jgc
J Gastric Cancer 2010;10(2):49-54 • DOI:10.5230/jgc.2010.10.2.49 Review Article

Expansion of Indication for Endoscopic SD in Early Gastric Cancer

Do Hoon Kim, and Hwoon-Yong Jung

Department of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Asan Digestive Disease Research Institute, Seoul, Korea

Endoscopic resection is now accepted as curative treatment modalities for early gastric cancer without lymph node metastasis. However, based on large-scaled data about the risk of lymph node metastasis in early gastric cancer and as a result of the technical development of endoscopic devices, it was suggested that the criteria for endoscopic resection should be extended. According to the treatment guidelines for gastric cancer in Japan, the extended indications include the following: differentiated-type mucosal cancer without ulceration and greater than 2 cm in diameter, differentiated-type mucosal cancer with ulceration and up to 3 cm in diameter, undifferentiated-type mucosal cancer without ulceration and up to 2 cm in diameter, and, in the absence of lymphovascular invasion, a tumor not deeper than submucosal level 1 (less than 500 μm). In this review, we discuss the evidence of the application of expanded endoscopic indication based on analysis of biologic behavior and data of endoscopic resection.

Key Words: Early gastric cancer, Endoscopic submucosal dissection, Expanded indication

Introduction

조기위암은 림프절 전이에 관계없이 종양이 점막이나 점막하에 국한된 위암으로 림프절 전이가 가장 중요한 예후 인자이므로 과거에는 위 및 림프절 절제가 표준 치료법으로 여겨졌다. 조기위암 증례에 대한 많은 수술 자료가 축적되면서 근치적 치료방법으로 내시경 치료가 시도되었고, 현재 내시경적 절제술이 외과 수술에 비해 덜 침습적이고 우수한 의료 비용 효과와 환자의 삶의 질 향상이라는 장점을 가지면서 외과 수술에 준하는 치료 성적을 보여 위암의 유병률이 높은 나라들에서는 엄선된 조기위암 병변에 대해서는 수술을 대치할 수 있는 치료법으로 받아들여지고 있다. 조기위암의 내시경 치료의 선택에 있어 중요한 점은 기술적으로 완전절제가 가능하여야 하고 림프절을 비롯한 원격전이를 동반하지 않아서 내시경 절제만으로 완치가 가능하여야 한다는 점이다. 전통적으로 알려진 내시경 치료의 적응증은 점막에 국한된 병변으로, 분화형암으로서 2 cm 이하 융기암과 궤양이 동반되지 않은 1 cm 이하의 함요암이다.(1) 이와 같은 적응증의 제한을 둔 이유는 좀 더 큰 병변이나 분화도가 나쁜 경우는 점막하층까지 침범하게 되고 따라서 림프절 전이의 위험도 높다는 점에 기초한 것으로 기존의 내시경 점막절제술(endoscopic mucosal resection, EMR) 방법이 2 cm 이상의 병변을 일괄절제할 수 없는 제한점을 가진 것과도 관련이 있다.(2) 다시 말하면, 종양의 크기가 크고, 함몰형인 경우에는 그렇지 않은 경우에 비해 완전 절제율이 유의하게 낮기 때문에, 수술로 절제된 조직을 이용한 후향적 연구를 통해 이러한 병변의 일부에서는 림프절 전이의 가능성이 매우 낮음에도 불구하고 내시경 치료 적응증에서 제외되었던 측면이 있었다. 하지만, 내시경의 수기 및 부속기구의 발전과 더불어 최근 많이 시행되고 있는 내시경 점막하박리술(Endoscopic submucosal dissection, ESD)은 크기 제한 없이 큰 병변의 일괄절제가 가능하고, 1,500 μm까지의 점막하층을 박리하게 되면서, 과거 치료 성공 여부에 장애가 되었던 종양의 크기, 위치, 형태 등의 요소들이 대부분 극복됨에 따라, 기존의 적응증은 너무 제한적이라는 주장과 함께 내시경 치료 적응증의 확대가 제기되었다. 또한 인구의 고령화로 인해 수술 자체가 불가능한 동반 질환이

