

점막하 위암에서 림프절 전이에 영향을 미치는 인자

가천의과대학교 길병원 외과학교실, ¹해부병리과

고성주 · 서재환 · 박흥규 · 이훈규 · 조승연 · 이운기 · 이정남 · 이영돈 · 조현이¹

Predictors of Lymph Node Metastasis in Submucosal Gastric Carcinomas

Seong Ju Ko, M.D., Jae Hwan Suh, M.D., Heung Kyu Park, M.D., Hoon Gyu Lee, M.D., Seung Yeon Cho, M.D., Woon Gi Lee, M.D., Jeong Nam Lee, M.D., Young Don Lee, M.D. and Hyun Yee Cho, M.D.¹

Purpose: Submucosal gastric carcinomas metastasize to lymph nodes more often than the intramucosal gastric carcinomas. The objectives of this study are to clarify the characteristics of submucosal gastric carcinomas, especially in reference to the status of lymph node metastasis, and to explore the possibility of a minimally invasive operation.

Materials and Methods: The clinicopathologic features of 88 patients with submucosal gastric carcinoma, all of whom were treated with a D₂⁺ α gastrectomy between January 1994 and December 1999, were examined retrospectively with respect to the status of lymph nodes. The size, depth of submucosal invasion, histologic differentiation, location, and macroscopic finding of the tumor were investigated in association with the presence or the absence of lymph node metastasis.

Results: Among the 88 patients, 15 (17.05%) had lymph node metastasis, and the status of metastasis was significantly correlated with tumor size and depth of submucosal invasion. The frequency of metastasis was 0% (0/7) of up to 1.0cm and 18.5% (15/81) over 1.0 cm in size (P=0.034) and 6.1% (2/33) of up to 1.0 mm and 23.6% (13/55) over 1.0 mm in depth of submucosal invasion (P=0.042).

Conclusion: The tumor size and depth of submucosal invasion are useful indicators of lymph node metastasis in submucosal gastric carcinoma. A minimally invasive operation can be applied for submucosal gastric carcinoma up to 1.0 cm in size. Further studies are needed to limited surgery for depth of submucosal invasion. (J Korean Surg Soc 2002;62:139-144)

Key Words: Submucosal gastric carcinoma, Lymph node metastasis, Tumor size, Depth of submucosal invasion, Minimally invasive operation

중심 단어: 점막하암, 림프절 전이, 종양의 크기, 점막하 침윤 깊이, 축소 수술

Departments of Surgery and ¹Pathology, Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea

서 론

조기위암의 가장 중요한 예후인자는 림프절 전이이다. 점막하암의 경우 림프절 전이 빈도는 Fukutomi 등(1)이 3.3%, Sano 등(2)은 4.0%, 허 등(3)은 6.4%, 노 등(4)은 4.2%, 김 등(5)은 4.6%, 하 등(6)은 7.2%로 보고하고 있어 대체로 5% 내외이다. Tsuchiya 등(7) 또한 1.7~7.0%의 림프절 전이를 보고하였다. 점막하암에서의 림프절 전이 빈도는 Fukutomi 등(1)이 19.6%, Sano 등(2)은 18.9%, 허 등(3)은 24.6%, 노 등(4)은 23.2%, 김 등(5)은 22.2%, 하 등(6)은 26.7%로 보고하고 있어 대체로 20% 내외이다. Tsuchiya 등(7) 또한 7.4~20.9%의 림프절 전이를 보고하여 점막하암에서 림프절 전이가 더 많은 것으로 보고되고 있다.(8,9) Yasuda 등(11)이 118예의 점막하암에서 종양의 크기와 점막하 침윤 깊이에 따른 림프절 전이빈도의 차이를 언급한 바 있지만 점막하 침윤 깊이에 따른 림프절 전이에 대한 정확한 기술은 미비하다. 조기위암을 비롯해 모든 위암에서 위절제술 및 D2 림프절 광청술이 표준 치료방법이다. 그러나 최근 방사선학적 검사, 내시경적 조직검사 및 초음파 내시경 검사의 발달로 조기위암의 발견율이 증가함에 따라 병변부위의 레이저 조사, 내시경적 위점막 절제술, 복강경하 부분 위절제술, 유문보존 위절제술 등 기능을 보존하여 삶의 질을 개선하려는 축소 수술이 활발히 연구되고 있다.(10) 이에 본 연구는 수술을 받은 88명의 점막하암 환자를 대상으로 종양의 크기, 분화도, 점막하 침윤 깊이, 종양의 위치 및 육안적 형태와 림프절 전이와의 관계를 규명하고 이의 수술 전 정확한 평가를 통해 점막하암 환자에서 축소 수술 등 치료방법의 다양성을 기하고자 하였다.

