 없는 암세포 점막하 침윤으로 조직 검사에서 위음성이 많기 때문에 진단적 측면에서 매우 중요한 내시경 소견이다. 내시경 검사 시 공기 주입에

도 위가 잘 신전되지 않고 주름이 비후 되어있는 것이 가장 특징적인 소견으로 알려져 있다. 미란성 함몰 등 점막 변화가 동반되는 경우가 있는데, 조직 검사는 점막 변화가 동반된 부위에서 하는 것이 진단을 높일 수 있다. Fig. 2는 미만형 위암의 보만 4형 내시경 소견들이다. 반복적 생검, 점막박리술과 함께 절제면 생검 등 적극적 검사를 통한 진단이 안되더라도 내시경 소견이 강력하게 의심될 경우에는 수술적 확진 및 치료를 동시에 시행하여야 한다.

4. 치료

미만형 조기위암 치료에 있어서 내시경적 절제술은 2 cm 이하의 궤양을 동반하지 않는 점막암의 경우에 시행될 수 있다. 이 경우 위암의 표준 치료는 위 절제술이며 내시경절제술은 아직까지 시험적 치료에 해당되지만,^{32,33} 현재 진행되고 있는

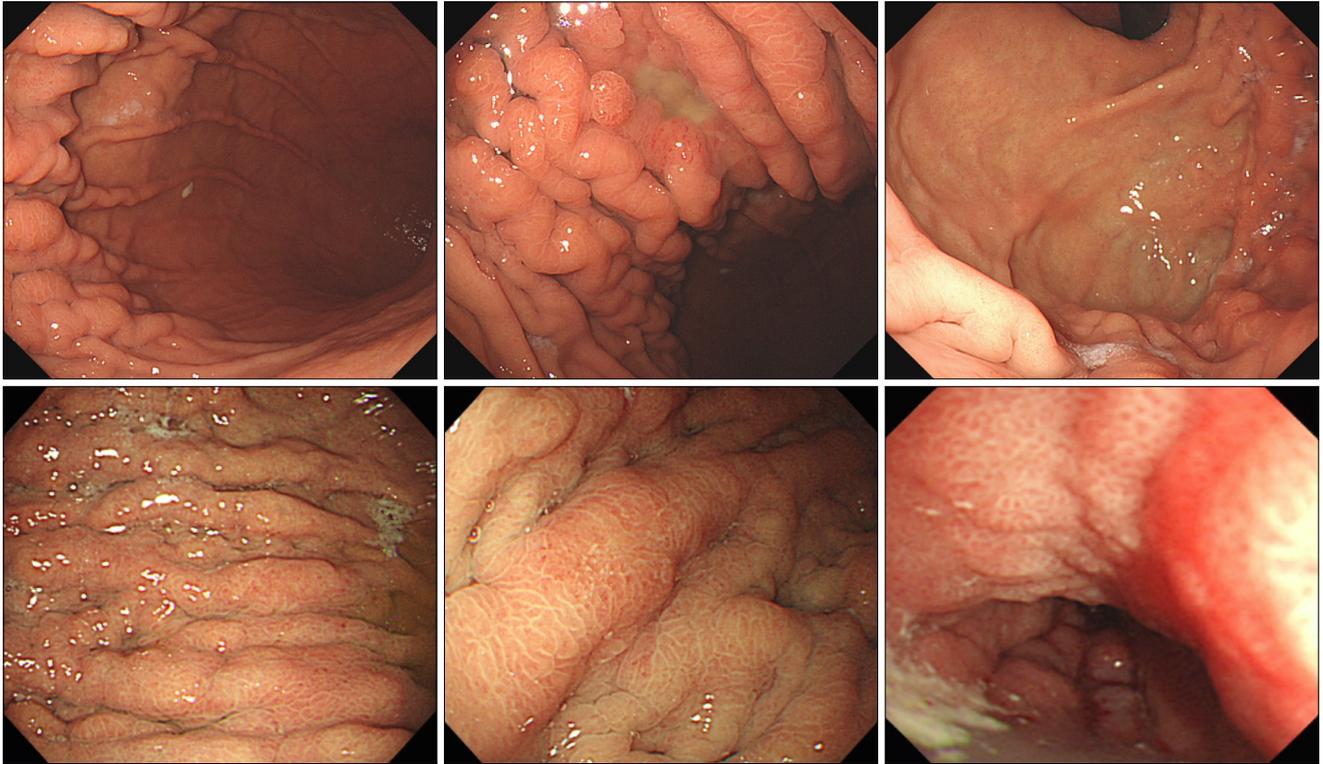


Fig. 2. Endoscopic appearance of Borrmann type 4 diffuse-type advanced gastric cancer.

