

Thesis

表層性胃腫瘍284例352病変に対する
内視鏡的粘膜下層剥離術の臨床的検討

臨床医学研究系 内科学

落合 康利

【背景】日本において胃腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection : ESD) は病変の一括切除が可能な信頼できる治療法として広く受け入れられている。しかし、平均寿命の延長に伴い高齢者の罹患者数が増加しているが高齢者に対するESDの安全性および有効性はあきらかではない。本研究において非高齢者と高齢者の短期および長期成績を比較検討を行い明らかにする。

【対象と方法】埼玉医科大学国際医療センターで2007年4月から2010年3月までに表層性胃腫瘍に対しESDを行った284人を対象とした。方法としては連続した治療症例を65歳未満の非高齢者群と65歳以上の高齢者群の2群に分けてその安全性、効果、長期成績についての比較検討を行った。2群間の統計学的評価には χ^2 検定およびMann-Whitney検定を用い p 値 < 0.05 を優位差ありとした。

【結果】72人が非高齢者群(男性61人, 女性11人, 平均年齢59.4歳), 212人が高齢者群(男性164人, 女性48人, 平均年齢73.5歳)に分類された。平均切除検体径, 平均腫瘍径, 一括切除率, 断端陰性での完全一括切除率, 治療後入院期間に優位差を認めなかった。平均手術時間は92分と80分($p = 0.045$)であった。組織病理学的内訳は非高齢者群が腺癌66例, 腺腫15例であり高齢者群が腺癌250例, 腺腫21例であった。偶発症は非高齢者群に穿孔1例, 後出血3例を認め, 高齢者群に穿孔2例, 後出血2例を認めたが穿孔した全症例がクリップ縫縮による保存的加療で改善している。治療偶発症もしくは原病による死亡は認めなかった。局所再発および遠隔転移再発は認めなかった。観察期間の中央値は843日(範囲14-1812日)と775日(範囲6-1789日)であった。1年生存率は100%と99%であり3年生存率は89%と94%であった。

【結論】本研究によりESDは高齢者に対しても安全に施行でき, その治療は効果的であることが確認された。ESDは, 表層性胃腫瘍の治療方法として年齢を問わず有効な方法と思われる。

緒 言

2005年人口動態調査によると日本人の総死亡数の約30%はがんが死因となっている。胃癌の年齢調整死亡率は減少傾向にあるものの男性, 女性ともに2位であり今だ大きな問題といえる。さらに近年, 早期胃癌の増加が顕著で, 1990年以降は胃癌全体に占める早期胃癌の割合は約半数に達している。このため胃癌の根治的治療法が外科手術であることは論をまたないがより低侵襲な治療が求められてきた。

早期胃癌における代表的な低侵襲治療としては内視鏡治療があげられる。本邦においては1960年代より様々な治療が試みられてきた。しかし, その

ほとんどは, 全身状態不良な患者に対する焼灼術のような姑息的治療, もしくはポリペクトミーや内視鏡的粘膜切除術(EMR)を用いた小型の病変に対するものであった。しかし, リンパ節転移に関するリスクが明らかとなり機器開発および技術革新が進むに従い, より大型の病変に対する根治的治療を目指す傾向が強まっていった。

近年の内視鏡的治療の最も大きなトピックは, 内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)と呼ばれる早期胃癌の新たな治療方法が開発されたことである¹⁻⁷⁾。既報において我々が報告したように存在診断, 範囲診断, 深達度診断の進歩を背景として, 大きな腫瘍や不規則な形状, 潰瘍痕の併存, あるいは従来のEMRでは一括切除できないような切除困難な病変を切除できるようにするため, この術式が開発された⁸⁾。

この治療で得られる利点として最も重要なものは、正確な組織学的診断が得られるという点である。その他の利点としては、その性質上、低侵襲性であること、および、胃全体を温存でき、その結果、術後のクオリティーオブライフが向上することである^{9,10)}。そのため、現在早期胃癌の標準治療として、ESDが広く受け入れられている。すでに高齢化社会を迎えつつありESDの必要性は増してくるものと思われるが高齢者に対する本法の安全性、有効性、長期成績の評価は定まっていない。