책임저자 : 이운기, 인천광역시 남동구 구월동 1198
☎ 405-760, 가천의과대학 길병원 일반외과
Tel: 032-460-3241, 3244, Fax: 032-460-3247
접수일 : 2002년 2월 14일, 게재승인일 : 2002년 2월 15일

방 법

1994년 1월 부터 1999년 12월까지 가천의과대학교 길병원에서 점막하암으로 수술적 치료를 받은 환자 88명을 대상으로 병리검사 결과를 토대로 종양의 크기, 종양의 위치, 분화도 및 점막하 침윤의 깊이와 림프절 전이와의 관계를 후향적으로 조사하였다. 수술 시 림프절 절제는 D2 + α 림프절 광청술을 시행하였고, 88명 전 예에서 광청된 림프절 수는 40개 이상이었다. 림프절 전이는 전이된 림프절의 개수에 상관없이 림프절 전이 양성군과 림프절 전이가 없는 음성군으로 분류하였고, 종양의 크기는 절제한 위표본을 신전조직 상태에서 병리전문의가 최대 직경으로 측정하였는데 직경이 1 cm 이하, 1 cm에서 4 cm 이하 및 4 cm 초과 세 군으로 나누었으며, (II) 종양의 위치에 따라 위하부, 중부, 상부, 및 위전체침범 네 군으로 나누었으며, 위암 세포의 조직학적 분화도에 따라 분화암 및 미분화암 두 군으로 나누었으며 분화암은 고분화 및 중등도 분화암을 포함하였고 미분화암은 저분화 및 인환세포암을 포함하였다. 종양

의 육안적 형태는 일본 내시경학회 분류에 따라 돌출형, 포재형 및 궤양형으로 나누었고, 포재형은 다시 용기형, 평탄형 및 함몰형으로 나누었으며, 점막하 침윤 깊이는 Yasuda 등(11)의 연구에서와 같이 눈금(scale bar)이 그려진 대안렌즈를 이용하여 광학현미경하에서 점막근판(muscularis mucosa)으로부터 종양세포가 가장 깊이 침윤된 부위까지 거리를 측정하여 0.3 mm 이하, 0.3~1 mm 이하 및 1 mm 초과 세 군과 1 mm 이하 및 1 mm 이상 두 군으로 나누었다. 점막하 침윤의 깊이를 측정하는 데 있어 전 예에 대하여 mapping을 시행하여 가장 깊은 침윤을 보이는 슬라이드의 침윤 깊이를 선택하였다. 통계처리는 Pearson Chi-square Test, Fisher's Exact Test 및 다변량분석을 이용하였다.

결 과

1) 환자의 성별 분포, 연령 및 병기

1994년 1월부터 1999년 12월까지 위선암으로 수술을 시행한 예는 778예였다. 이 중 조기위암은 23.4%인 182예 이었고, 이 중 점막하암은 88예로 조기위암의 48.4%를 차지하

Table 1. Relationship between the clinicopathologic features and lymph node metastasis

	Lymph Node metastasis (+)	Lymph Node metastasis (-)	P value
Tumor size (cm)			0.034
≤1	0	7 (100%)	
1~4	9 (14.5%)	53 (85.5%)	
>4	6 (31.6%)	13 (68.4%)	
Histologic type			0.403
Differentiated	6 (13.3%)	39 (86.7%)	
Undifferentiated	9 (20.9%)	34 (79.1%)	
Depth of submucosal invasion (mm)			0.057
≤0.3	1 (6.7%)	14 (93.3%)	
0.3-1	1 (5.6%)	17 (94.4%)	
>1	13 (23.6%)	42 (76.4%)	
			0.042
≤1	2 (6.1%)	31 (93.9%)	
>1	13 (23.6%)	42 (76.4%)	
Location of tumor			0.96
Lower	53 (81.5%)		
Middle	2 (11.8%)	15 (88.2%)	
Upper	0	5 (100%)	
Whole stomach	1 (100%)	0	
Macroscopic findings			0.634
Protruding	4 (22.2%)	14 (77.8%)	
Superficial	5 (10.6%)	42 (89.4%)	
Excavating	6 (26.0%)	17 (74.0%)	
Total	15	73	

