



조기위장관암 내시경 치료 임상진료지침

박찬혁^{1,*}, 양동훈^{2,*}, 김정욱³, 김지현⁴, 김지현⁵, 민양원⁶, 이시형⁷, 배정호⁸, 정현수⁹, 최기돈², 박준철¹⁰, 이 혁⁶, 곽민섭¹¹, 김 번¹², 이현정⁹, 이혜승¹³, 최미영¹⁴, 박동아¹⁴, 이종열^{15,**}, 변정식^{2,**}, 박찬국¹⁶, 조주영¹⁷, 이수택¹⁸, 전훈재¹⁹

한양대학교 구리병원 소화기내과¹, 서울아산병원 소화기내과², 인제대학교 일산백병원 소화기내과³, 연세대학교 강남세브란스병원 소화기내과⁴, 인제대학교 부산백병원 소화기내과⁵, 삼성서울병원 소화기내과⁶, 영남대학교병원 소화기내과⁷, 서울대학교병원 강남센터 소화기내과⁸, 서울대학교병원 소화기내과⁹, 연세대학교 신촌세브란스병원 소화기내과¹⁰, 강동경희대학교병원 소화기내과¹¹, 국립암센터 대장암센터¹², 분당서울대학교병원 병리과¹³, 한국보건의료연구원¹⁴, 국립암센터 위암센터¹⁵, 조선대학교병원 소화기내과¹⁶, 분당차병원 소화기내과¹⁷, 전북대학교병원 소화기내과¹⁸, 고려대학교 안암병원 소화기내과¹⁹

Clinical Practice Guideline for Endoscopic Resection of Early Gastrointestinal Cancer

Chan Hyuk Park^{1,*}, Dong-Hoon Yang^{2,*}, Jong Wook Kim³, Jie-Hyun Kim⁴, Ji Hyun Kim⁵, Yang Won Min⁶, Si Hyung Lee⁷, Jung Ho Bae⁸, Hyunsoo Chung⁹, Kee Don Choi², Jun Chul Park¹⁰, Hyuk Lee⁶, Min-Seob Kwak¹¹, Bun Kim¹², Hyun Jung Lee⁹, Hye Seung Lee¹³, Miyoung Choi¹⁴, Dong-Ah Park¹⁴, Jong Yeul Lee^{15,**}, Jeong-Sik Byeon^{2,**}, Chan Guk Park¹⁶, Joo Young Cho¹⁷, Soo Teik Lee¹⁸, Hoon Jai Chun¹⁹

Department of Gastroenterology, Hanyang University Guri Hospital¹, Guri, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center², Seoul, Department of Gastroenterology, Inje University Ilsan Paik Hospital³, Goyang, Department of Gastroenterology, Yonsei University Gangnam Severance Hospital⁴, Seoul, Department of Gastroenterology, Inje University Busan Paik Hospital⁵, Busan, Department of Gastroenterology, Samsung Medical Center⁶, Seoul, Department of Gastroenterology, Yeungnam University Medical Center⁷, Daegu, Department of Gastroenterology, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center⁸, Seoul, Department of Gastroenterology, Seoul National University Hospital⁹, Seoul, Department of Gastroenterology, Yonsei University Severance Hospital¹⁰, Seoul, Department of Gastroenterology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong¹¹, Seoul, Center for Colorectal Cancer, National Cancer Center¹², Goyang, Department of Pathology, Seoul National University Bundang Hospital¹³, Seongnam, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency¹⁴, Seoul, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center¹⁵, Goyang, Department of Gastroenterology, Chosun University Hospital¹⁶, Gwangju, Department of Gastroenterology, Cha University Bundang Medical Center¹⁷, Seongnam, Department of Gastroenterology, Jeonbuk National University Hospital¹⁸, Jeonju, Department of Gastroenterology, Korea University Anam Hospital¹⁹, Seoul, Korea

Although surgery was the standard treatment for early gastrointestinal cancers, endoscopic resection is now a standard treatment for early gastrointestinal cancers without regional lymph node metastasis. High-definition white light endoscopy, chromoendoscopy, and image-enhanced endoscopy such as narrow band imaging are performed to assess the edge and depth of early gastrointestinal cancers for delineation of resection boundaries and prediction of the possibility of lymph node metastasis before the decision of endoscopic resection. Endoscopic mucosal resection and/or endoscopic submucosal dissection can be performed to remove early gastrointestinal cancers completely by *en bloc* fashion. Histopathological evaluation should be carefully made to investigate the presence of risk factors for lymph node metastasis such as depth of cancer invasion and lymphovascular invasion. Additional treatment such as radical surgery with regional lymphadenectomy should be considered if the endoscopically resected specimen shows risk factors for lymph node metastasis. This is the first Korean clinical practice guideline for endoscopic resection of early gastrointestinal cancer. This guideline was developed by using mainly *de novo* methods and encompasses endoscopic management of superficial esophageal squamous cell carcinoma, early gastric cancer, and early colorectal cancer. This guideline will be revised as new data on early gastrointestinal cancer are collected. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2020;20:117-145)

Key Words: Early colorectal cancer; Early gastric cancer; Endoscopic resection; Guideline; Superficial esophageal squamous cell carcinoma

Received: March 29, 2020 Revised: March 30, 2020 Accepted: March 30, 2020

Corresponding author: Jong Yeul Lee

Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

Tel: +82-31-920-1613, Fax: +82-31-920-2799, E-mail: jylee@ncc.re.kr

Corresponding author: Jeong-Sik Byeon

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3905, Fax: +82-2-3010-6157, E-mail: jsbyeon@amc.seoul.kr

*These authors contributed equally to this work.

**These authors contributed equally to this work as co-corresponding authors.

These guidelines are being co-published in Clinical Endoscopy, the Korean Journal of Gastroenterology, the Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research, Intestinal Research, Journal of Digestive Cancer Reports for the facilitated distribution.

서 론

내시경 절제술은 조기식도암, 조기위암, 조기대장암 등 조기 위장관암의 치료를 위한 최소 침습 수술법이다.¹ 국내에서는 건강검진 목적의 상부위장관내시경 및 대장내시경 검사가 널리 시행되면서 위장관암의 조기 진단 비율이 늘고 있고, 이에 따라 조기위장관암의 내시경 절제술 건수 역시 증가하고 있다.^{2,3} 특히 내시경 절제술 중 내시경 점막하 박리술은 병변의 크기 및 위치와 상관 없이 일괄 절제가 가능하다는 장점으로 인하여 시술 건수가 빠르게 늘어 현재 연간 수천 건 이상이 시술되고 있다.^{3,4} 내시경 점막하 박리술은 1999년에 국내에 소개된 이후 2003년부터 조기위암의 치료로 널리 받아들여지기 시작하였는데, 2014년에는 국내의 45개 3차 의료기관 모두에서 내시경 점막하 박리술을 시행하였고, 287개 종합병원의 44%인 125개 종합병원에서 내시경 점막하 박리술을 시행하는 등 전국적으로 시술이 이루어지고 있다.⁵

내시경 절제술은 전신마취 없이도 시행할 수 있고, 수술적 절제에 비하여 회복이 빠르고 재원 기간이 짧으며 비용이 적게 든다는 장점이 있다.⁶ 하지만 내시경 절제술은 림프절을 절제할 수 없고 원발 국소 병변만 절제하기 때문에 내시경 절제술을 시행하기에 앞서 림프절 전이가 없을 것으로 생각되는 조기위장관암 환자를 선별하는 것이 중요하다.^{1,7,8} 또한, 내시경 절제술로 국소 절제가 잘 이루어졌다 하더라도 병리검사에서 림프절 재발과 연관되는 위험인자가 발견된 경우에는 암 재발과 전이의 가능성을 최소화하기 위하여 외과적 절제 수술을 고려해야 한다. 이러한 임상적 결정에 고해상도 내시경, 영상강화내시경, 색소내시경(chromoendoscopy), 확대내시경, 초음파내시경, 컴퓨터단층촬영 등 다양한 영상검사를 활용하려는 노력이 있고,⁹⁻¹⁵ 림프절 전이 가능성이 높은 환자를 예측하는 여러 모델이 개발되었다.^{1,7,8,16,17} 이러한 연구 결과를 바탕으로 임상의의 진료 및 치료 방침 결정에 도움을 줄 수 있는 국외 진료지침이 발표된 바도 있다.¹ 하지만 조기위장관암의 발생 빈도는 표적 장기(식도, 위, 대장 등) 및 국가와 지역에 따라 큰 차이가 있고, 임상에서 이용 가능한 시술 도구 및 방법, 가능한 의료

자원도 동일하지 않다. 따라서, 국외에서 개발된 조기위장관암에 대한 내시경 절제술 임상진료지침을 국내 의료 환경에 그대로 적용하는 것은 적절하지 않다. 그럼에도 불구하고, 아직까지 조기위장관암의 내시경 절제술에 관한 국내 임상진료지침이 개발되어 있지 않아, 국내 내시경 의사들은 국외 임상진료지침을 참고하거나 국내에서 이루어진 개별 연구들을 직접 검토하여 진료에 활용해야 하는 불편함이 있었다. 이 임상진료지침에서는 조기위장관암에 대한 내시경 절제술 관련 국내외 연구들을 종합적으로 검토하고, 국내의 조기위장관암 역학적 특성과 임상 양상, 의료 환경을 감안하여 조기위장관암 환자의 진료 및 치료에 참고할 수 있는 권고안을 개발하고자 하였다. 조기위장관암 진료에 대한 이 임상진료지침은 표재성 식도편평상피암, 조기위암, 조기대장암의 세 부분으로 이루어져 있으며, 앞으로 새로운 국내외 연구 결과에 따라 보완, 개정되어야 할 것이다.

방 법

1. 진료지침 개발의 목적과 범위

현재까지 제시된 국내외의 근거를 기반으로 국내 의료 실정에 부합하고 임상적으로 수행 가능한 조기위장관암의 내시경 절제술 진료지침을 개발하고자 하였다. 이 지침은 내시경 절제술 적용이 가능한 표재성 식도편평상피암, 조기위암, 조기대장암 성인 남녀 환자를 대상 인구집단으로 한다. 이 임상진료지침 사용 대상자는 1차, 2차, 3차 의료기관에서 소화기내시경 검사 및 시술을 시행하는 소화기내과 의사이며, 내시경 절제술 관련 용어에 대한 정의는 Table 1에 제시하였다. 이 임상진료지침은 조기위장관암 환자의 진단 및 내시경 절제술 전 평가, 내시경 절제술 방법의 선택, 내시경 절제술 후 관리에 있어 적정 진료를 위한 의사 결정을 하는데 있어 도움을 주고자 하였다. 또한, 전공의 및 병원 근무 인력에 대해서도 진료의 길잡이 역할을 하자 하며, 아울러 환자와 일반인에 대해서도 실제적이고 표준적인 의학 정보를 제공하고자 하였다.

Table 1. Definition of Terms Related to Endoscopic Resection

Term	Definition
<i>En bloc</i> resection	Resection of a tumor in one piece without visible residual tumor
Complete resection	Resection of a tumor without histological evidence of tumor cell involvement on the lateral and vertical resection margins
Curative resection	Resection of an early gastrointestinal cancer, which is considered curative based on complete resection and minimal to no risk of lymph node metastasis The criteria for curative resection are different according to the type of cancers (early esophageal, gastric and colorectal cancers).

2. 임상진료지침 위원회 구성 및 개발 과정

임상진료지침 운영위원회는 대한소화기내시경학회 전훈재 이사장, 이수택 회장 및 임원진을 중심으로 2017년 11월에 구성되어 진료지침 개발 전략을 수립하고 관련 위원장을 선임하였으며, 사업 관련 예산을 검토 및 승인하였다. 또한, 권고사항을 검토하고 지침의 개정에 관하여 이해당사자의 참여 및 편집의 독립성이 적절히 유지되고 있는지에 대하여 검토 및 감독하였다. 최종 지침의 검토 및 출판은 2020년 1월 대한소화기내시경학회 조주영 이사장, 박찬국 회장 및 임원진으로 이루어진 임상진료지침 운영위원회에서 승인하였다.

임상진료지침 운영위원회는 대한소화기내시경학회 진료지침 TF (Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy Task Force on Clinical Practice Guideline)를 구성하였으며, 대한소화기내시경학회 진료지침 TF는 임상진료지침 개발위원회로서 조기위장관암의 내시경 절제술에 관한 임상진료지침 개발을 총괄 및 감독하였다. 임상진료지침의 다학제 개발을 위하여 대한소화기내시경학회 소속 소화기내과 전문의 변정식을 개발 위원회 위원장으로 하여, 대한소화기내시경학회(김정욱, 김지현, 김지현, 민양원, 박찬혁, 이시형, 이종열), 대한소화기학회(배정호, 양동훈, 정현수, 최기돈), 대한상부위장관·헬리코박터학회(박준철, 이혁), 대한장연구학회(곽민섭), 대한소화기암학회(김번, 이현정), 대한병리학회(이혜승)에서 추천된 소화기내과 및 병리과 전문의가 개발위원회 위원으로 참여하였다. 또한, 한국보건의료연구원 소속 임상진료지침 개발 방법론 전문가 2인(박동아, 최미영)도 개발위원회 위원으로 참여하였다. 조기위장관암의 분야별 체계적 임상진료지침 개발을 위하여 표재성 식도편평상피암(팀장: 최기돈), 조기위암(팀장: 이종열), 조기대장암(팀장: 양동훈) 소위원회가 구성되었다. 개발 소위원회는 진료지침의 핵심 질문 선정, 문헌 검색, 권고안 도출, 진료지침 초고 작성과 수정을 진행하였다.

개발 소위원회 사이의 개발 과정 통일성 유지를 위하여 개발 위원회는 2017년 12월 22일부터 총 4회의 임상진료지침 개발 위원회 회의를 진행하였으며, 임상진료지침 개발 방법론 확립과 개발 과정 검토를 위하여 총 2회의 워크숍을 개최하였고, 개발 방법론, 근거 및 권고등급 부여와 권고문 합의 방법에 관한 교육을 병행하였다(2018년 3월 12일, 2018년 11월 10일). 개발 위원회는 본 지침의 권고안을 *de novo* 방식으로 개발하기로 결정하였고, 개발 소위원회는 다수의 온라인 및 대면 회의를 통하여 진료지침 개발을 진행하였다.

3. 핵심 질문 선정

진료지침에 포함할 핵심 질문을 도출하기 위하여 PICO 원칙 하에 선정기준을 정하고 조사표를 설계하였다. P (population)는 표재성 식도편평상피암, 조기위암, 조기대장암 환자, I (intervention)는 진단법 혹은 치료법을 포함한 중재, C (comparison)는 특정 중재법과 비교가 되는 비교군, O (outcome)는 진단의 유용성 혹은 치료 결과이다. PICO 원칙하 선정 과정을 Supplementary Material I에 제시하였다. 핵심 질문 초안을 요약한 조사표를 취합하여 개발 소위원회 위원 간 토의로 우선순위를 정하여 진료지침에 포함할 핵심 질문을 선정하였다. 제외기준으로는 사람을 대상으로 한 연구가 아닌 경우, 핵심 질문의 관심 환자를 대상으로 하지 않은 경우, 핵심 질문 관련 중재 및 비교중재가 시행되지 않은 경우, 종설, 증례보고, 초록으로만 발표된 연구, 영어나 한국어로 출판되지 않은 연구, 원문을 구할 수 없는 연구를 포함하였고, 개별 연구 간 대상 집단이 중복되는 경우에는 더 작은 규모의 연구를 배제하였다.

4. 문헌 검색 및 선택

2018년 8월에 MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, KoreaMed 및 Guideline International Network를 이용하여 핵심 질문에 따른 문헌 검색을 시행하였다. 검색 색인단어는 식도암 관련 색인단어(("esophageal" OR "esophagus" OR "oesophageal" OR "oesophagus" OR "gullet") AND ("cancer\$" OR "tumo?r" OR "carcinoma\$" OR "adenocarcinoma\$" OR "neoplas\$")), 위암 관련 색인단어(("stomach" OR "gastric") AND ("cancer\$" OR "tumo?r" OR "carcinoma\$" OR "adenocarcinoma\$" OR "neoplas\$")), 대장암 관련 색인단어(("colon\$" OR "rectum" OR "colorectal" OR "rectal") AND ("polyp\$" OR "cancer" OR "adenoma\$" OR "adenocarcino\$" OR "carcino\$" OR "tumo?r")), 내시경 절제술 관련 색인단어(("endoscop\$") AND ("dissection" OR "resection" OR "treat\$" OR "ESD"))를 사용하였으며, 이 외 핵심 질문에 따라 검색 색인단어를 조정 및 조합하여 문헌을 검색하였다. 문헌 검색은 한국보건의료연구원 최미영 연구원이 시행하였으며, 검색된 문헌은 교차 검색에 따른 중복 문헌을 제외하였다. 핵심 질문별로 두 명의 개발위원을 배정하여 선정기준과 제외기준에 맞추어 독립적으로 문헌을 선택하였다. 일차적으로는 문헌의 제목과 초록을 보고 진료지침 개발에 적합하지 않은 문헌을 배제하였고, 제목과 초록만으로 배제되지 않은 문헌은 전문을 검토한 후 최종적으로 문헌 선택 또는 배제 여부를 결정하였다. 두 위원간 의견이 불일치하는 경우에는 의견 조율을 통하여 문헌 선택 여부를 결정하였고, 조율이 되지

않은 경우 개발 소위원회 팀장이 최종 결정하였다. 자세한 문헌 검색 과정은 Supplementary Material II에 제시하였다.

5. 문헌의 비뚤림 위험 평가와 근거 요약 및 권고등급

근거에 사용될 자료로 선택된 문헌에 대한 타당성 평가를 위하여 체계적이고 일관된 평가 방법을 사용하였다. 무작위 배정 비교 연구는 코크란의 최신 risk of bias법을 이용하여 평가하였고,^{18,19} 비무작위 연구의 평가는 RoBANS 2.0 및 Newcastle-Ottawa assessment scale을 이용하였다.²⁰ 진단 연구의 평가를 위해서는 QUADAS-2 도구를 사용하였다.²¹ 근거 요약은 GRADE 방법을 이용하여 결정되었다.²² 문헌의 연구 유형에 따라 무작위 배정 비교 연구는 높은 근거수준을, 관찰 연구는 낮은 근거수준을 기본으로 하되, 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 질적 수준을 올리거나 내려 근거수준을 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)과 같이 네 단계로 구분하였다.

권고의 등급은 바람직한 효과와 바람직하지 못한 효과의 균형, 근거의 질, 가치와 선호 등의 측면을 고려하여 강한 권고(strong recommendation)와 약한 권고(weak recommendation)로 구분하였다. 강한 권고는 특정 중재에 대하여 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 바람직하지 않은 효과보다 크고, 근거의 질이 높으며, 다른 중재와 비교하여 가치와 선호도가 우수하기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고란 효과 크기가

상대적으로 작거나 근거가 다소 약하지만 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되는 것이 좋을 것으로 판단되는 등급이다. 약한 권고 등급에서는 일부 환자에서 혹은 의료진의 가치나 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다. 권고안 및 권고등급, 근거 수준은 Table 2~4에 요약하여 정리하였다.

6. 검토 및 승인

감수위원회는 2019년 8월에 대한소화기내시경학회 임원 29명과 보험위원회 위원 14명, 내시경점막하박리술연구회 위원 15명으로 구성되어 개방형 질문을 이용하여 초안 평가를 실시하였다. 지침의 미비한 부분은 개발위원회에서 수정 후 감수위원회의 재평가를 받아 진료지침의 균형성과 완결성을 높이고자 하였다. 외부 검토를 위하여 2019년 8월 18일 전국의 내시경 의사 및 간호사가 참여하는 제61회 대한소화기내시경학회 세미나에서 38명의 소화기내시경 전문가가 참여한 공청회를 개최하여 공개적으로 의견을 들었으며, 지적 사항을 최종 임상진료지침에 반영하였다.

7. 진료지침의 보급과 간신 계획

이 임상진료지침의 보급 및 확산을 위하여 지침안을 Clinical Endoscopy 및 대한소화기학회지, 대한상부위장관·헬리코박터학회지, Intestinal Research, 대한소화기암학회지에 공동 게재

Table 2. Summary and Strength of Recommendations for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Statement E1: We recommend endoscopic resection for SESCC without distant or lymph node metastasis, excluding those with obvious submucosal invasion (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement E2: We recommend Lugol chromoendoscopy and/or image-enhanced endoscopy to define the extent of lesion before endoscopic treatment of SESCC (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement E3: We recommend endoscopic ultrasound to define the stage of SESCC before endoscopic treatment (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement E4: We suggest magnifying endoscopy with narrow band imaging for SESCC to assess the depth of invasion before endoscopic treatment (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low).
Statement E5: We recommend endoscopic submucosal dissection rather than endoscopic mucosal resection for <i>en bloc</i> and curative resection of SESCC confined to the mucosa (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement E6: We recommend oral steroid or local steroid injection therapy for patients who develop mucosal defects in >75% of the esophageal circumference after endoscopic submucosal dissection to prevent esophageal stricture (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement E7: No additional treatment is recommended after <i>en bloc</i> complete resection of SESCC invading no more than the lamina propria with no lymphovascular invasion because of a very low risk of lymph node metastasis (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate). As the risk of lymph node metastasis of a tumor invading into the muscularis mucosa without lymphovascular invasion is low, a close follow-up after <i>en bloc</i> complete endoscopic resection can be considered without additional treatment (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low). In case of a tumor with submucosal invasion, lymphovascular invasion, and/or positive vertical resection margin, additional treatment is recommended (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

SESCC, superficial esophageal squamous cell carcinoma.

하며, 대한소화기내시경학회 홈페이지에 게시하고, 임상진료지침정보센터에 등록하고자 한다. 다만, 임상진료지침의 데이터베이스 등록을 통한 수동적 확산은 일선에서 환자를 진료하는 내시경 의사에게 빠른 보급이 어려울 수 있을 것으로 예상되며, 이러한 장애 요인을 극복하기 위하여 주관 학회인 대한소화기

내시경학회에서는 진료지침을 전자우편 등 다양한 형식으로 무료로 배포하고, 향후 다양한 소화기 관련 학술대회, 세미나, 워크숍 등을 통하여 적극적으로 홍보할 예정이다. 임상진료지침은 현재 개발을 진행하는 시점에서의 권고안으로, 향후 진료지침 권고안을 변경할 만한 중요한 연구가 새로이 축적되어 진료

Table 3. Summary and Strength of Recommendations for Early Gastric Cancer

Statement G1: We recommend chromoendoscopy/image-enhanced endoscopy to determine the extent of lesion before endoscopic treatment of early gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement G2: Endoscopic ultrasonography before endoscopic resection of early gastric cancer may be helpful in determining the depth of invasion in some patients with early gastric cancer (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: moderate).
Statement G3: We recommend endoscopic resection for early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma meeting endoscopically estimated tumor size ≤ 2 cm and endoscopically suspected mucosal cancer without ulcer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement G4: We suggest endoscopic resection for early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma meeting the following endoscopic findings: 1) mucosal cancer > 2 cm without ulcer, or 2) mucosal cancer ≤ 3 cm with ulcer (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: moderate).
Statement G5: We suggest endoscopic resection for poorly differentiated tubular adenocarcinoma, poorly cohesive carcinoma, and signet ring cell carcinoma meeting the following endoscopic findings: endoscopically estimated tumor size ≤ 2 cm, endoscopically mucosal cancer, and no ulcer in the tumor (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low).
Statement G6: We recommend prophylactic hemostasis of visible vessels on the post-resection ulcer caused by endoscopic resection of early gastric cancer to lower the risk of delayed bleeding (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: low).
Statement G7: We recommend proton pump inhibitors to decrease the risk of symptoms and complications associated with iatrogenic ulcers caused by endoscopic resection of early gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).
Statement G8: We recommend endoscopic closure as the first treatment option for perforation that occurred during endoscopic resection of early gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: low).
Statement G9: We recommend surgical gastrectomy if histopathological evaluation after endoscopic resection of early gastric cancer meets the criteria for non-curative resection. An exception applies if cancer invasion is observed at the horizontal resection margin only (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement G10: We recommend additional endoscopic management rather than surgical gastrectomy if histopathological evaluation of endoscopically resected early gastric cancer specimen shows positive involvement at the horizontal resection margin without any other findings compatible with non-curative resection (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement G11: We recommend <i>Helicobacter pylori</i> eradication treatment after endoscopic resection of early gastric cancer in <i>H. pylori</i> -infected patients (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).
Statement G12: We recommend regular surveillance endoscopy every 6~12 months for patients who have had curative endoscopic resection of early gastric cancer based on absolute or expanded criteria for early detection of metachronous gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: low).
Statement G13: We suggest regular abdominopelvic CT scan of 6~12 month interval for detection of extra-gastric recurrence after curative endoscopic resection of early gastric cancer based on absolute and expanded criteria (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low).