本研究では、表層性胃腫瘍に対する胃ESDを連続した患者で実施し、64歳未満の患者(非高齢者群; NEG群)と65歳以上の患者(高齢者群; EG群)の結果を比較することで高齢者におけるESDの安全性、有効性、長期成績を明らかにした。高齢者の定義は世界保健機関(WHO)の定義に従って、65歳以上をEGとした。

方法(材料)

2007年4月から2010年3月までの間に、埼玉医大国際医療センターで内視鏡的粘膜下層剥離術で治療を行った表在性胃腫瘍の患者284例を対象とした。全ての症例で、切除検体の組織病理学的評価を実施した。データベースを用いて、NEG群とEG群間の成績を遡及的に比較検討した。比較した項目は、切除検体径、腫瘍径、一括切除率、完全一括切除率、平均治療時間、ESD実施後の入院日数、病理組織学所見、偶発症、1年及び3年生存率とした。治療終了後、全症例の経過観察を実施し(平均観察期間:796.5日、範囲6-1812日)、それぞれの患者群の局所再発率と全生存期間を解析した。

術前診断

通常及び色素内視鏡観察を含む病変の内視鏡像をもとにESDの適応を判断した。狭帯域光観察(NBI)による拡大内視鏡検査も必要に応じて実施し病変範囲を同定した。超音波内視鏡検査(EUS)も同様に実施し、病変深達度および潰瘍瘢痕の評価を行った。単純/造影コンピュータ断層撮影(CT/CECT)を実施して、遠隔転移やリンパ節転移の有無の評価を行った。術前生検にて癌もしくは癌が否定できない腺腫が検出されリンパ節および遠隔転移を認めず粘膜もしくは粘膜下層までの深達度の病変を治療対象とした。

ESD

上部消化管内視鏡(GIF-Q260J; Olympus Optical Co, Ltd, Tokyo, Japan)を用い先端透明フードを装着し処置を実施した。高周波電源としてはVIO300D(ERBE Elektromedizin, Germany)を用いた。フラッシュナイフ(KD-2618 JN-15; Fujinon, Tokyo, Japan)、デュアルナイフ(KD-650; Olympus, Tokyo, Japan)、あるいはフレックスナイフ(KD-630L; Olympus, Tokyo, Japan)のいずれかを電気メスとして用いた。

拡大NBI観察および色素内視鏡にて病変範囲を認識し上記の電気メスにて十分なマージンをおいて全周マーキングを行う。0.4%ヒアルロン酸ナトリウム(Mucou; Johnson & Johnson, Tokyo, Japan)に少量のインジゴカルミンならびにエピネフリンを混ぜたものを、粘膜下層へ局所注入し十分な膨隆を形成する。電気メスにて病変周囲の粘膜を切開し引き続き粘膜下層の剥離を行い切除する。切除検体は取り出し、組織病理検査を実施した。切除後の人工潰瘍底の露出血管に対し止血鉗子(HDB2422W; Pentax, Tokyo, Japan)を用いて止血処置を行った。ESD翌日に内視鏡検査を実施し、必要に応じ止血処置を追加した。術中はミダゾラムと塩酸ペチジンをを用いた意識下鎮静を行った。処置時間が2時間を超えると予想された場合は全身麻酔下で処置を行った¹¹⁻¹³⁾。

組織学的評価

切除検体を、ホルマリン固定した後、厚さ2 mmの切片に切り出した。組織型、サイズ、浸潤の深さ、側方および深部方向の断端、ならびに脈管浸潤を、Japanese Classification of Gastric Carcinoma(胃癌取り扱い規約)¹⁴⁾に従って評価した。