Table 2. Multivariate analysis of clinicopathologic factors in submucosal gastric cancer patients with and without lymph node metastasis

	Standard error	P-value
Tumor size	0.244	0.040
Histologic type	0.080	0.442
Depth of submucosal invasion	0.053*	0.092
Location of tumor	0.081 [†]	0.045
Macroscopic findings	0.063	0.966
	0.072	0.682

*Depth of submucosal invasion (mm): ≤ 0.3 vs $0.3 \sim 1$ vs > 1 ;

[†]Depth of submucosal invasion (mm): ≤ 1 vs > 1

였다. 환자의 평균 연령은 56.1 ± 11.2 세였고, 남자가 62명, 여자가 26명으로 남녀 비는 2 : 1로 남자에서 더 많은 빈도를 나타냈으며, 88명 중 73명이 stage IA, 13명이 stage IB, 1명이 stage II, 1명이 stage IV였다.

2) 종양의 크기와 림프절 전이

88예 중 종양의 크기가 1 cm 이하 7명, 1~4 cm 62예, 4 cm 이상이 19예이었다. 림프절 전이를 보인 양성군은 15명(17.9%)으로 종양의 크기가 1 cm 이하에서는 모두에서 림프절 전이는 없었으며, 1 cm에서 4 cm 이하에서는 9명(14.5%)이었고, 4 cm 이상은 6명(31.6%)으로 종양의 크기가 클수록 림프절 전이가 잘 일어나는 것으로 나타났다(단변량분석 p-value=0.034, 다변량분석 p-value=0.04)(Table 1, 2).

3) 종양의 분화도와 림프절 전이

총 88예 중 분화암이 45예, 미분화암이 43예였다. 분화암 6예(13.3%), 미분화암 9예(20.9%)에서 림프절 전이를 보여 두 군 간에 다소 차이는 있었으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(p-value=0.403)(Table 1).

4) 점막하 침윤 깊이와 림프절 전이

0.3 mm 이하, 0.3~1 mm 이하 및 1 mm 초과 세 군은 각각 15예, 18예, 55예였다. 0.3 mm 이하의 점막하 침윤암은 1예(6.7%)가 림프절 전이를 보였는데 침윤 깊이는 0.25 mm 이었고, 0.3 mm에서 1 mm 이하의 점막하 침윤암은 1예(5.6%)에서 림프절 전이가 있었는데 침윤 깊이는 0.85 mm 였다. 1 mm 이상의 점막하 침윤암 55예 중 13예(23.6%)가 림프절 전이를 보여 1 mm 이상 점막하 침윤군에서 더 높은 림프절 전이율을 보였지만 점막하 침윤 깊이와 림프절 전이는 통계상 유의한 연관성을 보이지 않았다(P=0.057)(Table 1, Fig. 1). 하지만 1 mm를 기준으로 두 그룹으로 나누었을 때 1 mm 이하 침윤군은 33예 중 2예(6.1%)에서 림프절 전이

