

REVIEW ARTICLE

조기 위암의 비완치 내시경 절제 후 치료 전략

김신희, 홍수진

순천향대학교 의과대학 내과학교실 소화기병센터 · 소화기병연구소

Treatment Strategies after Non-curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer

Shin Hee Kim and Su Jin Hong

Digestive Disease Center and Research Institute, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

The cases of non-curative endoscopic resection (NCR) of early gastric cancer have increased due to the widespread use of endoscopic submucosal dissection (ESD). NCR is associated with augmenting chances of local recurrence and lymph node metastasis (LNM). Therefore, some additional treatment strategies after NCR are needed. Treatment strategies for NCR should be determined by considering the risk of residual tumor or local recurrence and LNM. Additional surgical treatment such as gastrectomy and lymph node dissection are recommended in patients who have high-risk of LNM. Close observation without additional treatment is considered for selected patients with a less possibility of local recurrence or LNM. Also it may be suggested if there is no or less benefit from surgery in elderly patients or patients with underlying diseases. Additional endoscopic procedures including ESD, endoscopic mucosal resection or argon coagulation therapy are suggested alternatively for highly selected patients not at risk of LNM based on the absolute or expanded criteria of ESD. (*Korean J Gastroenterol* 2017;70:128-133)

Key Words: Gastric cancers; Endoscopic submucosal dissection; Residual tumors; Lymphatic metastasis; Therapeutics

서론

내시경의 기술 발전 및 보편화와 더불어 대한민국 국가 암 검진의 일환으로 상부 위장관 내시경 시행이 확대되면서 조기 위암의 진단이 증가하고 있다. 조기 위암의 표준 치료는 위 절제술 및 림프절 절제술이지만, 내시경 점막하 박리술 및 점막 절제술 등 치료 술기가 발전하면서 림프절 전이의 위험이 낮은 경우 내시경 절제술을 널리 시행 중이며,¹ 여러 연구에서 이러한 치료법이 수술에 비해 치료 성적이 떨어지지 않는 것으로 보고하였다.^{2,3}

내시경 치료 적응증의 확대로 조기 위암의 비완치 절제(non-curative resection) 또한 증가하고 있으며 비완치 절제가 된

경우 암의 국소 재발 및 림프절 전이 위험을 통제하기 위해 추가 치료가 필요하다. 이에 본고에서는 조기 위암의 비완치 내시경 절제 후 추가 치료 전략에 대해 다루고자 한다.

본론

1. 비완치 절제의 정의

조기 위암의 내시경 점막하 박리술은 종양의 크기와 분화형, 종양의 침윤 깊이를 바탕으로 정의한 절대 및 상대 기준에 합당한 경우 시행할 수 있으며, 완치 절제는 육안으로 종양이 남아 있지 않을 뿐 아니라 일괄 절제(en bloc resection)된 조직을 병리 재구축하여 현미경 관찰 시 측부 및 수직 절제연

Received August 8, 2017. Revised September 16, 2017. Accepted September 18, 2017.

© This is an open access article 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.

Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 홍수진, 14584, 부천시 원미구 조마루로 170, 순천향대학교 의과대학 내과학교실 소화기병센터 · 소화기병연구소

Correspondence to: Su Jin Hong, Digestive Disease Center and Research Institute, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea. Tel: +82-32-621-5094, Fax: +82-32-621-5080, E-mail: sjhong@schmc.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

Table 1. Definition of Curative Resection

Curative resection: fulfill all of the following conditions

En bloc resection tumor size ≤ 2 cm
 Histologically of differentiated type
 pT1a
 HMO
 VMO
 Ly (-)
 V (-)

Curative resection for tumors of expanded indication: fulfill all of the following conditions

En bloc resection, HMO, VMO, Ly (-), V (-) and
 (a) Tumor size >2 cm, histologically of differentiated type, pT1a, ulcer (-)
 (b) Tumor size ≤ 3 cm, histologically of differentiated type, pT1a, ulcer (+)
 (c) Tumor size ≤ 2 cm, histologically of undifferentiated type, pT1a, ulcer (-)
 (d) Tumor size ≤ 3 cm, histologically of differentiated type, pT1b (SM1)

This table was modified with reference to Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4).⁴pT1a, Tumor invades muscularis mucosa; pT1b (SM1), Tumor invades submucosa, <500 μ m from the muscularis mucosa; HMO, Negative horizontal margin; VMO, Negative vertical margin; Ly, Lymphatic infiltration; V, Vascular infiltration.