미분화형 조기위암에서 수술과 내시경 절제술에 대한 국내 전향적 다기관 연구(ClinicalTrial.gov: NCT04890171, CRIS: KCT0006159) 결과를 통해 치료 전략이 확립될 것으로 기대한다. 그동안 보고된 대부분의 연구들이 후향적 분석이고 일본에서 보고한 미분화형 조기위암의 내시경 절제술에 대한 다기관 전향적 관찰 연구도 수술과의 비교가 아닌 단일군 연구라는 한계가 있긴 하지만, 기존의 연구들을 볼 때 현재까지 보고된 내시경 절제술 적응증 내에서 근치적 절제가 이루어진 경우 예후는 양호한 것으로 보고되고 있다.^{8,9,34-38} 하지만, 내시경 절제술 기준의 분화형 조기위암에 해당하는 장형 조기위암과 비교할 때 근치 절제율이 상대적으로 낮은 것으로 보고된다.⁹ 따라서 미분화형 조기위암에서 내시경 절제를 시행할 때 근치절제가 이루어지는 전략이 중요할 수 있다.^{5,39}

미분화형 조기위암에서 근치적 내시경 절제술이 되기 위해서는 각 세포 형태에 따른 생물학적 행태를 고려한 접근이 필요할 수 있다. 위에 언급한대로 sig와 por은 성장 패턴이 다르기 때문에 이를 고려한 차별화된 접근이 도움이 될 수 있다 (Fig. 3). Por은 수직형 성장 패턴으로 점막하 침범 여부에 대한 신중한 판단이, sig의 경우는 수평적 성장 패턴으로 병변 경계에 대한 신중한 판단이 필요하다. 미분화형 조기위암에서 중앙 경계의 정확한 예측을 위해 색소 내시경 및 협대역 확대내

시경(narrow-band imaging with magnifying endoscopy, NBI-ME) 사용은 분화형 조기위암보다 도움이 되지 않다고 알려져 왔다.⁴⁰⁻⁴² sig는 종종 표재성 점막 변화 없이 상피하 확산 패턴을 보이기 때문이다. 그러나 이후 NBI-ME가 병변 경계 판단에 도움이 됨이 보고되었는데, 이들 연구에서는 암세포 침윤에 따른 점막층의 변화를 바탕으로 NBI-ME의 소견을 extended intervening component pattern(암세포가 증식 영역에 국한); wavy microvessel pattern(암세포가 표면층에서 증식 영역으로 확장), corkscrew pattern(암세포가 전체 점막으로 확장)의 3가지 패턴으로 분류하였다.⁴³⁻⁴⁵ Corkscrew pattern은 미분화형 조기위암의 NBI-ME의 잘 알려진 형태이나, 이는 중앙 세포가 점막 전체를 차지할 때 관찰될 수 있다. 즉, 그동안 다른 두 가지 패턴을 NBI-ME가 놓쳤을 수 있으며, 이것이 지금까지 NBI-ME의 역할이 미분화형 조기위암에서 제한적이었던 이유이다. NBI-ME는 sig에서 중앙 세포가 차지하는 위치에 따라 이러한 세 가지 유형을 기반으로 중앙 경계를 정확하게 예측하는 데 도움이 될 수 있다. 아직까지 내시경 절제술에 있어서 safety margin에 대한 정의가 없는데, 한 연구에서 내시경 완전 절제 이후 절제 변연에 잔여 암세포가 남아있는 경우를 분석하였을 때 sig, por의 미분화형 조기위암의 경우가 위험인자 중 하나였고, 3 mm 미만의 safety margin이

