

OUTCOMES OF ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION FOR EARLY
GASTRIC CANCER AND FACTORS ASSOCIATED WITH INCOMPLETE
RESECTION

(早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の治療成績と不完全切除要因)

氏名	五嶋 敦史
所属	応用分子生命科学系専攻
作成年月	2014年1月4日

目次

第1章 緒言	3
1.1 背景および従来の研究	3
1.2 本研究の目的	3
第2章 方法	3
2.1 対象	3
2.2 臨床病理学的特徴の評価	4
2.3 ESDの方法	4
2.4 完全切除・治癒切除の定義	5
2.5 follow upの方法	6
2.6 解析方法	6
第3章 結果	6
第4章 考案	11
第5章 結語	13
参考文献	13

第1章 緒言

1.1 背景および従来の研究

内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection : EMR)は, リンパ節転移が無いと考えられる早期胃癌の局所治療として開発された[1,2]. 胃切除術後の病理組織学的検討に基づいて, EMRは潰瘍形成を伴わない2cm以内の分化型粘膜内癌に対する適応が設定された[3]. これらの基準を満たす病巣に関しては, EMRの治療成績は外科的切除と同等であり, EMRは早期胃癌の局所治療法として確立されてきた[1,2]. 早期胃癌に対する内視鏡的治療の長所は, 外科的治療と比較して侵襲が少なく, 胃を全て温存できることにあり, 内視鏡的治療は術後のQOLに関して優れた治療法である. しかしながら従来EMRの技術では, 切除可能な腫瘍径に限界があり, 分割切除や断端陽性の不完全切除が局所再発の原因となっていた[4-8]. 内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection : ESD)は, 従来EMRでは適応にならなかったより大きな病巣を一括で切除する目的に開発された[9-11]. Gotodaらは, 胃切除術が施行された患者の病理学的検討から, リンパ節転移の危険性が少ない病巣の特徴について報告している[12]. 以下に示す4つの条件を満たす早期胃癌についてはリンパ節転移がないとされる. ①腫瘍径に関わらず潰瘍の無い分化型粘膜内癌, ②30mm以下で潰瘍を伴う分化型粘膜内癌, ③30mm以下で潰瘍の無い分化型sm微小浸潤癌(粘膜筋板から500 μ m未満), ④20mm以下で潰瘍の無い未分化型粘膜内癌. このことより, 内視鏡的切除の適応を拡大することが提唱されてきているが, このような病巣に対するESDはより困難かつ治療時間を要する. これらの病巣において我々はしばしば切除断端陽性の不完全切除や病理学的に基準を満たさない非治癒切除を経験する.

1.2 本研究の目的

早期胃癌に対する600以上のESD経験例をもとに, 不完全切除因子, 非治癒切除因子について検討を行った.

第2章 方法

2.1 対象

2006年4月から2011年3月までの期間に, 山口大学医学部附属病院及び防府消化器病センターにおいてESDを施行した早期胃癌症例533例(男性402例・女性131例), 605病巣を対象とした. ESDの治療適応は, 術前の生検で分化型, かつ内視鏡所見及び超音波内視鏡検査で明らかな粘膜下層への浸潤所見を認めない早期胃癌とした. バレット腺癌, 残胃の癌, 胃管の癌, 術前の生検が未分化型癌であった病巣は対象から除外した. 対象患者には本研究に関する十分な説明を行い,