에 종양 세포가 관찰되지 않고, 혈관 및 림프관 침윤이 없는 경우로 정의한다(Table 1). 이러한 조건을 충족하지 못한 경우 비완치 절제로 정의하며, 예외적인 경우로 일본 위암 치료 가이드라인 4판에서는 궤양이 있는 크기 3 cm 이하의 점막 내 분화 종양에서 미분화 종양이 일부 포함된 경우, 그 부분이 우세한 비율을 차지하지 않는다면 림프절 전이의 확률이 낮아 완치 절제로 간주할 수 있다고 언급하였다.⁴

조기 위암의 내시경 절제술 후 비완치 절제 발생률은 약 15.3-16.7% 가량이며,⁵⁻⁸ 완치 절제 여부는 시술 후 회수한 조직의 병리 결과를 통해 최종 판단한다.⁵ 961건의 내시경 절제 조기 위암을 분석한 연구에서 종양 크기가 30 mm를 초과하며 궤양이 있고 위 상부에 위치한 경우 비완치 절제의 위험이 가장 높았고, 종양 크기가 20 mm 이하이며 궤양이 없고 위 하부에 위치한 경우 완치 절제 가능성이 가장 높았다.⁹ 부적절한 내시경 술기와 시술 전 진단도 비완치 절제의 원인이 될 수 있다.⁸ 협대역 영상(narrow band image) 및 내시경 초음파 등의 진단 도구를 이용하여 내시경 절제술 전 종양의 깊이와 경계, 주변 림프절 전이 여부를 완벽하게 예측하는 것은 사실상 불가능하며, 진단 당시 시행한 조직 검사 보고와 절제술 후 회수한 조직의 병리 보고가 완전히 일치하지 않는 것 또한 비완치 절제에 영향을 미치는 요인이다. 2,041명의 조기 위암 환자를 분석한 연구에서 내시경 절제술의 절대 기준으로 간주하여 시술을 시행했던 경우 33%가 최종적으로 절대 기준을 초과하였고, 내시경 절제술 전 확대 기준으로 판단된 환자의 24.1%는 최종적으로 확대 기준을 넘어서는 것으로 확인된 바 있다.¹⁰ 다른 연구도 확대 기준으로 내시경 절제를 시행한 환자의 약 1/4이 최종 병리 보고에서 확대 기준을 넘어서는 것으로 보고하였다.¹¹

비완치 내시경 절제 조기 위암 환자 중 추가 위 절제술을 시행한 환자와 추가 내시경 시술을 시행한 환자의 특징을 비교 분석하여 비완치 절제의 발생 위험을 평가한 후향 연구에서 저자들은 다변량 분석을 통해 비완치 절제와 연관성이 있는 총 7개 인자-종양 크기(2 cm 이상), 상체부 위치, 궤양의 동반, 위 점막 주름의 융합, 점막 결절 형성의 부재, 자발 출혈, 미분화 세포형-를 확인하고 각각에 점수를 부여하여 총 점수가 6점 이상인 경우 비완치 절제의 고위험군으로 볼 수 있다고 보고하였다.¹²

2. 잔류 종양 및 국소 재발, 림프절 전이의 위험 요소

조기 위암의 비완치 내시경 절제 후 추가 치료 방침을 결정하기 위해서는 잔류 종양 및 국소 재발 위험요소와 림프절 전이 위험요소의 파악이 중요하다. 불완전 절제(incomplete resection)는 국소 재발과 긴밀한 연관성을 보이며,¹³ 비완치 절제 후 수술 절제를 통해 얻은 검체 분석에서 잔류 종양의 보고율은 24.6-39.5%였다.¹⁴⁻¹⁶