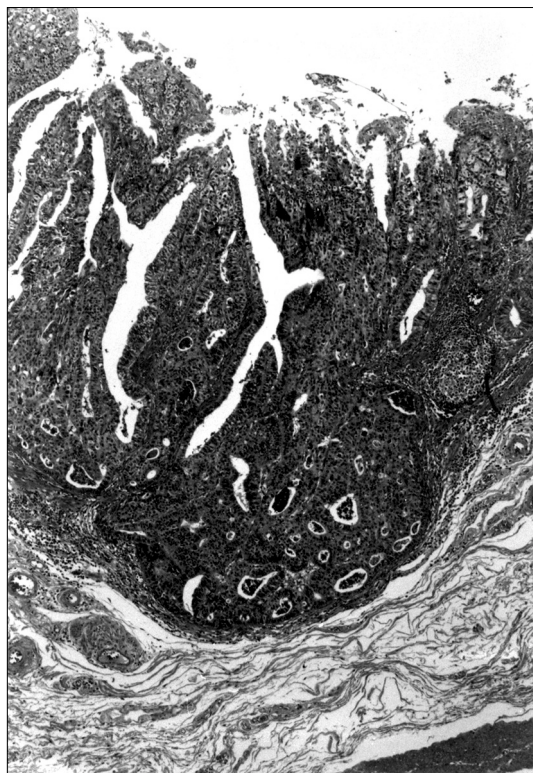


Fig. 1. Microscopic finding: The tumor invaded the basement membrane of the gastric wall (H&E stain, $\times 12.5$).

를 보였으며, 1 mm 초과 침윤군은 55예 중 13예(23.6%)가 림프절 전이를 보여 두 그룹 간에 통계상 유의한 차이를 보였다(P=0.042)(Table 1, 2).

5) 종양의 위치와 림프절 전이

종양이 위하부에 있는 64예 중 12예(18.75%)에서 림프절 전이를 보였으며, 위중부에선 17예 중 2예(11.8%), 위상부 5예 모두에선 림프절 전이가 없었으며, 종양이 위 전체를 침범한 1예에서는 15개 이상의 림프절 전이를 보여 통계학적 의의는 없었다(Table 1).

6) 육안적 형태와 림프절 전이

돌출형 18예 중 4예(22.2%), 표재형 47예 중 5예(10.6%: 용기형 13예 중 1예, 평탄형 10예 중 1예, 함몰형 24예 중 3예), 궤양형 23예 중 6예(26.0%)에서 림프절 전이를 보여 육안적 형태와 림프절 전이는 통계상 유의한 연관성을 보이지 않았다(Table 1).

고 찰

림프절 전이유무는 조기위암의 수술 후 생존에 영향을 주는 예후인자로 널리 보고되고 있다. 조기위암에서도 침

윤 깊이에 따라 림프절 전이는 서로 차이를 보이고 있어 점막암에선 1.7~7.0%의 림프절 전이를 보이며, 점막하암에선 7.4~20.9%의 림프절 전이를 보인다.(8,9) 조기위암의 근치적 수술 후 5년 생존율은 점막암과 점막하암 각각에서 90~100%와 78~90%를 보이며, 림프절 전이의 유무에 따라 조기위암의 5년 생존율은 각각 93~99%와 73~90%를 보인다.(12-14) 10년 생존율 역시 림프절 전이군에선 52~67%이고, 림프절 전이가 없는 군에선 94%에 달해 림프절 전이가 없는 조기위암에서 훨씬 월등한 생존율을 보여 조기위암에서도 림프계가 예후에 큰 영향을 미치고 있으며, 조기위암에서 축소 수술을 할 때 림프절 전이의 위험성에 대해 주의해야 함을 보여주고 있다.(15-18) Tanaka 등(19)은 점막에 국한된 조기위암에서 종양의 크기가 1 cm 이하인 경우 림프절 전이는 없으며 표재용기형(IIa)인 경우 내시경적 수술이 가능하다고 하였고, Hiki 등(20)은 점막암에서 내시경적 점막절제술의 범주를 제시하였으며, 하 등(6)은 크기가 1 cm 이하인 함몰형의 점막암에서 림프절 전이가 없어 축소 수술이 가능하다고 하였다. 조기위암의 빈도 증가로 점막에 국한된 조기위암의 치료방법에 대한 연구가 활발히 진행되어 내시경적 소견 즉 종양의 크기 및 형태와 림프절 전이의 연관성이 규명되면서 축소 수술이 많이 이루어지고 있다. 하지만 점막하암은 점막암보다 림프절 전이의 빈도가 높아 축소 수술은 일반적으로 위험하다고 받아들여진다. 그러나 점막하암에서도 상당한 예에서 림프절 전이를 보이지 않으므로 다양한 축소치료 방법을 시도하여 환자의 삶의 질을 개선할 수 있으리라 여겨진다. 본 연구는 88예의 점막하암에서 종양의 크기, 분화도, 점막하 침윤 깊이 및 종양의 위치와 림프절 전이와의 관계를 알아보았다. Iriyama 등(15)은 5 cm 이상의 표재함몰형(IIc)의 조기위암에서 림프절 전이는 분화암과 유사한 장형 위암에서는 발생하지 않고, 미분화암과 유사한 미만형 위암에서 발생한다고 보고하였으며, Hioki 등(21)은 고분화암에서 림프절 전이가 높다고 하였고, Sano 등(2)은 암의 분화도와 림프절 전이는 연관성을 보이지 않는다고 하였다. 본 연구에서는 분화암 45예 및 미분화암 43예 중 각각 6예(13.3%)와 9예(20.9%)에서 림프절 전이를 보여 분화도에 따른 림프절 전이의 차이를 볼 수 없었다. 종양의 위치와 림프절 전이 또한 통계상 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났는데, 이것은 조기위암의 경우 위치에 따른 림프절 전이, 원격전이 및 예후의 차이가 없는 것으로 보고되는 여타의 연구 결과와 일치되는 소견이다.(22) Tsuchiya 등(7)은 점막하암 80예에서 점막하 침윤이 깊을수록 림프절 전이를 잘 된다고 하였으며, Yasuda 등(11)의 118예의 점막하암에 대한 보고에서 침윤 깊이가 0.3 mm 이하 군에선 림프절 전이가 없다고 하였다. Utsude 등(23)은 점막하 침윤 깊이가 0.3 mm 이하인 분화암에서는 림프절 전이가 없다고 하였고, Omote 등(24)은 점막하 침윤 깊이가 0.3 mm 이하이고 종양의 크기가 3 cm