Correspondence to: Hwoon-Yong Jung
Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3197, Fax: +82-2-485-5782
E-mail: hwoonymd@gmail.com
Received June 1, 2010
Accepted June 3, 2010

Copyrights © 2010 by The Korean Gastric Cancer Association

있는 경우가 많아지고, 위절제술 후 합병증이나 후유증 등과 연관된 치료 후 삶의 질이 중요한 치료 성공 여부로 자리잡고 있다는 점 또한 치료 적응증 확대의 배경이 되고 있다.(3)

2004년 일본에서 발표한 위암 치료 규약(4)에 따르면, 확대 적응증은 1) 궤양이 없는 분화형 점막암인 경우 2 cm 이상, 2) 궤양을 동반하는 분화형 점막암인 경우 2 cm 미만의 경우, 3) 림프관과 혈관 침범이 없이 500 μm 이하(sm1)의 침윤을 보이는 점막하암이다. 조기위암에 대한 내시경 절제술 및 림프절 전이의 위험 요인에 대한 연구들 중 가장 확대된 치료 적응증을 주장하는 연구(5)에서는 1) 궤양이 없는 분화형 점막암에서는 크기에 상관없이, 2) 궤양을 동반하는 분화형 점막암인 경우 3 cm 미만인 경우, 3) 미분화형 점막암에서는 2 cm 이하인 경우, 4) 림프관과 혈관 침범이 없이 점막하층 침범이 500 μm 이하(sm1)이면서 크기가 3 cm 이하인 경우 림프절 전이가 없다고 보고하여, 이를 바탕으로 조기위암의 내시경 치료 적응증의 확대를 주장하였다.

Subject

1. 미분화형 조기위암에서의 내시경 치료

위암은 Lauren(6)의 장형(intestinal type)과 미만형(diffuse type), 혹은 Nakamura 등(7)의 분화형(differentiated type)과 미분화형(undifferentiated type)으로 크게 구별되며, 이들은 육안소견, 진행방식, 전이방식 등 다양한 점에서 다른 특징을 나타낸다. 위 미분화형 선암은 인환세포암(signet ring cancer, SRC)와 저분화형 선암(poorly differentiated cancer, PD)으로 나눌 수 있고, 같은 병변내에 혼재하여 나타나는 경우도 많으며, 증례에 따라서는 분화형 선암과 미분화형 선암이 혼재하는 혼합형 위암도 존재하여, 위암 취급규약에서는 우세를 차지하는 조직형이 병리 조직진단으로 기재된다.

지금까지의 내시경 치료는 분화형 조기위암을 대상으로 시행되었고, 미분화형 조기위암은 내시경 치료의 적응증에서 제외하였다. 그 이유는 미분화형암에서는 비교적 작은 암에서도 점막하 침윤을 초래하는 림프절 전이율이 높다는 것과, 상피하 측방진행이나 비연속적인 종양분포의 특성 때문에 확대 관찰 등으로도 술 전 정확한 병변범위 진단이 어렵기 때문이다.(8-11) 하지만, 내시경 치료의 적응이 되지 않는 병변 중 림프절 전이가 없는 예가 많은 빈도로 포함되어 있다. 또한 분화형암이라고 분류된 것 중에서도 미분화형암이 약 30%에서 확인되며, 이러한 혼재율의 차이에 의한 보고는 아직 없다.