종양 크기가 2 cm를 초과하는 경우 국소 재발과 유의한 상관관계를 보였으며,^{14,17} 침윤 깊이 또한 잔류 종양을 예측하는 의미 있는 인자였다.¹⁴ 측부 절제연이 양성인 불완전 절제 증례를 분석한 연구에 따르면 위 상부에 위치, 함몰형, 크기 2 cm 이상이 측부 절제연 양성의 독립 위험인자였다.¹⁸ 또한, 내시경 점막하 박리술의 확대 기준에서 비완치 절제가 되거나 종양 세포의 림프관 및 혈관 침습이 있는 경우 국소 재발의 위험이 높았다.¹⁹ 일부 연구는 종양이 포함된 측부 절제연의 길이가 6 mm 이상인 경우 잔류 종양 및 국소 재발 위험이 높은 것으로 보고하였다.²⁰⁻²² 불완전 절제 후 추가 위 절제술을 시행한 환자 118명의 검체를 분석한 연구에서 측부 절제연

이 양성인 경우 음성일 때에 비해 잔류 종양이 유의하게 많았으며,¹⁴ 다른 연구에서도 측부 및 수직 절제연이 양성인 경우 잔류 종양과 연관이 있었다.²³ 반면, 절제연에 종양 세포가 관찰되었으나 잔류 종양이 발견되지 않은 보고들도 있다. 내시경 절제술을 시행한 1,370건의 조기 위암의 내시경 및 종양학적 결과를 분석한 보고에서, 절제연 양성으로 위 절제술을 시행한 환자의 35.6% (16/45)에서 종양이 관찰되지 않았다.⁶ 또한 다른 보고에서는 측부 절제연 양성으로 위 절제술을 시행한 환자의 47% (9/19)에서만 잔류 종양이 관찰되었다.⁵ 이는 시술 후 응고 효과(cautery effect)로 인해 실제로는 잔류 종양이 없는 위양성의 경우도 간과해서는 안 된다는 것을 보여준다.

비완치 내시경 절제 후 수술을 시행한 환자의 약 3.4-9.3%에서 림프절 전이가 관찰되었다.^{5,7,14,15,24,25} 위 절제술 및 림프절 절제술을 시행한 5,265명의 조기 위암 환자 대상 연구에서는 점막 내 종양이 크기 3 cm 이상, 함몰형 또는 궤양 동반, 미분화 세포형, 림프 혈관 침윤이 있는 경우 림프절 전이가 높았으며, 점막하 침윤 종양이 크기 3 cm 이상, 림프 혈관 침윤이 있는 경우 림프절 전이가 높았고, 점막하 침윤의 깊이가 깊을수록 림프절 전이의 빈도가 높았다.¹ 이 연구에서는 점막 내에 국한된 궤양이 없는 2 cm 이하의 미분화 종양에서

림프절 전이가 없었으며, 림프관 및 혈관 침윤이 없는 3 cm 이하의 분화된 점막하 침윤 종양에서도 림프절 전이가 없었다. 그러나 다른 몇몇 보고에서는 2 cm 이하의 점막 내 미분화 종양에서도 림프절 전이가 관찰되었으며,²⁶⁻²⁸ 3 cm 이하의 분화된 점막하 침윤 종양에서도 림프절 전이가 관찰된 바 있다.^{6,29} 이렇듯 종양의 크기가 림프절 전이에 영향을 미치는 것은 분명하지만 그 크기를 나누는 기준에는 논란의 여지가 존재한다. 약 10년간 비완치 절제 후 위 절제술을 시행한 환자에서 림프절 전이의 위험 요소를 분석한 최근의 후향 연구에서는 림프관 및 혈관 침윤이 림프절 전이의 독립 위험인자였으며,²⁵ 또 다른 연구에서는 림프관 및 혈관 침윤, 침윤 깊이 500 μ m 이상인 경우가 림프절 전이의 독립 위험인자였다.²³ 그러나 측부 절제연 양성만이 비완치 절제의 이유였던 환자에서는 림프절 전이가 드물었다.^{5,16,18,30} 이상 및 다른 여러 보고를 종합하였을 때 조직학적으로 종양 크기가 2-3 cm 이상, 미분화 종양, 수직 절제연 양성, 림프관 및 혈관 침윤의 존재, 분화형이라도 침윤 깊이가 500 μ m 이상인 경우 림프절 전이의 위험이 높다.^{1,4,15,23-25}