ヘルシンキ宣言に則って検討を行った。ESDは計7名の日本消化器内視鏡学会専門医によって施行された。

2.2 臨床病理学的特徴の評価

早期胃癌病巣の臨床病理学的所見は、年齢、性別、腫瘍径、占拠部位、断面区分、肉眼型、分化型、深達度、水平・垂直断端、リンパ管侵襲、静脈侵襲、潰瘍の有無についてそれぞれ評価した。年齢は75歳未満と75歳以上に分類した。日本胃癌学会の胃癌取扱い規約[13]に準じて、占拠部位をU領域、M領域、L領域に、断面区分を前壁、後壁、大弯、小弯に分類した。肉眼型は、0-I型、0-IIa型を隆起型とし、0-IIb型、0-IIc型、0-III型を平坦・陥凹型に分類した。隆起と陥凹の混合型の場合は、より優勢な肉眼型に分類することとした。また、高分化あるいは中分化の管状腺癌と乳頭腺癌を分化型癌、低分化管状腺癌、印環細胞癌を未分化型癌に分類した。分化型癌と未分化型癌が混在した場合は、優位な組織型に分類した。腫瘍の深達度は、粘膜内癌(m)、粘膜下層500 μ m以下の浸潤(sm1)、粘膜下層500 μ mを超える浸潤(sm2)に分類した。水平断端に浸潤を認めない場合をHM0、認める場合をHM1、評価不能をHMXとした。同様に垂直断端に浸潤を認めない場合をVM0、認める場合をVM1、評価不能をVMXとした。内視鏡的に粘膜欠損、ヒダ集中を認めるか、あるいは病理学的に粘膜筋板の変形か粘膜下層以深の線維化を認める病巣を潰瘍あり(UL+)と診断した。

2.3 ESDの方法

ESDにおいてスコープはGIF-H260Z, GIF-Q260J, GIF-2TQ260M(Olympus社)を使用した。高周波ナイフは主にニードルナイフ(KD-1L-1:Olympus社)とITナイフ(KD-610L:Olympus社), ITナイフ2(KD-611L:Olympus社)を使用した[14-15]。高周波発生装置はVIO300D(ERBE社)を使用した。鎮静はミダゾラム0.06-0.1mg/kgを治療開始時に静注し、術中に適宜追加投与した。術中は酸素2L/minを投与し、パルスオキシメーター、自動血圧計、心電図によるモニタリングを行った。白色光による通常観察、インジゴカルミン色素内視鏡、Narrow Band Imaging(NBI)を用いた観察を併用して病巣の範囲診断を行い、病巣から5mm程度の間隔をおいて周囲にマーキングを行った。生理食塩水100mlに対してエピネフリン0.5ml, 0.4%インジゴカルミン1mlを添加したものを粘膜下層に局注して病巣を挙上させた。マーキングの周囲をニードルナイフとITナイフを用いて粘膜下層が露出するように切開し、生理食塩水を粘膜下層に局注しながらITナイフを用いて粘膜下層剥離を行った(Figure 1)。生理食塩水で病巣の挙上が不十分な場合は、0.4%ヒアルロン酸ナトリウム溶液20mlに対して0.4%インジゴカルミン0.2mlを添加したものを局注した。剥離終了後に後出血予防

の目的に潰瘍底の露出血管に対してホットバイオプシー鉗子(Radial Jaw 3:Boston社)を用いて凝固処置を行った。全ての切除標本は10%ホルマリン固定後に2mm間隔の切片を作成し、病理組織学的に評価した。



Figure 1. Photographs showing the endoscopic submucosal dissection procedure. (A) A 20mm IIA lesion located on the anterior wall of the antrum; (B) Marking dots around the tumor; (C) Circumferential incision of the mucosa outside the marking dots; (D) Artificial ulcer after removal.

2.4 完全切除・治癒切除の定義

ESDの治療成績として、完全一括切除率、治癒切除率を検討した。一括切除かつ水平・垂直断端陰性(HM(0), VM(0))であった場合を完全一括切除と定義し、分割切除や水平あるいは垂直断端陽性・不明(HM(1), VM(1), HM(X), VM(X))であった場合を不完全切除と定義した。また、完全一括切除かつ最終病理診断において脈管侵襲陰性で、胃癌治療ガイドライン[3]における絶対適応病変である20mm以下UL(-)の分化型粘膜内癌とGotodaら[12]の提唱する適応拡大病変である①20mmを超えるUL(-)の分化型粘膜内癌、②30mm以下UL(+)の分化型粘膜内癌、③30mm以下UL(-)の分化型sm1浸潤癌を治癒切除と定義し、これらのいずれかを満たさない場合を非治癒切除と定義した。未分化型が優位であった

