

내시경점막하박리술의 적응증을 넘어선 조기위암의 미세침습 치료 후 장기 추적 결과

차의과학대학교¹ 구미차병원, ²분당차병원 내과학교실, 소화기내과

고원진¹, 조주영²

Long-term Outcome after Minimally Invasive Treatment for Early Gastric Cancer beyond the Indication of Endoscopic Submucosal Dissection

Weon Jin Ko¹, Joo Young Cho²

*Department of Gastroenterology, ¹CHA Kumi Medical Center, Gumi;
Department of Gastroenterology, ²CHA Bundang Medical Center, Seongnam, Korea*

Background: Recently, endoscopic submucosal dissection (ESD) with laparoscopic sentinel lymph node dissection, named ESN or endoscopic full-thickness gastric resection with laparoscopic sentinel lymph node dissection, named Hybrid-natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) was suggested the possibility of minimally invasive treatment for patients with early gastric cancer (EGC) who were beyond the indication of ESD. This study aimed to evaluate the outcomes of ESN or Hybrid-NOTES.

Methods: We retrospectively analyzed patients treated with these therapies from January 2009 to May 2013 in terms of short- and long-term outcomes. Each patient was diagnosed with EGC but was not included in ESD indications and had the high risk of lymph node metastasis (LNM).

Results: A total of 42 patients with EGC treated by ESN or Hybrid-NOTES. Of the 21 patients who underwent ESN, a total of 4 patients underwent additional gastrectomy, 1 with LNM, 1 with surgical complication, and 2 with noncurative resection. Of the 21 patients who underwent Hybrid-NOTES, a total of 5 patients underwent additional surgery, 1 with LNM, 2 with surgical complication, and 2 with noncurative resection. Overall survival was 100% over a mean follow-up of 75 months, but 3 patients underwent ESD or gastrectomy with metachronous lesion. And 1 patient who had received ESN was found to have a metastatic lymph node and undergo palliative chemotherapy.

Conclusion: ESN or Hybrid-NOTES showed favorable short-and long-term outcomes. These methods may be utilized as a bridge between ESD and gastrectomy in the case of EGC which is more likely to have LNM beyond the ESD indications.

Key Words: Early gastric cancer; ESN; Hybrid-NOTES

서론

국가 암 검진 사업과 건강 검진 내시경에 대한 관심이

Received: May 16, 2017, Accepted: June 14, 2017
Corresponding author: **Joo Young Cho**, MD
Department of Gastroenterology, ²CHA Bundang Medical Center, Seongnam, Korea
Tel: +82-31-780-5641, Fax: +82-31-780-5005
E-mail: c jy6695@cha.ac.kr

증가하면서 조기위암 진단율이 높아졌고, 조기위암의 내시경절제술의 장기 성적이 외과적 위 절제술과 비슷하다는 연구들이 발표되면서 위암에 대한 최소침습 치료에 대한 관심은 계속적으로 늘어나고 있다.¹⁻⁴ 그러나 조기위암에 대한 내시경 절제술은 내시경을 이용하여 종양의 완전 절제가 가능하면서 림프절 전이나 원격전이가 없는 위암에 국한된다. 조기위암을 발견했을 때 CT와 초음파내시경을 동원하여 완전 절제 가능성과 림프절 전이 위험성을 평가하지만,

림프절 전이 여부를 정확히 진단하기는 어렵다.⁵ 한편, 위암에 대한 최소침습 치료에 대한 열망은 외과적 수술범위도 최소화하는 방향으로 나타나 위뿐만 아니라, 주변의 림프절 절제를 최소화할 수 있는 방법에 대한 연구도 지속되고 있다.^{6,7} 최근 제안된 조기위암에 대한 미세침습 치료법은 내시경점막하박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD) 혹은 중앙 부위를 전층 절제(endoscopic full-thickness gastric resection, EFTGR)을 통해 위 절제를 최소화하고 동시에 복강경을 통해 감시림프절 절제(sentinel lymph node dissection, SLND)를 시행함으로써 그 가능성을 제시했었고, 이들을 각각 ESN(endoscopic submucosal dissection with laparoscopic sentinel lymph node dissection), Hybrid-NOTES(endoscopic full-thickness gastric resection with laparoscopic sentinel lymph node dissection)라고 명명하였다.^{8,9} 본 고에서는 림프절 전이 위험성이 높은 조기위암에 대해 이 두 치료법을 시행받은 환자들의 장기 추적 결과를 평가하고자 한다.