3. 치료 전략의 수립

비완치 절제된 조기 위암의 치료는 종양의 분화도, 크기,

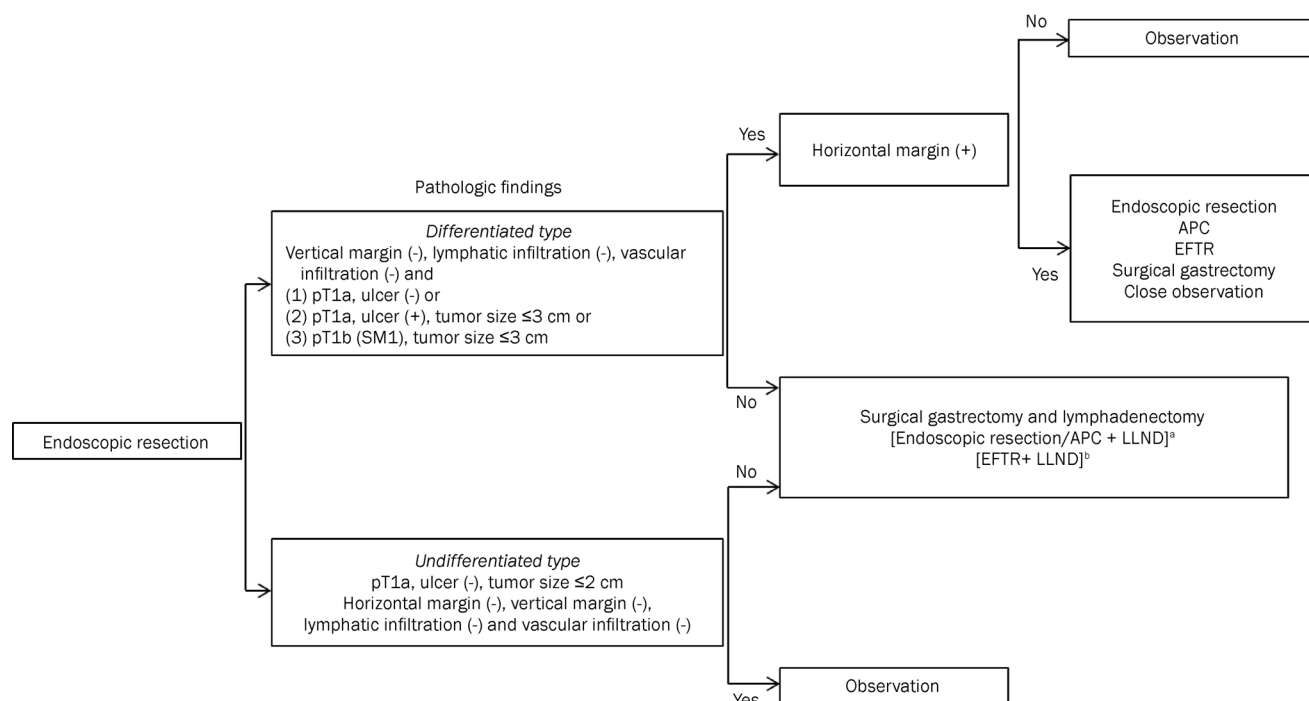


Fig. 1. Algorithm for treatment strategies after non-curative resection of early gastric cancer (This figure was modified and created with reference to Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 [ver.4]).⁴ ^aIt can be performed selectively for patients who want to preserve remnant stomach; ^bIt can be performed selectively for patients who have difficulty in endoscopic resection or want to preserve remnant stomach. pT1a, tumor invades muscularis mucosa; pT1b (SM1), tumor invades submucosa, <500 μ m from the muscularis mucosa; APC, argon plasma coagulation; EFTR, endoscopic full-thickness resection; LLND, laparoscopic lymph node dissection.

측부 및 수직 절제연의 양성 여부, 림프관 및 혈관 침범 여부, 침윤 깊이를 토대로 잔류 종양 및 국소 재발, 림프절 전이의 가능성을 평가하여 그 가능성을 제거하는 것이다. 이러한 가능성이 높은 환자에서는 추가 위 절제술 및 림프절 절제술의 시행이 필요하나, 가능성이 없거나 매우 낮은 환자에서는 수술 및 마취 중 발생 가능한 위험 및 합병증, 수술 후 합병증, 소화기계 기능 변화에 따른 삶의 질 저하 등을 고려하여 대안적 치료로 추가 내시경 치료를 시행하거나 주의 깊게 경과를 관찰할 수 있다(Fig. 1). 