場合は腫瘍径に関わらず、非治癒切除と定義した。

2.5 follow upの方法

非治癒切除症例について、追加治療の有無、治療後の経過について調査した。なお追加外科切除を行った症例は半年ごとのCTで、追加治療を行わなかった症例は、半年ごとのEGDとCTで経過観察している。EGDでは毎回ESD後の癒痕から生検を行い、遺残、再発の有無を確認した。CTはリンパ節転移、遠隔転移を調べ目的で行った。死亡例については死因及び胃癌との関連について検討した。

2.6 解析方法

上述の定義に基づき不完全切除と非治癒切除の要因を統計学的に検討した。不完全切除については、年齢、性別、腫瘍径、占拠部位、断面区分、肉眼型、分化度、腫瘍深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、潰瘍の有無との関連を評価した。非治癒切除については、年齢、性別、腫瘍径、占拠部位、断面区分、肉眼型、潰瘍の有無との関連を評価した。分化度、腫瘍深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲に関しては、治癒切除の定義に直接関わる因子のため、非治癒切除との関連は評価しなかった。フィッシャーの直接確率検定を用いて単変量解析を行った。多変量解析にはロジスティック回帰分析(Excel統計2010)を用い、それぞれの結果は $P<0.05$ をもって有意差ありと判定した。

第3章 結果

Table 1にESDを施行した早期胃癌533症例、605病巣の臨床病理学的特徴を示す。男性456病巣(75.4%)、女性が149病巣(24.6%)で平均年齢は70.9歳(37-93歳)、75歳未満が381病巣(63.0%)、75歳以上が224病巣(37.0%)であった。腫瘍径は20mm以下が441病巣(72.9%)、20-30mmが100病巣(16.5%)、30mm以上が64病巣(10.6%)、腫瘍径の平均は17.4mm(range: 1-90mm)であった。肉眼型は平坦・陥凹型が371病巣(61.3%)、占拠部位はM領域が282病巣(46.6%)、断面区分は小弯が258病巣(42.6%)と最も多かった。切除標本の病理学的所見では、分化型癌が597病巣(98.7%)、未分化型癌(por, sig)が8病巣(1.3%)であった。腫瘍深達度はm癌が508病巣(84.0%)、sm1浸潤が61病巣(10.1%)、sm2浸潤が36病巣(6.0%)であった。HM1あるいはHMXが28病巣(4.6%)、VM1あるいはVMXが25病巣(4.1%)、リンパ管侵襲陽性が28病巣(4.6%)、静脈侵襲陽性が14病巣(2.3%)、UL(+)が55病巣(9.1%)であった。

Table 1. Clinicopathological characteristics of the 605 lesions treated by endoscopic submucosal dissection between 2006-2011.

Age	mean (range)	70.9 (37-93)
	<75 / 75≤	381/224
Sex	male / female	456/149
Tumor size(mm)	≤20 / 20-30 / 30<	441/100/64
Location	U / M / L	84/282/239
Cross section	Ant / Post / Gre / Less	107/147/93/258
Macroscopic type	Protruded / Flat or depressed	234/371
Differentiation	differentiated type / undifferentiated type	597/8
Depth of tumor invasion	m/sm1/sm2	508/61/36
Horizontal margin	HM0 / HM1 or HMX	577/28
Vertical margin	VM0 / VM1 or VMX	580/25
Lymphatic invasion	absent/present	577/28
Venous invasion	absent/present	591/14
Ulcer findings	absent/present	550/55

U, upper stomach; M, middle stomach; L, lower stomach; Ant, anterior wall; Post, posterior wall; Gre, greater curvature of the stomach; Less, lesser curvature of the stomach; m, mucosal invasion; sm1, less than 500 μ m submucosal invasion; sm2, more than 500 μ m submucosal invasion; HM, horizontal margin; VM, vertical margin

Table 2に治療成績を示す. 一括切除率は98.0%(593/605), 完全一括切除率は92.9%(562/605), 治癒切除率は84.3%(510/605)と良好な成績であった.

Table 2. Complete resection rate and curative resection rate of the 605 lesions treated by endoscopic submucosal dissection between 2006-2011.