Table 4. Summary and Strength of Recommendations for Early Colorectal Cancer

Statement C1: Poor histologic types (poorly differentiated adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, and mucinous carcinoma), deep submucosal invasion, lymphovascular invasion, and intermediate-to-high-grade tumor budding at the site of deepest invasion are risk factors of lymph node metastasis in early colorectal cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).
Statement C2: Endoscopic resection of submucosal colorectal cancer with a high risk of lymph node metastasis has a higher recurrence rate than surgical resection. Therefore, we recommend additional surgery if histological signs after endoscopic resection suggest a high risk of lymph node metastasis (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).
Statement C3: We recommend endoscopic assessment of pit patterns and vascular patterns to estimate the depth of submucosal invasion before endoscopic resection of early colorectal cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).
Statement C4. <i>En bloc</i> and histologically complete resection should be achieved for endoscopic treatment of a suspected or established early colorectal cancer. We recommend endoscopic submucosal dissection for the treatment of endoscopically resectable early colorectal cancer which cannot be resected <i>en bloc</i> using endoscopic mucosal resection technique (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

지침 개정이 필요하다고 판단되면 개정을 시행할 예정이다.

8. 지침의 한계

이 임상진료지침의 가장 중요한 한계점은 국내 근거가 충분하지 않다는 점이다. 국내의 근거가 부족한 경우에는 국외의 자료를 이용할 수 밖에 없는데, 국외의 자료는 우리나라와 조기위장관암의 역학적 특성, 임상 양상 등이 다르기 때문에 근거를 그대로 수용하기 어려운 경우가 있다. 또한, 이 임상진료지침은 실제 임상에서 의료진이 환자를 진료할 때 절대적인 진료 기준을 제시하고자 함이 아니고, 현재까지 밝혀진 과학적 근거를 바탕으로 일선에서 조기위장관암 진료를 담당하는 의사가 임상적 판단을 하는데 도움을 주기 위한 것이다. 따라서, 개개인의 환자에 대한 진료 행위는 담당 의사가 환자의 여러 임상적 요인을 고려하여 최종적으로 결정해야 한다. 이 임상진료지침은 실제 진료를 담당하는 의사의 의료 행위를 제한하는 목적이나 건강보험 심사의 기준으로 사용되어서는 안 되고, 또한 특정 환자에게 시행된 진료 행위에 대한 법률적 판단을 위하여 이용되어서도 안 된다.

9. 편집의 독립성

이 임상진료지침은 대한소화기내시경학회 사업으로 선정되어 대한소화기내시경학회로부터 재정 지원을 받았으나 재정 지원자가 지침을 개발하는 과정에 영향을 주지 않았고, 지침 개발 과정에 참여한 모든 구성원은 지침 개발과 관련하여 이해관계나 잠재적인 이해상충이 없었다.

표재성 식도편평상피암

1. 권고안 E1: 표재성 식도편평상피암에서 원격 및 림프절 전이가 없고 명확한 점막하층 침범이 없을 경우 내시경 절제술 시행을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement E1: We recommend endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma (SESCC) without distant or lymph node metastasis, excluding those with obvious submucosal invasion (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

점막총이나 점막하층에 국한된 식도의 편평상피암을 표재성 식도편평상피암이라고 하는데 그중 원격 전이가 없고, 림프절

전이 가능성이 거의 없는 점막총에 국한된 표재성 식도편평상피암은 내시경 절제술의 좋은 대상이다. 표재성 식도편평상피암에 대한 내시경 절제술은 식도를 보존할 수 있다는 큰 장점이 있지만 표재성 식도편평상피암이라 하더라도 림프절 전이가 있을 수 있기 때문에 내시경 절제술의 대상 선정이 매우 중요하다. National Comprehensive Cancer Network 가이드라인은 표재성 식도편평상피암이 점막에 국한된 경우에는 내시경 절제술을, 점막하 침윤이 있는 경우에는 식도절제술 시행을 권고하고 있다.²³ 일본 식도암 연구회는 점막고유층까지만 침범한 점막암인 경우에 림프절 전이가 거의 없기 때문에 이를 내시경 절제술의 절대 적응증으로 정의하였다.¹⁷ 유럽내시경학회 가이드라인에서도 림프절 전이가 없고 점막고유층까지만 침범한 식도암을 내시경 절제술의 절대 적응증으로 제시하였다.¹ 따라서 식도암의 내시경 절제술 전, 내시경, 초음파내시경, 협대역영상(narrow band imaging, NBI) 확대내시경을 이용하여 종양의 심달도를 정확히 평가해야 한다.²⁴⁻²⁸ 하지만 시술 전 심달도 평가가 완벽하지는 못하므로 식도절제술의 높은 이환율 및 사망률을 감안할 때 불필요한 수술을 피할 수 있도록 명확한 점막하층 침범이 없는 경우 내시경 절제술을 일차로 시행하는 것이 좋겠다.²⁹⁻³¹ 최근 발표된 국내 연구 결과에 따르면 명확한 점막하층 침범이 없는 표재성 식도편평상피암 환자에서 첫 치료로 내시경 절제술을 받은 군과 식도절제술을 받은 군 간의 장기 생존율의 차이는 없고 치료 후 합병증 발생이 수술을 받은 군에서 유의하게 높았다.³² 이는 내시경 절제술 후 불완전 절제(non-curative resection)가 되었던 경우에 추가 수술을 통하여 재발의 위험을 조절할 수 있었기 때문으로 생각된다. 중국의 연구에서도 표재성 식도편평상피암 환자가 내시경 절제술을 받았을 때 수술과 비교하여 생존율의 차이가 없었고 치료 관련 합병증 발생은 더 적었다고 보고되었다.³³ 이러한 결과들을 종합해볼 때 뚜렷한 점막하층 침범 소견이 없는 표재성 식도편평상피암은 수술에 앞서 내시경 절제술을 시행하는 치료 전략이 효과적일 것으로 보인다.

2. 권고안 E2: 표재성 식도편평상피암의 내시경 절제 전 병변의 절제 범위를 결정하기 위하여 루꼴 색소내시경이나 영상강화내시경 시행을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement E2: We recommend Lugol chromoendoscopy and/or image-enhanced endoscopy to define the extent of lesion before endoscopic treatment of SESCC (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

표재성 식도편평상피암은 발적, 미세한 색조 변화나 결절 등 의 형태로 발견되고, 다양한 크기의 동시성 병변이 존재하기 때 문에 백색광내시경 검사만으로 비암성 병변들과의 감별이 어렵 고 병변의 범위, 즉 수평 경계를 정확히 파악하기도 어렵다. 여 러 가지 색소내시경 방법 중 루꼴 용액(Lugol solution)을 이용 한 방법이 감별진단을 위하여 가장 효과적이다. 루꼴 용액을 이 용한 색소내시경은 표재성 식도편평상피암 점막 내 캐라틴층이 파괴되어 있는 현상을 이용한 것으로, 루꼴 용액을 병변에 분무 하였을 때 정상 점막은 짙은 갈색으로 변하나 표재성 식도편평 상피암은 변색하지 않고 옅은 황색으로 남으며, 2~3분 후에 병 변의 색깔이 분홍색으로 변화되는 특징적인 pink-color 현상 (pink-color sign)을 보인다.³⁴ 백색광내시경에서 표재성 식도 편평상피암으로 의심되는 병변들에 대하여 루꼴 색소내시경 방 법의 유용성을 평가한 연구들에서 고등급 선종 이상의 전암성 병변이나 조기식도암 병변들을 저등급 선종이나 비암성 병변들 과 구별하는데 73.8~93.4%의 정확도를 보고하였다.^{34,35} 따라서, 이러한 방법은 시술 전 절제 병변의 범위, 수평 경계를 명 확하게 구별하는 데 효과적이다.

영상강화내시경은 루꼴 용액을 이용한 색소내시경에 비하여 병변에 염증 반응을 일으키지 않으며 짧은 시간 내에 관찰할 수 있다는 장점이 있으며, 이 중 협대역영상(NBI)을 이용한 방 법이 가장 많이 연구되었다.³⁶ 90명의 고등급 선종과 표재성 식도편평상피암 환자들을 대상으로 백색광내시경, 루꼴 색소내시 경과 협대역영상의 진단율을 비교한 연구에서 협대역영상을 이 용한 내시경 검사의 진단 정확도는 92%로 백색광내시경의 67.8%에 비하여 유의하게 높았으며, 루꼴 색소내시경의 93.4% 와 비슷한 수준이었다.³⁷ 303명의 표재성 식도편평상피암 고위 혐군 환자들을 대상으로 루꼴 색소내시경과 협대역영상내시경의 표재성 식도편평상피암 진단율을 비교한 전향적 연구에서도 협대역영상내시경은 91.2%의 진단 정확도를 보여 루꼴 색소내 시경에 비하여 열등하지 않았다.³⁸ 이러한 결과들을 고려할 때, 표재성 식도편평상피암의 내시경 절제 전 병변의 절제 범위를 결정하기 위하여 적극적인 루꼴 색소내시경이나 영상강화내시 경 시행을 권고한다.

3. 권고안 E3: 표재성 식도편평상피암의 내시경 절제 전 병기 설정을 위하여 초음파내시경 시행을 권고한다(권 고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement E3: We recommend endoscopic ultrasound to define the stage of ESCC before endoscopic treatment (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

식도암의 내시경 치료 후 예후는 병변의 침윤 정도가 얇을수 록 좋으며, 위암과 달리 점막근관을 침범한 경우에도 림프절 전 이의 위험도가 있다.³⁹ 그러므로, 식도암의 내시경 치료 전 식도 암의 정확한 병기 설정은 매우 중요하다. 표재성 식도편평상피 암인 경우 원발암의 침윤 정도(T 병기)와 림프절 전이 여부(N 병기) 판단이 중요하며, 초음파내시경은 침윤 정도와 림프절 전 이 여부를 판단하는데 가장 정확한 검사법 중 하나이다. 초음파 내시경을 이용한 식도암의 병기 설정 연구에서 점막층과 점막 하층을 침범한 식도암(T1)을 진단하는데 민감도 81.6%, 특이도 99.4%를 보였다.⁴⁰ 19건의 관련 논문에 대한 메타분석 연구에 서 초음파내시경은 점막층 침범과 점막하층 침범을 감별하는 데 좋은 검사법으로 보고되었다(area under the summary ROC curve=0.93).²⁶ 또한, 초음파내시경이 식도암의 점막고유 층, 점막근관, 점막하층 침윤을 구분할 수 있는지 살펴본 메타 분석 연구에서도 초음파내시경의 진단 성적은 우수한 것으로 확인되었다(area under the summary ROC curve=0.98).¹¹

4. 권고안 E4: 표재성 식도편평상피암의 내시경 절제 전 협대역영상 확대내시경 검사는 병변의 침윤 깊이 평가에 도움이 된다(권고등급: 약함, 근거수준: 낮음).

Statement E4: We suggest magnifying endoscopy with narrow band imaging for ESCC to assess the depth of invasion before endoscopic treatment (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low).

협대역영상 확대내시경이 식도암의 병변 침윤 깊이를 감별할 수 있는지를 알아본 대규모 다기관 전향 연구에서 편평세포암인 경우 협대역영상 확대내시경은 기준의 내시경보다 우수하지 않다고 보고되었다(협대역영상 확대내시경 정확도 65.3%, 일반 내시경 정확도 71.4%, $P=0.375$).¹⁰ 일본에서 진행된 다른 전향 적 연구에서도 협대역영상 확대내시경이 고해상도 내시경과 고 주파 초음파내시경보다 우수하지 않다고 보고되었다.⁴¹ 그러나 최근 발표된 대규모 후향 연구에서 협대역영상 확대내시경은 표재성 식도편평상피암인 경우, 상피층/점막고유층 침윤 진단 양성 예측도가 93%, 점막근관/얕은 점막하층 침윤 진단 양측 예측도가 65%, 깊은 점막하층 침윤 진단 양성 예측도가 77%로 보고되어 표재성 식도편평상피암의 내시경 치료 전 협대역영상 확대내시경이 병변의 침윤 깊이 평가에 도움되는 것으로 보고 되었다.⁴² 따라서, 시술자의 경험이 풍부한 경우에는 표재성 식도편평상피암 내시경 절제 전 병변의 침윤 깊이 판단을 위하여 협대역영상 확대내시경 검사를 시행하는 것이 유용할 수 있다.

5. 권고안 E5: 점막에 국한된 표재성 식도편평상피암의 내시경 절제술 방법으로 병변의 일괄 절제와 완전 절제를 위하여 내시경 점막 절제술보다는 내시경 점막하 박리술을 시행할 것을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement E5: We recommend endoscopic submucosal dissection rather than endoscopic mucosal resection for *en bloc* and curative resection of SESCC confined to the mucosa (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

내시경 점막 절제술은 상대적으로 시술이 쉽고 합병증의 비율이 낮아 최근까지 널리 사용되어 왔다. 하지만 크기가 큰 병변의 경우 점막 절제술로 일괄 절제가 어려워 2.8~9.8%의 높은 국소 재발이 보고되었다.^{43~47} 반면 내시경 점막하 박리술은 시술의 난이도가 높고, 합병증의 위험이 높지만 일괄 절제와 완전 절제율이 높고, 국소 재발률이 낮아 표재성 식도편평상피암 치료에 적합한 방법이다. 시술 방법은 주로 병변의 크기에 따라 결정되고 환자의 전신 상태, 시술자의 경험 등에 따라 선택될 수 있다.

표재성 식도편평상피암 치료에서 내시경 점막 절제술과 내시경 점막하 박리술을 비교한 무작위 배정 연구는 없다. 후향적 연구를 대상으로 한 메타분석에서 병변의 크기와 관계없이 내시경 점막하 박리술군에서 일괄 절제율과 완전 절제율이 높았다. 시술 후 국소 재발률은 내시경 점막하 박리술군에서 0.3%, 내시경 점막 절제술군에서 11.5%로, 내시경 점막하 박리술군에서 유의하게 낮았다(OR=0.08, 95% CI: 0.03~0.23; $P<0.001$). 시술 후 천공은 내시경 점막하 박리술군에서 유의하게 높았고(4.0% vs. 1.3%, OR=2.19, 95% CI: 1.08~4.47; $P=0.03$), 협착, 출혈은 두 군 간에 차이가 없었다.⁴⁸ 투명캡을 이용한 내시경 점막 절제술(cap-assisted endoscopic mucosal resection)은 병변의 크기가 10~15 mm 미만인 경우 내시경 점막하 박리술과 비교하여 일괄 절제율, 완전 절제율에 차이가 없다는 보고가 있으나,^{43,46,47} 다른 메타분석에서는 병변의 크기가 10 mm 미만인 경우에도 내시경 점막하 박리술군에서 일괄 절제율이 더 높았다(OR=3.58, 95% CI: 1.84~7.02; $P<0.001$).⁴⁹

점막에 국한된 표재성 식도편평상피암 치료에서 내시경 점막하 박리술은 내시경 점막 절제술에 비하여 일괄 절제율 및 완전 절제율이 높고 합병증 위험성은 받아들일 수 있는 수준이므로, 병변의 크기와 관계없이 내시경 점막하 박리술을 먼저 고려할 것을 권고한다. 시술자가 내시경 점막하 박리술의 경험이 많지 않은 경우 크기가 작은 병변에 한하여 선택적으로 내시경

점막 절제술을 고려할 수 있다.

6. 권고안 E6: 식도 내시경 점막하 박리술 후 식도 내강 둘레의 75% 이상에서 점막 결손이 발생한 환자에게 식도 협착을 예방하기 위하여 스테로이드 경구 투약 혹은 스테로이드 국소 주사를 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement E6: We recommend oral steroid or local steroid injection therapy for patients who develop mucosal defects in >75% of the esophageal circumference after endoscopic submucosal dissection to prevent esophageal stricture (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

식도 내시경 점막하 박리술 후에는 시술 부위에 반흔이 생기면서 식도 협착이 발생할 수 있다. Ono 등⁵⁰의 연구에 따르면, 식도 내강 둘레의 75% 이상에서 점막 결손이 발생한 경우 식도 협착의 위험이 증가한다. 식도 내시경 점막하 박리술 후 내강 둘레의 75% 이상에서 점막 결손이 발생한 환자에서 별도의 처치를 시행하지 않은 경우 66~88%에서 식도 협착이 발생하였다.^{51~56} 특히, 내강 둘레의 100%에서 점막 결손이 발생한 환자에서는 식도 협착 치료를 위하여 평균 33.5회의 내시경 풍선 확장술 시술이 필요하였다.⁵⁷

식도 내시경 점막하 박리술 후 발생하는 식도 협착을 예방하기 위한 방법으로 스테로이드 경구 투약 혹은 국소 주사 요법이 있다. 스테로이드 경구 투약의 경우, 시술 다음날 혹은 시술 후 이를 뒤부터 프레드니솔론(prednisolone)을 하루 30 mg 투약하며 2주 내지 12주에 걸쳐 점차 감량 투약한다.^{54,55,57} 내시경 점막하 박리술 후 스테로이드를 경구 투약한 환자와 그렇지 않은 환자를 비교한 6개 연구에서 식도 협착 발생 비율은 스테로이드를 투약하지 않은 군에서 69~80%, 스테로이드를 경구 투약한 군에서 18~23%로 스테로이드를 경구 투약할 경우 식도 협착 비율이 73% 가량 유의하게 감소하였다(OR=0.27, 95% CI: 0.13~0.58).^{54,55} 스테로이드 국소 주사도 식도 협착 예방에 효과적이다. 트리암시놀론(triamcinolone)이나 덱사메사손(dexamethasone)을 내시경 점막하 박리술 시행 부위에 국소 주입하였을 때, 식도 협착이 78% 정도 유의하게 감소하였다고 보고되었다(OR=0.32, 95% CI: 0.13~0.83).^{51~53,58}

스테로이드 경구 투약과 예방적 내시경 풍선확장술의 효과를 비교하였던 연구에서는 내시경 풍선확장술을 1주에 2회, 총 8주 시행하였더라도 32%에서 식도 협착이 발생한 반면, 시술 후 이를 째부터 프레드니솔론 30 mg을 투약하기 시작하여 8주에 걸쳐

감량한 경우에는 식도 협착이 5%에서만 발생하여, 예방적 내시경 풍선확장술보다 스테로이드 경구 투약이 식도 협착 예방 면에서 우월한 효과를 보였다.⁵⁶

식도 협착 예방을 위한 스테로이드 투약에 관한 연구는 대부분 협착의 고위험군인 내강 둘레의 75% 이상 점막 결손이 발생한 환자를 대상으로 시행되었다. 한편, 점막 결손의 범위와 상관없이 식도 내시경 점막하 박리술을 시행한 모든 환자를 대상으로 스테로이드 국소 주사의 효과를 살펴본 연구에서도 스테로이드 국소 주사를 시행하지 않은 경우 식도 협착이 36%에서 발생한 반면, 스테로이드 국소 주사 시 식도 협착 발생 비율은 11%로 감소하여 역시 70%의 식도 협착 예방 효과가 있었다 (OR=0.30, 95% CI: 0.13~0.83).⁵⁸ 그러나 스테로이드 국소 주사에 따른 식도 천공의 위험성이나 스테로이드 투약 관련 이상 반응 가능성 등을 감안할 때, 스테로이드 경구 투약 혹은 국소 주사 요법은 식도 협착의 고위험군인 내강 둘레의 75% 이상에서 점막 결손이 발생한 환자에 대하여 우선적으로 고려하는 것이 바람직하다.

7. 권고안 E7: 내시경 절제술로 일괄 완전 절제된 표재성 식도편평상피암의 병리조직학적 검사 결과 침윤 깊이가 점막고유층을 넘지 않고 림프관 및 정맥 등 맥관에 암세포 침윤이 없다면 림프절 전이 위험이 매우 낮아서 추가 치료는 필요 없다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도). 점막근판을 침범한 점막암의 경우에도 맥관에 암세포 침윤이 없다면 림프절 전이 위험이 낮아 추가 치료 없이 면밀한 경과 관찰을 고려할 수 있다(권고등급: 약함, 근거수준: 낮음). 점막근판을 넘어서는 침윤, 맥관 암세포 침윤 또는 수직 절제면 침범 양성인 경우는 추가 치료를 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement E7: No additional treatment is recommended after *en bloc* complete resection of SECC invading no more than the lamina propria with no lymphovascular invasion because of a very low risk of lymph node metastasis (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate). As the risk of lymph node metastasis of a tumor invading into the muscularis mucosa without lymphovascular invasion is low, a close follow-up after *en bloc* complete endoscopic resection can be considered without additional treatment (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low). In case of a tumor with submucosal invasion, lymphovascular invasion,

and/or positive vertical resection margin, additional treatment is recommended (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

표재성 식도편평상피암의 림프절 전이 위험성은 종양의 심달도와 밀접한 관계가 있으므로 내시경 절제술 후 완치를 기대할 수 있는 완전 절제(curative resection) 여부를 평가할 때 심달도가 매우 중요하다.^{59~61} 식도암으로 식도절제술 및 주변림프절 곽청술을 받은 환자들의 병리조직을 분석한 결과에 따르면 식도암이 점막하층으로 침윤하면 26.0~53.8%의 림프절 전이 위험성이 있다.^{59~68} 점막하층 상부 1/3까지만 침범한 경우로 국한하였을 때도 8.3~53.1%에서 림프절 전이가 확인되었다. 한편, 일본 식도암 연구회와 유럽내시경학회 가이드라인에서는 점막근판으로부터 200 μm 이하의 얕은 점막하층 침윤을 보이는 표재성 식도편평상피암을 내시경 절제술의 상대 적응증에 포함시키고 있는데, 이와 같이 200 μm 이하의 얕은 점막하층 침윤을 보이는 표재성 식도편평상피암의 림프절 전이 빈도에 대한 자료는 매우 제한적이다.⁶⁷ 식도암이 점막층에 국한된 경우 림프절 전이 빈도는 0~15.4%로 점막하층을 침범한 식도암에 비하여 낮지만 무시할 수 있는 수준은 아니다.^{59~67} 이들을 다시 점막고유층까지 국한된 경우와 점막근판까지 침범한 경우로 나누어 림프절 전이 빈도를 보면 각각 0~8.7% 및 8~27%로 점막근판까지 침범한 경우 림프절 전이 위험도가 뚜렷하게 높다. 림프절 전이 위험은 암세포의 림프관 또는 정맥 등 맥관 침윤과도 관련성이 있다.^{59,65,67,69,70} 일본의 한 대규모 연구에 따르면, 점막근판을 침범한 식도암에서 내시경 절제술 후 림프관 침윤이 없는 것으로 확인된 경우 5년 누적 원격 전이 발생률은 0.7%로 매우 낮아 점막근판까지 침범한 표재성 식도편평상피암이라 하더라도 맥관에 암세포 침윤이 없다면 내시경 절제술 적응증이 될 수 있음을 시사하였다.⁶⁸ 국내 두 기관에서 보고한 내시경 절제술 치료 성적에서도 점막층까지를 완전 절제(curative resection) 심달도 기준으로 하였을 때 완전 절제된 환자들의 장기 추적 도중 식도암으로 인한 사망은 없어서 점막층까지 내시경 절제술의 안전하고 효과적인 심달도 기준이 될 수 있다는 주장의 근거가 된다.^{71,72} 일부 보고에서는 식도암의 미분화형이 림프절 전이 위험성과 연관 있다고 하였지만,⁶⁵ 그렇지 않은 결과를 보여주는 연구들도 많아 미분화형 식도암을 내시경 절제술 후 불완전 절제(non-curative resection)의 기준으로 확정할 수는 없으며, 명확한 결론을 위하여 향후 추가적인 자료 분석이 필요하다.^{59,61,68} 종합하면, 내시경 절제술로 일괄 완전 절제된 표재성 식도편평상피암의 병리조직학적 검사 결과 침윤 깊이가 점막고유층까지이고 림프관이나 정맥 등 맥관에 암세포

침윤이 없다면 완치를 기대할 수 있는 완전 절제(curative resection)로 판단하고 추가 수술 없이 경과 관찰할 수 있다. 점막하층 침윤이 있는 경우에도 림프절 전이 위험도가 높지 않으므로 내시경 절제술로 일괄 완전 절제되었다면 환자의 연령, 동반 질환, 전신 상태 등 수술의 위험도를 고려한 후 추가 수술 없이 경과 관찰을 고려할 수 있다. 만약, 일괄 절제되지 못하였다면 병리 조직학적 평가가 불충분하였을 수 있음을 감안한 추적 관찰 전략이 필요하다.