조직학적으로 적응 확대가 가능한지 여부의 가장 중요한 점은 림프절 전이의 유무이다. 림프절 절제를 하지 않는 내시경 절제가 전통적인 외과 수술과 같은 성적을 얻어서 표준 치료가 될 수 있기 위해서는 내시경 절제의 적응이 될 수 있는 "림프절 전이의 가능성이 없는 병변"의 조건은 이끌어 낼 필요가 있다. 하지만, 이 소견은 내시경이나 수술에 의한 병변의 절제로 진단될 수 있는 것이므로, 추가적인 수술이 필요한지를 결정하기 위해 내시경적 절제술에 의해 얻어진 병변 조직에 대한 정확한 병리조직학적인 분석이 필수적이다. 따라서 내시경적 절제술의 적응증의 확대는 치료의 의미뿐 아니라, 정확한 진단을 위한 수단의 의미까지 포함하고 있다.

Gotoda 등(12)이 림프절 절제와 위절제를 시행받은 5,265명의 조기위암 수술 조직 소견의 임상병리적 분석에서 미분화형 선암 중 2 cm 이하의 궤양이 없는 점막암에서는 림프절 전이가 극히 적다는 것을 보고하였고, ESD의 보급으로 EMR과는 달리 충분한 경계를 확보하면서 일괄절제가 가능하게 된 점에서 최근 미분화형 조기위암에 대한 내시경 치료의 적응확대가 본격적으로 논의되고 있다.

1) 미분화 조기위암의 생물학적 행태

일반적으로 분화도가 좋지 않은 조기위암의 림프절 전이가 높다는 연구들에서도 알 수 있듯이, 병변의 분화도가 좋지 않은 조기위암의 경우 분화가 좋은 암과 다른 생물학적 행태를 가진다는 관점에서 신중히 다루어져야 한다.

Mita와 Shimoda(13)는 조직학적으로 분화가 좋은 위암으로 진단된 경우라도, 진정한 의미의 분화형 위암과 분화도가 좋지 않은 세포가 포함된 이질성이 동반된 분화형 위암이 있으며, 이들 간에는 위형 또는 장형의 표현형의 차이를 보이는 경향이 있고, 이질성을 보이는 분화형 위암에서 림프절 전이가 많은 것을 확인하면서 분화도에 따라 생물학적 행태 차이의 중요성과 이에 따른 치료의 변화를 주장하였다.

최근에는 면역조직염색에 의해 비교적 쉽게 점액형질을 검토하는 것이 가능하여 졌다. Tajima 등(14)은 분화도가 좋은 조기위암과 위선종에서 HMG (human gastric mucin), MUC6, MUC2, CD10으로 암의 표현형을 분류하여 분석했을 때 위형의 표현형인 HGM인 경우에 미분화형의 세포가 동반된 분화 조기위암이 많았고 림프절 전이 소견이 많았고, 장혈의 표현형인 MUC2인 경우에 점막하 침윤이 적음을 보고하였다. 이와 같은 소견들은 p53, APC, K-ras, MSI (microsatellite instability) 등과 연관성이 있으며, 따라서 표현형의 차이는 암의 공격성과 연관성이 있고, 생물학적 행태의 차이는 암화과정에서 분자생물학적인 변화에 기인한다. 조기위암의 표현형에 대한 연구(14,15) 결과들이 아직은 명확한 임상의 차이를 보이지는 못하지만, 분화도에 따른 생물학적인 행태의 차이, 또는 같은 분화도 내에서도 좀 더 공격적인 행태를 보이는 병변을 표현형으로 예측할 수 있는 가능성을 시사한다.

위점막은 대장점막과는 달리, 해부학적으로 점막 내에 있어서도 점막근판 부근에는 림프관이 존재하기 때문에, 저분화형 선암이 림프관이 비교적 풍부한 점막근판으로의 침윤이 나타

나는 경우 림프관 침윤 혹은 림프절 전이의 가능성에 대해 충분히 유의해야 한다.