En bloc resection rate(%)		98.0%
	En bloc/piecemeal	593/12
Complete resection rate(%)		92.9%
	Complete/incomplete	562/43
Curative resection rate(%)		84.3%
	curative/noncurative	510/95

不完全切除に関連する因子として, 単変量解析では, 腫瘍径30mm以上, 占拠部位がU領域, 未分化型癌, sm浸潤, リンパ管侵襲陽性, 静脈侵襲陽性, UL(+)で統

計学的に有意差を認めた。これらの項目について多変量解析を行うと、腫瘍径30mm以上(OR=4.683, p<0.001), 占拠部位がU領域(OR=3.030, p=0.035), 未分化型癌(OR=7.189, p=0.038), sm2浸潤(OR=5.576, p=0.002), UL(+)(OR=2.974, p=0.022)が有意差を持って不完全切除に関連していた(Table 3)。

Table 3. Association of clinicopathological characteristics of the 605 early gastric cancer lesions with incomplete resection.

Factors(complete/incomplete)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age				
<75	(355/26)	1(reference)		
75≤	(207/17)	1.121(0.557-2.205)		0.745
Sex				
Male	(426/30)	1(reference)		
female	(136/13)	1.357(0.631-2.772)		0.364
Tumor size				
≤20 mm	(419/22)	1(reference)		
20-30 mm	(92/8)	1.654(0.617-4.009)		0.231
30<mm	(51/13)	4.831(2.101-10.755)	4.683(1.907-11.500)	<0.001* <0.001*
Location				
U	(73/11)	3.435(1.267-9.424)	3.030(1.079-8.504)	0.008* 0.035*
M	(260/22)	1.935(0.858-4.679)		0.100
L	(229/10)	1(reference)		
Cross section				
Ant	(103/4)	1(reference)		
Post	(134/13)	2.490(0.741-10.795)		0.131
Gre	(86/7)	2.088(0.511-10.061)		0.353
Less	(239/19)	2.044(0.657-8.465)		0.242
Macroscopic type				
protruded	(218/16)	1(reference)		
Flat or depressed	(344/27)	1.069(0.541-2.177)		0.873
Differentiation				
differentiated	(559/38)	1(reference)		
undifferentiated	(3/5)	24.153(4.509-161.494)	7.189(1.121-46.100)	<0.001* 0.038*
Histological depth				
m	(484/24)	1(reference)		
sm1	(53/7)	2.657(0.922-6.752)	1.546(0.513-4.664)	0.035* 0.439

	sm2	(25/12)	9.594(3.909-22.833)	<0.001*	5.576(1.845-16.849)	0.002*
Lymphatic invasion						
	absent	(542/35)	1(reference)			
	present	(20/8)	6.158(2.187-15.915)	<0.001*	1.997(0.571-6.987)	0.279
Venous invasion						
	absent	(553/38)	1(reference)			
	present	(9/5)	8.023(2.010-28.278)	0.002*	1.459(0.311-6.837)	0.632
Ulcer findings						
	absent	(515/35)	1(reference)			
	present	(47/8)	2.499(0.946-5.902)	0.046*	2.974(1.173-7.544)	0.022*

OR, odds ratio; CI, confidence interval; U, upper stomach; M, middle stomach; L, lower stomach; Ant, anterior wall; Post, posterior wall; Gre, greater curvature of the stomach; Less, lesser curvature of the stomach; m, mucosal invasion; sm1, less than 500 μ m submucosal invasion; sm2, more than 500 μ m submucosal invasion

* p <0.05, i.e. statistically significant.

また、非治癒切除に関連する因子として、単変量解析では、腫瘍径30mm以上、U領域、UL(+)で有意差を認め、多変量解析でも同様に腫瘍径30mm以上 (OR=6.742, p <0.001), U領域 (OR=2.946, p =0.003), UL(+) (OR=4.010, p <0.001) で有意差を認めた (Table 4).

Table 4. Association of clinicopathological characteristics of the 605 early gastric cancer lesions with noncurative resection.