내시경 절제술 검체에 대한 병리 검토 결과 암세포의 점막하층 침윤, 맥관 침윤 또는 수직 절제면 침범 양성 소견 등이 발견되어 림프절 전이 가능성이 있고 이로 인하여 불완전 절제로 판단되는 경우에는 추가 치료가 필요하며, 식도절제술 및 주변 림프절 과정술이 표준 치료법이다. 그러나 식도절제술은 수술 후 30~40%의 높은 이환율과 최소 1~2%의 사망률을 동반하므로 환자의 전신 상태 등을 모두 고려하여 시행 여부를 결정해야 한다.²⁹⁻³¹ 표재성 식도편평상피암에 대한 내시경 절제술 후 불완전 절제로 판정된 경우에 대하여 방사선 항암 치료를 시행한 연구들이 비교적 양호한 치료 성적을 보고하고 있어 방사선 항암 치료가 향후 새로운 추가 치료 전략으로 자리잡을 가능성도 있을 것으로 기대된다.⁷³⁻⁷⁸

조기위암

1. 권고안 G1: 조기위암의 내시경 절제 전 병변의 절제 범위를 결정하기 위하여 색소내시경이나 영상강화내시경 시행을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).
Statement G1: We recommend chromoendoscopy/ image-enhanced endoscopy to determine the extent of lesion before endoscopic treatment of early gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

내시경 절제술 전 병변의 수평 경계를 명확히 파악하는 것은 국소 재발을 줄이고 완치율을 높이는 데 매우 중요하다. 병소의 경계를 평가하기 위하여 전통적으로 색소내시경이 널리 사용되었으며, 최근 내시경 기술의 발달로 인하여 협대역영상(NBI) 및 협대내시경 등 다양한 방법의 영상강화내시경이 임상에서 많이 이용되고 있다.^{12,79} 인디고카민(indigocarmine)을 이용한 색소내시경으로 조기위암의 경계를 관찰하였을 때 일반 백색광내시경에 비하여 경계 예측의 정확도가 더 높았고(75.9% vs. 50.0%), 인디고카민과 아세트산을 같이 투여한 색소내시경의 경우 병변의 경계를 90.7%까지 정확히 예측한다고 보고하였

다.⁸⁰ 국내 연구 결과 또한 인디고카민과 아세트산을 같이 투여 하여 색소내시경을 시행한 경우 일반 백색광내시경에 비하여 조기위암의 경계를 더 정확히 예측할 수 있었다(84.1% vs. 66.9%).⁸¹ 또한, 조기위암의 경계 평가를 위하여 협대역영상 협대내시경과 인디고카민 색소내시경을 비교한 연구에서는 협대역영상 협대내시경이 인디고카민 색소내시경에 비하여 보다 정확히 수평 경계를 예측할 수 있었다(81.1% vs. 72.6%).¹² 협대역영상 협대내시경은 일반 백색광내시경과의 비교에서도 병변 경계를 관찰하는데 민감도와 특이도 모두 우월하였다(민감도 92.9% vs. 42.9%, 특이도 94.7% vs. 61.0%).¹³ 이러한 결과들을 고려할 때, 조기위암의 내시경 절제 전 병변의 절제 범위를 결정하기 위하여 적극적인 색소내시경이나 영상강화내시경 시행을 권고한다.

2. 권고안 G2: 조기위암의 내시경 절제술 전 내시경초음파는 일부 환자에서 침윤 깊이 평가에 도움이 된다(권고등급: 약함, 근거수준: 중등도).

Statement G2: Endoscopic ultrasonography before endoscopic resection of early gastric cancer may be helpful in determining the depth of invasion in some patients with early gastric cancer (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: moderate).

내시경초음파는 위암의 침윤 깊이와 국소 림프절 전이 여부 평가를 위하여 유용하게 사용될 수 있다. 5,601명의 위암 환자를 대상으로 원발암 침윤도, 즉 T 병기를 예측하는데 있어 내시경초음파의 유용성을 평가한 54개 연구를 메타분석한 보고에 의하면, 내시경초음파는 T3~4 병변과 T1~2 병변을 구분하는데 있어 민감도 86%, 특이도 91%로 정확하였다.¹⁴ 하지만 조기위암에서 내시경 절제술 전 내시경초음파 소견으로 조기위암의 침윤 깊이를 정확히 예측하는 것은 제한이 있다.⁸²⁻⁸⁸ 국내 대규모 전향적 연구에 의하면, 조기위암에서 점막층과 점막하층 침범을 구분하는데 있어 정확도는 내시경초음파가 67.4%로 일반 내시경의 73.7%에 비하여 우월하지 않았다.⁸⁴ 국내에서 시행된 다른 연구에서도 조기위암의 침윤 깊이 예측 정확도에 있어 미세탐촉자를 이용한 초음파내시경은 백색광내시경에 비하여 통계적으로 유의한 차이가 없었다(81.4% vs. 78.9%).⁸³ 그러나 일부 연구에서는 내시경초음파가 조기위암의 침윤 깊이를 파악하는데 있어 도움을 줄 수 있다고 보고하고 있다. 국외에서 시행한 한 연구에 따르면, 조기위암 침윤 깊이 예측에 있어 내시경초음파의 진단 정확도가 백색광내시경보다 더 높았다(71% vs. 63%).⁸⁵ 최근 발표된 다른 연구에서는 조기위암의 침윤 깊이를

예측하는데 있어 색소내시경에 비하여 내시경초음파의 정확도가 더 높았고(79.1% vs. 76.5%), 색소내시경과 내시경초음파를 함께 시행하였을 경우 침윤 깊이를 88.3%까지 정확히 예측할 수 있었다.⁸² 따라서, 조기위암의 점막층 또는 점막하층 침윤 감별에 있어 내시경초음파는 도움이 될 가능성이 있는데, 특히 내시경 육안 소견에서 점막하층을 침범한 소견이 의심되는 경우 등 일부 환자에서 내시경 절제술 전 병변의 침윤 깊이를 보다 세밀하게 평가하는 데에 유용할 것으로 생각된다.⁸³

3. 권고안 G3: 분화형 선암(well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma)이고 궤양이 없으면서 내시경 소견으로 점막하 침윤이 의심되지 않는 직경 2 cm 이하의 육안적 점막 침범 조기위암은 내시경 절제술을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement G3: We recommend endoscopic resection for early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma meeting endoscopically estimated tumor size ≤ 2 cm and endoscopically suspected mucosal cancer without ulcer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

내시경 절제술은 림프절 전이 위험도가 거의 없는 조기위암에서 시행할 수 있는 국소 치료이다. 2000년 Gotoda 등⁹⁰에 의하여 확대 적응증이 제안되기 이전까지는 분화형 선암(well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma)이고 궤양이 없으면서 점막하 침윤이 의심되지 않는 직경 2 cm 이하의 점막층에 국한된 조기위암이 내시경 절제술의 적응증으로 받아들여졌으며, 따라서 이들에 대해서는 내시경 절제술을 첫 치료로 고려해야 한다. 조기위암의 내시경 절제를 고려함에 있어서 가장 중요한 인자는 림프절 전이 위험도인데, 상기 적응증을 만족하는 병변에서는 림프절 전이 위험도가 무시할 정도로 매우 낮음이 여러 연구들에서 보고되었다(0~0.3%).⁹⁰⁻⁹² 또한, 내시경 절제술 후 장기 생존율을 수술 후 장기 생존율과 비교 분석한 결과도 보고되었는데, 국내 여러 연구들에서 내시경 절제술 후 5년 생존율은 93.6~96.4%로 수술 후 5년 생존율인 94.2~97.2%와 차이가 없었고,⁹³⁻⁹⁵ 10년 생존율 또한 내시경 절제술 후 81.9%, 수술 후 84.9%로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.⁹³ 하지만 5년 누적 이시성 위암 재발률은 수술과 비교하였을 때 내시경 절제술을 시행한 경우가 의미 있게 높았다(0.9~1.1% vs. 5.8~10.9%).⁹³⁻⁹⁵ 내시경 절제술의 경우 위 전체를 보존하기 때문에 수술과 비교하였을 때 잔존 위에서의

이시성 위암 재발률이 높을 것으로 생각된다. 따라서, 내시경 절제술로 완전 절제된 후에도 이시성 위암 재발을 감시하기 위한 지속적 내시경 추적검사가 필요하다. 한편, 내시경 절제술은 위 전체를 보존함으로써 수술에 비하여 삶의 질이 향상되고, 시술과 관련된 합병증이 적으며, 입원 기간이나 비용 측면에서 경제적이다.⁹³⁻⁹⁸ 결론적으로, 분화형 선암(well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma)이고 궤양이 없으면서 내시경 소견으로 점막하 침윤이 의심되지 않는 직경 2 cm 이하의 육안 소견상 점막 침범 조기위암에서는 수술과 동등한 종양학적 생존율, 양호한 삶의 질, 경제적 관점에서의 우수성 등을 고려할 때 내시경 절제술이 우선적인 치료법으로 권고된다.⁹³⁻⁹⁶

4. 권고안 G4: 분화형 선암(well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma)이면서 내시경 소견에서 1) 궤양이 없고 크기가 2 cm를 초과하는 점막암이거나, 2) 궤양이 있으면서 크기가 3 cm 이하인 점막암의 경우 내시경 절제술 시행을 권고한다(권고등급: 약함, 근거수준: 중등도).

Statement G4: We suggest endoscopic resection for early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma meeting the following endoscopic findings: 1) mucosal cancer >2 cm without ulcer, or 2) mucosal cancer ≤ 3 cm with ulcer (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: moderate).

표준적인 위암의 조직형 분류는 2000년 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류법을 따르며, WHO 분류법에서의 미분화암(undifferentiated carcinoma)은 선구조나 편평상피 등으로의 분화가 없는 경우로 한정하고 있다. 그러나 다수의 내시경 절제술 관련 연구들에서는 고분화 및 중등도 분화 관상선암(well differentiated tubular adenocarcinoma, moderately differentiated tubular adenocarcinoma) 또는 유두상 선암(papillary adenocarcinoma)을 분화형 선암(differentiated type adenocarcinoma)으로 분류하며, 저분화 관상선암(poorly differentiated tubular adenocarcinoma) 또는 약응집암(poorly cohesive carcinoma)을 미분화형 선암(undifferentiated type adenocarcinoma)으로 간주하고 있다. 내시경 절제술 적응증의 확대는 기존의 표준 치료인 수술과 비교하였을 때 생존율 차이가 없는 경우에 고려되어야 한다. 또한, 어느 정도의 림프절 및 원격 전이 위험도를 허용 가능한 수준으로 볼 것인지는 수술 사망률과의 비교, 검토를 통하여 판단해야 한다. 일반적으로 림프절 및 원격 전이 위험도는 종양의 크기, 분

화도, 종양의 침범 깊이 및 림프관이나 정맥관 같은 맥관 침윤 여부 등을 통하여 검토, 추정된다. 분화형 선암(well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma)이고 내시경 소견에서 궤양이 없고 크기가 2 cm를 초과하는 조기위암이나, 궤양이 있으면서 크기가 3 cm 이하인 조기위암 이면서 내시경 절제술 후 병리조직 검사에서 맥관 침윤이 없고 절제면이 음성인 점막암인 경우, 림프절 및 원격 전이 가능성은 0~0.21%로 보고되어 위절제술 후 사망률인 0.1~0.3%와 비교하여 차이가 없으므로 내시경 절제술을 시행할 수 있는 근거가 될 수 있다.⁹⁹⁻¹⁰¹ 또한, 수술적 절제와 내시경 절제술의 생존율을 비교한 연구에서도 5년 생존율이 각각 92.0~97.2%와 93.3~96.4%로 유의미한 차이가 없어, 이러한 병변에서는 완전 절제(curative resection)로 판단하여 위절제술 등의 추가 치료가 필요하지 않다.^{95,100,102-109}

시술 전 평가에서 점막하층 침윤이 의심될 경우 표준 치료는 수술적 절제이다. 하지만 수술 전 평가에서 점막하층 침윤이 의심되어 위절제술을 시행받은 환자의 최종 병리 결과를 분석한 연구들에서 28.8~43%의 병변이 내시경 절제술로 완전 절제(curative resection)될 수 있었던 것으로 보고되고 있어, 수술 전 평가에서 점막하층 침윤이 의심되는 경우의 치료 방침에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.^{110,111}

5. 권고안 G5: 미분화형 선암(poorly differentiated tubular adenocarcinoma, poorly cohesive carcinoma, and signet ring cell carcinoma)이고 내시경 소견에서 궤양이 없고, 크기가 2 cm 이하인 점막층에 국한된 조기위암은 내시경 절제술 시행을 권고한다(권고등급: 약함, 근거수준: 낮음).

Statement G5: We suggest endoscopic resection for poorly differentiated tubular adenocarcinoma, poorly cohesive carcinoma, and signet ring cell carcinoma meeting the following endoscopic findings: endoscopically estimated tumor size \leq 2 cm, endoscopically mucosal cancer, and no ulcer in the tumor (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low).

저분화 관상선암(poorly differentiated tubular adenocarcinoma), 약응집암(poorly cohesive carcinoma) 및 반지세포암(signet ring cell carcinoma)을 포함하는 미분화형 선암(undifferentiated type adenocarcinoma)의 경우 림프절 전이 빈도가 높다는 여러 연구들로 인하여 미분화형 조기위암은 내시경 절제술의 전통적인 적응증으로 인정되지 못하였다.^{112,113} 그러나

크기가 2 cm 이하이면서 점막에만 국한된 미분화형 선암인 조기위암에 대하여 내시경 절제술을 시행받은 환자들을 대상으로 한 후향적 연구들에서 이러한 경우에 림프절 및 원격 전이의 빈도가 극히 낮으며 5년 생존율은 95~98.6%로 보고하였다.^{100,114-118} 또한, 내시경 절제술을 시행한 군과 수술적 절제를 받은 군의 장기 성적을 비교한 연구들에서도 유의한 차이가 없는 것으로 보고하여 이러한 경우 수술적 절제뿐 아니라 내시경 절제술도 권고할 수 있다.^{95,100,103,118} 그러나 미분화형 선암은 경계가 불확실한 형태가 많아 완전 절제율이 45.1~70%로 낮다는 국내 보고가 있어, 경계 확인에 주의를 요하며 내시경 절제술 시행 시 충분한 절제연의 확보가 필요하다.^{115,116} 또한 미분화형 선암인 조기위암 내에서도 저분화 관상선암과 약응집암 및 반지세포암은 생물학적 행태가 다를 수 있어 향후 이러한 부분에 대한 추가적 연구가 필요하다.

6. 권고안 G6: 내시경 절제술 직후 절제 궤양면에서 관찰되는 혈관들을 사전 지혈하는 것이 자연성 출혈의 발생을 감소시킨다(권고등급: 강함, 근거수준: 낮음).

Statement G6: We recommend prophylactic hemostasis of visible vessels on the post-resection ulcer caused by endoscopic resection of early gastric cancer to lower the risk of delayed bleeding (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: low).

7. 권고안 G7: 내시경 절제술 시 양성자펌프억제제 사용은 의인성 궤양으로 인한 증상과 합병증을 감소시킨다(권고등급: 강함, 근거수준: 높음).

Statement G7: We recommend proton pump inhibitors to decrease the risk of symptoms and complications associated with iatrogenic ulcers caused by endoscopic resection of early gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).

내시경 절제술 관련 출혈은 정의에 따라 그 빈도가 다양하게 보고되고 있는데, 시술 도중 수혈이 요구되거나 외과적 수술이 필요한 심각한 즉시 출혈은 1% 미만에서 발생하는 것으로 보고되었다.¹¹⁹ 내시경 절제술 후에 발생하는 자연 출혈은 지혈술이 필요한 의인성 궤양으로부터의 출혈을 의미하며 1.3~11.9%로 보고되었다. 일반적으로 시술 후 24시간 이내 발생이 가장 흔 하지만 시술 후 2주까지 발생할 수 있다.^{120,121} 내시경 절제술 후 자연 출혈을 예방하기 위하여 시술 후 의인성 궤양의 바닥에서 관찰되는 노출 혈관을 사전 지혈하는 것은 효과적인 방법

이다. 한 후향적 연구에서 사전 지혈을 하지 않으면 지연 출혈의 위험도가 2.47배 증가한다고 보고하였다.¹²² 그러나 사전 지혈을 과도하게 할 경우 응고증후군이나 지연 천공 발생 위험성이 높아질 수 있어 주의를 요한다.^{123,124}

지연 출혈을 예방하기 위하여 시술 후 양성자펌프억제제나 히스타민-2 수용체길항제를 투여하는 것이 도움이 된다. 내시경 절제술과 관련한 의인성 궤양의 치유를 위하여 사용하는 양성자펌프억제제와 히스타민-2 수용체길항제의 효과를 비교한 연구에서는 양성자펌프억제제가 더 효과적이라는 보고도 있지만^{125,126} 두 가지 약제의 효과가 유사하다는 결과들도 있어서^{127,128} 특정 약제의 우월성은 명확하지 않다. 한 메타분석에서는 의인성 궤양의 지연 치유 여부와 증상 호전에 관하여 양성자펌프억제제와 히스타민-2 수용체길항제의 효과에 차이가 없었지만 양성자펌프억제제군에서 지연 출혈의 빈도는 유의하게 낮은 것으로 나타났다(OR=0.49, 95% CI: 0.25~0.95).¹²⁹ 그 외에 의인성 궤양의 치유 효과를 위한 양성자펌프억제제의 용량, 투약 기간 그리고 점막보호제의 병용 투약에 대해서는 다양한 보고들이 있다.^{130~142} 지연 출혈을 예방하기 위하여 내시경 절제술 전에 양성자펌프억제제를 투여하는 방법은 무작위 비교 연구에서 지연 출혈의 감소에 더 효과적이지는 않은 것으로 보고되었으며, 시술 후에 2차 내시경을 시행하는 방법도 지연 출혈 감소에 통계적으로 유의하게 효과적이지는 않았다.^{143~145}

8. 권고안 G8: 내시경 절제술 중에 천공이 발생하였을 경우 내시경 치료가 1차 치료로 권고된다(권고등급: 강함, 근거수준: 낮음).

Statement G8: We recommend endoscopic closure as the first treatment option for perforation that occurred during endoscopic resection of early gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: low).

내시경 절제술 중 고유근총에 대한 과도한 손상으로 발생하는 시술 중 천공의 빈도는 1.2~5.2%이며, 시술 후에 나타나는 지연 천공은 0.5% 이내의 발생률로 보고되고 있다. 이러한 천공은 병소의 크기나 위치에 따라 발생 위험도가 다르다.¹⁴⁶ 시술 도중 천공이 발생하였을 때 일차적으로 내시경클립술을 이용하여 봉합하는 것이 효과적이며, 성공적인 봉합 후에 금식과 항생제 투약의 보존적 치료를 하면 대부분 외과적 치료 없이 호전되었음을 보고하였다.^{147~149} 그러나 봉합에 실패하거나 범발성 복막염의 징후를 보일 때 외과적 치료를 고려해야 하며 천공이 늦게 진단된 지연 천공의 경우에도 외과적 치료가 필요할 수 있다.¹⁵⁰ 내시경을 통한 봉합은 숙련된 내시경 의사

에 의하여 시행하는 것이 중요하며, 긴장성 공기복강증(tension pneumoperitoneum)이 발생하여 혈액학적 불안정성을 보이거나 호흡 장애가 발생하면 복강 내 공기 흡인/배출을 위한 경피적 천자 및 배액관을 통한 신속한 복강 내 감압이 필요하다.¹⁵¹ 또한 천공이 발생하였을 때 내시경 도중 공기 대신 이산화탄소 주입으로 변경하는 것이 도움이 될 수 있다.¹⁵²

9. 권고안 G9: 조기위암의 내시경 절제술 후 병리조직학적 검사에서 불완전 절제(non-curative resection) 기준에 해당되는 경우 외과적 절제 시행을 권고한다. 단, 수평 절제연만 암세포 침범을 보이는 경우는 예외로 한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement G9: We recommend surgical gastrectomy if histopathological evaluation after endoscopic resection of early gastric cancer meets the criteria for non-curative resection. An exception applies if cancer invasion is observed at the horizontal resection margin only (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

10. 권고안 G10: 조기위암의 내시경 절제술 후 병리조직학적 검사에서 다른 불완전 절제(non-curative resection) 기준에 해당하지 않으면서 수평 절제연만 암세포 침범을 보이는 경우에는 외과적 절제보다는 추가적 내시경 치료 시행을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement G10: We recommend additional endoscopic management rather than surgical gastrectomy if histopathological evaluation of endoscopically resected early gastric cancer specimen shows positive involvement at the horizontal resection margin without any other findings compatible with non-curative resection (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

병소가 내시경 절제로 일괄 절제가 되었으며 절제 후 최종 조직 병리 소견에서 림프관 및 정맥 등 맥관 침윤 없이 궤양을 동반하지 않은 점막에 국한된 2 cm 미만의 분화형 선암(well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma)이고 절제 연 음성인 경우를 절대 적응증 병소의 완전 절제(curative resection)로 간주한다. 병소가 일괄 절제가 되었으며 맥관 침윤이 없고 절제연 음성인 경우 중 분화형 선암이면서 궤양을 동반하

지 않은 2 cm 이상의 점막암, 3 cm 이하의 궤양을 동반한 점막암, 3 cm 이하의 점막하 침윤암이면서 점막하층 침윤 깊이가 500 μm 이하인 경우 또는 2 cm 이하의 미분화형 선암(poorly differentiated tubular adenocarcinoma, poorly cohesive carcinoma, and/or signet ring cell carcinoma)이면서 점막에 국한된 조기위암은 확대 적응증 병소의 완전 절제(curative resection)로 정의한다. 이상의 완전 절제 기준에 해당하지 않는 병소는 불완전 절제(non-curative resection)로 간주한다.^{1,120,153} 이 중 수평 절제연 양성만 해당되는 경우를 제외하고 다른 불완전 절제의 기준에 해당하는 경우에서의 림프절 전이 빈도는 분화형 선암인 경우 2.6~3.0%로 보고되고 있고, 미분화형 선암에서는 5~20% 이상에 이르는 것으로 보고되고 있다.^{90,154,155} 불완전 절제 기준에 해당하여 추가적인 외과 수술을 시행한 대규모 코호트를 대상으로 림프절 전이 위험도를 분석하였을 때, 림프관 침윤이 가장 높은 위험성 증거를 보였다. 그 외에 종양의 크기가 큰 경우, 수직 절제연 (vertical resection margin) 양성인 경우, 맥관 침윤을 보이는 경우 그리고 500 μm 를 초과하는 점막하 침윤을 보이는 경우는 유사한 정도의 림프절 전이 위험도 증가를 보이는 것으로 보고하였다.¹⁵⁶ 림프맥관 침윤이 림프절 전이의 중요한 위험인자임은 많은 근거를 통하여 제시되었다.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ 따라서 이러한 림프절 전이의 위험성을 고려한다면, 수평 절제연 양성 이외의 다른 불완전 절제 기준에 해당하는 경우에는 주변림프절 과정술을 포함한 추가적인 외과 수술이 필요하다. 다만, 분화형 선암이면서 2 cm 이하의 점막암에서 맥관 침윤이 동반되었을 경우에는 림프절 전이의 위험성이 높지 않다는 보고가 있어서 이에 해당하는 경우에 추가적인 외과 수술의 필요성은 아직 명확하지 않다.¹⁶⁰ 불완전 절제 후 외과적 절제를 시행한 환자군을 추가적인 치료를 하지 않은 환자군과 비교한 일부 연구에서는 추가적인 치료의 이득이 없다는 보고를 하기도 하였지만,¹⁶¹⁻¹⁶³ 대부분의 후향적 연구들에서 외과적 절제를 하였을 때 더 높은 전체 생존율과 질병 특이 생존율을 보였으며,^{158,159,164-167} 특히 고령의 환자들에서도 불완전 내시경 절제 후에 추가적인 외과적 절제를 적극적으로 시행함으로써 생존율 향상에 이득이 있음이 제시되었다.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

일괄 절제가 이루어진 분화형 선암에서 수평 절제연만 양성 이면서 다른 완전 절제의 요건을 충족한 경우에 림프절 전이의 위험성은 매우 낮다. 이런 경우에 추가적인 치료 없이 장기 추적한 코호트에서 낮은 5년 재발률을 보였으며 재발의 경우에도 위암 관련 사망 없이 완치적 치료가 가능하였다.¹⁷¹ 따라서 수평 절제연 양성 환자에서는 외과적 절제를 하지 않고 추가적인 내시경 절제술을 시행하거나 아르곤플라즈마응고술을 사용하여 내시경 소작술을 시행할 수 있으며 후향적 코호트 연구들에서 이러한 추가적인 내시경 치료 후 좋은 장기 예후를 제시하였는데, 특히 3개월 이내의 추가적인 내시경 치료가 낮은 재발률과

관련이 있다.¹⁷²⁻¹⁷⁴ 그러나 내시경 소작술은 최종적인 조직학적 평가가 어렵기 때문에 추가적인 내시경 치료 후의 완전 절제를 평가하는 것이 불가능하여 시술 후 면밀한 추적 관찰이 필요하다.

11. 권고안 G11: 헬리코박터 파일로리에 감염되어 있는 조기위암 환자에서는 내시경 절제술 후 제균 치료가 필요하다(권고등급: 강함, 근거수준: 높음).

Statement G11: We recommend *Helicobacter pylori* eradication treatment after endoscopic resection of early gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected patients (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).