이하인 군에서 림프절 전이는 없다고 하였으며, Ishigami 등(25)은 114예의 점막하암에 대한 보고에서 크기가 5 mm 이하이면서 sm1침윤(defined as slight invasion limited to the upper submucosa)을 보인 환자에서 림프절 전이는 없었다고 하였다. 본 연구에서는 점막하 침윤 깊이를 광학현미경하에서 정확하게 측정하여 0.3 mm 이하 점막하 침윤, 0.3~1 mm 침윤, 및 1 mm 초과 침윤 세 군으로 나누었고 각 군에서 림프절 전이율은 각각 15예 중 1예(6.7%), 18예 중 1예(5.6%), 55예 중 13예(23.6%)로 1 mm 이상 침윤군에서 더 높은 림프절 전이를 보였으나 통계상 유의하지 않았다($P=0.057$). 0.3 mm 이하 점막하 침윤군과 0.3~1 mm 침윤군에서 림프절 전이를 보인 예의 침윤 깊이는 각각 0.23 mm와 0.85 mm였다. 한편 침윤 깊이를 1 mm를 기준으로 나누었을 때 1 mm 이하군은 33예 중 2예(6.1%)에서 림프절 전이를 보였으며, 1 mm 초과군은 55예 중 13예(23.6%)가 림프절 전이를 보여 두 그룹 간에 통계상 유의한 차이를 보였다($P=0.042$). 종양의 수직침윤뿐만 아니라 수평침윤도 또한 림프절 전이와 밀접한 연관성을 보인다. 위암에서 종양의 크기는 림프절 전이 유무와 밀접한 연관성을 보여 4 cm 미만의 종양에선 대부분(85%) 림프절 전이가 없고 특히 D2군 림프절 전이(3%)는 매우 드문 것으로 여겨지며,(26) Sano 등(2)과 Maehara 등(14)도 조기위암에서 종양의 크기가 림프절 전이의 중요한 인자라고 주장했다. Oizumi 등(27)과 Fujii 등(28)은 종양의 점막하 침윤 깊이, 분화도 및 육안적 소견과는 무관하게 크기가 1 cm 이하인 점막하암에서 림프절 전이는 없다고 하였다. 본 연구에서 점막하암의 림프절 전이는 88예 중 15예로 17.05%의 림프절 전이율을 보였는데, 특히 1 cm 이하 7예에서는 림프절 전이는 없는 것으로 나타나 1 cm 이하의 종양에서 축소 수술의 가능성을 제시해 주고 있다. 김 등(5)은 2 cm 이하의 용기형 점막하암에서 림프절 전이가 적다고 하였고, 하 등(6)은 2 cm보다 적은 용기형의 점막암과 점막하암 및 1 cm보다 적은 함몰형의 점막암에서 림프절 전이가 없다고 하였으며 Ishigami 등(25)과 Ichikawa 등(29) 또한 종양의 육안적 형태와 림프절 전이의 유의한 연관성을 보였다. 하지만 본 연구에서 종양의 육안적 형태와 림프절 전이는 통계상 유의한 연관성을 보이지 않았는데, 이는 Yasuda 등(11)의 보고와 일치한다. 최근 초음파 내시경의 발달로 인해 위암의 각 층별 침달도의 진단을 및 주위 림프절 침윤의 진단이 증가하고 있어 위암의 임상적 TNM 분류 및 병기결정의 정확도를 증가시키는 데 중요한 역할을 하며, 조기위암에서 치료방법에 대한 계획을 수립하는 데 유용하게 사용할 수 있을 것이다. 하지만 점막하암에서 치료방법의 다양성을 기하는 데 있어서 이런 내시경 및 초음파 내시경 진단 시 내시경상 측정된 종양의 크기와 현미경상 크기가 서로 차이를 보이고, 암침윤의 깊이 또한 초음파 내시경 검사에서 20~25% 정도 오진을 보이며, 수술 전 림프절 전이의 유무를 정확히 파악하기가 어