미분화형 위암 중 인환세포암의 경우 대부분의 연구 결과(16-19)에서 조기와 진행위암에서의 생물학적인 행태가 다르게 나타난다. 조기 인환세포암의 경우 림프절 전이는 비 인환세포암에 비해 적고, 예후도 좋은 반면, 진행 인환세포암으로 갈수록 경화성, 복막전이의 행태를 가지게 되면서 비 인환세포암과 예후의 차이가 없게 된다. Sugihara 등(20)에 의하면 점막 내의 순수한 인환세포암에서는 표층에서 점액이 풍부한 성숙된 인환세포암이, 점막 심층에서는 점액이 적은 인환세포암이 확인되는 층구조를 나타내는 경우가 있다고 하여, 이것은 종양 점막 내에서 정상적인 위점막으로의 형질분화 경향을 나타내는 경우로, 점막하 침윤을 초래하지 않고, 림프절 전이도 초래하지 않는 저악성도 종양이라고 보고하고 있다. 이러한 구조를 Akamatsu와 Katsuyama(21)는 "점막 내 중층구조(intramucosal laminated structure)" 혹은 "유기관양 구조(organoid structure)"라 하고, 암이 점막하층으로 침윤한 부위에서는 이러한 점막내 중층구조의 흐트러짐에 의해 발생된다는 것을 시사하였다. 따라서 점막내 중층구조의 존재 유무는 인환세포암의 악성도의 지표가 된다고 생각되어, 미분화형 조기위암의 내시경 치료의 적응을 논하는 경우에는, 점막 내 중층구조를 지니는 예와 그렇지 않은 예로 나누어 검토할 필요가 있다고 생각된다. 또한 림프절 전이를 좌우하는 인자로서는 미분화형암 중에서도 인환세포암보다는 저분화형 선암 성분이 보다 중요해지고 있다는 것을 시사한다. 하지만, 수술전 통상적인 생검에서 점막 내 중층구조의 유무를 검토하는 것은 점막면에 대해 수직방향으로 조직이 절단되어 수집된 표본이 아닌 한 어렵지만, ESD를 시행했을 때 추가수술의 필요성을 검토하는 지표의 하나가 될 가능성이 있다. Takizawa 등(22)은 미분화형 조기위암 534예의 분석에서 궤양 동반 여부에 상관 없이 10 mm 이하인 경우, 궤양이 없으면서 Ki-67 증식 세포가 국소 존재한 경우, 궤양이 없으면서 면역염색에서 MUC5AC/MUC6 이층 구조가 존재하는 경우, 궤양이 없으면서 조직형이 인환세포로만 구성된 경우에서 림프절 전이가 없다고 보고하였고, 이 네 가지 경우를 내시경 절제의 적응이 될 수 있는 경우로 제안하였다. 한편 저분화선암 또는 저분화선암 일부에 인환세포암이 섞여있는 조기위암에서는 중층구조가 확인되지 않아, 내시경 치료의 적응에 대해서는 점막암에 비하여 신중하게 의논할 필요가 있다.

2) 미분화 조기위암의 내시경 절제 성적

Gotoda 등의 보고 이후 내시경 절제가 미분화 조기위암의 근치적 치료가 될 수 있다는 적응증 분석을 위해 수술적 결과를 기초로 한 연구들이 보고되고 있다.

Li 등(23)과 Kim 등(24)은 위절제술과 림프절 절제술을 받은 646명의 미분화형 위암 환자의 분석한 결과 2 cm 이하, 림프혈관계 침범이 없는 경우 림프절 전이율이 0.5% (1/201)에 불과하여, 점막내 미분화형 위암의 근치적 치료로서 내시경적 절제술이 시행될 수 있다고 보고하였다.

Hyung 등(16)은 1 cm 미만의 조기 인환세포암에서는 림프절 전이가 발견되지 않았다고 보고하였고, Abe 등(8)은 미분화형 조기위암에서 1 cm 미만, 림프혈관계 침범이 없는 경우 림프절 전이의 위험이 거의 없어, 내시경 절제술만으로도 안전한 치료가 가능하다고 하였다. 이와 같은 여러 분석 결과들을 기반으로 미분화형 조기위암의 내시경 절제술이 산발적으로 시행되어 왔다.