조기위암의 내시경 치료 후 헬리코박터 파일로리 양성인 경우 이시성 재발을 감소시키기 위하여 제균 치료를 고려할 수 있다. 2008년 Fukase 등¹⁷⁵은 조기위암 환자의 내시경 치료 후 헬리코박터 파일로리 제균 치료로 이시성 위암 발생 위험도를 유의하게 감소시킨다는 다기관 연구 결과를 보고하였다(hazard ratio [HR]=0.339, 95% CI: 0.157~0.729). 이에 근거하여 대부분의 임상진료지침에서 조기위암 환자의 내시경 치료 후 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 추천하고 있다.¹⁷⁶⁻¹⁸⁰ 조기위암의 내시경 치료 후에 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 이시성 위암을 예방하는가에 관한 4개의 메타분석에서는 제균 치료를 하는 경우 이시성 위암 발생에 대한 위험도를 0.42~0.51로 유의하게 감소시킨다고 보고하였다.¹⁸¹⁻¹⁸⁴ 국내에서도 위약 대조군 전향적 무작위 배정 연구를 시행하여 2018년에 그 결과가 발표되었는데, 제균 치료군에서 약 50%의 이시성 위암 발생을 예방할 수 있었고, 제균이 실제 성공적으로 이루어진 군에서는 이시성 위암 발생을 약 68%나 줄일 수 있었다.¹⁸⁵ 2018년에 발표된 다른 국내의 전향적 무작위 배정 연구에서는 제균 치료군에 비하여 대조군에서 이시성 위암 발생 위험도가 2.02배 증가하였음을 보여주었다.¹⁸⁶ 따라서, 조기위암의 내시경 치료 후에 이시성 위암 재발 방지를 위하여 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 권고된다.

12. 권고안 G12: 조기위암의 이시성 재발을 조기에 발견하기 위하여 절대 적응증 또는 확대 적응증으로 완전 절제(curative resection)된 환자를 대상으로 6~12 개월 간격의 정기적 내시경 시행을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 낮음).

Statement G12: We recommend regular surveillance endoscopy every 6~12 months for patients who have had curative endoscopic resection of early gastric cancer based on

absolute or expanded criteria for early detection of metachronous gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: low).

내시경 치료 후 추적검사 계획은 기본적으로 외과적 위절제술을 시행받은 환자와 유사하지만 조기위암의 내시경 절제술 후에는 동시성 다발성 위암 및 이시성 위암의 빈도가 높은 점에 특별히 더 유의하면서 면밀한 추적검사를 해야 한다. 우리나라 위암표준진료권고안에서는 조기위암으로 내시경 치료를 받은 환자에서 매년 내시경 추적검사를 시행하도록 권고하고 있다.¹⁸⁷ 일본의 진료지침에서는 내시경 완전 절제 후에 이시성 위암 발견을 위하여 6~12개월 간격으로 내시경 검사를 시행하며, 확대 적응증에 해당하는 경우 전이 발견을 위하여 내시경 검사와 더불어 초음파 또는 컴퓨터단층촬영술을 6~12개월 간격으로 시행할 것을 권고하고 있다.^{7,120} 유럽 진료지침에서는 내시경 완전 절제 후 3~6개월 뒤, 이후에는 1년마다 정기적 내시경 검사를 시행하며, 확대 적응증 병변에서는 복부 컴퓨터단층촬영술을 고려할 수 있다고 하였다.¹

내시경 치료 후 추적검사 목적은 국소 재발, 동시성 및 이시성 위암 발견 그리고 위 밖으로의 전이 발견이다. 내시경 치료 후 국소 재발은 한 메타분석에서 내시경 점막하 박리술군에서 0.3%, 내시경 점막 절제술군에서 5.2%로 보고하였고,⁴⁹ 2018년 발표된 국내 다기관 전향적 연구에서는 내시경 점막하 박리술 후 완전 절제군에서 0.7%, 불완전 절제군에서 2.4%로 보고하였다.¹⁸⁸ 따라서 완전 절제된 내시경 점막하 박리술의 경우 대부분 1% 미만의 국소 재발률을 보이고 있어 국소 재발보다는 동시성 또는 이시성 위암을 찾는 노력이 중요하다. 내시경 치료를 받은 조기위암 환자는 위점막의 대부분이 그대로 남아 있어 동시성 및 이시성 위암 발생이 수술 환자보다 흔하다. 내시경 치료 시점부터 1년 미만의 시기에 발견된 암을 동시성 위암으로, 1년 이상 경과한 후에 발견된 암을 이시성 위암으로 정의하면 동시성 위암의 발생률은 0.87~11%, 이시성 위암 발생률은 3.6~22.7%로 다양하게 보고되어 있다.^{101,189-191} 2015년 보고된 한 일본 연구에서는 내시경 점막하 박리술로 완전 절제한 이후 이시성 재발률이 5년, 7년, 10년에 각각 9.5%, 13.1%, 22.7%로 증가한다고 보고하였고,¹⁹¹ 또 다른 일본의 다기관 연구에서는 이시성 위암의 연평균 발생률을 3.5%로 보고하였다.¹⁸⁹ 최근 국내에서 시행된 연구에서는 동시성 및 이시성 위암의 연평균 발생률이 2.47%이며, 1년을 초과하여 추적검사를 시행한 경우 1년 이하 기간으로 추적검사를 시행한 군과 비교하여 이시성 위암 발생 시 수술이 필요한 비율이 의미 있게 높았다고 보고하였다.¹⁹² 이러한 결과들을 종합하면, 내시경 치료 후 발생되는

동시성 및 이시성 위암의 조기 발견이 성공적인 추적 진료를 위하여 매우 중요하며, 내시경 치료 후 5년 동안에는 국소 재발, 동시성 및 이시성 위암 발견을 위하여 6~12개월 간격으로 내시경 추적검사가 필요하다. 또한, 치료 5년 이후에도 이시성 위암 발생이 지속적인 증가를 보이기 때문에 5년 이후에도 내시경 추적검사를 시행하는 것이 바람직하다.^{191,193} 내시경 추적검사의 간격 및 기한에 대한 보다 자세하고 정확한 기준은 추후 잘 고안된 연구를 통하여 확정할 필요가 있다.

13. 권고안 G13: 위 밖에서의 재발을 발견하기 위하여 절대 적응증 또는 확대 적응증으로 완전 절제(curative resection)된 환자를 대상으로 6~12개월 간격의 정기적인 CT 검사를 권고한다(권고등급: 약함, 근거수준: 낮음).

Statement G13: We suggest regular abdominal CT scan of 6~12 month interval for detection of extra-gastric recurrence after curative endoscopic resection of early gastric cancer based on absolute and expanded criteria (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low).

조기위암 내시경 절제술 후 복부 컴퓨터단층촬영술 추적검사에 대한 정립된 진료지침은 매우 부족하다. 일본의 진료지침에서는 확대 적응증에 해당하는 경우 전이 발견을 위하여 초음파 또는 컴퓨터단층촬영술을 6~12개월 간격으로 시행할 것을 권고하고 있으며,^{7,120} 유럽 진료지침에서는 확대 적응증 병변에 대하여 복부 컴퓨터단층촬영술을 고려할 수 있다고 하였다.¹ 2015년 발표된 국내의 한 연구에서는 절대 및 확대 적응증 환자 2명에서 완전 절제 후 각각 5년, 4년 뒤 림프절 전이가 발견되었다고 보고한 바가 있으며,¹⁰¹ 2017년에 발표된 국내 연구에서는 위강 외 재발이 발견된 15예 중 확대 적응증의 66.7% (4/6), 적응증 외의 83.3% (5/6)에서 위강 내 재발 없이 컴퓨터단층촬영술에서만 위강 외 재발이 발견되어, 확대 적응증 환자에서는 컴퓨터단층촬영술 추적검사가 필요하다고 제안하였다.¹⁹⁴ 그러나 다른 국내 연구에서는 절대 및 확대 적응증 환자의 내시경 완전 절제 후 시행한 2,182예의 복부 컴퓨터단층촬영술 검사에서 단지 2예(절대 적응증 1예 및 확대 적응증 1예)에서만 위강 외 림프절 재발이 발견되어 컴퓨터단층촬영술의 비용, 방사선량 등을 고려하면 확대 적응증 환자에서 내시경 완전 절제 후 컴퓨터단층촬영술 추적검사는 불필요하다고 제안하였다.¹⁹⁵ 또한, 내시경으로 완전 절제된 점막암 894예를 내시경 및 복부 컴퓨터단층촬영술로 추적검사한 결과, 역시 단 2예에

서만 컴퓨터단층촬영술에서 의심 소견이 발견되어 내시경 치료 후 추적검사에서 컴퓨터단층촬영술의 역할은 미미하다고 보고하였다.¹⁹⁶ 따라서, 복부 컴퓨터단층촬영술 추적검사의 시행 대상, 간격 등은 아직 정확히 정립되어 있지 않으며 더 많은 논의와 연구가 필요하다.

조기대장암

1. 권고안 C1: 조기대장암에서 분화도가 나쁜 암(저분화선암, 반지세포암, 점액암), 깊은 점막하층 침범, 림프관 및 정맥 등의 맥관 침범 또는 침윤의 깊은 경계면에 중등도 이상의 종양 발아를 보이는 경우 국소 림프절 전이의 고위험 소견이다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).
Statement C1: Poor histologic types (poorly differentiated adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, and mucinous carcinoma), deep submucosal invasion, lymphovascular invasion, and intermediate-to-high-grade tumor budding at the site of deepest invasion are risk factors of lymph node metastasis in early colorectal cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

조기대장암의 잠재적인 림프절 전이 위험을 예측하는 것은 조기대장암을 내시경이나 외과적으로 국소 절제한 후 추가적으로 근치적 수술을 진행할 것인지 결정하는데 큰 영향을 미친다. 조직학적 분화도는 조기대장암에서 림프절 전이를 예측하는 가장 전통적 지표로, 분화도가 나쁜 암(저분화선암, 반지세포암, 점액암)은 분화도가 좋은 암(고분화/중등도분화 선암)에 비하여 림프절 전이의 위험이 높으며 분화도의 단계에 비례하여 전이가 증가한다.¹⁹⁷⁻²⁰² 분화도에 따른 다변량 분석 결과들에서 조직학적으로 나쁜 분화(poorly differentiated adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, mucinous carcinoma)의 소견은 양호한 분화에 비하여 교차비가 약 2.93~45.9로 림프절 전이 위험이 증가하였다.²⁰³⁻²⁰⁵ 4개의 메타분석 연구 결과에서도 분화도가 나쁜 조기대장암의 경우 교차비 4.78~8.27로 림프절 전이의 위험이 증가되었다.^{8,206-208}

분화도가 양호한 조기대장암 중 점막에 국한된 경우에는 림프절 전이를 일으키지 않으나 점막하층으로 침범이 있는 경우는 대략 6~20%에서 림프절 전이가 발생한다.^{8,206-209} 점막하 침범의 상대적 깊이를 이용한 연구들에서 유경성 병변은 Haggitt 분류에 따르며, 비유경성 병변은 Kudo 또는 Kikuchi 분류에 따라 침범 깊이를 나누는데,²¹⁰⁻²¹² 이들 분류 모두에서 점막하 침범의 상대적 깊이가

깊을수록(Haggitt level 4와 Kudo sm2~3) 림프절 전이의 위험도가 비례하여 높아진다.^{197-199,205,209,213,214} 점막근관으로부터 점막하층의 침범 깊이를 직접 측정하여 림프절 전이 위험을 평가한 절대적 기준을 이용한 연구들에서는 비유경성 암종에서 수직 침범의 깊이가 1,000 μm 이상인 경우에 림프절 전이의 위험이 존재하며, 깊이가 깊을수록 위험도가 증가한다.^{201,203,215-219} 점막하 침범 깊이 1,000 μm 이상을 기준으로 림프절 전이 위험을 분석한 메타연구들에서는 교차비가 약 3.0~5.93으로 전이 발생이 증가되었다.^{8,206-208} 하지만 여러 연구들에서 이러한 점막하층으로의 절대적 침범 깊이 측정에 따른 전이 위험은 비교적 낮은 예측력을 보여 최근에는 이를 보완하기 위하여 침범의 가로 직경도 림프절 전이 예측의 정량적 측정인자로 함께 고려되고 있다.^{8,201}

맥관(림프관 및 정맥)으로의 암의 침범은 다변량 분석이 포함된 여러 연구들에서 국소 림프절로의 전이를 시사하는 독립적인 예측인자였다.^{198-205,220} 과거의 연구들에서 림프관 침범 또는 정맥 침범에 따라서 림프절 전이 위험도가 다르게 보고되기도 하였으나 5개의 메타분석 연구에 따르면 림프절 전이에 있어 각각 단독으로 림프관 침범(OR=4.15~6.91)과 정맥 침범(OR=2.20~4.03)으로 분석한 경우와 둘을 하나의 범주인 맥관 침범(OR=3.9~5.47)으로 분석한 3가지 경우 모두 림프절 전이의 위험이 증가하는 것으로 나타났다.^{8,206-208,221}

종양 발아는 점막하 침윤의 깊은 경계면에 종양과 떨어진 단일의 암세포 또는 5개 미만의 암세포로 이루어진 군집이 있는 경우로 정의하며,^{222,223} 종양 발아의 기준은 연구마다 차이가 있으나 일반적으로 5개 이상의 종양 발아 소견이 관찰되는 경우를 중등도 이상의 종양 발아로 분류하며 림프절 전이의 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있다.^{198,201,219,224,225} 메타분석 연구들에 따르면 종양 발아의 존재는 교차비 3.26~7.74로 림프절 전이의 위험이 증가하는 것으로 나타났다.^{8,206-208,221,223} 일본의 대규모 다기관 연구에서는 침윤 깊은 경계면에 저분화 세포군집(poorly differentiated clusters)을 보이는 경우도 림프절 전이를 예측하는 유용한 병리적 지표로 제시하고 있다.^{201,225} 저분화 세포군집은 침윤면(invasive front)에서 관찰되는 선(gland) 구조를 형성하지 않는 5개 이상의 암세포로 이루어진 군집으로 정의하므로, 종양 발아에 비하여 그 크기가 커서 면역화학염색 없이 해마톡실린-에오신(H&E) 염색으로 쉽게 관찰할 수 있다.

2. 권고안 C2: 림프절 전이 위험이 높은 점막하층암은 내시경 절제만 시행한 경우에는 수술에 비하여 재발률이 높으므로 내시경 절제 후 조직 소견에서 림프절 전이 고위험 소견이 확인되면 추가 수술을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 높음).
Statement C2: Endoscopic resection of sub-

mucosal colorectal cancer with a high risk of lymph node metastasis has a higher recurrence rate than surgical resection. Therefore, we recommend additional surgery if histological signs after endoscopic resection suggest a high risk of lymph node metastasis (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).

대장의 점막층에 국한된 조기대장암은 림프절 전이가 없으므로 내시경 절제술로 원발 종양을 완전 절제하였다면 재발 가능성은 없고 치료는 종료된다. 미국의 인구 기반 연구에서는 점막 혹은 점막하 침윤 조기대장암의 경우(병기 1기 이하) 장경 4 cm 이하의 종양에서는 5년 생존율에 있어 내시경 치료와 수술적 치료 간의 차이가 없었다.²²⁶ Mounzer 등²²⁷이 발표한 연구에서도 점막에 국한된 대장암의 치료에 있어 내시경 치료와 수술 치료의 5년 대장암 특이적 무재발 생존율(97.6% vs. 97.5%; $P=0.75$) 및 대장암 특이적 사망률(HR=1.10, 95% CI: 0.72~1.69; $P=0.65$)은 두 치료 사이에 차이가 없었다.

점막하 침윤 조기대장암에서는 내시경 치료를 한 경우 수술 치료보다 유의하게 낮은 무재발 생존율(89.8% vs. 96.6%; $P<0.001$)과 높은 대장암 특이적 사망률(HR=2.40, 95% CI: 1.75~3.29; $P<0.001$)을 보고하였다.²²⁷ 점막하 침윤 조기대장암의 치료에 있어 내시경 절제와 수술 절제를 직접적으로 비교한 연구들에서 내시경 절제한 경우 국소 재발률은 2.3~6.4%,^{228~230} 수술 절제한 경우 국소 재발률은 0.9~1.8%로 수술을 시행한 경우에 재발률이 상대적으로 낮게 보고되었다.^{228~230} 그런데, 이와 같은 예후의 차이는 림프절 전이 위험도가 낮은 점막하 침윤 조기대장암 인지 림프절 전이 위험도가 높은 점막하 침윤 조기대장암 인지에 따라 달라진다. 2014년 국내의 한 연구에 의하면,²³¹ 림프절 전이 저위험군인 점막 및 얇은 점막하 침윤 조기대장암의 경우 평균 37개월(6~98개월) 누적 재발률에 있어서 내시경 치료와 수술 치료

사이에 차이는 없었다($P=0.641$). 5년 무재발 생존율에 있어서도 Yoda 등²³²은 저위험 점막하 침윤 대장암의 경우 98%로 매우 높은 결과를 보고하였다. 반면, 고위험인자를 동반한 조기대장암의 경우 림프절 전이율은 15.5%로 동반하지 않았던 경우에서의 7.1%에 비하여 유의하게 높은 결과를 보였다($P=0.001$).²²⁹ 일본의 다른 연구²³²에서도 고위험 점막하 침윤 조기대장암의 경우에는 통계학적으로 유의하지는 않았지만 내시경 치료 후 추가 수술을 시행한 군에서 추가 수술을 하지 않았던 군에 비하여 5년 무재발 생존율이 더 높았다(97% vs. 89%; $P=0.130$). 이후 발표된 연구들에서도 내시경 치료만으로 시술을 종료한 고위험인자 동반 조기대장암에서 높은 재발률을 보고하고 있으며,²³³ 생존율에 있어서도 추가적인 수술을 시행한 군에 비하여 유의하게 낮았다.^{234,235} 따라서, 점막에 국한되어 있거나 림프절 전이의 고위험인자가 없는 조기대장암의 내시경 치료는 효과적이지만 고위험인자를 동반한 조기대장암의 경우 내시경 치료 후 추가적인 수술이 필요하다.

3. 권고안 C3: 조기대장암 내시경 절제 전에 깊은 점막하층 암의 가능성을 평가하기 위하여 선구 형태 및 혈관 형태 관찰을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 높음).

Statement C3: We recommend endoscopic assessment of pit patterns and vascular patterns to estimate the depth of submucosal invasion before endoscopic resection of early colorectal cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).

림프절 전이 고위험 소견을 보이는 점막하층암은 수술 치료가 필요하며, 림프절 전이 위험인자 중 점막하층 침범 깊이와 내시경 소견과의 연관성에 대하여 많은 연구가 수행되어 왔다. 조기대장암에서 치료 전 침범 깊이를 예측하는 것은 수술 또는 내시경 절제의 적절한 치료 방법을 결정하기 위하여 필수적이며, 색소화

Table 5. Kudo's Pit Pattern for the Endoscopic Diagnosis of Colorectal Neoplasia²³⁸

Pit pattern classification	Type I	Type II	Type III _S	Type III _L	Type IV	Type V _i	Type V _N
Description	Round (normal) pits	Asteroid pits	Tubular or round pits, smaller than the normal pits	Tubular or round pits, larger than normal pits	Branched or gyrus-like pits	Irregular arrangement and sizes of type III _S , III _L , IV pit patterns	Amorphous or non-structural pit patterns
Most likely histology	Normal	Hyperplastic polyp Sessile serrated lesion	Adenoma Intramucosal carcinoma	Adenoma	Adenoma Intramucosal carcinoma	Intramucosal cancer Superficial submucosal cancer	Deep submucosal cancer

대내시경(magnifying chromoendoscopy)과 협대역영상(NBI)을 통하여 깊은 점막하층 침범을 예측할 수 있다.

Kudo에 의하여 제안된 선구 형태(pit pattern) 분석은 조기 대장암의 점막하층 침범 예측에 유용하며, 색소화대내시경으로 관찰하였을 때 V형, 특히 V_N형에 속하는 선구 형태를 보이면 깊은 점막하층까지 침범하였을 가능성이 높다(Table 5).²³⁶⁻²³⁸ 조기대장암 의심 병변의 선구 형태 분석을 통한 침범 깊이 예측 연구에 의하면 선구 형태가 III_L, III_S, IV형인 경우 각각 점막하층을 침범한 조기대장암의 빈도는 1%, 5%, 8%에 불과하였지만 VI형은 14%, V_N형은 80%가 점막하층까지 침범한 암이었다.²³⁹ 선구 형태가 깊은 점막하층 침범을 예측하는 민감도는 조기대장암의 육안 분류에 따라 다소 차이를 보이며, 융기형, 편평형, 함몰형에서 각각 깊은 점막하층 침범의 진단 정확도는 75.8%, 85.7%, 98.6%로 침범 깊이를 정확히 판단할 수 있어 조기대장암의 진단과 치료 방침 결정에 유용하다.²⁴⁰ 깊은 점막하층암을 예측하는데 있어 색소화대내시경의 정확도에 대한 17개의 관찰 연구를 포함한 메타분석 결과에 의하면 민감도 81%, 특이도 95%였으며,¹⁵ 최근의 3개 초록을 포함한 9개 연구의 메타분석 결과에 있어서도 민감도 84%, 특이도 97%로,²⁴¹ 이는 깊은 점막하층 침범을 판정하는데 색소화대내시경의 유용성을 시사하는 결과이다. 색소화대내시경 시 인디고카민과 크리스탈 바이올렛(crystal violet)이 주로 이용되며, 두 가지 염색법 사이에 진단 정확도 차이는 없었다.¹⁵

협대역영상내시경은 표면 미세혈관 구조를 잘 파악할 수 있는 기법인데, 선구 형태가 깨져 있으면서 굵은 미세혈관이 불규칙하게 주행하거나 혈관 분포가 균일하지 않으면서 무혈관부(avascular area)가 관찰되는 경우에 깊은 점막하층까지 침범하였을 가능성이 높다.²⁴²⁻²⁴⁴ 협대역영상내시경을 이용한 표면 미세혈관 형태 분류법으로 Sano 분류법과 Hiroshima 분류법 등이 초창기에 제시되었고, 이후 NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) Classification, Japan NBI Expert Team

Classification (JNET) 등의 분류법을 전문가 그룹에서 제시하였다(Table 6). 깊은 점막하층암과 점막암 또는 얕은 점막하층암을 감별하는데 있어 Sano 분류 IIIA/IIIB의 민감도, 특이도, 정확도는 각각 85%, 89%, 88%였다.²⁴⁵ Hiroshima 분류 C3의 깊은 점막하층암 진단 민감도, 특이도, 정확도는 각각 67%, 99%, 93%이며, 관찰자 간 및 관찰자 내 일치도는 각각 kappa 값 0.749, 0.745로 우수하였다.²⁴⁶ JNET 분류 type III의 깊은 점막하층암의 진단 민감도, 특이도, 정확도는 각각 55.4%, 99.8%, 96.6%였다.^{247,248} 깊은 점막하층암을 예측하는데 있어 협대역영상내시경의 정확도에 대한 13개의 관찰 연구를 포함한 메타분석 결과에 의하면 민감도 77%, 특이도 98%였으며,¹⁵ 최근의 3개 초록을 포함한 17개 연구의 메타분석 결과에 있어서도 민감도 74%, 특이도 98%로²⁴¹ 조기대장암의 깊은 점막하층 침범 정도를 정확히 예측함을 시사하였다.

선구 형태나 표면 미세혈관 형태 외에도 병변의 단단함, 종양 표면의 깊고 불규칙한 함몰, 공기 주입에 따른 종양 형태의 변화가 없을 때, 병변 주위 점막주름이 집중되는 소견, 점막하층에 용액을 주입하였을 때 병변 아래 점막하층 부위가 잘 떠 오르지 않는 non-lifting sign 등이 깊은 점막하층암을 시사하는 육안 소견으로 알려져 있다.^{249,250} Non-lifting sign을 보이는 경우 점막하층의 섬유화나 깊은 점막하층 침범을 시사하는 것으로 알려져 있으나²⁵¹ 육안적 형태에 의한 깊은 점막하층암의 예측에 비하여 낮은 민감도 및 정확도를 보이는 것으로 보고되어²⁵² 아직까지 깊은 점막하층 침범 예측의 확실한 유용성에 대한 근거는 충분하지 않다. 깊은 점막하층암을 예측하는데 있어 육안적 형태의 정확도에 대한 6개의 관찰 연구를 메타분석한 결과 진단의 특이도는 80~98%였으나 민감도는 18~68%로, 이는 깊은 점막하층암을 예측하는 데에는 육안적 형태보다 색소화대내시경 및 협대역영상내시경이 우수함을 시사한다.¹⁵

색소화대내시경과 협대역영상내시경의 깊은 점막하층암 예측 정확도를 비교 분석한 메타분석 연구에 의하면 두 가지 내

Table 6. Japanese NBI Expert Team (JNET) Classification for the Endoscopic Diagnosis of Colorectal Neoplasia²⁴⁶

JNET classification	JNET 1	JNET 2A	JNET 2B	JNET 3
Vessel pattern	Invisible	Regular caliber Regular distribution (meshed or spiral pattern)	Variable caliber Irregular distribution	Loose vessel areas Interruption of thick vessels
Surface pattern	Regular dark or white spots Similar to surrounding normal mucosa	Regular (tubular/branched/papillary)	Irregular or obscure	Amorphous area
Most likely histology	Hyperplastic polyp Sessile serrated lesion	Low grade intramucosal neoplasia	High-grade intramucosal neoplasia Superficial submucosal invasive cancer	Deep submucosal invasive cancer

NBI, narrow band imaging.