방 법

이 후향적 연구는 분당차병원 기관생명윤리위원회(BD 2015-138)의 승인을 받고 진행되었다. 2009년 1월부터 2013년 5월 중에 ESN 혹은 Hybrid-NOTES를 시행받은 환자들이 포함되었다. 모든 환자들은 수술 전 검사로 endoscopic ultrasonography (EUS), abdominal computed tomography (CT) and positron emission tomography combined with CT (PET-CT)를 시행 받았다. 이 검사들에서 환자들은 림프절 전이는 없으나 림프절 전이 가능성이 높은 조기위암으로 진단되어 standard gastrectomy with lymph node dissection을 권유 받았으나, 이를 거부하고 위를 최소한으로 절제하는 시술법인 ESN or Hybrid-NOTES를 시행받았다. 이전 연구들에서 제시했듯이 이 술들을 시행받은 환자들은 궤양이 있는 분화암에서는 5 cm 미만, 궤양이 없는 미분화암의 경우 3 cm 미만의 병기가 T1N0M0에 해당되었다.^{8,9} 수술 결과에 대해 수술시간, 최종 병리검사결과, 암세포 침범 깊이, 절제된 림프절 개수, 림프절 전이, 완전절제율, 수술 합병증, 추가 수술 여부가 평가되었다. 또한 모든 환자들은 수술 후 6개월마다 체중 변화와 소화기증상에 대한 설문조사, 내시경, 복부 영상, 혈액 검사를 시행받았다.

시술 방법

모든 과정은 전신마취하에 이루어진다. 우선 복강경을

이용하여 SLND를 시행하고, 여기서 림프절에 암세포 전이가 없음을 확인한 후에 위 병변에 대해 ESD or EFTGR를 시행하게 된다.

1. Sentinel lymph node dissection (SLND)

Sentinel Node는 원발암으로부터 가장 먼저 전이되는 림프절을 말하는데, Sentinel node navigation을 이용한 림프절 basin dissection은 ESD or EFTGR 이전에 시행된다.¹⁰ 이전 논문에서 서술한 내용을 간략하게 요약해보면,⁸ 우선 전신마취 하에 laparoscopic surgery를 위한 4개의 포트를 마련한다. 그 후 flexible endoscopy를 환자의 구강으로 진입시켜 위 병변을 확인하고, sentinel lymph node navigation을 위해 병변 주변으로 indocyanine green (ICG) 염색약을 점막 하 주입한다. 그 후 복강경을 통해 염색되는 림프절을 확인하고 basin dissection한다. 절제된 림프절을 확인하고 즉시 병리과로 보내 림프절이 충분히 절제되었고 암세포 전이가 없음을 확인하게 된다.

2. Endoscopic submucosal dissection (ESD) or endoscopic full-thickness gastric resection (EFTGR) SLND

Endoscopic submucosal dissection (ESD) or endoscopic full-thickness gastric resection (EFTGR) SLND를 통해 암세포의 림프절 전이가 없음을 확인하고 위의 병변은 ESD or EFTGR을 통해 절제한다. ESD는 기존 보고된 방법과 동일하게 시행한다.⁸ EFTGR은 내시경과 복강경의 협동을 통해 이루어진다.⁹ 우선 내시경으로 병변 주변을 둥글게 submucosal incision한다. 그 후 복강경 포트를 통해 복강 내 위의 병변 외곽 부위를 관찰하며 복강경을 통해 정확히 병변을 확인할 수 있게 내시경으로 위 내부에서 표시된 병변의 사방으로 작은 구멍을 낸다. 복강경을 통해 절제면의 외부 윤곽이 확인되면 복강경으로 위의 serosal incision을 시행하여 정확히 경계를 표시하고 복강경 스탬플러를 이용하여 병변을 절제하면서 봉합한다. 복강경을 통해 절제된 병변부를 회수하고 마지막으로 한번 더 장막하조직을 manual로 봉합한다. 이후 내시경을 통해 천공 및 협착 등 합병증 유무를 확인하고 수술을 종료한다.

결 과

총 47명의 환자들이 이 기간 동안 미세침습치료를 받았으나 5명은 1년 내 추적 실패하여 총 42명의 환자가 이 연구에

등록되었다. ESN, Hybrid-NOTES 각각 21명씩 시행받았다. Table 1은 이 연구에 등록된 환자들의 특징을 보여준다. ESN을 시행받은 환자들의 평균 나이는 51세(33-77세)였고, Hybrid-NOTES를 시행받은 환자들의 평균 나이는 60세(30-84세)였다. 남녀 비율은 각각 16:7, 14:10이었다. ESN군에서 시술 전 병변의 평균 크기는 2.0 cm였고, 11개의 병변이 평편용기형 병변이었다. 18개의 병변이 미분화 암세포였고, 9개의 병변은 점막 하 침범이 의심되었다. Hybrid-NOTES군에서는 시술 전 병변의 평균 크기는 2.3 cm였고, 13개의 병변이 평편함몰형 병변이었다. 14개의 병변이 미분화 암세포였고, 13개의 병변이 점막 하 침범이 의심되었다. Table 2는 수술 후 결과를 보여준다. ESN군에서 평균 병변 크기는 2.2 cm (0.8-4.0 cm)였고, 19개의 병변이 미분화암세포가 발견되었다. 또한 11개의 병변에서 점막 하 침범으로 진단되었다. Hybrid-NOTES군에서는 병변 크기는 2.9 cm(0.6-4.5 cm)였고, 미분화암은 18개, 점막 하 침범은 13개에서 발견되었다. 불완전 절제는 ESN을 시행받은 환자에서 4명에서 lateral margin 양성이었다고, 2명에서 vertical margin 양성이었다. 또한 Hybrid-NOTES를 받은 환자에서는 2명이 lateral margin 양성을 보여 각각의 curative resection rate는 71.4%와 91.3%였다. SLND에서 제거된 lymph node의 갯수는 평균