Factors(curative/noncurative)		OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	
Age						
	<75	(324/57)	1(reference)			
	75 \leq	(186/38)	1.161(0.720-1.858)		0.563	
Sex						
	male	(385/71)	1(reference)			
	female	(125/24)	1.041(0.600-1.759)		0.897	
Tumor size						
	\leq 20 mm	(387/54)	1(reference)			
	20-30 mm	(84/16)	1.364(0.694-2.564)		0.323	
	30<mm	(39/25)	4.574(2.451-8.459)	<0.001*	6.742(3.545-12.824)	<0.001*
Location						
	U	(64/20)	2.446(1.214-4.872)	0.007*	2.946(1.456-5.961)	0.003*

	M	(234/48)	1.609(0.946-2.785)	0.079		
	L	(212/27)	1(reference)			
Cross section						
	Ant	(89/18)	1.207(0.613-2.310)	0.526		
	Post	(122/25)	1.223(0.672-2.199)	0.477		
	Gre	(78/15)	1.148(0.554-2.284)	0.734		
	Less	(221/37)	1(reference)			
Macroscopic type						
	protruded	(203/31)	1(reference)			
	Flat or depressed	(307/64)	1.364(0.841-2.250)	0.208		
Histological depth						
	m	(478/30)	1(reference)			
	sm1	(32/29)	14.301(7.350-28.129)	<0.001*	-	-
	sm2	(0/36)	Inf(135.892-Inf)	<0.001*	-	-
Ulcer findings						
	absent	(474/76)	1(reference)			
	present	(36/19)	3.283(1.687-6.237)	<0.001*	4.010(2.807-7.703)	<0.001*

OR; odds ratio; CI, confidence interval; U, upper stomach; M, middle stomach; L, lower stomach; Ant, anterior wall; Post, posterior wall; Gre, greater curvature of the stomach; Less, lesser curvature of the stomach; m, mucosal invasion; sm1, less than 500µm submucosal invasion; sm2, more than 500µm submucosal invasion

* $p < 0.05$, i.e. statistically significant.

Figure 2にESD後の臨床経過を示す。治癒切除510病巣の再発は認めていない。非治癒切除となった95病巣95症例において、追加の外科切除を施行した46病巣(48.4%)は根治的治癒切除が可能であった。一方で、49病巣(51.6%)には追加外科切除は施行せず、6か月毎のEGD, CTによる経過観察を行っている。12-72ヶ月の経過観察期間内において、追加外科切除を施行した例で再発は認めていないが、施行しなかった例では2例にESD後癒痕からの再発を認めた。その内、1例は再度ESDを施行し、分化型粘膜内癌を切除しえた。もう1例は89歳と高齢であることを理由に無治療で経過観察している。全533症例のうち経過観察期間内の死亡を9例認めるが胃癌関連死は認めない。死因は、感染症3例、肝不全1例、心疾患2例、呼吸器疾患2例、血液疾患1例であった。

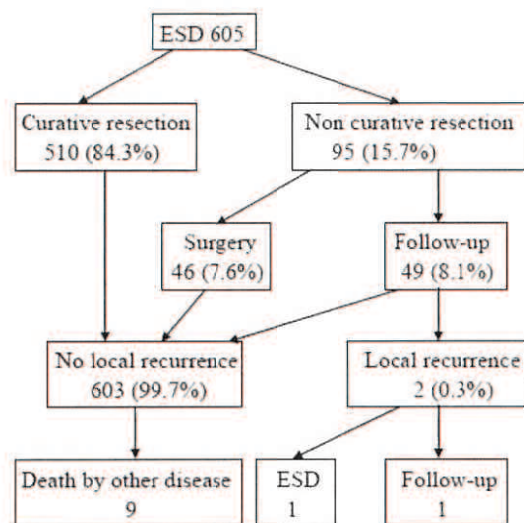


Figure 2. Clinical course of the 605 patients after endoscopic submucosal dissection between the years 2006-2011.