시경 기법 사이에 민감도(색소화내시경 81% vs. 협대역영상내시경 77%, $P=0.41$)와 특이도(95% vs. 98%, $P=0.09$)는 차이를 보이지 않았다. 반면, 최근 3개의 초록을 포함한 17개 연구의 메타분석에 의하면 색소화내시경이 협대역영상내시경에 비하여 깊은 점막하층암 예측에 있어 특이도는 차이가 없었으나 민감도(84% vs. 74%, $P<0.01$)는 우월한 소견을 보였으며, 30명의 확대 및 영상강화내시경 전문가를 대상으로 한 설문 연구에서 깊은 점막하층암을 예측하는데 있어 색소화내시경이 협대역영상내시경에 비하여 우월함(88% vs. 83%, $P=0.013$)을 보고하였다.²⁵³ 하지만 현재까지의 연구는 한국 및 일본에서 이루어진 연구가 대부분이어서 추가 연구가 필요하다.

결론적으로, 내시경의 육안 소견에서 깊은 점막하층암을 시사하는 소견이 있거나 Kudo 선구 형태가 V_N형인 경우, 협대역영상내시경상 Sano 분류 IIIB, Hiroshima 분류 C3, JNET 분류 3에 해당하는 경우에는 깊은 점막하층 침범의 가능성이 높으므로 외과 수술을 우선적으로 고려해야 한다. 한편, 선구 형태나 협대역영상내시경 소견은 깊은 점막하층 침범을 진단함에 있어 특이도는 매우 우수하나 민감도는 상대적으로 낮으며, 진단 정확도도 비교적 우수하지만 조직병리 소견을 대체할 민한 수준은 아니므로, 깊은 점막하층 침범을 시사하는 내시경 소견을 보이는 병변이라 하더라도 내시경으로 안전하고 쉽게 절제할 수 있는 형태의 병변은 내시경 절제 후 조직병리 소견을 바탕으로 추가 수술의 필요성을 결정할 수도 있다.

4. 권고안 C4: 조기대장암 추정 또는 확진 병변을 내시경으로 치료할 때에는 일괄 절제를 통한 조직학적 완전 절제를 목표로 해야 한다. 내시경 절제의 적응은 되나 내시경 점막 절제술로는 일괄 절제가 어려운 조기대장암에 대해서는 내시경 점막하 박리술을 시행할 것을 권고한다(권고등급: 강함, 근거수준: 중등도).

Statement C4. En bloc and histologically complete resection should be achieved for endoscopic treatment of a suspected or established early colorectal cancer. We recommend endoscopic submucosal dissection for the treatment of endoscopically resectable early colorectal cancer which cannot be resected en bloc using endoscopic mucosal resection technique (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

조기대장암에서 깊은 점막하층 침범, 분화도가 나쁜 조직형(poorly differentiated adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, mucinous carcinoma), 암세포의 맥관 침범, 종양

발아 또는 저분화 세포군집 등은 조기대장암의 림프절 전이와 관련된 위험인자이며, 내시경 절제 후 병리 소견에서 이러한 소견이 관찰되면 추가적인 수술이 필요하다. 또한, 수직 절제연에 암세포 양성으로 관찰되는 등의 조직학적으로 불완전 절제된 점막하층암도 추가적인 수술이 필요하다. 따라서, 조기대장암의 내시경 치료에 있어서 일괄 절제는 조직학적 완전 절제율을 높임과 동시에 정확한 병리 소견을 확인함으로써 추가 수술 필요성을 판단하는데 매우 중요하다.^{49,254-260} Fujiya 등²⁵⁷은 2015년도에 대장 병변의 내시경 절제 방법인 점막하 박리술과 점막절제술을 비교한 연구들을 메타분석하여 일괄 절제율이 점막하 박리술은 91.7%, 점막절제술은 46.7%, 교차비 6.84 (95% CI: 3.30~14.18)로 점막하 박리술의 일괄 절제율이 점막절제술에 비하여 높다고 보고하였다. 또한 같은 연구에서 완전 절제율도 점막하 박리술 시 80.3%, 점막절제술 시 42.3%, 교차비 4.26 (95% CI: 3.77~6.57)으로 점막하 박리술의 완전 절제율이 점막절제술에 비하여 유의하게 높았다. 2016년 Arezzo 등²⁵⁸도 20 mm 이상의 무경성 대장 병변에 대하여 점막하 박리술과 점막절제술을 비교한 연구들을 메타분석하여 일괄 절제율이 점막하 박리술 89.9%, 점막절제술 34.9%로 상대 위험도 1.93 (95% CI: 1.46~2.54)으로 확인하였고, 근치적 절제율 역시 점막하 박리술 79.6%, 점막절제술 36.2%로 상대 위험도 2.01 (95% CI: 1.76~2.29)로 확인하여 20 mm 이상의 무경성 대장 병변의 내시경 절제 시 점막하 박리술이 일괄 절제 및 근치적 절제에 점막절제술보다 우월함을 보고하였다.

대장 폴립절제술 시 발생 가능한 출혈이나 천공 등의 합병증은 보고마다 다양한데, 한 메타분석에서 천공 발생률은 점막하 박리술이 4.0~5.7%로 점막절제술의 0.8~1.4%보다 더 높았다.²⁵⁷⁻²⁵⁹ 한편, 점막하 박리술 후 발생한 합병증의 대부분이 내시경으로 치료 가능하고, 점막하 박리술 후 합병증 발생으로 인한 수술 빈도는 전체 병변 중 1% 정도에 불과하여 점막하 박리술의 안전성은 수용할 수 있는 수준으로 여겨진다.²⁶¹ 그러나 대장 병변에 대한 점막하 박리술은 시술의 난이도가 높아 시술자의 숙련도에 따라 합병증 발생률 및 일괄 혹은 완전 절제율 등의 결과가 현저하게 차이가 난다.^{262,263} 따라서, 대장의 내시경 점막하 박리술은 적절한 수련 후 충분한 경험을 가진 치료 내시경 전문가가 시술 관련 합병증에 의한 응급상황에 대처 가능한 의료기관에서 시행해야 한다.²⁶²⁻²⁶⁶

결 론

조기위장관암에서 내시경 절제술은 수술적 절제에 비하여 이상 반응이 적고 재원 기간이 짧으며, 비용이 낮으면서 장기를 보존할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 모든 조기위장관암 환자

가 내시경 절제술의 적응증이 되는 것은 아니므로, 내시경 절제술로 치료 가능한 적절한 조기위장관암 환자를 선별하여 시술하는 것이 중요하다. 또한, 내시경 절제술 후 수술 치료나 정기적인 추적 관찰 등 적절한 관리가 이어져야 내시경 절제술의 우수한 장기 치료 성적을 보장할 수 있다. 이 임상진료지침은 내시경 절제술을 시행하는 소화기내시경 의사에게 표준적인 진료 과정을 제시함으로써 과잉 진료나 부적절한 진료를 다소나마 예방할 수 있을 것으로 생각하며, 장기적으로 조기위장관암의 치료에 있어서 내시경 절제술의 보급 및 확산에도 기여할 수 있으리라 기대한다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Chan Hyuk Park	 https://orcid.org/0000-0003-3824-3481
Dong-Hoon Yang	 https://orcid.org/0000-0001-7756-2704
Jong Wook Kim	 https://orcid.org/0000-0003-0505-2697
Jie-Hyun Kim	 https://orcid.org/0000-0002-9198-3326
Ji Hyun Kim	 https://orcid.org/0000-0003-0861-2792
Yang Won Min	 https://orcid.org/0000-0001-7471-1305
Si Hyung Lee	 https://orcid.org/0000-0001-7221-7506
Jung Ho Bae	 https://orcid.org/0000-0001-7669-1213
Hyunsoo Chung	 https://orcid.org/0000-0001-5159-357X
Kee Don Choi	 https://orcid.org/0000-0002-2517-4109
Jun Chul Park	 https://orcid.org/0000-0001-8018-0010
Hyuk Lee	 https://orcid.org/0000-0003-4271-7205
Min-Seob Kwak	 https://orcid.org/0000-0002-8988-7423
Bun Kim	 https://orcid.org/0000-0002-0039-7728
Hyun Jung Lee	 https://orcid.org/0000-0003-2764-9339
Hye Seung Lee	 https://orcid.org/0000-0002-1667-7986
Miyoung Choi	 https://orcid.org/0000-0002-2424-9965
Dong-Ah Park	 https://orcid.org/0000-0001-7225-3152
Jong Yeul Lee	 https://orcid.org/0000-0001-8709-5097
Jeong-Sik Byeon	 https://orcid.org/0000-0002-9793-6379
Chan Guk Park	 https://orcid.org/0000-0002-9581-2655
Joo Young Cho	 https://orcid.org/0000-0002-7182-5806
Soo Teik Lee	 https://orcid.org/0000-0002-0758-1923
Hoon Jai Chun	 https://orcid.org/0000-0002-5539-361X

REFERENCES

1. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015;47:829-854.
2. Eom BW, Jung KW, Won YJ, Yang H, Kim YW. Trends in gastric cancer incidence according to the clinicopathological characteristics in Korea, 1999-2014. *Cancer Res Treat* 2018;50:1343-1350.
3. Kim SG, Lyu DH, Park CM, et al. Current status of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Korea: role and benefits. *Korean J Intern Med* 2019;34:785-793.
4. Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, et al. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electro-surgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002;55:576-581.
5. Bok GH, Cho JY. ESD hands-on course using *ex vivo* and *in vivo* models in South Korea. *Clin Endosc* 2012;45:358-361.
6. Park CH, Lee H, Kim DW, et al. Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;80:599-609.
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017;20:1-19.
8. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy* 2013;45:827-834.
9. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Kim YH, Chang DK. Current practices in endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms: a survey of indications among Korean endoscopists. *Intest Res* 2017;15:228-235.
10. Ebi M, Shimura T, Yamada T, et al. Multicenter, prospective trial of white-light imaging alone versus white-light imaging followed by magnifying endoscopy with narrow-band imaging for the real-time imaging and diagnosis of invasion depth in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1355-1361.e2.
11. Ishihara R, Matsuura N, Hanaoka N, et al. Endoscopic imaging modalities for diagnosing invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:24.
12. Nagahama T, Yao K, Maki S, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;74:1259-1267.
13. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:523-529.
14. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric can-

- cer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1122-1134.
15. Backes Y, Moss A, Reitsma JB, Siersema PD, Moons LM. Narrow band imaging, magnifying chromoendoscopy, and gross morphological features for the optical diagnosis of T1 colorectal cancer and deep submucosal invasion: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:54-64.
 16. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17:855-883.
 17. Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, 11th edition: part I. *Esophagus* 2017;14:1-36.
 18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898.
 19. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies [Internet]. London: The Cochrane Collaboration [2011 Mar; cited 2019 Jul 26]. Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
 20. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25:603-605.
 21. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536.
 22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-1173.
 23. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:194-227.
 24. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37:570-578.
 25. Lee WC, Lee TH, Jang JY, et al. Staging accuracy of endoscopic ultrasound performed by nonexpert endosonographers in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: is it possible? *Dis Esophagus* 2015;28:574-578.
 26. Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:242-253.
 27. Dhupar R, Rice RD, Correa AM, et al. Endoscopic ultrasound estimates for tumor depth at the gastroesophageal junction are inaccurate: implications for the liberal use of endoscopic resection. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1812-1816.
 28. Oyama T, Inoue H, Arima M, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on micro-vessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2017;14:105-112.
 29. Ra J, Paulson EC, Kucharczuk J, et al. Postoperative mortality after esophagectomy for cancer: development of a preoperative risk prediction model. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1577-1584.
 30. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, Orringer MB, Birkmeyer JD. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85:424-429.
 31. Connors RC, Reuben BC, Neumayer LA, Bull DA. Comparing outcomes after transthoracic and transhiatal esophagectomy: a 5-year prospective cohort of 17,395 patients. *J Am Coll Surg* 2007;205:735-740.
 32. Min YW, Lee H, Song BG, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Gastrointest Endosc* 2018;88:624-633.
 33. Zhang Y, Ding H, Chen T, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection vs esophagectomy for T1 esophageal squamous cell carcinoma in a real-world cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:73-81.e3.
 34. Shimizu Y, Omori T, Yokoyama A, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:546-550.
 35. Ishihara R, Kanzaki H, Iishi H, et al. Pink-color sign in esophageal squamous neoplasia, and speculation regarding the underlying mechanism. *World J Gastroenterol* 2013;19:4300-4308.
 36. Uedo N, Fujishiro M, Goda K, et al. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. *Dig Endosc* 2011;23 Suppl 1:58-71.
 37. Gai W, Jin XF, Du R, Li L, Chai TH. Efficacy of narrow-band imaging in detecting early esophageal cancer and risk factors for its occurrence. *Indian J Gastroenterol* 2018;37:79-85.
 38. Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, et al. Narrow-band imaging magnifying endoscopy versus Lugol chromoendoscopy with pink-color sign assessment in the diagnosis of superficial esophageal squamous neoplasms: a randomised noninferiority trial. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:639462.
 39. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6:119-130.
 40. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1479-1490.
 41. Goda K, Tajiri H, Ikegami M, et al. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for predicting the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009;22:453-460.
 42. Katada C, Tanabe S, Wada T, et al. Retrospective assessment of the diagnostic accuracy of the depth of invasion by narrow band imaging magnifying endoscopy in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2019;50:292-297.
 43. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for *en bloc* resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 2008;68: 1066-1072.

44. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:255-264.e2.
45. Teoh AY, Chiu PW, Yu Ngo DK, Wong SK, Lau JY, Ng EK. Outcomes of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection in management of superficial squamous esophageal neoplasms outside Japan. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e190-e194.
46. Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, Yoshihara M, Arihiro K, Chayama K. Advantages of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:275-280.
47. Yamashita T, Zeniya A, Ishii H, et al. Endoscopic mucosal resection using a cap-fitted panendoscope and endoscopic submucosal dissection as optimal endoscopic procedures for superficial esophageal carcinoma. *Surg Endosc* 2011;25:2541-2546.
48. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:5540-5547.
49. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009;41:751-757.
50. Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. *Endoscopy* 2009;41:661-665.
51. Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1389-1393.
52. Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, et al. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy* 2012;44:1007-1011.
53. Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, et al. A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* 2015;15:1.
54. Kataoka M, Anzai S, Shirasaki T, et al. Efficacy of short period, low dose oral prednisolone for the prevention of stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection (ESD) for esophageal cancer. *Endosc Int Open* 2015;3:E113-E117.
55. Zhou G, Yuan F, Cai J, et al. Efficacy of prednisone for prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer* 2017;8:489-494.
56. Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, et al. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1115-1121.
57. Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, et al. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc* 2013;78:250-257.
58. Nagami Y, Shiba M, Tominaga K, et al. Locoregional steroid injection prevents stricture formation after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2016;30:1441-1449.
59. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol* 2006;19:475-480.
60. Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, et al. The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients. *Ann Surg* 2013;257:1032-1038.
61. Choi JY, Park YS, Jung HY, et al. Feasibility of endoscopic resection in superficial esophageal squamous carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2011;73:881-889.e2.
62. Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al. Clinicopathological features of superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Surg* 1997;174:49-53.
63. Endo M, Yoshino K, Kawano T, Nagai K, Inoue H. Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus* 2000;13:125-129.
64. Araki K, Ohno S, Egashira A, Saeki H, Kawaguchi H, Sugimachi K. Pathologic features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. *Cancer* 2002;94:570-575.
65. Bollschweiler E, Baldus SE, Schröder W, et al. High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas. *Endoscopy* 2006;38:149-156.
66. Kim DU, Lee JH, Min BH, et al. Risk factors of lymph node metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:619-625.
67. Moriya H, Ohbu M, Kobayashi N, et al. Lymphatic tumor emboli detected by D2-40 immunostaining can more accurately predict lymph-node metastasis. *World J Surg* 2011;35:2031-2037.
68. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013;108:544-551.
69. Oyama T, Tomori A, Hotta K, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(7 Suppl 1):S67-S70.
70. Katada C, Muto M, Momma K, et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae—a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 2007;39:779-783.
71. Park HC, Kim DH, Gong EJ, et al. Ten-year experience of esophageal endoscopic submucosal dissection of superficial esoph-

- ageal neoplasms in a single center. *Korean J Intern Med* 2016; 31:1064-1072.
72. Song BG, Min YW, Cha RR, et al. Endoscopic submucosal dissection under general anesthesia for superficial esophageal squamous cell carcinoma is associated with better clinical outcomes. *BMC Gastroenterol* 2018;18:80.
 73. Motoori M, Yano M, Ishihara R, et al. Comparison between radical esophagectomy and definitive chemoradiotherapy in patients with clinical T1bN0M0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2135-2141.
 74. Kawaguchi G, Sasamoto R, Abe E, et al. The effectiveness of endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2015;10:31.
 75. Ikeda A, Hoshi N, Yoshizaki T, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) with additional therapy for superficial esophageal cancer with submucosal invasion. *Intern Med* 2015;54: 2803-2813.
 76. Hamada K, Ishihara R, Yamasaki Y, et al. Efficacy and safety of endoscopic resection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e110.
 77. Kurokawa Y, Muto M, Minashi K, Boku N, Fukuda H; Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:686-689.
 78. Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology* 2019;157: 382-390.e3.
 79. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology* 2011; 141:2017-2025.e3.
 80. 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.
 81. Lee BE, Kim GH, Park DY, et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type. *BMC Gastroenterol* 2010;10:97.
 82. Tsuji Y, Kato M, Inoue T, et al. Integrated diagnostic strategy for the invasion depth of early gastric cancer by conventional endoscopy and EUS. *Gastrointest Endosc* 2015;82:452-459.
 83. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Is endoscopic ultrasonography indispensable in patients with early gastric cancer prior to endoscopic resection? *Surg Endosc* 2010; 24:3177-3185.
 84. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Endoscopy* 2010;42:705-713.
 85. Yanai H, Noguchi T, Mizumachi S, et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut* 1999;44:361-365.
 86. Yanai H, Matsumoto Y, Harada T, et al. Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early gastric cancer: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 1997;46:212-216.
 87. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Endoscopic ultrasonography is valuable for identifying early gastric cancers meeting expanded-indication criteria for endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2011;25:841-848.
 88. Akashi K, Yanai H, Nishikawa J, et al. Ulcerous change decreases the accuracy of endoscopic ultrasonography diagnosis for the invasive depth of early gastric cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 2006;37:133-138.
 89. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging* 2005;30:518-523.
 90. 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.
 91. Nishizawa T, Yahagi N. Long-term outcomes of using endoscopic submucosal dissection to treat early gastric cancer. *Gut Liver* 2018;12:119-124.
 92. Abdelfatah MM, Barakat M, Lee H, et al. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018;87:338-347.
 93. Choi KS, Jung HY, Choi KD, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2011;73:942-948.
 94. Choi IJ, Lee JH, Kim YI, et al. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2015;81:333-341.e1.
 95. Hahn KY, Park CH, Lee YK, et al. Comparative study between endoscopic submucosal dissection and surgery in patients with early gastric cancer. *Surg Endosc* 2018;32:73-86.
 96. Choi JH, Kim ES, Lee YJ, et al. Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2015; 82:299-307.
 97. Kim JH, Kim SS, Lee JH, et al. Early detection is important to reduce the economic burden of gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2018;18:82-89.
 98. Kim YI, Kim YA, Kim CG, et al. Serial intermediate-term quality of life comparison after endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer patients. *Surg Endosc* 2018;32:2114-2122.
 99. Kim TS, Min BH, Kim KM, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Endoscopic

- submucosal dissection for papillary adenocarcinoma of the stomach: low curative resection rate but favorable long-term outcomes after curative resection. *Gastric Cancer* 2019;22: 363-368.
100. Lee S, Choi KD, Han M, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer meeting expanded indication including undifferentiated-type tumors: a criteria-based analysis. *Gastric Cancer* 2018;21: 490-499.
101. Min BH, Kim ER, Kim KM, et al. Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Endoscopy* 2015;47:784-793.
102. Chang JY, Shim KN, Tae CH, et al. Comparison of clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection and surgery in the treatment of early gastric cancer: a single-institute study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7210.
103. Chiu PW, Teoh AY, Toh KF, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2012;26:3584-3591.
104. Cho JH, Cha SW, Kim HG, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a comparison study to surgery using propensity score-matched analysis. *Surg Endosc* 2016;30:3762-3773.
105. Feng F, Sun L, Xu G, et al. Is it reasonable to treat early gastric cancer with mucosal infiltration and well differentiation by endoscopic submucosal resection? *J Gastrointest Surg* 2015; 19:2111-2119.
106. Fukunaga S, Nagami Y, Shiba M, et al. Long-term prognosis of expanded-indication differentiated-type early gastric cancer treated with endoscopic submucosal dissection or surgery using propensity score analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85: 143-152.
107. Gong EJ, Kim DH, Ahn JY, et al. Comparison of long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection and surgery for esophagogastric junction adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2017;20(Suppl 1):84-91.
108. Kim YI, Kim YW, Choi IJ, et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers. *Endoscopy* 2015;45:293-301.
109. 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.
110. Fujiya K, Takizawa K, Tokunaga M, et al. The value of diagnostic endoscopic submucosal dissection for patients with clinical submucosal invasive early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2018;21:124-132.
111. Lee HD, Chung H, Kim SG, et al. Exploring the possibility of endoscopic submucosal dissection for clinical submucosal invasive early gastric cancers. *Surg Endosc* 2019;33:4008-4015.
112. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK. Factors related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:737-740.
113. Kim JH, Lee YC, Kim H, et al. Endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:e1-e9.
114. Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Endoscopy* 2013;45:703-707.
115. Ahn JY, Park HJ, Park YS, et al. Endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer: immediate endoscopic outcomes and long-term survivals. *Dig Dis Sci* 2016; 61:1158-1164.
116. Kim JH, Kim YH, Jung DH, et al. Follow-up outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer with undifferentiated histology. *Surg Endosc* 2014;28:2627-2633.
117. Oda I, Oyama T, Abe S, et al. Preliminary results of multicenter questionnaire study on long-term outcomes of curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2014;26:214-219.
118. Park JC, Lee YK, Kim SY, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection in comparison to surgery in undifferentiated-type intramucosal gastric cancer using propensity score analysis. *Surg Endosc* 2018;32:2046-2057.
119. Fujishiro M, Chiu PW, Wang HP. Role of antisecretory agents for gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2013;25 Suppl 1:86-93.
120. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016;28:3-15.
121. Park CH, Lee SK. Preventing and controlling bleeding in gastric endoscopic submucosal dissection. *Clin Endosc* 2013;46: 456-462.
122. Takizawa K, Oda I, Gotoda T, et al. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of risk factors. *Endoscopy* 2008;40:179-183.
123. Kang SH, Lee K, Lee HW, Park GE, Hong YS, Min BH. Delayed perforation occurring after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Clin Endosc* 2015;48:251-255.
124. Lee H, Cheoi KS, Chung H, et al. Clinical features and predictive factors of coagulation syndrome after endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasm. *Gastric Cancer* 2012;15:83-90.
125. Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, et al. Effect of a proton pump inhibitor or an H₂-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1610-1616.
126. Ye BD, Cheon JH, Choi KD, et al. Omeprazole may be superior to famotidine in the management of iatrogenic ulcer after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:837-843.
127. Imaeda H, Hosoe N, Suzuki H, et al. Effect of lansoprazole versus roxatidine on prevention of bleeding and promotion of ulcer healing after endoscopic submucosal dissection for super-