Kim 등(24)은 58명의 미분화 조기위암 환자에 대한 분석에서 내시경적 일괄 절제율은 84.5%, 병리조직학적 완전절제율은 62.7%로 기존의 분화형 조기위암보다 낮은 완전절제율을 보였으나, 조직학적으로 완전절제된 경우 추적 관찰기간(3~65개월) 동안 약 5.1%의 재발률을 보였다. 또한 불완전 절제된 경우 저분화형 암에서는 100%에서 기저면(vertical cut end) 양성이었으나, 인환세포암은 83.3%에서 외측면(lateral cut end) 양성 소견을 나타내어, 조직학적 완전절제를 위해 고려해야 할 사항이 각 조직학적 아형마다 다름을 시사하였다. 최근 Kang 등(25)은 60예의 미분화형 조기위암의 ESD 결과에서 55%의 상대적 낮은 완전절제율을 보였으나, 2 cm 이하의 궤양을 동반하지 않는 점막암에서 높은 완전절제율(94.4%)을 보였고, 추적관찰기간 동안 국소 재발이나 전이를 보이지 않음을 보고하였다. 또한, 시술전 진단과 최종 조직결과 간의 불일치도가 미분화암의 내시경적 절제술에서 상대적으로 낮은 완전절제율을 보인 이유 중의 하나로 생각되어진다고 한다. 실제 미분화암으로 나온 1/3의 예에서 시술 전 분화형암이거나 고도 선종으로 진단되었다. 이런 이유로 ESD는 미분화형 조기위암의 정확한 조직학적 진단을 위한 안전하고 효과적인 치료 방법으로 여겨진다.

내시경적 절제치료가 근치적 치료가 되기 위해서는 첫째, 주변의 림프절이 없는 것이 가장 중요한 전제조건이므로, 림프절 전이의 가능성이 적은 병변을 선택하는 것이 중요하다. 미분화형 조기위암의 수술조직을 바탕으로 림프절 전이의 위험도를 분석한 연구를 통하여 제시된 림프절 전이가 없었던 조건들에 준하여 내시경적 절제술이 시행되어야 할 것이다. 둘째, 병변의 경계를 잘 정하여 가능한 완전절제율을 향상시켜야 한다. 특히 인환세포암의 경우 위점막 상피 변화가 없는 상태에서 암세포가 lamina propria에 존재할 수 있으며, 이는 내시경 절제에 있어 내시경 경계와 조직학적 경계가 일치하지 않을 가능성이 있으므로, 일반적으로 내시경 절제 시 적용되는 병변과의 절제 경계인 5~10 mm가 인환세포암의 경우 짧을 수도 있다. 따라서, 정확한 경계를 측정하기 위해 NBI (narrow band image)나 AFI (autofluorescence imaging) 등이 도움이 될 것이다. 또한 병변의

외측면을 명확히 하기 위해 시술 전 병변의 주변에서 적어도 4 방향의 생검조직을 채취하여 검토함과 동시에, 생검에서 음성이었던 부위에서 더욱더 충분한 safety margin을 확보하면서 일괄절제를 할 필요가 있다. 병변의 기저면을 명확히 하기 위해서는 시술 전 내시경 초음파 검사로 T stage를 예측함에 있어 병변의 분화도를 고려해야 할 것이다.

이와 같이 미분화 조기위암의 내시경 치료 시에는 병변 범위진단이나 절제경계의 평가가 분화형 선암에 대한 내시경 치료와 다르다는 것에 유의해야 하며, 세포분화도를 고려하여 분화도가 높은 저악성도 인환세포암과 그 이외의 미분화형 선암으로 나누어 검토해 갈 필요가 있다고 생각한다. 이러한 노력을 통하여 병변에 대한 조직학적 완전 절제가 이루어진다면 외과적 치료를 대신하는 근치적 목적의 국소치료로서 고려해 볼 수 있을 것이다.