일본 위암 치료 가이드라인에서는 1) 일괄 절제가 이루어진 분화암에서 측부 절제연만이 양성인 경우, 2) 일괄 절제가 이루어지지 않았으나 다른 완전 절제의 요건(Table 1)을 충족한 분화암의 경우는 림프절 전이의 위험이 매우 낮으므로 내시경 점막하 박리술 또는 내시경적 소작술을 시행하거나, 이전에 시행한 내시경 점막하 박리술 후 측부 절제연의 열 효과(burn effect)를 기대하여 추가 치료 없이 경과 관찰해볼 수 있다고 하였다.⁴ 다른 선행 연구에서는 절제연은 음성이나 내시경 점막하 박리술의 절대 및 확대 기준에 해당하지 않는 비완치 절제 환자를 대상으로 추가 위 절제술을 시행한 군과 경과 관찰만 시행한 군을 비교 분석하였는데, 전체 생존율은 추가 위 절제술을 시행한 군에서 높았지만 위 절제술 시행이 전체 생존율에 연관된 독립인자가 아니었으며, 질병 특이 생존율은 두 군 간에 차이가 없어 절제연 음성인 비완치 절제 환자에 대한 경과 관찰의 가능성을 제시하였다.³¹

추가 내시경 점막하 박리술은 조직학적으로 완전 절제 여부를 평가할 수 있고, 위의 기능을 보존하여 삶의 질을 저해하지 않으며, 수술 및 마취 합병증의 우려가 없어 고령 및 기저 질환이 있는 환자에서 비교적 용이하게 시행할 수 있다. 하지만 이전 시술과 관련된 점막하층의 섬유화로 인해 기술적 어려움이 있고,³² 이로 인한 출혈이나 천공 등 합병증 발생이 증가할 수 있어 주의가 필요하다. 아르곤 플라즈마 응고법을 이용한 내시경 소작술도 고려할 수 있지만 병변에 대한 조직학적 평가가 불가능하여 치료 후 완전 절제 여부를 판단하기 어려운 단점이 있다. 이에 내시경 소작술은 섬유화로 인해 내시경 절제술이 어려운 경우 또는 수술이 곤란한 환자에서 대안 치료로 제한하여 시행하는 것이 좋겠다.