- ficial gastric neoplasia. *J Gastroenterol* 2011;46:1267-1272.
128. Tomita T, Kim Y, Yamasaki T, et al. Prospective randomized controlled trial to compare the effects of omeprazole and famotidine in preventing delayed bleeding and promoting ulcer healing after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1441-1446.
 129. Yang Z, Wu Q, Liu Z, Wu K, Fan D. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor antagonists for the management of iatrogenic gastric ulcer after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis of randomized trials. *Digestion* 2011;84:315-320.
 130. Arai M, Matsumura T, Okimoto K, et al. Two-week treatment with proton pump inhibitor is sufficient for healing post endoscopic submucosal dissection ulcers. *World J Gastroenterol* 2014;20:16318-16322.
 131. Niimi K, Fujishiro M, Goto O, et al. Prospective single-arm trial of two-week rabeprazole treatment for ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2012; 24:110-116.
 132. Lee SH, Lee CK, Chung IK, et al. Optimal duration of proton pump inhibitor in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a retrospective analysis and prospective validation study. *Dig Dis Sci* 2012;57:429-434.
 133. Shin WG, Kim SJ, Choi MH, et al. Can rebamipide and proton pump inhibitor combination therapy promote the healing of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers? A randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012;75:739-747.
 134. Higuchi K, Takeuchi T, Uedo N, et al. Efficacy and safety of 1-week *Helicobacter pylori* eradication therapy and 7-week rebamipide treatment after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer in comparison with 8-week PPI standard treatment: a randomized, controlled, prospective, multicenter study. *Gastric Cancer* 2015;18:612-617.
 135. Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T, et al. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol* 2011;46:595-602.
 136. Jung SW, Kim SY, Choe JW, et al. Standard and double-dose intravenous proton pump inhibitor injections for prevention of bleeding after endoscopic resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:778-781.
 137. Park JH, Baek EK, Choi CH, et al. Comparison of the efficacy of 4- and 8-week lansoprazole treatment for ESD-induced gastric ulcers: a randomized, prospective, controlled study. *Surg Endosc* 2014;28:235-241.
 138. Nakamura K, Ihara E, Akiho H, et al. Limited effect of rebamipide in addition to proton pump inhibitor (PPI) in the treatment of post-endoscopic submucosal dissection gastric ulcers: a randomized controlled trial comparing PPI plus rebamipide combination therapy with PPI monotherapy. *Gut Liver* 2016;10:917-924.
 139. Kawano S, Okada H, Kawahara Y, et al. Proton pump inhibitor dose-related healing rate of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial. *Digestion* 2011;84:46-53.
 140. Kim EH, Park SW, Nam E, Lee JG, Park CH. Comparative efficacy of various anti-ulcer medications after gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc* 2019;33:1271-1283.
 141. Oh TH, Jung HY, Choi KD, et al. Degree of healing and healing-associated factors of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers after pantoprazole therapy for 4 weeks. *Dig Dis Sci* 2009;54:1494-1499.
 142. Park HJ, Kim HS, Kim BR, et al. Half-dose rabeprazole has an equal efficacy to standard-dose rabeprazole on endoscopic submucosal dissection-induced ulcer. *Dig Dis Sci* 2013;58: 1054-1061.
 143. Mochizuki S, Uedo N, Oda I, et al. Scheduled second-look endoscopy is not recommended after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms (the SAFE trial): a multicentre prospective randomised controlled non-inferiority trial. *Gut* 2015;64:397-405.
 144. Ryu HY, Kim JW, Kim HS, et al. Second-look endoscopy is not associated with better clinical outcomes after gastric endoscopic submucosal dissection: a prospective, randomized, clinical trial analyzed on an as-treated basis. *Gastrointest Endosc* 2013;78:285-294.
 145. Nishizawa T, Suzuki H, Akimoto T, et al. Effects of pre-operative proton pump inhibitor administration on bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2016;4:5-10.
 146. Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2013;25 Suppl 1:71-78.
 147. Jeon SW, Jung MK, Kim SK, et al. Clinical outcomes for perforations during endoscopic submucosal dissection in patients with gastric lesions. *Surg Endosc* 2010;24:911-916.
 148. Jeong G, Lee JH, Yu MK, et al. Non-surgical management of microperforation induced by EMR of the stomach. *Dig Liver Dis* 2006;38:605-608.
 149. Minami S, Gotoda T, Ono H, Oda I, Hamanaka H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;63:596-601.
 150. Paspatis GA, Dumonceau JM, Barthet M, et al. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy* 2014;46:693-711.
 151. Fu K, Ishikawa T, Yamamoto T, Kaji Y. Paracentesis for successful treatment of tension pneumoperitoneum related to endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2009;41 Suppl 2:E245.
 152. ASGE Technology Committee, Lo SK, Fujii-Lau LL, et al. The use of carbon dioxide in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:857-865.
 153. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer

- treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14: 113-123.
154. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12:148-152.
155. Pyo JH, Shin CM, Lee H, et al. A risk-prediction model based on lymph-node metastasis for incorporation into a treatment algorithm for signet ring cell-type intramucosal gastric cancer. *Ann Surg* 2016;264:1038-1043.
156. 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.
157. 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.
158. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2017; 52:175-184.
159. Suzuki H, Oda I, Abe S, et al. Clinical outcomes of early gastric cancer patients after noncurative endoscopic submucosal dissection in a large consecutive patient series. *Gastric Cancer* 2017;20:679-689.
160. Pyo JH, Lee H, Min YW, et al. Feasibility of endoscopic resection in early gastric cancer with lymphovascular invasion. *Ann Surg Oncol* 2019;26:449-455.
161. Choi JY, Jeon SW, Cho KB, et al. Non-curative endoscopic resection does not always lead to grave outcomes in submucosal invasive early gastric cancer. *Surg Endosc* 2015;29:1842-1849.
162. Toyokawa T, Ohira M, Tanaka H, et al. Optimal management for patients not meeting the inclusion criteria after endoscopic submucosal dissection for gastric cancer. *Surg Endosc* 2016; 30:2404-2414.
163. 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.
164. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is the eCura system useful for selecting patients who require radical surgery after non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer? A comparative study. *Gastric Cancer* 2018;21:481-489.
165. 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.
166. 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.
167. Suzuki S, Gotoda T, Hatta W, et al. Survival benefit of additional surgery after non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a propensity score matching analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3353-3360.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Jeon MY, Park JC, Hahn KY, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Long-term outcomes after noncurative endoscopic resection of early gastric cancer: the optimal time for additional endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1003-1013.e2.
174. Oh S, Kim SG, Choi JM, et al. Ablation of residual gastric tumor by argon plasma coagulation after endoscopic resection. *Surg Endosc* 2017;31:1093-1100.
175. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372: 392-397.
176. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.
177. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
178. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-239.
179. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanan R, et al. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: the Bangkok consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:37-56.
180. Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018;23:e12475.
181. Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter* 2014;19:243-248.
182. Bang CS, Baik GH, Shin IS, et al. *Helicobacter pylori* eradication for prevention of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer. *J Korean Med Sci*

- 2015;30: 749-756.
183. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150:1113-1124.e5.
184. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019;22:435-445.
185. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085-1095.
186. Choi JM, Kim SG, Choi J, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018;88: 475-485.e2.
187. Lee JH, Kim JG, Jung HK, et al. Synopsis on clinical practice guideline of gastric cancer in Korea: an evidence-based approach. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:66-81.
188. Kim SG, Park CM, Lee NR, et al. Long-term clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer: a prospective multicenter cohort study. *Gut Liver* 2018;12:402-410.
189. Kato M, Nishida T, Yamamoto K, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013;62:1425-1432.
190. Nasu J, Doi T, Endo H, Nishina T, Hirasaki S, Hyodo I. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2005;37: 990-993.
191. Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015;47:1113-1118.
192. Hahn KY, Park JC, Kim EH, et al. Incidence and impact of scheduled endoscopic surveillance on recurrence after curative endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2016;84:628-638.e1.
193. Yang HJ, Kim SG, Lim JH, et al. Novel risk stratification for metachronous recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2018;87:419-428.e3.
194. Lee S, Choi KD, Hong SM, et al. Pattern of extragastric recurrence and the role of abdominal computed tomography in surveillance after endoscopic resection of early gastric cancer: Korean experiences. *Gastric Cancer* 2017;20:843-852.
195. Choi KS, Kim SH, Kim SG, Han JK. Early gastric cancers: is CT surveillance necessary after curative endoscopic submucosal resection for cancers that meet the expanded criteria? *Radiology* 2016;281:444-453.
196. Park CH, Kim EH, Chung H, et al. Role of computed tomography scan for the primary surveillance of mucosal gastric cancer after complete resection by endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2014;28:1307-1313.
197. Jung SA, Yang SK, Kang GH, et al. Risk factors of lymph node metastasis in submucosally invasive colorectal carcinoma: with special reference to the depth of invasion. *Korean J Gastrointest Endosc* 2001;22:411-418.
198. Choi PW, Yu CS, Jang SJ, Jung SH, Kim HC, Kim JC. Risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *World J Surg* 2008;32:2089-2094.
199. Sung HY, Kang WK, Kim SW, et al. Risk factors for lymph node metastasis in patients with submucosal invasive colorectal carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2010;78:207-212.
200. Lee SH, Kang HJ, Ahn BK, et al. Clinicopathologic factors for prediction of lymph node metastasis in submucosally invasive colorectal carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2011;80:111-118.
201. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, et al. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. *J Gastroenterol* 2014;49: 1314-1323.
202. Han J, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma: a new proposal of depth of invasion for radical surgery. *World J Surg* 2018;42:2635-2641.
203. Kim B, Kim EH, Park SJ, et al. The risk of lymph node metastasis makes it unsafe to expand the conventional indications for endoscopic treatment of T1 colorectal cancer: a retrospective study of 428 patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4373.
204. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVeau CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2017; 37:42-49.
205. Ha RK, Han KS, Sohn DK, et al. Histopathologic risk factors for lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 2017;93:266-271.
206. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15:788-797.
207. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27:2692-2703.
208. Choi JY, Jung SA, Shim KN, et al. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci* 2015;30:398-406.
209. Tanaka S, Haruma K, Teixeira CR, et al. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. *J Gastroenterol* 1995;30:710-717.
210. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1286-1295.
211. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed

- types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993;25:455-461.
212. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336.
213. Park YJ, Kim WH, Paeng SS, Park JG. Histoclinical analysis of early colorectal cancer. *World J Surg* 2000;24:1029-1035.
214. Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum* 2009;52:438-445.
215. Lim KH, Jung SW, Jeong ID, et al. Risk factors for lymph node metastasis after endoscopic resection for early colorectal cancer. *Intest Res* 2008;6:103-109.
216. Lee SH, Cho HD, Park DI, et al. Pathological predictors for defining a therapeutic strategy for early colon cancer after endoscopic resection: multicenter retrospective analysis from surgically resected specimens. *Hepatogastroenterology* 2014;61:642-646.
217. Nakadoi K, Oka S, Tanaka S, et al. Condition of muscularis mucosae is a risk factor for lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Surg Endosc* 2014;28:1269-1276.
218. Nishida T, Egashira Y, Akutagawa H, et al. Predictors of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma: an immunophenotypic analysis of 265 patients. *Dis Colon Rectum* 2014;57:905-915.
219. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol* 2015;28:872-879.
220. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Vitarelli E, Di Gregorio C, Ponz de Leon M, Barresi G. Immunohistochemical assessment of lymphovascular invasion in stage I colorectal carcinoma: prognostic relevance and correlation with nodal micrometastases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:66-72.
221. Wada H, Shiozawa M, Katayama K, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2015;50:727-734.
222. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 2002;40:127-132.
223. Cappellessi R, Luchini C, Veronese N, et al. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Hum Pathol* 2017;65:62-70.
224. Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, Abe N, Sakamoto A, Atomi Y. Actual number of tumor budding as a new tool for the individualization of treatment of T1 colorectal carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1115-1121.
225. Yim K, Won DD, Lee IK, Oh ST, Jung ES, Lee SH. Novel predictors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017;23:5936-5944.
226. Gangireddy VGR, Coleman T, Kanneganti P, et al. Polypectomy versus surgery in early colon cancer: size and location of colon cancer affect long-term survival. *Int J Colorectal Dis* 2018;33:1349-1357.
227. Mounzer R, Das A, Yen RD, et al. Endoscopic and surgical treatment of malignant colorectal polyps: a population-based comparative study. *Gastrointest Endosc* 2015;81:733-740.e2.
228. Kogler P, Kafka-Ritsch R, Öfner D, et al. Is limited surgery justified in the treatment of T1 colorectal cancer? *Surg Endosc* 2013;27:817-825.
229. Belderbos TD, van Erning FN, de Hingh IH, van Oijen MG, Lemmens VE, Siersema PD. Long-term recurrence-free survival after standard endoscopic resection versus surgical resection of submucosal invasive colorectal cancer: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:403-411.e1.
230. Kim JB, Lee HS, Lee HJ, et al. Long-term outcomes of endoscopic versus surgical resection of superficial submucosal colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2015;60:2785-2792.
231. Heo J, Jeon SW, Jung MK, Kim SK, Kim J, Kim S. Endoscopic resection as the first-line treatment for early colorectal cancer: comparison with surgery. *Surg Endosc* 2014;28:3435-3442.
232. Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, et al. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. *Endoscopy* 2013;45:718-724.
233. Yoshii S, Nojima M, Noshio K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:292-302.e3.
234. Asayama N, Oka S, Tanaka S, et al. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:571-578.
235. Tamaru Y, Oka S, Tanaka S, et al. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma: a multicenter retrospective cohort study of Hiroshima GI Endoscopy Research Group. *J Gastroenterol* 2017;52:1169-1179.
236. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:8-14.
237. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoendoscopic colonoscopy. *Colorectal Dis* 2004;6:369-375.
238. Ohta T, Tominaga K, Sakai Y. Efficacy of magnifying colonoscopy for the diagnosis of colorectal neoplasia: comparison with histopathological findings. *Dig Endosc* 2004;16:308-314.
239. Tanaka S, Haruma K, Nagata S, Oka S, Chayama K. Diagnosis of invasion depth in early colorectal carcinoma by pit pattern analysis with magnifying endoscopy. *Dig Endosc* 2001;13:S2-S5.
240. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, et al. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2700-2706.

241. Zhang QW, Teng LM, Zhang XT, et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of deep submucosal colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2017;49:564-580.
242. Hirata M, Tanaka S, Oka S, et al. Evaluation of microvessels in colorectal tumors by narrow band imaging magnification. *Gastrointest Endosc* 2007;66:945-952.
243. Wada Y, Kudo SE, Kashida H, et al. Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow-band imaging system. *Gastrointest Endosc* 2009;70:522-531.
244. Yoo HY, Lee MS, Ko BM, et al. Correlation of narrow band imaging with magnifying colonoscopy and histology in colorectal tumors. *Clin Endosc* 2011;44:44-50.
245. Ikematsu H, Matsuda T, Emura F, et al. Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol* 2010;10:33.
246. Oba S, Tanaka S, Oka S, et al. Characterization of colorectal tumors using narrow-band imaging magnification: combined diagnosis with both pit pattern and microvessel features. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1084-1092.
247. Sumimoto K, Tanaka S, Shigita K, et al. Clinical impact and characteristics of the narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Gastrointest Endosc* 2017;85:816-821.
248. Iwatake M, Sano Y, Tanaka S, et al. Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. *Dig Endosc* 2018;30:642-651.
249. Li X, Chen H, Gao Y, Chen X, Ge Z. Prediction of histology and invasive depth of colorectal neoplasia based on morphology of surface depression using magnifying chromocolonoscopy. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:79-85.
250. Hisabe T, Tsuda S, Hoashi T, et al. Validity of conventional endoscopy using "non-extension sign" for optical diagnosis of colorectal deep submucosal invasive cancer. *Endosc Int Open* 2018;6:E156-E164.
251. Uno Y, Munakata A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1994;40:485-489.
252. Kobayashi N, Saito Y, Sano Y, et al. Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? *Endoscopy* 2007;39:701-705.
253. Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, et al. Comparison of the diagnostic performance between magnifying chromoendoscopy and magnifying narrow-band imaging for superficial colorectal neoplasms: an online survey. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1318-1323.
254. De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:138-155.
255. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of non-pedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014;46:388-402.
256. Fuccio L, Repici A, Hassan C, et al. Why attempt *en bloc* resection of non-pedunculated colorectal adenomas? A systematic review of the prevalence of superficial submucosal invasive cancer after endoscopic submucosal dissection. *Gut* 2018;67:1464-1474.
257. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2015;81:583-595.
258. Arezzo A, Passera R, Marchese N, Galloro G, Manta R, Cirocchi R. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. *United European Gastroenterol J* 2016;4:18-29.
259. Liggi M, Cadoni S, Gallitti P. Endoscopic submucosal dissection, endoscopic mucosal resection and hybrid techniques for large nonpedunculated colorectal tumors: a meta analysis and systematic review. *J Interv Gastroenterol* 2014;4:117-125.
260. Sato T, Fukuzawa M, Gotoda T, Moriyasu F. Comparison of clinical outcomes between colorectal EMR and ESD. *J Tokyo Med Univ* 2016;74:154-162.
261. Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy* 2012;44:137-150.
262. Shiga H, Endo K, Kuroha M, et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia during the clinical learning curve. *Surg Endosc* 2014;28:2120-2128.
263. Sakamoto T, Saito Y, Fukunaga S, Nakajima T, Matsuda T. Learning curve associated with colorectal endoscopic submucosal dissection for endoscopists experienced in gastric endoscopic submucosal dissection. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1307-1312.
264. Bhurwal A, Bartel MJ, Heckman MG, et al. Endoscopic mucosal resection: learning curve for large nonpolypoid colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016;84:959-968.e7.
265. Probst A, Golger D, Anthuber M, Märkl B, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: learning curve in a European center. *Endoscopy* 2012;44:660-667.
266. Jeon HH, Lee HS, Youn YH, Park JJ, Park H. Learning curve analysis of colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) for laterally spreading tumors by endoscopists experienced in gastric ESD. *Surg Endosc* 2016;30:2422-2430.

Supplementary Material I. PICOs for Each Statement

1. Description of PICOs for superficial esophageal squamous cell carcinoma

Statement E1: We recommend endoscopic resection for SESCC without distant or lymph node metastasis, excluding those with obvious submucosal invasion (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. What are the indications for endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma?

Patient: Patients who undergo either endoscopic resection or esophagectomy for superficial esophageal squamous cell carcinoma without lymph node metastasis

Intervention: Endoscopic resection

Comparator: Esophagectomy

Outcome: Survival rate

Study design: Randomized controlled trial (RCT) or non-RCT

Statement E2: We recommend Lugol chromoendoscopy and/or image-enhanced endoscopy to define the extent of lesion before endoscopic treatment of SESCC (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Does chromoendoscopy or image-enhanced endoscopy before endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma help the evaluation of the lateral margin of the lesion?

Patient: Patients who were diagnosed with superficial esophageal squamous cell carcinoma

Intervention: Chromoendoscopy, image-enhanced endoscopy

Comparator: No chromoendoscopy or image-enhanced endoscopy after diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma

Outcome: Lateral margin

Study design: RCT or non-RCT

Statement E3: We recommend endoscopic ultrasound to define the stage of SESCC before endoscopic treatment (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Does endoscopic ultrasound (EUS) before endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma help to stage the disease?

Patient: Patients who were diagnosed with superficial esophageal squamous cell carcinoma

Intervention: EUS

Comparator: No EUS after diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma

Outcome: Depth of invasion, lymph node metastasis

Study design: RCT or non-RCT

Statement E4: We suggest magnifying endoscopy with narrow band imaging for SESCC to assess the depth of invasion before endoscopic treatment (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low).

Q1. Does magnifying endoscopy with narrow band imaging (MENBI) before endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma help the evaluation of the depth of invasion?

Patient: Patients who were diagnosed with superficial esophageal squamous cell carcinoma

Intervention: MENBI

Comparator: No MENBI after diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma

Outcome: Depth of invasion

Study design: RCT or non-RCT

Statement E5: We recommend endoscopic submucosal dissection rather than endoscopic mucosal resection for *en bloc* and curative resection of SESCC confined to the mucosa (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Is ESD more effective than EMR in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma in terms of *en bloc* resection, R0 resection and curative resection?

Patient: Patients who undergo endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma

Intervention: Endoscopic submucosal dissection

Comparator: Endoscopic mucosal resection

Outcome: *En bloc* resection, R0 resection, curative resection

Study design: RCT or non-RCT

Statement E6: We recommend oral steroid or local steroid injection therapy for patients who develop mucosal defects in >75% of the esophageal circumference after endoscopic submucosal dissection to prevent esophageal stricture (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Is steroid administration needed after endoscopic resection in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma to decrease the risk of stenosis?

Patient: Patients who undergo endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma

Intervention: Steroid administration after endoscopic resection (oral administration or local injection)

Comparator: No steroid administration after endoscopic resection

Outcome: Stenosis rate, number of endoscopic dilatation, adverse event

Study design: RCT or non-RCT

Statement E7: No additional treatment is recommended after *en bloc* complete resection of SESCC invading no more than the lamina propria with no lymphovascular invasion because of a very low risk of lymph node metastasis (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate). As the risk of lymph node metastasis of a tumor invading into the muscularis mucosa without lymphovascular invasion is low, a close follow-up after *en bloc* complete endoscopic resection can be considered without additional treatment (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low). In case of a tumor with submucosal invasion, lymphovascular invasion, and/or positive vertical resection margin, additional treatment is recommended (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Is there a difference between observation without surgery and rescue surgery in terms of recurrence and survival in patients who achieve R0 resection by endoscopic resection for mucosal esophageal squamous cell carcinoma without lymphovascular invasion?

Patient: Patients who achieve R0 resection by endoscopic resection for mucosal esophageal squamous cell carcinoma without lymphovascular invasion
Intervention: Observation
Comparator: Rescue (additional) surgery
Outcome: Recurrence and survival rates
Study design: RCT or non-RCT

Comparator: No EUS after diagnosis of early gastric cancer
Outcome: Depth of invasion
Study design: RCT or non-RCT

Statement G3: We recommend endoscopic resection for early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma meeting endoscopically estimated tumor size ≤ 2 cm and endoscopically suspected mucosal cancer without ulcer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Can we recommend endoscopic resection for early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma meeting endoscopically estimated tumor size ≤ 2 cm and endoscopically suspected mucosal cancer without ulcer?

Patient: Patients with early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma meeting endoscopically estimated tumor size ≤ 2 cm and endoscopically suspected mucosal cancer without ulcer
Intervention: Endoscopic resection
Comparator: Gastrectomy with lymph node dissection
Outcome: Survival rate
Study design: RCT or non-RCT

Statement G4: We suggest endoscopic resection for early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma with the following endoscopic findings: 1) mucosal cancer > 2 cm without ulcer, or 2) mucosal cancer ≤ 3 cm with ulcer (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: moderate).

Q1. Can we suggest endoscopic resection for early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma with the following endoscopic findings: 1) mucosal cancer > 2 cm without ulcer, or 2) mucosal cancer ≤ 3 cm with ulcer?

Patient: Patients with early gastric cancer of well or moderately differentiated tubular or papillary adenocarcinoma with the following endoscopic findings: 1) mucosal cancer > 2 cm without ulcer, or 2) mucosal cancer ≤ 3 cm with ulcer
Intervention: Endoscopic resection
Comparator: Gastrectomy with lymph node dissection
Outcome: Survival rate
Study design: RCT or non-RCT

2. Description of PICOs for early gastric cancer

Statement G1: We recommend chromoendoscopy/image-enhanced endoscopy to determine the extent of lesion before endoscopic treatment of early gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Does chromoendoscopy or image-enhanced endoscopy before endoscopic resection of early gastric cancer help the evaluation of the lateral margin of the lesion?

Patient: Patients who were diagnosed with early gastric cancer
Intervention: Chromoendoscopy, image-enhanced endoscopy
Comparator: No chromoendoscopy or image-enhanced endoscopy after diagnosis of early gastric cancer
Outcome: Lateral margin
Study design: RCT or non-RCT

Statement G2: Endoscopic ultrasonography before endoscopic resection of early gastric cancer may be helpful in determining the depth of invasion in some patients with early gastric cancer (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: moderate).

Q1. Does EUS before endoscopic resection of early gastric cancer help the evaluation of the depth of invasion?

Patient: Patients who were diagnosed with early gastric cancer
Intervention: EUS

Statement G5: We suggest endoscopic resection for poorly differentiated tubular adenocarcinoma, poorly cohesive carcinoma, or signet ring cell carcinoma meeting the following endoscopic findings: endoscopically estimated tumor size ≤ 2 cm, endoscopically mucosal cancer, and no ulcer in the tumor (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low).

Q1. Can we suggest endoscopic resection for poorly differentiated tubular adenocarcinoma, poorly cohesive carcinoma, or signet ring cell carcinoma meeting the following endoscopic findings: endoscopically estimated tumor size ≤ 2 cm, endoscopically mucosal cancer, and no ulcer in the tumor?

Patient: Patients with early gastric cancer of poorly differentiated tubular adenocarcinoma, poorly cohesive carcinoma, or signet ring cell carcinoma meeting the following endoscopic findings: endoscopically estimated tumor size ≤ 2 cm, endoscopically mucosal cancer, and no ulcer in the tumor

Intervention: Endoscopic resection

Comparator: Gastrectomy with lymph node dissection

Outcome: Survival rate

Study design: RCT or non-RCT

Statement G6: We recommend prophylactic hemostasis of visible vessels on the post-resection ulcer caused by endoscopic resection of early gastric cancer to lower the risk of delayed bleeding (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: low).