렵다는 단점이 있다. 초음파 내시경에 의한 암침달도 진단 시 오진을 유발하는 원인은 점막하층의 궤양성 변화의 진단 및 암종괴와 섬유화 병변의 감별진단의 어려움을 들 수 있다. 암과 궤양반흔이 동반된 경우 초음파 내시경상 궤양 반흔과 암을 감별하기는 불가능하여 암의 투과깊이를 과대 평가하기 쉽고, 암종의 현미경학적 미세침윤은 초음파 내시경으로 관찰하기 어렵다. 하지만 이런 궤양에 의한 조직 섬유화가 동반된 조기위암에서 암침달도 진단능을 향상시키기 위한 연구가 진행되고 있어 침윤 깊이 평가의 정확도가 높아지고 있다. 부적절한 수술로 인한 종양의 재발가능성도 고려해야 하며, 림프절의 예방적 광청술이 수술 후 유병률 및 치명률에 의미있는 영향을 주지 않는다는 점 또한 조기위암에서 축소 수술을 하는 데 고려되어야 한다. 수술 전 방사선학적 검사, 내시경적 조직검사 및 초음파 내시경 등을 통해 점막하암의 크기와 점막하 침윤 깊이에 대한 정확한 평가가 이루어짐으로써 림프절 전이가 없는 점막하암에서 수술의 다양성을 기할 수 있으리라 생각한다.

결 론

점막하 위암에서 림프절 전이에 영향을 미치는 인자는 종양의 크기(1 cm 이하 vs 이상) 및 점막하 침윤의 깊이(1 mm 이하 vs 이상)로 나타났다. 특히 1 cm 이하의 점막하암의 경우 림프절 전이가 없어 축소 수술의 대상으로 고려할 수 있을 것이며 점막하 침윤 깊이에 대해서는 더 많은 예에서의 세부적인 분석을 통하여 축소 수술의 범위를 정할 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