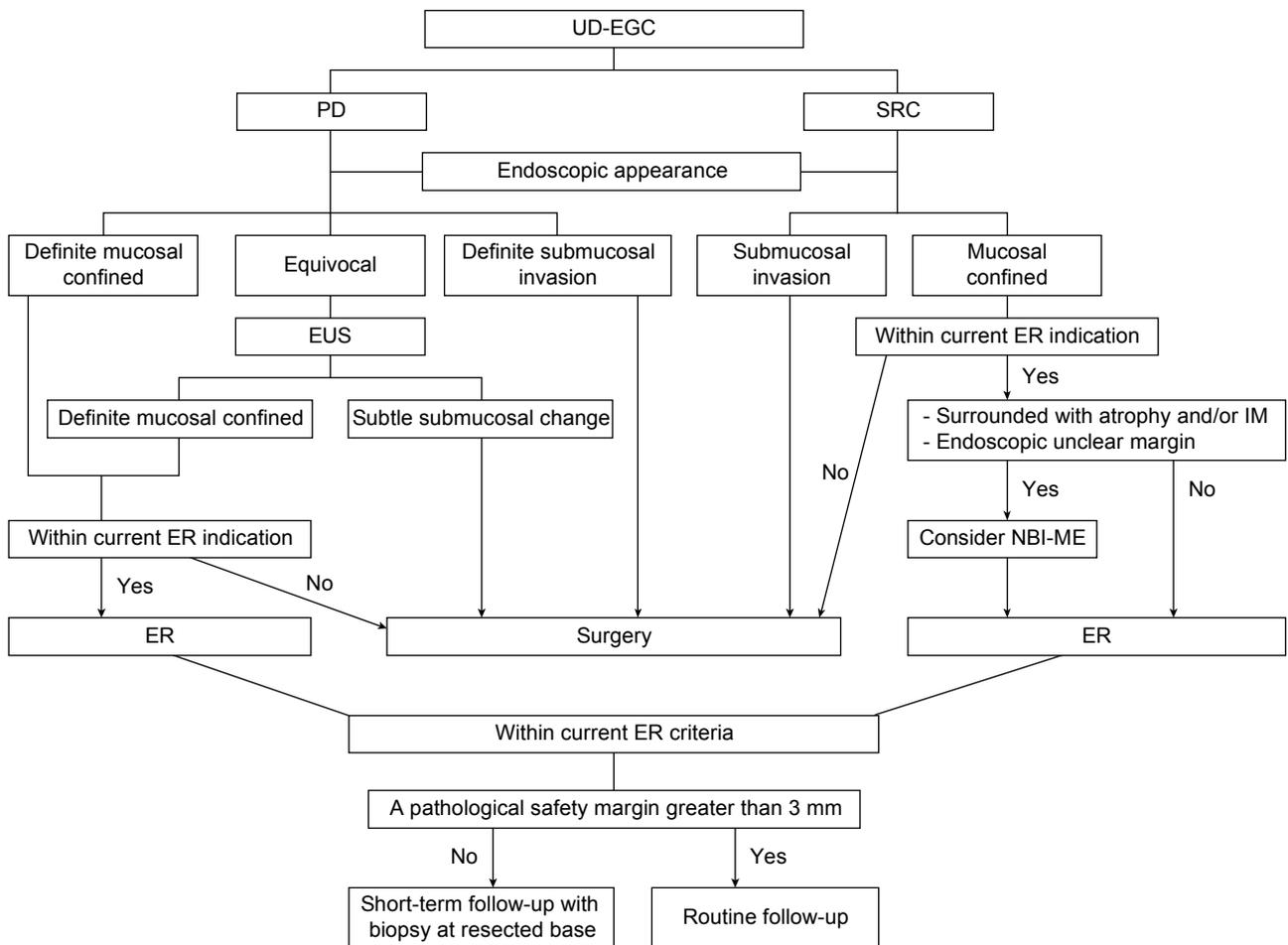


Fig. 3. Suggested algorithm for endoscopic resection (ER) of undifferentiated-type early gastric cancer (UD-EGC). Modified from Kim.³⁹ PD, poorly differentiated adenocarcinoma; SRC, signet ring cell carcinoma; EUS, endoscopic ultrasonography; IM, intestinal metaplasia; NBI-ME, narrow-band imaging with magnifying endoscopy.