完全切除と不完全切除の定義

腫瘍が一塊で切除され、断端に腫瘍が全く認められない場合に、完全切除と定義した。複数断片による切除および断端に腫瘍が存在した場合を不完全切除と定義した。

治療的切除と非治療的切除の定義

Gotoda et alは早期胃癌の外科的切除検体について調べ、リンパ節転移の頻度の低い以下の基準を示した¹⁵⁾。(1)潰瘍形成を伴わない粘膜内分化型癌;(2)30 mm以下の潰瘍瘢痕を伴う粘膜内分化型癌;(3)30 mm以下の粘膜下層軽度浸潤分化型癌(SM1);(4)20 mm以下の潰瘍形成を伴わない粘膜内未分化型癌¹⁶⁾。病変がこれら4つの適応基準のいずれかに属し、リンパ管及び血管浸潤がなく、かつ、切除検体が完全切除と見なされる場合には、その治療を治療的切除と定義した。それらの条件を満たさない治療は非治療的切除と定義した。非治療的切除と判断した場合には、追加の外科手術を検討した。

偶発症

術後出血とは、ESD施行後の吐血あるいは下血で内視鏡的止血処置が必要な状態と定義した。処置中に穿孔が生じた場合は、クリッピングで縫合し、単純X線写真で遊離ガスを検出することで確認した¹⁷⁾。

術後フォローアップケア

ESDを受けた全ての患者を、内視鏡検査で定期的に観察して、局所再発ならびに異時性多発癌の出現をチェックした。また、年に一度もしくは二度、CT検査を実施して、遠隔転移あるいはリンパ節転移の有無を検索した。

統計解析

2 群間の比較には、 χ^2 検定と Mann-Whitney 検定を用いた。p < 0.05 を統計的に有意と判断した。全生存率については Kaplan-Meier 法を使って評価した。全ての解析は SAS JMP version 8.0.1 (SAS Institute Inc. USA) を使用した。

結果 (成績)

患者背景ならびに短期成績

患者背景を表 1 に示す。72 人が NEG 群に分類され (平均年齢：59.4 歳，範囲：45-64 歳)，212 人が EG 群に分類された (平均年齢：73.5 歳，範囲：65-87 歳)。主な患者は高齢男性であったといえる。基礎疾患は以下のものを調査した：肝硬変が NEG 群と EG 群に 2 人と 3 人，血液透析が必要な慢性腎不全が 0 人と 4 人，糖尿病が 3 人と 13 人であった。観察期間中に異時性多発癌は 3 人と 16 人に認めた。抗血栓療法は 5 人と 29 人が受けていた。

臨床的背景ならびに病理学的検査結果を表 2 に示す。病理組織学的には，NEG 群では 66 例が腺癌，15 例が腺腫であり，EG 群では，250 例が腺癌，21 例が腺腫であった。胃上部に存在する腫瘍は少なかった。ほとんどの症例で腫瘍は粘膜内に局限していた。潰瘍瘢痕の存在率は，EG 群のほうが高かった。ほとんどの症例で腫瘍径が 20 mm を超え

ていた。肉眼形態は，ほとんどの症例で表面陥凹型と表面隆起型であった。

短期成績を表 3 に示す。切除検体の平均サイズは NEG 群で直径 36 mm (範囲 10-60 mm)，EG 群で直径 35 mm (範囲 12-110 mm) であった (p = NS)。腫瘍の平均サイズは，NEG 群で直径 15 mm (範囲 2-39 mm)，EG 群で直径 17 mm (範囲 1-94 mm) であった (p = NS)。一括切除率は，NEG 群と EG 群でそれぞれ 96.2% と 98.9% であった (p = NS)。完全一括切除率は，NEG 群と EG 群でそれぞれ 90.1% と 89.7% であった (p = NS)。治療切除率は，NEG 群と EG 群でそれぞれ 81.4% と 87.8% であった (p = NS)。

NEG 群で非治癒的切除と判定された 15 症例のうち，8 例が追加外科切除を行った。残る 7 例は，腺腫の 1 例を含み，追加外科切除を実施せずに経過観察した。EG 群で非治癒的切除と判定された 33 例のうち，20 例が追加の外科手術を施行した。残る 13 例については，全てが腺癌であったが追加外科切除は実施せずに経過観察した。