Q1. Can prophylactic hemostasis of visible vessels on the post-resection ulcer caused by endoscopic resection of early gastric cancer reduce the risk of delayed bleeding?

Patient: Patients who underwent endoscopic resection for early gastric cancer

Intervention: Prophylactic hemostasis of visible vessels on the post-resection ulcer

Comparator: No prophylactic hemostasis

Outcome: Delayed bleeding

Study design: RCT or non-RCT

Statement G7: We recommend proton pump inhibitors to decrease the risk of symptoms and complications associated with iatrogenic ulcers caused by endoscopic resection of early gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).

Q1. Can proton pump inhibitors decrease the risk of symptoms and complications associated with iatrogenic ulcers caused by endoscopic resection of early gastric cancer?

Patient: Patients who underwent endoscopic resection for early gastric cancer

Intervention: Use of proton pump inhibitors

Comparator: No use of proton pump inhibitors

Outcome: Symptoms and complications associated with iatrogenic ulcers

Study design: RCT or non-RCT

Statement G8: We recommend endoscopic closure as the first treatment option for perforation that occurred during endoscopic resection of early gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: low).

Q1. What is the first treatment option for perforation that occurred during endoscopic resection of early gastric cancer?

Patient: Patients with perforation that occurred during endoscopic resection

Intervention: Endoscopic closure

Comparator: Surgery or conservative management

Outcome: Closure rate

Study design: RCT or non-RCT

Statement G9: We recommend surgical gastrectomy if histopathological evaluation after endoscopic resection of early gastric cancer meets the criteria for non-curative resection. An exception applies if cancer invasion is observed at the horizontal resection margin only (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Is there a difference between observation without surgery and rescue surgery in terms of recurrence and survival in patients with early gastric cancer meeting the criteria for non-curative resection (an exception applies if cancer invasion is observed at the horizontal resection margin only)?

Patient: Patients with early gastric cancer meeting the criteria for non-curative resection (an exception applies if cancer invasion is observed at the horizontal resection margin only)

Intervention: Rescue surgery

Comparator: Observation without surgery

Outcome: Recurrence and survival

Study design: RCT or non-RCT

Statement G10: We recommend additional endoscopic management rather than surgical gastrectomy if histopathological evaluation of endoscopically resected early gastric cancer specimen shows positive involvement at the horizontal resection margin without any other findings compatible with non-curative resection (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Is there a difference between additional endoscopic therapy without surgery and rescue surgery in terms of recurrence and survival in patients with early gastric cancer with positive involvement at the horizontal resection margin without any other findings compatible with non-curative resection?

Patient: Patients with early gastric cancer with positive involvement at the horizontal resection margin without any other findings compatible with non-curative resection

Intervention: Additional endoscopic therapy

Comparator: Rescue surgery

Outcome: Recurrence and survival

Study design: RCT or non-RCT

Statement G11: We recommend *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication treatment after endoscopic resection of early gastric cancer in *H. pylori*-infected patients (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).

Q1. Can *H. pylori* eradication treatment after endoscopic resection of early gastric cancer reduce the metachronous gastric cancer in *H. pylori*-infected patients?

Patient: *H. pylori*-infected patients after endoscopic resection of early gastric cancer

Intervention: *H. pylori* eradication treatment

Comparator: No eradication

Outcome: Incidence of the metachronous gastric cancer

Study design: RCT or non-RCT

Statement G12: We recommend regular surveillance endoscopy every 6~12 month for patients who have had curative endoscopic resection of early gastric cancer based on absolute or expanded criteria for early detection of metachronous gastric cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: low).

Q1. Does regular surveillance endoscopy every 6~12 month help the early detection of metachronous gastric cancer in patients who have had curative endoscopic resection of early gastric cancer based on absolute or expanded criteria?

Patient: Patients who have had curative endoscopic resection of early gastric cancer based on absolute or expanded criteria

Intervention: Surveillance endoscopy every 6~12 month

Comparator: No surveillance endoscopy

Outcome: Early detection of metachronous gastric cancer

Study design: RCT or non-RCT

Statement G13: We suggest regular abdominopelvic computed tomography scan of 6~12 month interval for detection of extra-gastric recurrence after curative endoscopic resection of early gastric cancer based on absolute and expanded criteria (Grade of recommendation: weak, Level of evidence: low).

Q1. Does regular abdominopelvic computed tomography scan every 6~12 month help the detection of extra-gastric recurrence in patients who have had curative endoscopic resection of early gastric cancer based on absolute or expanded criteria?

Patient: Patients who have had curative endoscopic resection of early gastric cancer based on absolute or expanded criteria

Intervention: Abdominopelvic computed tomography scan every 6~12 month

Comparator: No surveillance computed tomography scan

Outcome: Detection of extra-gastric recurrence

Study design: RCT or non-RCT

3. Description of PICOs for early colorectal cancer

Statement C1: Poor histologic types (poorly differentiated adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, and mucinous carcinoma), deep submucosal invasion, lymphovascular invasion, and intermediate-to-high-grade tumor budding at the site of deepest invasion are risk factors of lymph node metastasis in early colorectal cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Does intramucosal colorectal cancer have the risk of lymph node metastasis?

Patient: Patients who were diagnosed with intramucosal colorectal cancer

Intervention: Not applicable

Comparator: Not applicable

Outcome: Incidence of lymph node metastasis

Study design: RCT or non-RCT

Q2. Is the risk of lymph node metastasis higher in the deep submucosal invasive colorectal cancer than in the superficial submucosal invasive colorectal cancer?

Patient: Patients who were diagnosed with submucosal colorectal cancer

Intervention: Patients who were diagnosed with deep submucosal colorectal cancer

Comparator: Patients who were diagnosed with superficial submucosal colorectal cancer

Outcome: Incidence of lymph node metastasis

Study design: RCT or non-RCT

Q3. Is the risk of lymph node metastasis higher in the submucosal invasive colorectal cancer with lymphovascular invasion than in the submucosal invasive colorectal cancer without lymphovascular invasion?

Patient: Patients who were diagnosed with submucosal colorectal cancer

Intervention: Patients who were diagnosed with submucosal colorectal cancer with lymphovascular invasion

Comparator: Patients who were diagnosed with submucosal colorectal cancer without lymphovascular invasion

Outcome: Incidence of lymph node metastasis

Study design: RCT or non-RCT

Q4. Is the risk of lymph node metastasis higher in the submucosal invasive colorectal cancer with tumor budding than in the submucosal invasive colorectal cancer without tumor budding?

Patient: Patients who were diagnosed with submucosal colorectal cancer

Intervention: Patients who were diagnosed with submucosal colorectal cancer with tumor budding

Comparator: Patients who were diagnosed with submucosal colorectal cancer without tumor budding

Outcome: Incidence of lymph node metastasis

Study design: RCT or non-RCT

Q5. Is the risk of lymph node metastasis higher in the poorly differentiated early colorectal cancer than in the well or moderately differentiated early colorectal cancer?

Patient: Patients who were diagnosed with early colorectal cancer

Intervention: Patients who were diagnosed with poorly differentiated early colorectal cancer

Comparator: Patients who were diagnosed with well or moderately differentiated early colorectal cancer

Outcome: Incidence of lymph node metastasis

Study design: RCT or non-RCT

Statement C2: Endoscopic resection of submucosal colorectal cancer with a high risk of lymph node metastasis has a higher recurrence rate than surgical resection. Therefore, we recommend additional surgery if histological signs after endoscopic resection suggest a high risk of lymph node metastasis (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).

Q1. Are the recurrence and survival rates different between the endoscopic resection and the surgical resection for the submucosal invasive colorectal cancer with low risk of lymph node metastasis?

Patient: Patients who were diagnosed with submucosal colorectal cancer with low risk of lymph node metastasis
Intervention: Endoscopic resection
Comparator: Surgery
Outcome: Recurrence and/or survival rates
Study design: RCT or non-RCT

Q2. Are the recurrence and survival rates different between the endoscopic resection and the surgical resection for the submucosal invasive colorectal cancer with high risk of lymph node metastasis?

Patient: Patients who were diagnosed with submucosal colorectal cancer with high risk of lymph node metastasis
Intervention: Endoscopic resection
Comparator: Surgery
Outcome: Recurrence and/or survival rates
Study design: RCT or non-RCT

Statement C3: We recommend endoscopic assessment of pit patterns and vascular patterns to estimate the depth of submucosal invasion before endoscopic resection of early colorectal cancer (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: high).

Q1. For the diagnosis of suspected/established early colorectal cancer, is narrow band imaging useful to differentiate mucosal/superficial submucosal cancer from deep submucosal cancer compared with white light endoscopy?

Patient: Patients who have suspected or established early colorectal cancer
Intervention: Narrow band imaging
Comparator: White light endoscopy
Outcome: Differentiation of mucosal/superficial submucosal cancer from deep submucosal cancer (diagnostic accuracy)
Study design: RCT or non-RCT

Q2. For the diagnosis of suspected/established early colorectal cancer, is chromoendoscopy useful to differentiate mu-

cosal/superficial submucosal cancer from deep submucosal cancer compared with white light endoscopy?

Patient: Patients who have suspected or established early colorectal cancer
Intervention: Chromoendoscopy
Comparator: White light endoscopy
Outcome: Differentiation of mucosal/superficial submucosal cancer from deep submucosal cancer (diagnostic accuracy)
Study design: RCT or non-RCT

Q3. For the diagnosis of suspected/established early colorectal cancer, is magnifying endoscopy useful to differentiate mucosal/ superficial submucosal cancer from deep submucosal cancer compared with conventional endoscopy?

Patient: Patients who have suspected or established early colorectal cancer
Intervention: Magnifying endoscopy
Comparator: Conventional (non-magnifying) endoscopy
Outcome: Differentiation of mucosal/superficial submucosal cancer from deep submucosal cancer (diagnostic accuracy)
Study design: RCT or non-RCT

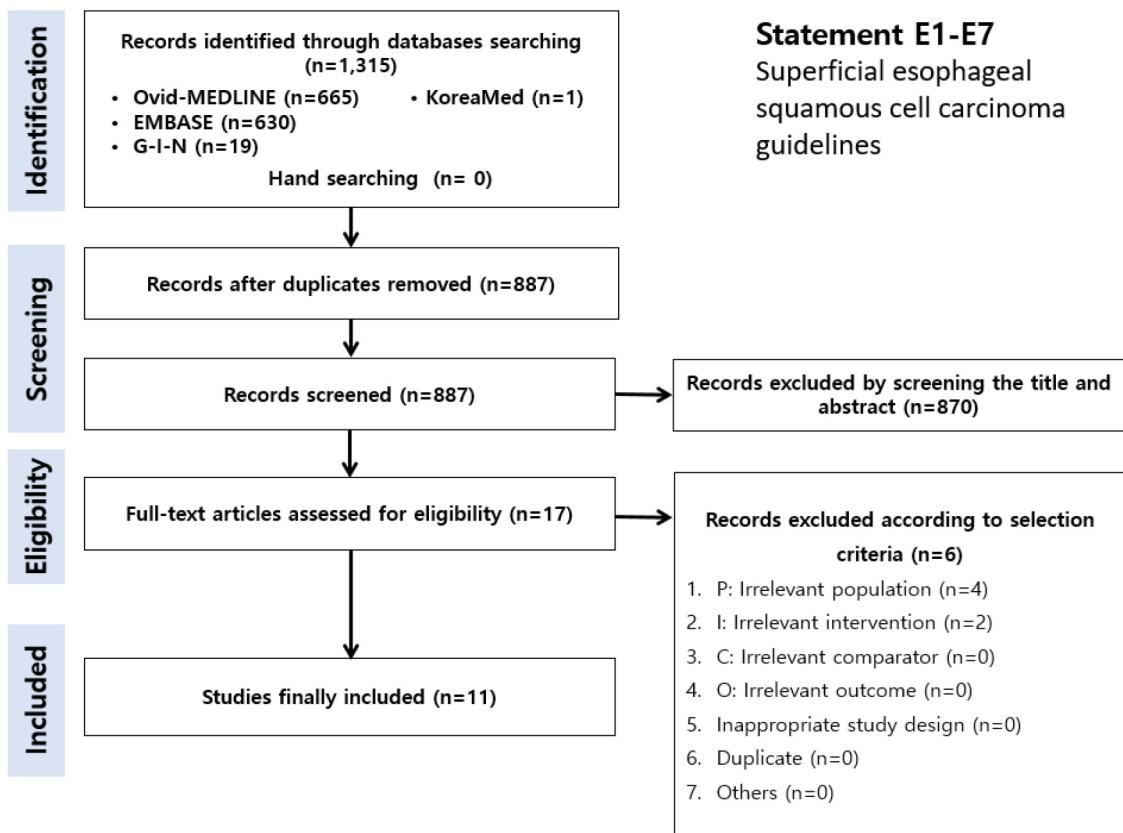
Statement C4. *En bloc* and histologically complete resection should be achieved for endoscopic treatment of a suspected or established early colorectal cancer. We recommend endoscopic submucosal dissection for the treatment of endoscopically resectable early colorectal cancer which cannot be resected *en bloc* using endoscopic mucosal resection technique (Grade of recommendation: strong, Level of evidence: moderate).

Q1. Does endoscopic submucosal dissection provide higher *en bloc* resection rate for suspected or established early colorectal cancer than endoscopic mucosal resection or other endoscopic resection techniques?

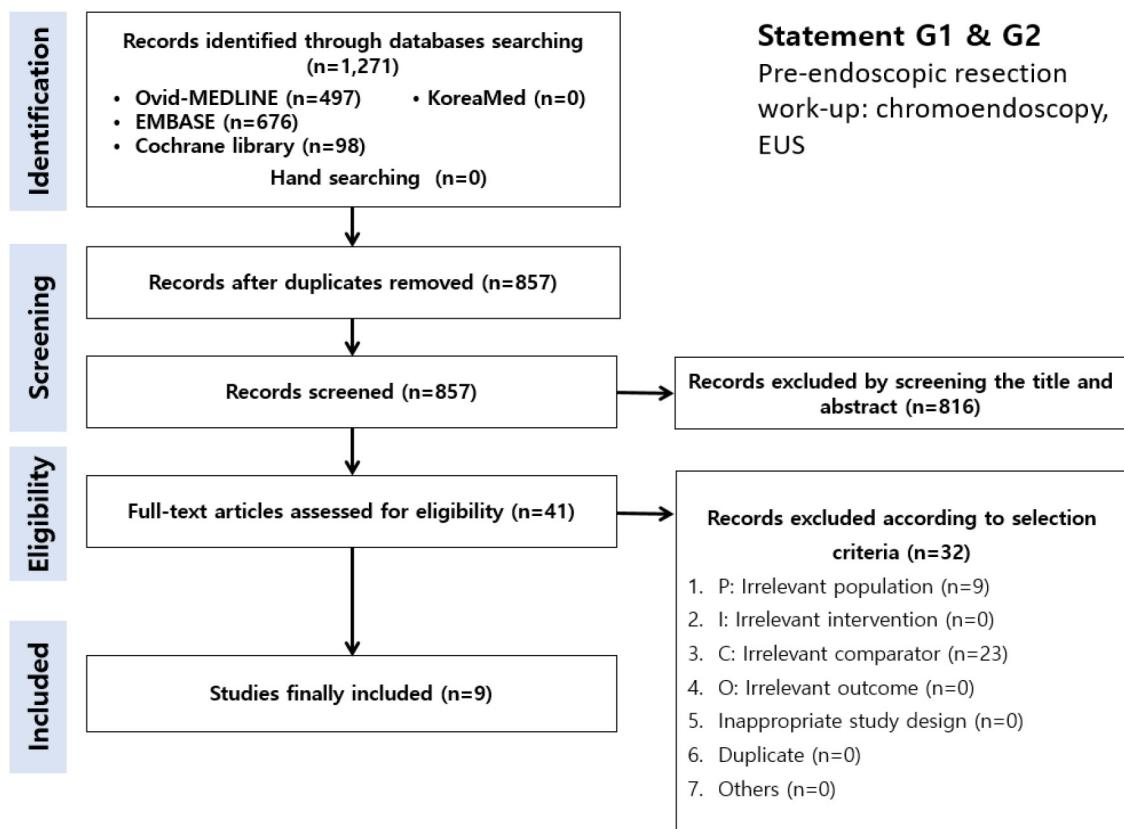
Patient: Patients who have suspected or established early colorectal cancer
Intervention: Endoscopic submucosal dissection
Comparator: Endoscopic mucosal resection, endoscopic resection techniques other than endoscopic submucosal dissection
Outcome: *En bloc* resection rate
Study design: RCT or non-RCT

Supplementary Material II. Search Flow Charts

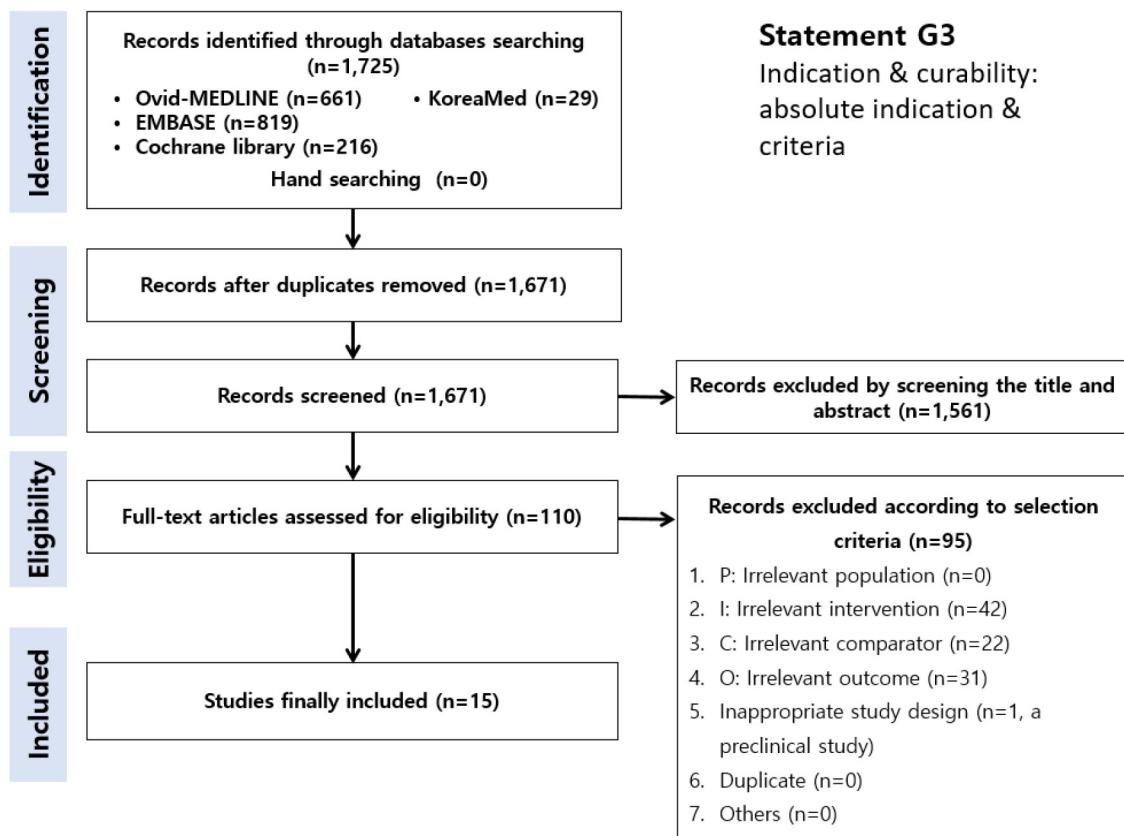
1. Superficial esophageal squamous cell carcinoma