위험인자 중 하나였다.⁴⁶ 따라서 미분화형 조기위암의 경우 내시경 절제 이후 절제면에 암세포가 없더라도 3 mm 미만의 safety margin인 경우에는 절제면에 잔여 암세포 가능성을 고려하여 면밀한 추적 관찰이 필요할 수 있다.⁴⁶ 내시경 절제 이후 현재의 완전 절제 기준을 벗어나면 일본의 가이드라인에서는 eCURA 시스템에 준하여 추가 수술을 권하고 있다.³² 하지만 국내 연구에 의하면 내시경 절제술 이후 수평절제면 침범만 양성인 불완전 절제의 경우는 수술적 절제 후 림프절 전이가 관찰되지 않았고,⁴⁷ 내시경적 추가 치료만으로도 생존율이 우수함을 보고하고 있어서 추가 치료 전략에 대해서는 향후 연구가 필요하다.⁴⁸

일반적으로 혼합형(mixed-type) 조기위암의 예후가 불량하며 이 중 미분화형 우세 혼합형의 경우 더 불량한 것으로 보고되나 내시경 절제 적용 등 차별적 치료전략이 필요한지에 대해서는 추후 연구가 더 필요하다.³⁹

진행성 미만형 위암에서 수술적 치료 및 전신항암요법은 아직까지 미만형 위암에서의 차별적 전략이 제시되고 있지는 않다.³³ 전신항암요법의 경우 HER2 발현에 따른 치료 선택이 1차 전략인데,³³ 미만형 위암의 경우 장형 위암에 비해 HER2 발현율이 낮기 때문에 미만형 위암 치료를 위한 치료 표적 발굴 및 개발이 필요하다.

결론

미만형 위암은 장형 위암과는 다른 암화 과정 및 생물학적 행태를 보인다. 진단 및 치료에 있어서 이를 고려한 접근이 중요할 수 있으나 아직까지 병태생리에 있어서 잘 규명되지 않았다. 미만형 위암에 대한 병태 생리 규명 및 이를 통한 치료제 발굴 등이 필요하겠다.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2021R1A2C2011296).

CONFLICT OF INTEREST

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

ORCID

Jie-Hyun Kim  <https://orcid.org/0000-0002-9198-3326>

REFERENCES

1. Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, et al. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet* 2014;46:583-587.
2. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--first American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
3. Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:261-270.
4. Watanabe M, Kato J, Inoue I, et al. Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int J Cancer* 2012;131:2632-2642.
5. Kim JH. Important considerations when contemplating endoscopic resection of undifferentiated-type early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:1172-1178.
6. Lee JY, Gong EJ, Chung EJ, et al. The characteristics and prognosis of diffuse-type early gastric cancer diagnosed during health check-ups. *Gut Liver* 2017;11:807-812.
7. Perrot-Appianat M, Vacher S, Pimpie C, et al. Differential gene expression in growth factors, epithelial mesenchymal transition and chemotaxis in the diffuse type compared with the intestinal type of gastric cancer. *Oncol Lett* 2019;18:674-686.
8. Kim JH, Kim YH, Jung DH, et al. Follow-up outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer with undifferentiated histology. *Surg Endosc* 2014;28:2627-2633.
9. Bang CS, Baik GH, Shin IS, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with undifferentiated-type histology: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:6032-6043.
10. Kim YH, Kim JH, Kim H, et al. Is the recent WHO histological classification for gastric cancer helpful for application to endoscopic resection? *Gastric Cancer* 2016;19:869-875.
11. Bang CS, Park JM, Baik GH, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic resection of early gastric cancer with undifferentiated-type histology: a Korean ESD registry database analysis. *Clin Endosc* 2017;50:569-577.
12. Kim H, Kim JH, Lee YC, et al. Growth patterns of signet ring cell carcinoma of the stomach for endoscopic resection. *Gut Liver* 2015;9:720-726.
13. Shin SY, Kim JH, Chun J, Yoon YH, Park H. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia surrounding diffuse-type gastric cancer: are they just bystanders in the process of carcinogenesis? *PLoS One* 2019;14:e0226427.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-209.
15. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project. *Clin Cancer Res* 2017;23:4441-4449.
16. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21:449-456.
17. Ansari S, Gantuya B, Tuan VP, Yamaoka Y. Diffuse gastric cancer: a summary of analogous contributing factors for its molecular pathogenicity. *Int J Mol Sci* 2018;19:2424.
18. Tan P, Yeoh KG. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015;149:1153-1162.e3.
19. Cho SY, Park JW, Liu Y, et al. Sporadic early-onset diffuse gastric cancers have high frequency of somatic CDH1 alterations, but low frequency of somatic RHOA mutations compared with late-onset cancers. *Gastroenterology* 2017;153:536-549.e26.
20. Carvalho S, Catarino TA, Dias AM, et al. Preventing E-cadherin aberrant N-glycosylation at Asn-554 improves its critical function in gastric cancer. *Oncogene* 2016;35:1619-1631.
21. Pinho SS, Seruca R, Gärtner F, et al. Modulation of E-cadherin function and dysfunction by N-glycosylation. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:1011-1020.
22. Nagahashi M, Ramachandran S, Kim EY, et al. Sphingosine-1-phosphate produced by sphingosine kinase 1 promotes breast cancer progression by stimulating angiogenesis and lymphangiogenesis. *Cancer Res* 2012;72:726-735.
23. Ghatak S, Chakraborty P, Sarkar SR, Chowdhury B, Bhaumik A, Kumar NS. Novel APC gene mutations associated with protein alteration in diffuse type gastric cancer. *BMC Med Genet* 2017;18:61.
24. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:116-129.
25. Oliveira MJ, Costa AM, Costa AC, et al. CagA associates with c-Met, E-cadherin, and p120-catenin in a multiprotein complex that suppresses *Helicobacter pylori*-induced cell-invasive phenotype. *J Infect Dis* 2009;200:745-755.
26. Yamamoto E, Suzuki H, Takamaru H, Yamamoto H, Toyota M,