2. 점막하 침윤을 보이는 조기위암에서의 내시경 치료

내시경적 절제술 후 점막하 침윤을 보이는 경우 위병변이 완전절제 되었더라도, 표준치료는 추가적인 위절제술과 림프절 절제술이다. 왜냐하면 점막하 침윤을 보이는 경우 림프절 전이의 빈도가 10~25%로 보고되기 때문이다.(26-28) 이러한 림프절 전이와 연관된 중요한 인자는 림프관 종양 색전과 침윤의 깊이이다.(29) 림프절 전이와 관련되어 종양의 크기가 종종 보고되는 이유도 병변의 크기가 커질수록 점막하층 내의 림프조직과 접촉할 기회가 더 증가하기 때문이다.(30,31)

하지만 많은 연구들에서는 점막하 침윤의 깊이에 따라 림프절 전이율의 유의한 차이를 보인다고 보고함으로써 표재성 점막하 조기위암의 치료에 있어서 내시경적 절제술과 같은 최소침습적 치료가 제시되고 있다.(32) Ishigami 등(33)은 점막하로의 경한 침윤이 있거나, 병변의 수평 확장(horizontal expansion)이 5 mm 미만일 때 종종 림프절 음성을 보이므로 위절제술의 대체 치료로서 국소적인 치료가 효과적이라고 보고하였다. Kurihara 등(34)은 복강경 또는 내시경적 치료 후 병리학적 결과가 SM1 침윤으로 보고되면, 재수술은 불필요하며, 이는 종양의 크기가 2 cm 미만인 SM1 종양은 일반적으로 림프절 전이가 없기 때문이라고 보고하였다. 더욱이 Yasuda 등(28)은 점막하 침윤이 300 μm 미만이면서, 종양의 크기가 1 cm 미만인 경우 국소적 절제술을 시행할 수 있다고 보고하였다. Yamada 등(35)은 점막하 침윤이 500 μm 미만이고, 종양의 크기가 1.5 cm 미만인 경우 국소적 절제술이 가능하다고 보고하였다. Gotoda 등(12)은 점막하 침윤이 500 μm 미만이면서, 종양의 크기가 30 mm 미만인 분화암 145예에서 림프절 전이나 림프혈관계 침범은 관찰되지 않았음을 보고하였다. Park 등(36)에 의한 보고에서도 점막하 침윤이 500 μm 미만이면서, 종양의 크기가 20 mm 미만인 경우 내시경적 절제술과 같은 국소적인 치료가 적용될 수 있다고 보고하였다.

이전의 많은 보고들이 조직학적, 육안적, 종양의 크기 또는 점막하 침윤암만에 대한 단일변수에 대한 분석을 한데 반해, Nakahara 등(37)은 수술을 받은 점막암 또는 점막하암 422명 환자를 대상으로 다변수 분석을 하였다. 이 연구에서 다음의 네 가지 조건을 만족하는 병변에서는 한 예의 림프절 전이도 나타나지 않았다. 1) 침윤 깊이: M 또는 SM, 2) 림프관, 혈관계 침범: 없음, 3) 크기: 3 cm 미만, 4) 궤양: 없음. 이러한 결과는 상기 네 가지 인자에 대한 다른 연구자들의 보고와 유사한 결과를 보인다.(13,28,38-40) 하지만, 이러한 네 가지 인자는 림프절 전이에 독립적으로 현저한 영향을 미쳤고, 조직 유형은 림프절 전이의 위험 요소가 되지 않았으며, 점막암과 점막하암 사이의 침윤 정도에 따른 유의한 차이는 없었다는 사실 등이 내시경적 절제술의 확대 적응을 위한 중요한 소견이 된다.