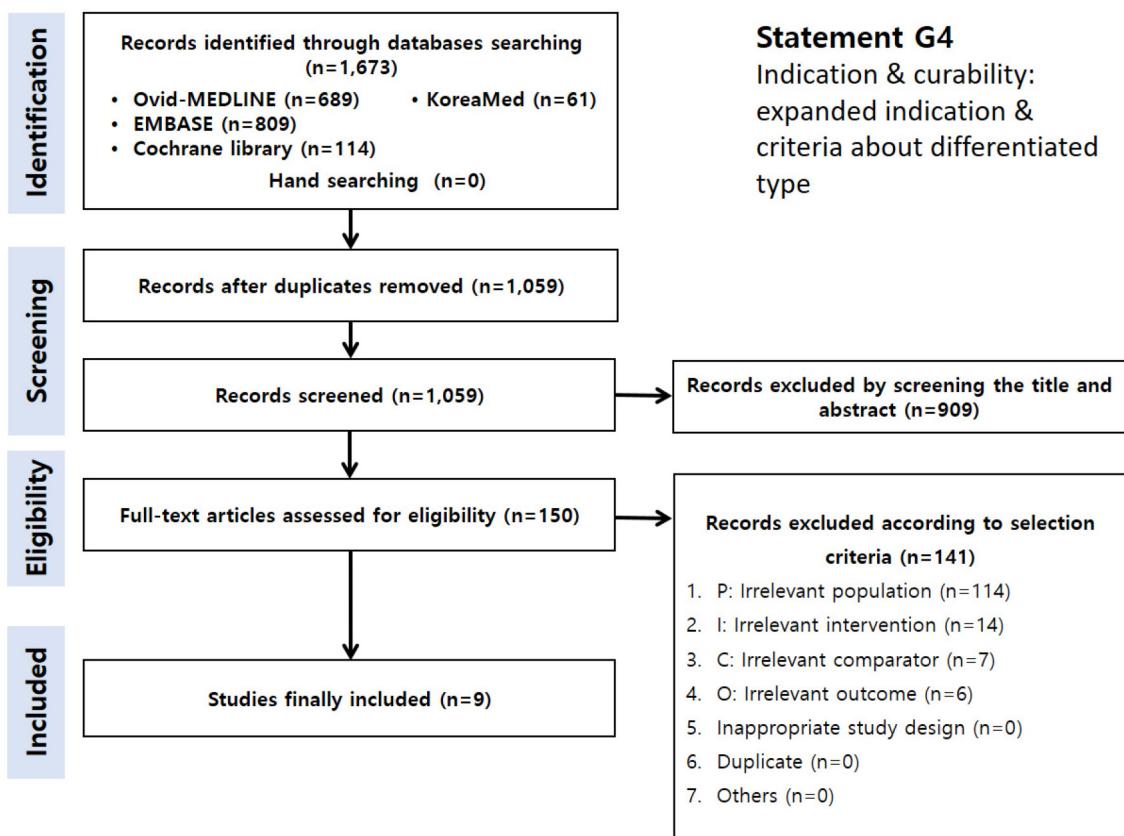


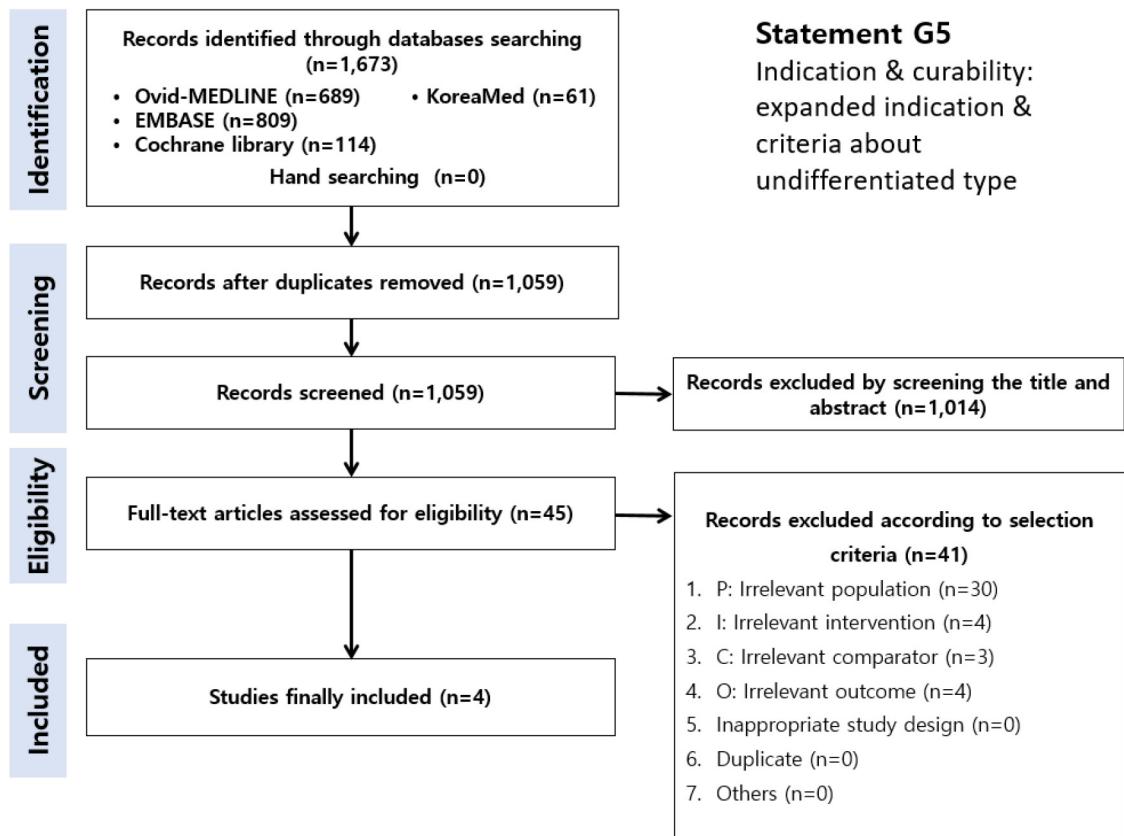
2. Early gastric cancer

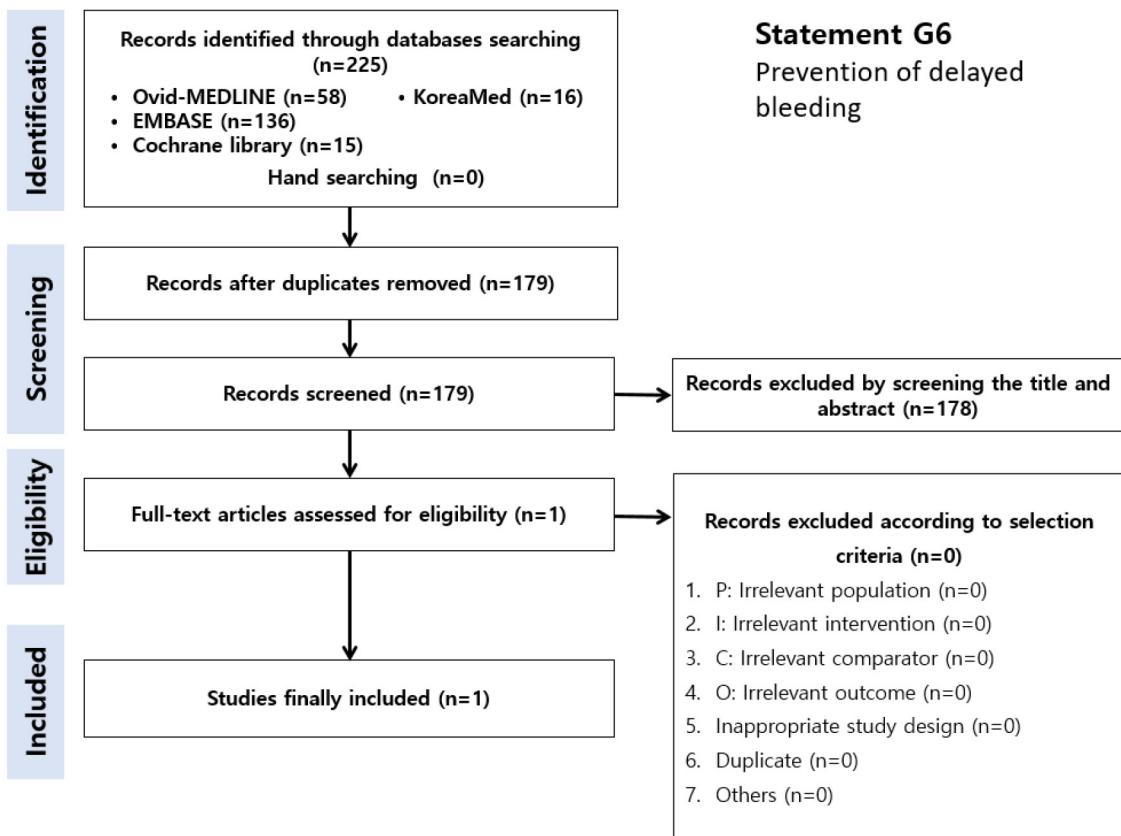


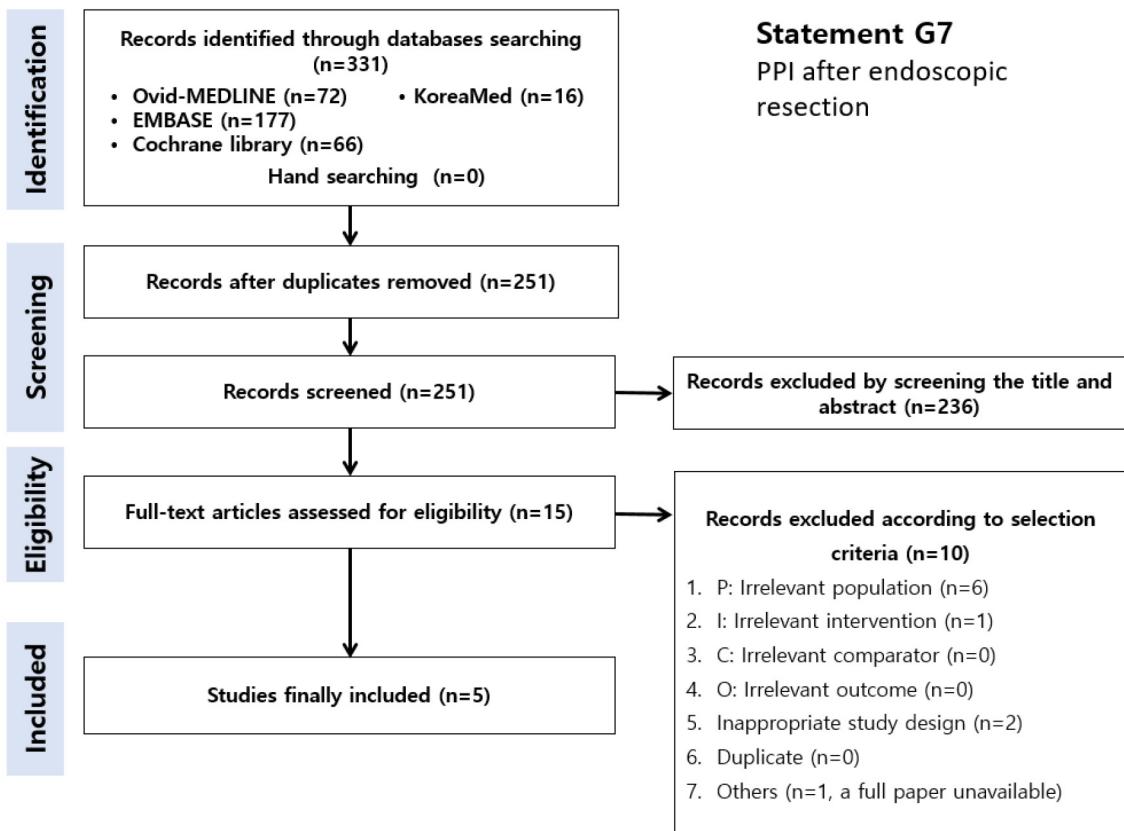
EUS, endoscopic ultrasound.



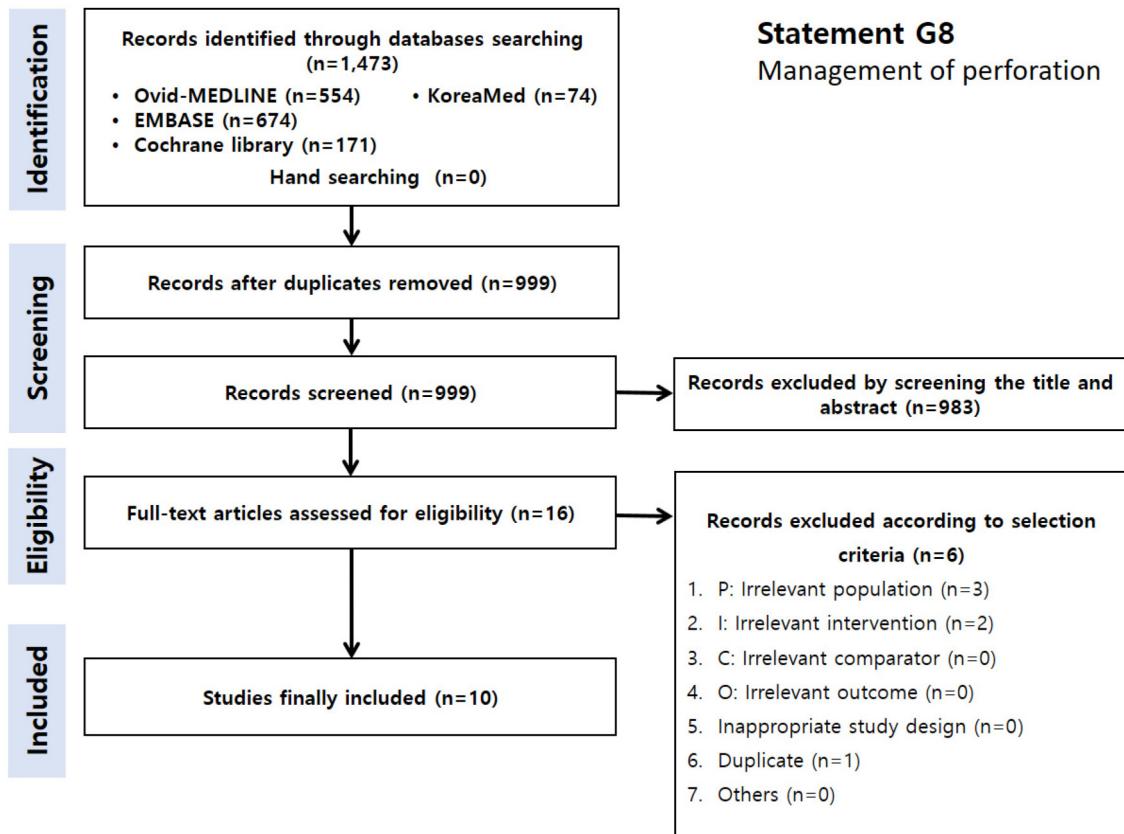


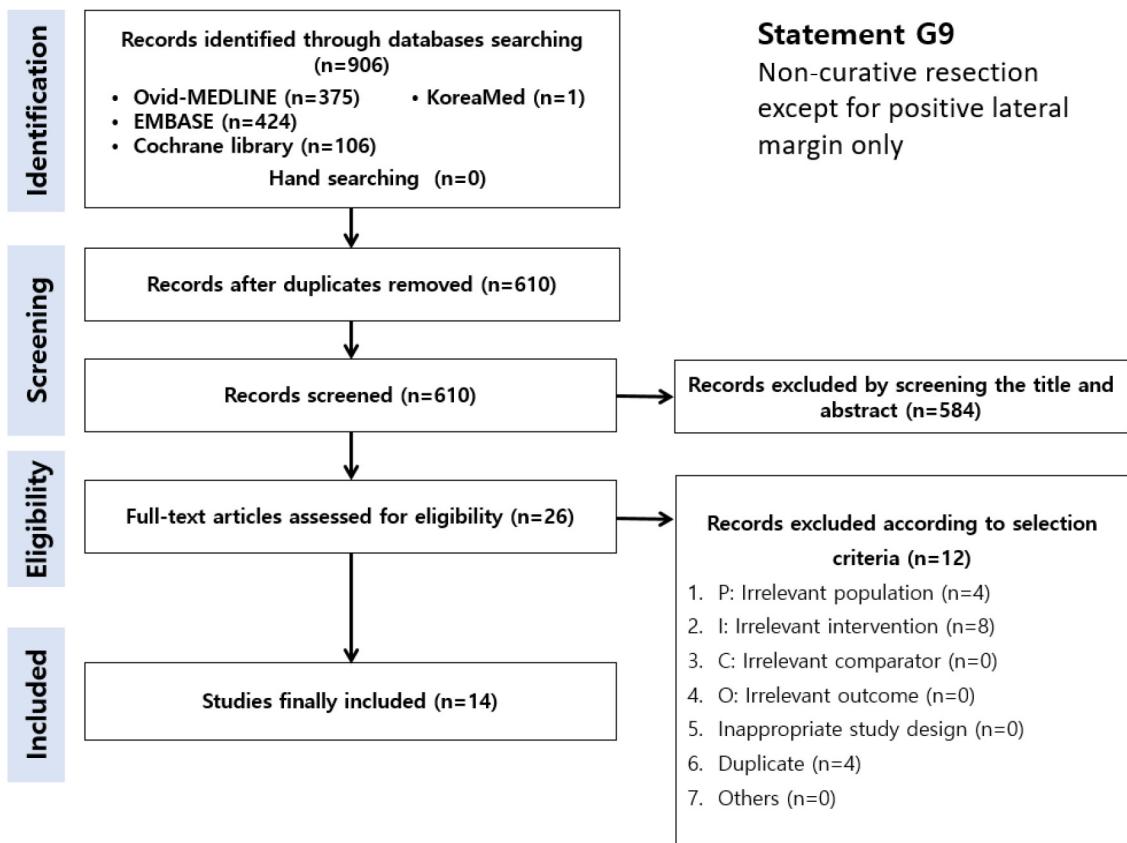


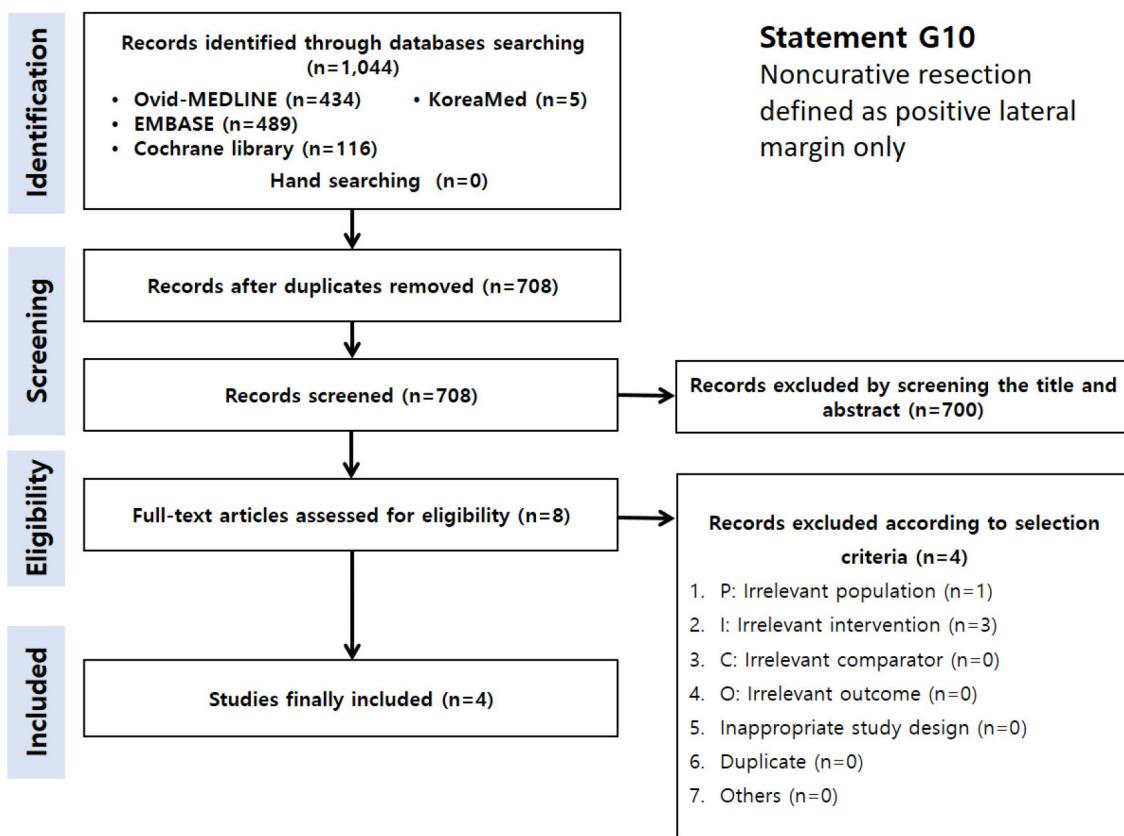




PPI, proton pump inhibitor.

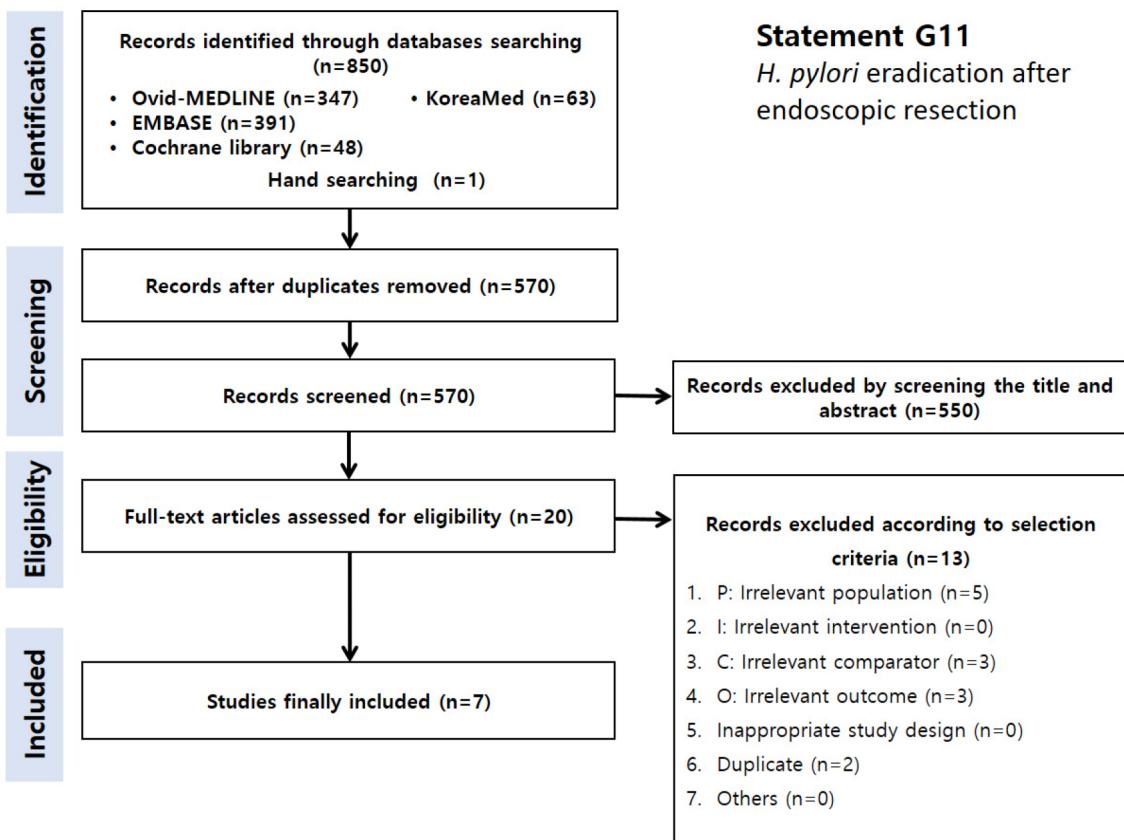




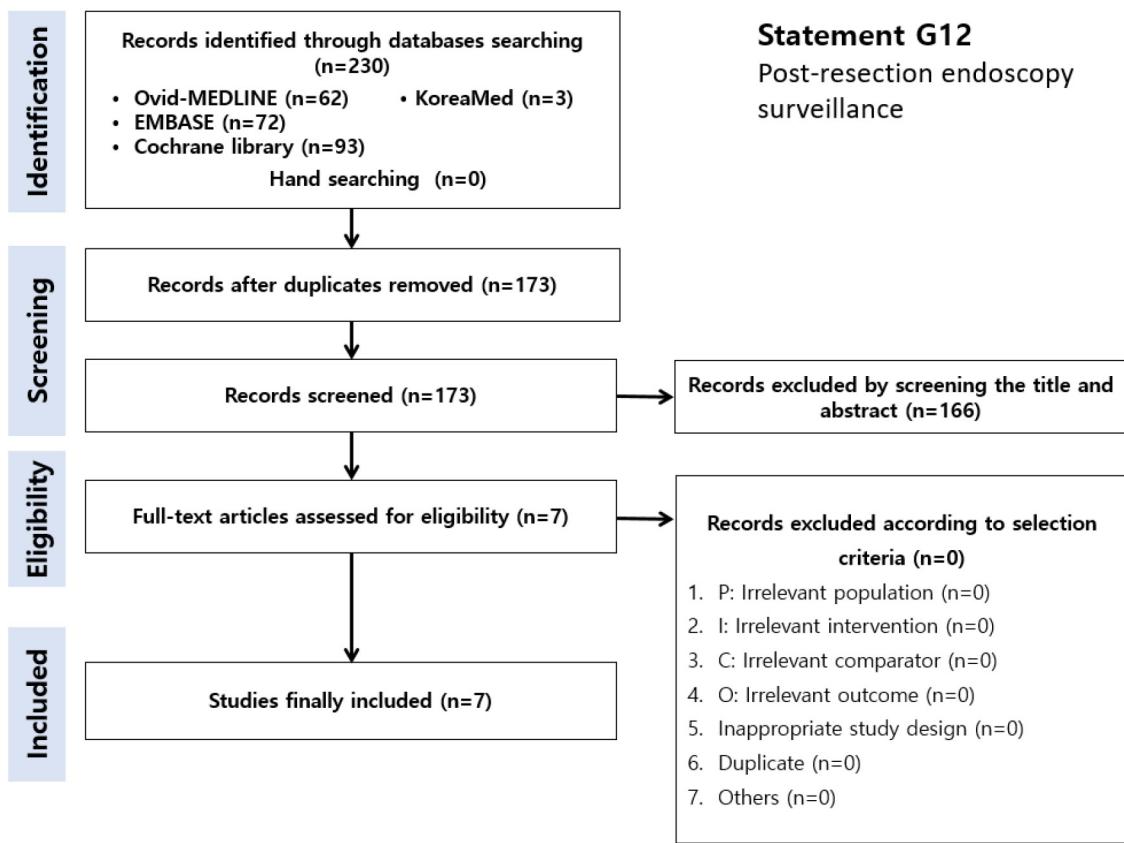


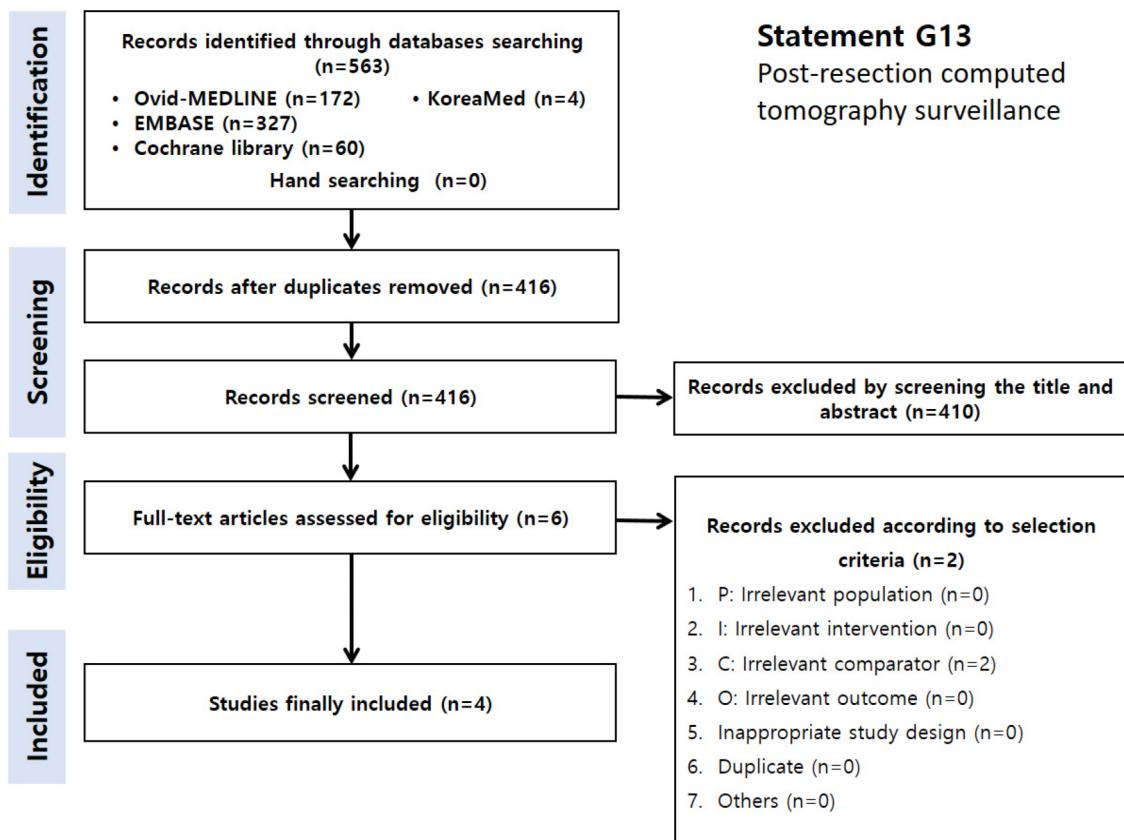
Statement G10

Noncurative resection
defined as positive lateral
margin only



H. pylori, *Helicobacter pylori*.





3. Early colorectal cancer