- Shinomura Y. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion* 2011;83:241-249.
27. 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;107:124-129.
 28. Chiu CT, Kuo CJ, Yeh TS, et al. Early signet ring cell gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2011;56:1749-1756.
 29. Zhang M, Zhu G, Zhang H, Gao H, Xue Y. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. *J Gastrointest Surg* 2010;14:601-606.
 30. Hyung WJ, Noh SH, Lee JH, et al. Early gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Cancer* 2002;94:78-83.
 31. Jung DH, Park YM, Kim JH, et al. Clinical implication of endoscopic gross appearance in early gastric cancer: revisited. *Surg Endosc* 2013;27:3690-3695.
 32. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021; 24:1-21.
 33. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean practice guideline for gastric cancer 2018: an evidence-based, multi-disciplinary approach. *J Gastric Cancer* 2019;19:1-48.
 34. 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;24:479-491.
 35. Ahn JY, Park HJ, Park YS, et al. Endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer: immediate endoscopic outcomes and long-term survivals. *Dig Dis Sci* 2016;61:1158-1164.
 36. Park JC, Lee YK, Kim SY, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection in comparison to surgery in undifferentiated-type intramucosal gastric cancer using propensity score analysis. *Surg Endosc* 2018;32:2046-2057.
 37. Lee S, Choi KD, Han M, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer meeting expanded indication including undifferentiated-type tumors: a criteria-based analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:490-499.
 38. Lim JH, Kim J, Kim SG, Chung H. Long-term clinical outcomes of endoscopic vs. surgical resection for early gastric cancer with undifferentiated histology. *Surg Endosc* 2019;33:3589-3599.
 39. Kim JH. Strategy for curative endoscopic resection of undifferentiated-type early gastric cancer. *Clin Endosc* 2019;52:9-14.
 40. Lee BE, Kim GH, Park DY, et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type. *BMC Gastroenterol* 2010; 10:97.
 41. Nagahama T, Yao K, Maki S, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;74:1259-1267.
 42. Yao K, Nagahama T, Matsui T, Iwashita A. Detection and characterization of early gastric cancer for curative endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2013;25(Suppl 1):44-54.
 43. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Diagnosis of undifferentiated type early gastric cancers by magnification endoscopy with narrow-band imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1262-1269.
 44. Horiuchi Y, Fujisaki J, Yamamoto N, et al. Accuracy of diagnostic demarcation of undifferentiated-type early gastric cancers for magnifying endoscopy with narrow-band imaging: endoscopic submucosal dissection cases. *Gastric Cancer* 2016; 19:515-523.
 45. Horiuchi Y, Fujisaki J, Yamamoto N, et al. Accuracy of diagnostic demarcation of undifferentiated-type early gastric cancer for magnifying endoscopy with narrow-band imaging: surgical cases. *Surg Endosc* 2017;31:1906-1913.
 46. Yun GW, Kim JH, Lee YC, et al. What are the risk factors for residual tumor cells after endoscopic complete resection in gastric epithelial neoplasia? *Surg Endosc* 2015;29:487-492.
 47. Kim HW, Kim JH, Park JC, et al. Additive endoscopic resection may be sufficient for patients with a positive lateral margin after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;86:849-856.
 48. Yang HJ, Lee WS, Lee BE, et al. Long-term outcomes of undifferentiated-type early gastric cancer with positive horizontal margins after endoscopic resection. *Gut Liver* 2021;15:723-731.