- 1) Fukutomi H, Sakita. Analysis of early gastric cancer cases collected from major hospitals and institutes in Japan. *JPN J Clin Oncol* 1984;14:169-79.
- 2) Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumor. *Br J Surg* 1992;79:241-4.
- 3) Hur YS, Yang HK, Kim JP. Factor analysis associated with lymph node metastasis in 1301 early gastric cancers. *J Korean Surg Soc* 1995;49:68-76.
- 4) Noh SH, Kim WS, Lah KH, Kim YI, Choi SH, Kim CB, et al. Analysis of high risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1996;28:27-34.
- 5) Kim WS, Kim BS, Chung BS, Kim HC, Yook JH, Oh ST, et al. Clinical analysis for lymph node metastasis as a guide to modified surgery for early gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 1998;54:515-23.
- 6) Ha TW, Kim IH, Sohn SS. Analysis of prognostic factors and outcome of early gastric cancer with and without lymph node metastasis. *J Korean Surg Soc* 2001;60:413-19.
- 7) Tsuchiya A, Kikuchi Y, Ando Y, Abe R. Lymph node metastases in gastric cancer invading the submucosal layer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:248-250.
- 8) Abe S, Ogawa Y, Nagasue N, Akamizu H, Hirose S, Yukawa H. Early gastric cancer: results in a general hospital in Japan. *World J Surg* 1984;8:308-14.
- 9) Ribichini P, Piccinini E, Perrucci A, Stancanelli V, Fiorentini G, Campi R, Campagnoni R. Early gastric cancer: evaluation of diagnostic, clinicopathologic and therapeutic aspects in 60 cases. *Int Surg* 1984;69:325-30.
- 10) Okazaki Y, Tada M. Endoscopic treatment of early gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1991;75:351-5.
- 11) 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. *American Cancer Society* 1999;85:2119-23.
- 12) Seto Y, Nagawa H, Muto T. Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer. *World J Surg* 1988; 155:476-80.
- 13) Inoue K, Tobe T, Kan N, Nio Y, Sakai M, Takeuchi E, et al. Problems in the definition and treatment of early gastric cancer. *Br J Surg* 1991;78:818-21.
- 14) Maehara Y, Orita H, Okuyama T, Moriguchi S, Tsujitani S, Korenaga D, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992;79:245-7.
- 15) Iriyama K, Asakawa T, Koike H, Suzuki H. Is the extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of the stomach? *Arch Surg* 1989;124: 309-11.
- 16) Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, Miyazawa M, Yokoyama S, Sode Y, et al. Clinicopathologic features of submucosal carcinoma of the stomach. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:150-5.
- 17) Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992;70:1030-37.
- 18) Guadagni S, Reed PI, Johnston BJ, De Bernardinis G, Catarci M, Valenti M, et al. Early gastric cancer: follow-up after gastrectomy in 159 patients. *Br J Surg* 1993;80:325-8.
- 19) Nakamura K, Morisaki T, Sugitani A, Ogawa T, Uchiyama A, Tanaka M. An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of lymph node metastasis. *American Cancer Society* 1998;16:1500-5.
- 20) Hiki Y, Shimano H, Mieno H. Endoscopic surgery for gastric cancer, M. Takahashi, editor. *Recent Advances in Management of Digestive Cancers*. Springer. 1993. p.98
- 21) Hioki K, Nakane Y, Yamamoto H. Surgical strategy for early gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:1330-4.
- 22) Soichiro M, Sadanori T, Koji I, et al. Clinicopathological features of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Int Surg* 1995;80:200.

- 23) Utsude T, Yanagisawa A, Kato Y. Condition where gastric carcinomas with submucosal invasion have no lymph node metastasis: radical cure of gastric carcinoma with submucosal invasion by endoscopic mucosal resection. *Endoscopia Digestiva* 1995;7:1587-92.
 - 24) Omote K, Mai M, Mizoguchi M, Takahashi Y, Kawashima A. Degree of submucosal invasion of early gastric carcinoma and risk for lymph node metastasis: consideration limiting of applicability for endoscopic resection. *Stomach Intest* 1997;32:49-55.
 - 25) Ishigami S, Hokita S, Natsugoe S, Tokushige M, Saihara T. Carcinomatous infiltration into the submucosa as a predictor of lymph node involvement in early gastric cancer. *World J Surg* 1998;22:1056-60.
 - 26) Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:137-140.
 - 27) Oizumi H, Matsuda T, Fukase K, Furusawa A, Mito S, Takahashi K. Endoscopic resection for early gastric cancer: the actual procedure and clinical evaluation. *Stomach Intest* 1991;26:289-300.
 - 28) Fuji K, Okajima K, Isozaki H, Hara H, Nomura E, Sako S. A clinicopathological study on the indications of limited surgery for submucosal gastric cancer. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1998;31:2055-62.
 - 29) Ichikawa T, Uefuji K, Tomimatsu S, Okusa Y, Yahara T, Tamakuma S. Surgical strategy for patients with gastric carcinoma with submucosal invasion. *Cancer* 1995;76:935-40.
-