이상과 같은 결과에서 점막하 침윤이 500 μm 미만이면서, 종양의 크기가 30 mm 미만인 분화암에서 림프혈관계 침범이 없는 경우 내시경적 절제술이 충분한 치료가 될 수 있을 것이다.

Conclusions

조기위암에 있어서 내시경적 절제술은 수술적 치료에 비해 환자의 삶의 질 측면에서 우수한 장점을 가지고 있으므로, 보다 많은 환자에게 침습이 적은 치료를 시행함으로써 더 나은 삶의 질을 목표로 하는 측면에서 볼 때 ESD의 적응 확대는 의미가 있을 것이다. 이를 위해서는 림프절 전이를 정확히 예측할 수 있는 진단 방법과 위험요인의 통일된 기준이 마련되어야 하며, 완벽한 완전절제를 통한 근치적 치료를 시행함으로써 궁극적인 목표인 환자의 장기 생존율에 대한 추적관찰 결과 등이 필수적으로 선행되어야 한다.

현재는 일본 연구결과를 바탕으로 하고 있으나, 향후 우리나라의 다기관 연구결과에서의 장기간의 추적 관찰결과에 기초한 치료가 정립되어야 할 것이다.

References

1. Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. Endoscopy 1993;25:445-450.
2. Takekoshi T, Baba Y, Ota H, Kato A, Yanagisawa A, Takagi K, et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. Endoscopy 1994;26:352-358.
3. Kim SG. Endoscopic resection of early gastric cancer. Korean J Gastroenterol 2009;54:77-82.

4. Kanehara, ed. Treatment Guideline for Gastric Cancer in Japan. 2nd ed. Tokyo. Japanese Gastric Cancer Association, 2004.
5. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. J Clin Oncol 2005;23:4490-4498.
6. 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.
7. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. Gann 1968;59:251-258.
8. Abe N, Watanabe T, Sugiyama M, Yanagida O, Masaki T, Mori T, et al. Endoscopic treatment or surgery for undifferentiated early gastric cancer? Am J Surg 2004;188:181-184.
9. Nasu J, Nishina T, Hirasaki S, Moriwaki T, Hyodo I, Kurita A, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with undifferentiated early gastric cancers. J Clin Gastroenterol 2006;40:412-415.
10. Park YD, Chung YJ, Chung HY, Yu W, Bae HI, Jeon SW, et al. Factors related to lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic mucosal resection for treating poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. Endoscopy 2008;40:7-10.
11. Ye BD, Kim SG, Lee JY, Kim JS, Yang HK, Kim WH, et al. Predictive factors for lymph node metastasis and endoscopic treatment strategies for undifferentiated early gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:46-50.
12. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, 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;3:219-225.
13. Mita T, Shimoda T. Risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. J Gastroenterol 2001;36:661-668.
14. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, Nishino N, Aoki S, Kato M, et al. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in early differentiated-type tumors of the stomach: clinicopathologic significance and genetic background. Clin Cancer Res 2006;12:6469-6479.
15. Kabashima A, Yao T, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Relationship between biological behavior and phenotypic expression in undifferentiated-type gastric carcinomas. Gastric Cancer 2005;8:220-227.
16. Hyung WJ, Noh SH, Lee JH, Huh JJ, Lah KH, Choi SH, et al. Early gastric carcinoma with signet ring cell histology. Cancer 2002;94:78-83.
17. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. Br J Surg 2004;91:1319-1324.
18. Maehara Y, Sakaguchi Y, Moriguchi S, Orita H, Korenaga D, Kohnoe S, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach. Cancer 1992;69:1645-1650.
19. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Takahashi T. Characterization of signet ring cell carcinoma of the stomach. J Surg Oncol 1998;67:216-220.
20. Sugihara H, Hattori T, Fukuda M, Fujita S. Cell proliferation and differentiation in intramucosal and advanced signet ring cell carcinomas of the human stomach. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1987;411:117-127.
21. Akamatsu T, Katsuyama T. Histochemical demonstration of mucins in the intramucosal laminated structure of human gastric signet ring cell carcinoma and its relation to submucosal invasion. Histochem J 1990;22:416-425.
22. Takizawa K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Oda I, Gotoda T. Expanded indication for endoscopic resection from the pathological viewpoint-The possibility of sm invasion by undifferentiated-type Early Gastric Cancer. Stomach and Intestine 2006;41:9-17.
23. Li C, Kim S, Lai JF, Oh SJ, Hyung WJ, Choi WH, et al. Risk factors for lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:764-769.
24. Kim JH, Lee YC, Kim H, Song KH, Lee SK, Cheon JH, et al. Endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer. Gastrointest Endosc 2009;69:e1-9.
25. Kang HY, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. Surg Endosc 2010;24: 509-516.
26. Namieno T, Koito K, Higashi T, Sato N, Uchino J. General pattern of lymph node metastasis in early gastric carcinoma. World J Surg 1996;20:996-1000.
27. Ohta H, Noguchi Y, Takagi K, Nishi M, Kajitani T, Kato Y. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. Cancer 1987;60:1099-1106.
28. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, Yamaguchi K, Adachi