平均治療時間は，NEG 群で 92 分，EG 群で 80 分であった (p = 0.045)。ESD 後の入院日数は NEG 群で 6.4 日 (範囲 2-14 日)，EG 群で 6.6 日 (範囲 3-19 日) であった (p = NS)。NEG 群に 4 例の偶発症 (穿孔 1 例，遅発性出血 3 例)，EG 群に 4 例の偶発症 (穿孔 2 例，遅発性出血 2 例) を認めた (p = NS)。穿孔症例は全て保存的に改善した。

表 1. 患者背景

	Total (n=284)	NEG (n=72)	EG (n=212)	p value
Age(years)	69.9	59.4	73.5	<0.0001
range	45~87	45~64	65~87	
Gender(male/female)	225/59	61/11	164/48	NS
Background				
Underlying disease				
Liver cirrhosis	5(1.8%)	2	3	NS
Hemodialysis	5(1.8%)	0	4	NS
Diabetes	16(5.6%)	3	13	NS
Double cancer	19(6.7%)	3	16	NS
Antithrombotic therapy	34(12%)	5	29	NS

男女比は両群において男性が女性の 2 倍以上を占めていた。基礎疾患や抗血栓療法の有無については優位差は認められないものの全体的に高齢者群 (EG 群) に多い傾向であった。p < 0.05 を統計的に有意と判断した。

長期成績

NEG群の4例, EG群の7例が, 追跡期間中に他病死した. 内視鏡的治療に関連する偶発症あるいは原疾患が原因で死亡した患者は, いずれの患者群にもいなかった. 局所再発あるいは遠隔転移は, いずれの患者群でも追跡期間中には認めなかった. NEG群で843日(範囲14-1812日), EG群で775日(範囲6-1789日)の追跡期間中での1年生存率は, NEG群とEG群でそれぞれ100%と99%であった. 3年生存率は, NEG群とEG群でそれぞれ89%と94%であった(図1, 表4).

考 察

早期胃癌の内視鏡的治療にESDが導入されたことは近年の大きな進展であった. しかし, 現状

では, ESDを実施するには高い技術力が必要であり, それを達成するには, 集中したトレーニングを受ける必要がある. トレーニングが十分でなければ, 出血や穿孔などが生じるリスクが高く, このことが本術式の普及の妨げとなっている. また, 他の内視鏡的治療と比較すると, ESDの実施に要する時間が長いので, この術式は, 内視鏡下手術と見なすほうが良いと思われる. 内視鏡的粘膜切除術(EMR)で完全治癒を達成するには, 2つの条件つまり“腫瘍を一塊で切除し, 残存していないこと”と, “転移がないこと”の2つの条件を満たす必要がある. 早期胃癌の治療にESDを導入することは, 第一条件を満たしている. 従って, 第二の条件, つまり, 転移の可能性が, 適応を判断する重要な要因である. 現時点では, リンパ節転移の可能性は, 原発病変の病理検査結果から

表2. 臨床背景ならびに組織学的データ(D;分化型癌, UD;未分化型癌)

	total (n=352)	NEG (n=81)	EG (n=271)
Histological type			
carcinoma	316	66	250
D/UD	313/3	64/2	249/1
adenoma	36	15	21
Tumor location			
U	61	17	44
M	131	35	96
L	160	29	131
Depth			
M	292	66	226
SM1	31	7	24
SM massive	29	8	21
Ulceration	61	18	43
Tumor size			
20mm $\geq$	260	61	199
20mm<	92	20	72
Gross type			
Depressed	152	33	119
Flat	20	5	15
Elevated	180	43	137

未分化型よりも分化型癌が多く, 病変は胃上部よりも中下部に多く存在した. そして, 大きさは2 cm 以下で潰瘍瘢痕を伴わない粘膜内までの深達度の隆起もしくは陥凹性病変が多かった.