第4章 考案

今回の検討で当科のESDによる完全一括切除率は92.9%(562/605), 治癒切除率は84.3%(510/605)であった. 当科の成績は他施設と比較して遜色のない結果であった[16-17]. また, 1998年4月~2003年3月に当科で施行した早期胃癌に対するEMR症例374例の完全一括切除率は55.1%(206/374)であり[8], ESDの導入によって完全一括切除率が著しく向上した. EMRによる分割の標本では, 正確な水平・垂直断端の評価ができない場合があり, Eguchiら[18]は, 標本の病理組織学的な評価が不能だった病巣において有意に再発率が高いことを報告している. ESDの最も大きな利点は, 大きな病巣を一括切除でき, 腫瘍の分化型や深達度に関して詳細な病理組織学的診断を可能にすることと[19], 術後の局所再発を減らすことである[7, 20].

病理学的診断から病巣が絶対適応や適応拡大の基準を満たし, 切除断端も陰性であった場合, 非治癒切除と判断し, 経過観察を継続する. それらの基準を満たさないときは, たとえ腫瘍が十分なマージンを持って切除できていたとしても我々は追加の外科切除を受けることを患者に勧める. 600以上の早期胃癌に対するESD経験例に基づいて不完全切除あるいは非治癒切除の独立した因子を分析したところ, 非治癒切除について, 多変量解析の結果, 腫瘍径30mm以上, U領域, UL(+)が有意な危険因子であった. これらは不完全切除の要因と重複していた. 他施設においても同様の因子が関連していることが以前から報告されている[21-23]. これらの危険因子を有する病巣を治療する際は, 治療方針を慎重に

決める必要があり、早期胃癌の術前診断はますます重要になってきている。腫瘍径は大きいほど範囲・深達度診断を誤りやすい。U領域の病巣では、視野の確保困難で正確な診断が困難である。UL(+)の病巣においては、線維化により腫瘍の深達度診断が困難である。よってこれらの因子は、腫瘍の範囲や深達度診断に影響を及ぼす。当科では通常光観察、インジゴカルミンを用いた色素内視鏡に加えてNBI併用拡大内視鏡を使用して術前の範囲診断を行っている。当科では、NBI併用拡大内視鏡を行った群とインジゴカルミン単独散布を行った群で範囲診断の正診率を比較し、NBI併用拡大内視鏡で有意に正診率が高いことを報告している[24]。範囲診断の正診率を向上させるためのその他の試みとして、Kawaharaら[25]はインジゴカルミンに酢酸を加えて色素内視鏡を行うacetic acid-indigocarmine mixture(AIM)を開発している。Kawaharaらは、white light、インジゴカルミン単独散布、AIMで早期胃癌の範囲診断を行った結果、正診率がそれぞれ50.0%、75.9%、90.7%であったと報告している。NBI併用拡大内視鏡やAIMを利用して、術前の範囲診断の誤りによる不完全・非治癒切除を減少させることが重要である。

腫瘍深達度については、通常の内視鏡観察と超音波内視鏡(Endoscopic ultrasonography : EUS)により行っているが、sm微小浸潤を診断することは困難である。特に、腫瘍径30mm以上やUL(+)の病巣に関しては、sm1浸潤を認めた時点で非治癒切除となるため、sm1浸潤をより正確に判定するための新しいmodalityを開発することが期待される。Optical Coherence Tomography(OCT)は近赤外光を用いて表皮下の生体組織構造を描出する光イメージング技術である[26]。OCTの技術をもとに開発されたMicrometer-Volumetric Optical Imaging System(μ -VOIS:FUJIFILM社) [27]は消化管の断層構造を3次的に高い分解能で描出することが可能であり、術前深達度診断に有用であると考えられる。

手技的な難易度の克服には、剥離操作が困難な大きさや部位にある病巣や線維化の強い病巣においても安定した切除ができるような治療技術、処置具の開発が望まれる。剥離困難な病巣に対する新しいデバイスとしてSBナイフ(住友ベークライト社)やClutch Cutter(FUJIFILM社) [28]がある。SBナイフやClutch Cutterはハサミ型のナイフで組織を把持しながら通電することで、線維化の強い病巣も安全、正確に剥離することを可能にする。また、局注液に0.4%ヒアルロン酸ナトリウムを用いると、粘膜層と筋層の解離が大きくかつ長時間保持され有用である[29]。そのため当科では、潰瘍による線維化の強い病巣においてはこの局注液を用いるようにしている。適切なデバイスを選択することで潰瘍を伴う病巣の剥離を容易にし、穿孔の危険性も減らすことができると期待される。