앞에서 언급한 대로 잔류 종양 및 국소 재발의 위험이 높고 림프절 전이의 위험이 높은 경우 위 절제술 및 림프절 절제술이 추가로 필요하며 장기적으로 예후가 좋았다.^{5,7,33} 최근 발표한 후향 연구에서는 내시경 절제술의 적응증이 아닌 조기 위암에서 첫 치료로 수술을 한 군과 첫 치료로 내시경 절제술 시행 후 비완치 절제가 된 군을 비교하였는데, 비완치 절제 후 위 절제술을 시행한 군은 첫 치료로 수술을 시행한 군과 비교하여 사망률 및 위암 재발률이 유의한 차이가 없었으나 위 절제술을 시행하지 않은 군은 첫 치료로 수술을 시행한

군에 비해 사망률 및 위암 재발률이 유의하게 높았다.³⁴ 따라서, 내시경 절제술의 적응증을 벗어난 비완치 절제 환자는 위 절제술을 시행하지 않을 경우 위암 재발 및 사망률이 증가할 수 있으므로 추가 수술이 필요하다. 비완치 절제 분화 암 환자 159명의 경과를 관찰한 연구에서 림프 혈관 침윤이 있는 환자의 3년 및 5년 생존율은 각각 61.9%, 42.4%로 림프 혈관 침윤이 없는 환자의 3년 및 5년 생존율인 86.1%, 81.8%와 비교하여 현저히 낮아³⁵ 림프 혈관 침윤이 있는 비완치 절제 환자에서 추가 수술이 필요함을 확인할 수 있었다. 최근 발표한 연구에서는 1,101명의 비완치 절제 환자에 대한 수술 결과를 분석하고 5가지의 항목을 림프절 전이의 위험 인자로 규정, 점수 체계화(scoring system)하였다. 림프계 침범은 3점, 그 외 30 mm 이상의 병변 크기, 수직 절제연 양성, 정맥계 침범, 500 μ m 이상의 점막하 침윤을 각각 1점으로 하여, 림프절 전이 위험군을 분류하였다. 그 결과 저위험군(0-1 point: 2.5% risk), 중등도 위험군(2-4 points: 6.7%), 고위험군(5-7 points: 22.7%)으로 저위험군에서는 추가 치료 없이 관찰할 수도 있음을 제시하였다.³⁶

한편, 고전적인 위 절제술 이외에 림프절 전이의 위험은 낮추면서도 잔존 위 기능을 보존하기 위한 최소 침습적인 수술 방법들이 시도되고 있다. 추가 위 절제술 없이 복강경 림프절 절제술만을 시행한 새로운 시도가 있었는데,³⁷ 21명의 환자에 대한 장기 경과 보고에서 61개월의 추적 관찰 기간(중앙값) 동안 합병증으로 인해 위 절제술을 시행한 1명의 환자를 제외한 나머지 20명에서 위암의 재발이나 림프절 전이는 발생하지 않았다.³⁸ 이외에도 복강경 및 내시경을 이용하여 종양을 포함한 주변부 전체층을 절제하는 시술법(endoscopic full-thickness resection)이 조기 위암의 치료를 위해 시도되고 있다.³⁹ 비완치 절제술 후 추가 치료가 필요하지만 이전 내시경 시술 후 생긴 섬유화로 수술 치료가 불가피한 경우나 잔존 위 기능의 보존을 원하는 경우 대안적 치료법으로 고려해 볼 수 있을 것이다.

평균 연령이 증가하고 개인 검진이 확대되면서 75세 이상 노인층에서 조기 위암의 진단 및 내시경 치료가 늘어나고 있다. 노인층에서도 비완치 내시경 절제 후 잔류 종양 및 국소 재발, 림프절 전이의 위험이 있는 경우 추가 수술이 필요하나 동반 질환으로 인한 수술 및 마취 합병증의 증가, 수술 후 발생 가능한 합병증, 소화기계 기능 변화에 따른 삶의 질 저하에 대한 우려로 추가 수술을 기피하는 경향이 있다. 75세 이상의 조기 위암 환자를 대상으로 한 보고에서 비완치 내시경 절제 후 위 절제술을 시행한 군은 완치 내시경 절제군과 비교하여 5년 생존율에서 의미 있는 차이가 없었으나, 비완치 절제 후 위 절제술을 시행하지 않은 군은 5년 생존율 및 무병 생존율이 유의하게 낮았다. 한편, 비완치 절제군 중 특히 종양의 림