判定される。転移の可能性がきわめて低いと判断される病変に対する標準治療法と考えられる。しかし、前項に述べた現在の内視鏡治療適応の基準を満たさなくても、転移を伴っていない早期胃癌が多数ある。リンパ節転移の可能性をより正確に示す他の方法が確立

すれば、ESDの適応範囲が広がるであろう。分子生物学的手法やセンチネルリンパ節ナビゲーション法が導入されることで、従来の診断法では予測できていなかった、転移を伴っていない早期胃癌の判定に新しい基準がもたらされることができるかもしれない。将来は、

表 3. 短期成績

	total (n=352)	NEG (n=81)	EG (n=271)	p value
Tumor size(mm)	16±11.6	15±8.3	17±12.4	NS
range	(1~94)	(2~39)	(1~94)	
resected specimen size(mm)	35±15.5	36±11.8	35±16.8	NS
range	(10~110)	(10~60)	(12~110)	NS
En block resection rate(%)	98.2(346/352)	96.2(73/81)	98.9(243/271)	NS
Complete en block resection rate(%)	89.7 (316/352)	90.1 (73/81)	89.7 (243/271)	NS
Curative resection rate(%)	86.36(304/352)	81.48(66/81)	87.82(238/271)	NS
Procedure time(min)	83.02	92.84	80.08	<0.05
Complication				
Perforation(%)	0.85(3/352)	1.23(1/81)	0.74(2/271)	NS
Postoperative bleeding(%)	1.42(5/352)	3.70(3/81)	0.74(2/271)	NS
Hospital days after ESD(day)	6.577(2~19)	6.432(2~14)	6.620(3~19)	NS

全体での短期成績は一括切除率 98.2%，偶発症として穿孔 0.85%，後出血 1.42% と良好な結果であった。偶発症を発症した症例はいずれも保存的加療により改善した。2 群間の比較を行っても優位差を認めなかった。

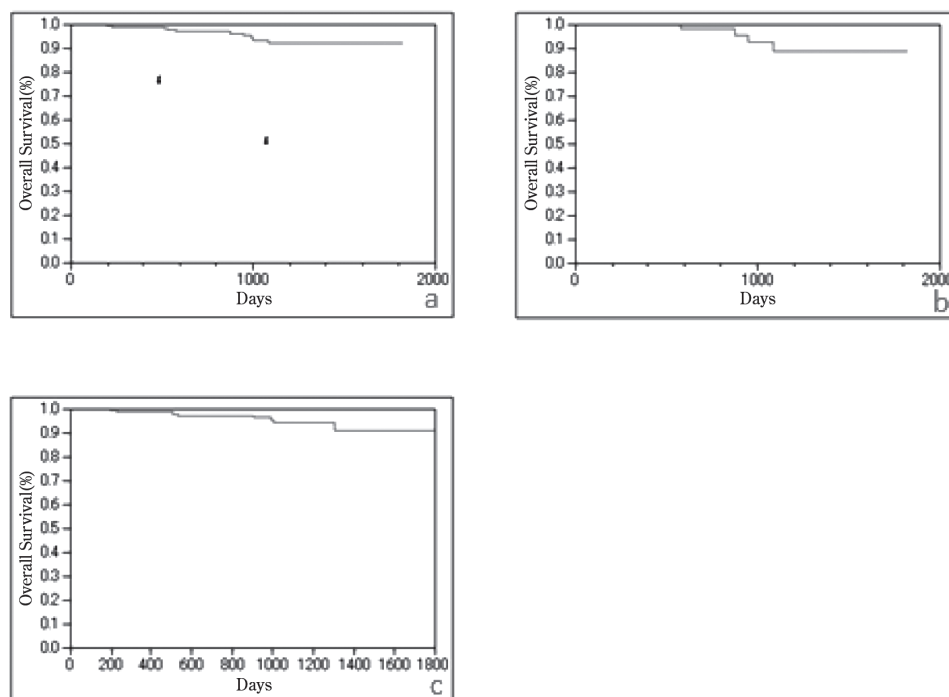


図 1. 全生存率. (a) 全生存率 (全体), (b) 全生存率 (NEG 群), (c) 全生存率 (EG 群). SAS JMP version 8.0.1 (SAS Institute Inc. USA) を用いての Kaplan-Meier 法での検討.