第5章 結語

早期胃癌に対するESDにおいて、完全一括切除、治癒切除に関して良好な治療成績が得られた。不完全切除、非治癒切除には病巣の診断と技術的な難易度が関連しており、特に腫瘍径30mm以上、U領域、UL(+)の症例では診断精度やESD技術の向上が望まれる。

参考文献

1. Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K: Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1993; 25:445-450.
2. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al.: Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48:225-229.
3. Japanese Gastric Cancer Association: Gastric cancer treatment guidelines. Kanehara, Tokyo (2010).
4. Kojima T, Parra-Blanco A, Takahashi H, Fujita R: Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:550-555.
5. Tada M, Tokiyama H, Nakamura H, et al.: Criteria for evaluation of the need for multiple resection after imperfect resection during endoscopic therapy for early gastric cancer. *Stomach and Intestine* 1998; 33:1559-1565. (In Japanese with English abstract)
6. Nakamura N, Akamatsu T, Yokoyama T, et al.: Treatment for post-EMR remnant lesions: limitation of endoscopic retreatment. *Stomach and Intestine* 2002; 37:1195-1200. (In Japanese with English abstract)
7. Oda I, Saito D, Tada M, et al.: A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9:262-270.
8. Nakamura H, Yanai H, Satake M, et al.: Retrospective analysis of the results of strip biopsies to determine the indication for endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *J Gastrointest Cancer* 2008; 39:29-33.
9. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al.: Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:877-883.
10. Miyazaki S, Gunji Y, Aoki T, et al.: High en bloc resection rate achieved by endoscopic mucosal resection with IT knife for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:954-958.

11. Shimura T, Sasaki M, Kataoka H, et al.: Advantages of endoscopic submucosal dissection over conventional endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:821-826.
12. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, 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. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English edition. 1998; 1:10-24.
14. Hosokawa K, Yoshida S: Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gan to Kagaku Ryoho* 1998; 25:476-483. (in Japanese with English abstract)
15. 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; 33:221-226.
16. Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Omata M: Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with special reference to validation for curability criteria. *Endoscopy* 2009; 41:118-122.
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; 24:1102-1106.
18. Eguchi T, Gotoda T, Oda I, Hamanaka H, Hasuike N, Saito D: Is endoscopic one-piece mucosal resection essential for early gastric cancer? *Dig Endosc* 2003; 15:113-116.
19. Gotoda T: Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10:1-11.
20. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al.: Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009; 58:331-336.
21. Hirasawa K, Kokawa A, Oka H, et al.: Risk assessment chart of curability of early gastric cancer with endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:1268-1275.
22. Imagawa A, Okada H, Kawahara Y, et al.: Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success. *Endoscopy* 2006; 38:987-990.
23. Ohnita K, Isomoto H, Yamaguchi N, et al.: Factors related to the

- curability of early gastric cancer with endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2006; 23:2713-2719.
24. Kiyotoki S, Nishikawa J, Satake M, et al.: Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining gastric tumor margin. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1636-1641.
25. Kawahara Y, Takenaka R, Okada H, et al.: Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers. *Dig Endosc* 2009; 21:14-19.
26. Testoni PA: Optical coherence tomography. *ScientificWorld-Journal* 2007; 7:87-108.
27. Kaneko K, Ikematsu H, Yano T, et al.: μ -VOIS, a novel threedimensional microstructure imaging system based on optical coherence tomography. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:AB206.
28. Akahoshi K, Akahane H, Motomura Y, et al.: A new approach: endoscopic submucosal dissection using the Clutch Cutter® for early stage digestive tract tumors. *Digestion* 2012; 85:80-84.
29. Yamamoto H, Yahagi N, Oyama T, et al.: Usefulness and safety of 0.4% sodium hyaluronate solution as a submucosal fluid “cushion” in endoscopic resection for gastric neoplasms: a prospective multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:830-839.