프관 및 혈관 침범이 있거나 점막하층 깊이 침윤된 군의 5년 생존율 및 무병 생존율이 의미 있게 낮아 고령 환자에서도 림프관 및 혈관 침범이나 점막하층 깊이 침윤된 군에서는 추가 수술을 권고하였고,³³ 국내 연구진도 최근 유사한 보고를 하였다.⁴⁰ 최근 발표한 연구에서는 내시경 절제를 시행한 조기 위암 환자 중 70세 이상의 환자를 완치 절제군, 비완치 절제 후 추가 수술군, 비완치 절제 후 경과 관찰군으로 분류하여 5년 질병 특이 생존율을 비교하였다. 이 연구에서 각 군의 5년 질병 특이 생존율은 각각 100%, 100%, 73%로 수술을 시행한 군에서 유의하게 높았으며, 추가 수술군의 수술 관련 합병증이나 사망률은 젊은 인구와 비교하여 차이가 없었다.⁴¹ 따라서 고령 환자라도 비완치 내시경 절제 후 필요한 경우 위 절제술을 시행하는 것이 바람직하겠다.

결 론

과거 조기 위암의 비완치 내시경 절제 후 치료 목표가 국소 재발 및 림프절 전이의 위험을 제거하는 데에 국한되었다면, 최근 목표는 이에 더하여 삶의 질 향상에 대한 욕구를 충족시킬 수 있는 치료를 제공하는 것이라 할 수 있다. 그러므로 시술 전 해당 병변에 대한 정확한 평가를 통해 비완치 절제의 가능성을 예측하고 이를 예방하려는 노력이 필요하며, 최종적으로 비완치 절제로 확인된 경우에는 회수된 조직 표본의 정확한 분석을 통하여 환자에게 적합한 치료를 제시하여야 하겠다.

REFERENCES

1. 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.
2. Kim YI, Kim YW, Choi IJ, et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers. *Endoscopy* 2015;47:293-301.
3. Pyo JH, Lee H, Min BH, et al. Long-term outcome of endoscopic resection vs. surgery for early gastric cancer: a non-inferiority-matched Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:240-249.
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017;20:1-19.
5. Oda I, Gotoda T, Sasako M, et al. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg* 2008;95:1495-1500.
6. Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485-493.
7. Kim ER, Lee H, Min BH, et al. Effect of rescue surgery after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg* 2015;102:1394-1401.
8. Toyokawa T, Inaba T, Omote S, et al. Risk factors for non-curative resection of early gastric neoplasms with endoscopic submucosal dissection: Analysis of 1,123 lesions. *Exp Ther Med* 2015;9:1209-1214.
9. Hirasawa K, Kokawa A, Oka H, et al. Risk assessment chart for curability of early gastric cancer with endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1268-1275.
10. Lee JH, Min YW, Lee JH, et al. Diagnostic group classifications of gastric neoplasms by endoscopic resection criteria before and after treatment: real-world experience. *Surg Endosc* 2016;30:3987-3993.
11. Kang MS, Hong SJ, Kim DY, et al. Long-term outcome after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: focusing on a group beyond the expanded indication. *J Dig Dis* 2015;16:7-13.
12. Kim EH, Park JC, Song IJ, et al. Prediction model for non-curative resection of endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;85:976-983.
13. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, et al. Risk factors associated with local recurrence of early gastric cancers after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2008;68:887-894.
14. Jung H, Bae JM, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Surgical outcome after incomplete endoscopic submucosal dissection of gastric cancer. *Br J Surg* 2011;98:73-78.
15. Ryu KW, Choi IJ, Doh YW, et al. Surgical indication for non-curative endoscopic resection in early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3428-3434.
16. Nagano H, Ohyama S, Fukunaga T, et al. Indications for gastrectomy after incomplete EMR for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005;8:149-154.
17. Jang JS, Choi SR, Qureshi W, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection in gastric neoplastic lesions at a single institution in South Korea. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1315-1322.
18. Han JP, Hong SJ, Choi MH, et al. Clinical outcomes of early gastric cancer with lateral margin positivity after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2013;78:956-961.
19. Han JP, Hong SJ, Kim HK, et al. Risk stratification and management of non-curative resection after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2016;30:184-189.
20. Kim TK, Kim GH, Park DY, et al. Risk factors for local recurrence in patients with positive lateral resection margins after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2015;29:2891-2898.
21. Yoon H, Kim SG, Choi J, et al. Risk factors of residual or recurrent tumor in patients with a tumor-positive resection margin after endoscopic resection of early gastric cancer. *Surg Endosc* 2013;27:1561-1568.
22. Sekiguchi M, Suzuki H, Oda I, et al. Risk of recurrent gastric cancer after endoscopic resection with a positive lateral margin. *Endoscopy* 2014;46:273-278.
23. Kim HS, Ahn JY, Kim SO, Kim BS. Can further gastrectomy be avoided in patients with incomplete endoscopic resection? *Surg Endosc* 2017 Apr 19. [Epub ahead of print]
24. Son SY, Park JY, Ryu KW, et al. The risk factors for lymph node