Y, Kitano S. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. Cancer 1999;85:2119-2123.

29. Son HJ, Song SY, Kim S, Noh JH, Sohn TS, Kim DS, et al. Characteristics of submucosal gastric carcinoma with lymph node metastatic disease. Histopathology 2005;46:158-165.
30. Oya M, Yao T, Nagai E, Tsuneyoshi M. Metastasizing intramucosal gastric carcinomas. Well differentiated type and proliferative activity using proliferative cell nuclear antigen and Ki-67. Cancer 1995;75:926-935.
31. Song SY, Park S, Kim S, Son HJ, Rhee JC. Characteristics of intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastatic disease. Histopathology 2004;44:437-444.
32. Amano Y, Ishihara S, Amano K, Hirakawa K, Adachi K, Fukuda R, et al. An assessment of local curability of endoscopic surgery in early gastric cancer without satisfaction of current therapeutic indications. Endoscopy 1998;30:548-552.
33. Ishigami S, Hokita S, Natsugoe S, Tokushige M, Saihara T, Iwashige H, et al. Carcinomatous infiltration into the submucosa as a predictor of lymph node involvement in early gastric cancer. World J Surg 1998;22:1056-1059.
34. Kurihara N, Kubota T, Otani Y, Ohgami M, Kumai K, Sugiura H, et al. Lymph node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion. Br J Surg 1998;85:835-839.
35. Yamada H, Nihei Z, Yamashita T, Shirota Y, Ichikawa W, Sugihara K. Is lymphadenectomy needed for all submucosal gastric cancers? Eur J Surg 2001;167:199-203.
36. Park DJ, Lee HK, Lee HJ, Lee HS, Kim WH, Yang HK, et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: feasibility of minimally invasive surgery. World J Gastroenterol 2004;10:3549-3552.
37. Nakahara K, Tsuruta O, Tateishi H, Arima N, Takeda J, Toyonaga A, et al. Extended indication criteria for endoscopic mucosal resection of early gastric cancer with special reference to lymph node metastasis--examination by multivariate analysis. Kurume Med J 2004;51:9-14.
38. Gotoda T, Sasako M, Ono H, Katai H, Sano T, Shimoda T. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. Br J Surg 2001;88:444-449.
39. Tsuchiya A, Kikuchi Y, Ando Y, Yoshida T, Abe R. Lymph node metastases in gastric cancer invading the submucosal layer. Eur J Surg Oncol 1995;21:248-250.
40. Nishida T, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. Histologic grade and cellular proliferation at the deepest invasive portion correlate with the high malignancy of submucosal invasive gastric carcinoma. Oncology 1995;52:340-346.