リンパ節転移に関する信頼性の高い予測因子を確立することで、完全治癒性を損なうことなく、ESDの適応を拡大することができるであろう。

本稿に記述した早期胃癌の内視鏡的治療の適応基準は、日本でこれまでに実施された早期胃癌の治療結果を分析したデータに基づいて設定したものであった。しかし、リンパ節転移のリスクについて報告しているほとんどの報告は、外科切除検体の病理検査の結果に基づくものである。これには、いくつかの問題がある。例えば、外科切除検体は、ほとんどの場合5 mm 間隔で切り分けられて病理検体とされている。そのため、調べた切片の間に粘膜下層浸潤が発見でき

ずに存在している可能性がある。外科切除したリンパ節では、ルーチンの病理検査で微小転移が見落とされる可能性がある。そのような微小転移があると、報告されているように転移再発に影響を及ぼす可能性がある。早期胃癌の内視鏡的治療、とりわけ適応拡大を可能にするESDの妥当性を評価するには、治療後の長期予後に関する追跡データを確認する必要がある。

また、消化器癌の病理所見を定義するのに使われている分類法は、日本のものと西欧諸国のものとで違いがある。このような違いがあるため、西欧諸国の内視鏡専門医が、日本での研究で報告されているESDの成績を、自身の治療に応用することが困難になっている。

表 4. 長期成績

	total (n=352)	NEG (n=81)	EG (n=271)	p value
Madian follow-up	796.5	843	775	NS
Local recurrence rate(%)	0 (0/352)	0 (0/81)	0 (0/271)	NS
distant metastasis rate(%)	0 (0/352)	0 (0/81)	0 (0/271)	NS
the 1-year overall survival rates (%)	99	100	99	
the 3-year overall survival rates (%)	92	89	94	

全体での長期予後は良好であり局所再発および遠隔転移再発を認めなかった。2群間の比較を行っても優位差は認めなかった。

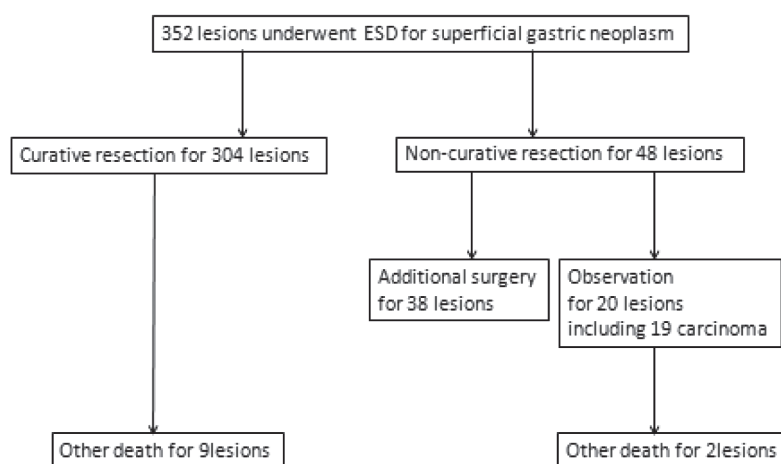


図 2. 本研究のフローダイアグラム。表層性胃腫瘍 352 病変は治癒切除 304 病変と非治癒切除 48 病変に分類された。治癒切除病変のうち 9 病変に他病死を認めた。非治癒切除病変のうち 38 病変に対して追加外科手術が行われ 20 病変 (19 例の癌を含む) が経過観察されたが 2 病変において他病死を認めた。

2つの分類体系の間の相関について明らかにする努力が必要であり、現在も病理医の間で続けられている。

内視鏡的切除の適応に含まれる早期胃癌の症例は、外科的治療の可能性が高いものであり、内視鏡的治療により同等の結果が達成できることが絶対条件である。しかし、高齢者では手術のリスクが高いため、ESDが高頻度で選択されている¹⁸⁾。当病院は、癌、心疾患、脳卒中、救急救命から構成される専門病院であるので、多く的高齢患者はハイリスク要因を持っており、非治療切除であっても、追加治療することなく経過観察が選択されていることもある。