- metastasis in early gastric cancer patients who underwent endoscopic resection: is the minimal lymph node dissection applicable? A retrospective study. *Surg Endosc* 2013;27:3247-3253.
25. Kawata N, Kakushima N, Takizawa K, et al. Risk factors for lymph node metastasis and long-term outcomes of patients with early gastric cancer after non-curative endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2017;31:1607-1616.
 26. Park YD, Chung YJ, Chung HY, 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.
 27. Chung JW, Jung HY, Choi KD, et al. Extended indication of endoscopic resection for mucosal early gastric cancer: analysis of a single center experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:884-887.
 28. Yoon HJ, Kim YH, Kim JH, et al. Are new criteria for mixed histology necessary for endoscopic resection in early gastric cancer? *Pathol Res Pract* 2016;212:410-414.
 29. Kang HJ, Kim DH, Jeon TY, et al. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2010;72:508-515.
 30. 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 Mar 10. [Epub ahead of print]
 31. Toya Y, Endo M, Nakamura S, et al. Clinical outcomes of non-curative endoscopic submucosal dissection with negative resected margins for gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1218-1224.
 32. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al. Endoscopic submucosal dissection for residual/local recurrence of early gastric cancer after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2006;38:996-1000.
 33. 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;106:1064-1069.
 34. Eom BW, Kim YI, Kim KH, et al. Survival benefit of additional surgery after noncurative endoscopic resection in patients with early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;85:155-163.e3.
 35. Ahn JY, Jung HY, Choi JY, et al. Natural course of noncurative endoscopic resection of differentiated early gastric cancer. *Endoscopy* 2012;44:1114-1120.
 36. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: "eCura system". *Am J Gastroenterol* 2017; 112:874-881.
 37. Abe N, Mori T, Takeuchi H, et al. Laparoscopic lymph node dissection after endoscopic submucosal dissection: a novel and minimally invasive approach to treating early-stage gastric cancer. *Am J Surg* 2005;190:496-503.
 38. Abe N, Takeuchi H, Ohki A, et al. Long-term outcomes of combination of endoscopic submucosal dissection and laparoscopic lymph node dissection without gastrectomy for early gastric cancer patients who have a potential risk of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:792-797.
 39. Goto O, Takeuchi H, Kitagawa Y, Yahagi N. Hybrid surgery for early gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:26.
 40. Jung DH, Lee YC, Kim JH, et al. Additive treatment improves survival in elderly patients after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2017;31:1376-1382.
 41. Pyo JH, Lee H, Min BH, et al. Comparison of long-term outcomes after non-curative endoscopic resection in older patients with early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2624-2631.