高齢の胃癌患者の手術について調べた研究の多くでは、術前合併症の割合が高かった。われわれの研究では、優位差は認めないものの高齢者群での血液透析を必要とする腎不全や、糖尿病、重複癌などの基礎疾患の有病割合が高く、抗血栓療法を受けている割合が高かった。しかし、短期成績と長期成績は良好で、2群間に有意差を認めなかった¹⁸⁾。処置に要する時間に有意差を認めたが、非高齢者群ではリスク因子が少ないことが多いため、指導医のもと若手医師が治療を行うことが多かったことが推測される。

外科手術よりも侵襲性の低い、信頼性の高い内視鏡的治療が広く実施されるようになれば、患者にとって大きな福音となると思われる。そのため、より安全でより信頼性の高い手技を開発し、正しい手技を教育するトレーニングプログラムを確立することが必要である。加えて、医療経済学的観点からは、内視鏡下手術の新たなコンセプトを検討して、術式、労力、患者の享受する利益を踏まえたしかるべき保険適用の確立が求められる。

結 論

われわれが得た結果をもとにすると、高齢者においてもESDは安全に実施することができた。そして、表層性胃腫瘍の治療に有効な方法であり、その長期成績は有望である。この術式は、われわれの治療適応範囲を拡げ、早期胃癌患者での外科手術を低減できる可能性を秘めている。

謝 辞

稿を終えるに当たり、大学院における研究活動において代表指導教員として終始ご指導を賜りました埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター消化器内科 喜多宏人教授に心より感謝いたします。

また、ご指導賜りました埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター消化器内科 新井晋講師に感謝いたします。

本研究は埼玉医科大学国際医療センター IRB 委員会の承認を受けている。(申請番号: 12-037)

本研究の要旨の一部はUnited European Gastroenterology Week 2012において発表した。

引用文献

- 1) Gotoda T. A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection procedure for early gastric cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:S71-3.
- 2) Hosokawa K, Yoshida S. [Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer]. Gan To Kagaku Ryoho 1998;25:476-83.
- 3) Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, Boku N, Ohtsu A, Baba S, et al. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electrosurgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. Gastrointest Endosc 2002;55:576-81.
- 4) Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. Endoscopy 2001;33:221-6.
- 5) Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:S67-70.
- 6) Yamamoto H, Sekine Y, Higashizawa T, Kihira K, Kaneko Y, Hosoya Y, et al. Successful en bloc resection of a large superficial gastric cancer by using sodium hyaluronate and electrocautery incision forceps. Gastrointest Endosc 2001;54:629-32.
- 7) Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, Kobayashi K, Hashimoto T, Oka M, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). Digestive Endoscopy 2004;16:34-8.
- 8) Ochiai Y, Arai S, Nakao M, Shono T, Kita H. Diagnosis of boundary in early gastric cancer. World J Gastrointest Endosc 2012;4:75-9.
- 9) Chung IK, Lee JH, Lee SH, Kim SJ, Cho JY, Cho WY, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. Gastrointest Endosc 2009;69:1228-35.
- 10) Isomoto H, Yamaguchi N. Endoscopic submucosal dissection in the era of proton pump inhibitors. J Clin Biochem Nutr 2009;44:205-11.
- 11) Kita H, Yamamoto H, Miyata T, Sunada K, Iwamoto M, Yano T, et al. Endoscopic submucosal dissection using sodium hyaluronate, a new

- technique for en bloc resection of a large superficial tumor in the colon. *Inflammopharmacology* 2007;15:129-31.
- 12) Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Satoh K, Kaneko Y, Ido K, et al. Success rate of curative endoscopic mucosal resection with circumferential mucosal incision assisted by submucosal injection of sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc* 2002;56:507-12.
- 13) Yamamoto H, Kita H. Endoscopic therapy of early gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:909-26.
- 14) Japanese classification of gastric carcinoma -2nd English edition-response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. *Gastric Cancer* 2001;4:1-8.
- 15) 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;3:219-25.
- 16) The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3-43.
- 17) Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Benefits of endoscopic submucosal dissection according to size and location of gastric neoplasm, compared with conventional mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1102-6.
- 18) Kusano C, Iwasaki M, Kaltenbach T, Conlin A, Oda I, Gotoda T. Should elderly patients undergo additional surgery after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer? Long-term comparative outcomes. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1064-9.