9개(range 0-31)였으며, 한 명을 제외한 모든 환자에서 4개 이상이 제거되었다. SLND에서 림프절 전이가 발견된 2명의 환자들은 standard gastrectomy with D2 lymph node dissection을 시행받았다. 수술 후 회복 과정에서 Hybrid-NOTES를 받은 2명의 환자들은 1명은 leakage로, 1명은 ischemic change로 추가 위 절제술을 시행받았다. Noncurative resection으로 추가 수술을 받은 2명의 ESN, 2명의 Hybrid NOTES 환자에서 추가 절제면에서 암세포는 발견되지 않았다. Lateral margin 양성이었다던 4명의 ESN 환자에서는 모두 pathology상 점막암이었고, 2 slices 미만의 양성 소견으로 추가 수술은 받지 않고 추가적인 endoscopic resection or ablation 이후 follow-up 하였다.

ESN 혹은 Hybrid-NOTES를 시행받은 환자들 중에서 각각 19명의 환자에서 추가 수술없이 수술 후 6개월마다 추적 관찰하였다. 그러나 이들 중 ESN을 시행받은 2명과 Hybrid NOTES를 시행받은 3명은 follow up loss 되어 결국, 각각 17명과 16명의 환자들이 추적되었고, 평균 follow-up 기간은 70개월(range 48-97 months)이었다. Table 3은 long-term outcomes를 정리하였다. ESN을 시행받은 환자들 중 1명, Hybrid

Table 1. 환자 및 병변에 대한 기본 정보

	ESN (N=23)	Hybrid NOTES (N=24)	Total (N=47)
Age, years (mean, range)	51 (33-77)	60 (30-84)	56 (30-84)
Male (%)	16 (69.6%)	14 (58.3%)	30 (63.8%)
Endoscopic type			
Elevated	11 (47.8%)	7 (29.2%)	18 (38.3%)
Flat	7 (30.4%)	4 (16.7%)	11 (23.4%)
Depressed	5 (21.7%)	13 (54.2%)	18 (38.3%)
Tumor location			
Upper	6 (26.1%)	7 (29.2%)	13 (27.7%)
Mid	15 (65.2%)	8 (33.3%)	23 (48.9%)
Lower	2 (8.7%)	9 (37.5%)	11 (23.4%)
Long diameter, cm (mean, range)	2.0(1.0-3.0)	2.3 (0.8-4.0)	2.0 (0.8-4.0)
Endoscopic biopsy			
Differentiated	5 (21.7%)	10 (41.7%)	15 (31.9%)
Undifferentiated	18 (78.3%)	14 (58.3%)	32 (68.1%)
T stage on EUS			
Mucosa	14 (60.9%)	11 (45.8%)	25 (53.2%)
Submucosa	9 (39.1%)	13 (54.2%)	22 (46.8%)
N stage on CT			
N0	23 (100%)	24 (100%)	47 (100%)

Table 2. 수술 결과들

	ESN (N=23)	Hybrid NOTES (N=24)	Total (N=47)
Long diameter, cm (mean, range)	2.2 (0.8-4.0)	2.9 (0.6-4.5)	2.2 (0.6-4.5)
Final pathology (%)			
Differentiated	4 (17.4%)	6 (25.0%)	10 (21.3%)
Undifferentiated	19 (82.6%)	18 (75.0%)	37 (78.7%)
Depth of invasion			
Mucosa	12 (52.2%)	11 (45.8%)	23 (48.9%)
Submucosa	11 (47.8%)	13 (54.2%)	24 (51.1%)
Lymphovascular invasion	4 (17.4%)	10 (41.6%)	14 (29.8%)
Basin nodes, number (mean, range)	4 (0-15)	12 (5-31)	9 (0-31)
Procedure time, min (mean, range)	160 (65-430)	210 (60-435)	183 (60-435)
Complication			3 (6.4%)
Ischemia	0 (0%)	1 (4.2%)	
Leakage	0 (0%)	1 (4.2%)	
Perforation	1 (4.3%)	0 (0%)	
Technical success	22 (95.7%)	22 (91.6%)	44 (93.6%)
Positive lateral margin	4 (17.4%)	2 (8.3%)	6 (12.8%)
Positive Vertical margin	2 (8.7%)	0 (0%)	2 (4.3%)
Lymph node metastasis	1 (4.3%)	1 (4.2%)	2 (4.3%)
Curative resection	15 (68.2%)	19 (86.4%)	34 (77.3%)
Additional gastrectomy	4 (17.4%)	5 (20.8%)	9 (19.1%)

Table 3. 장기 추적 결과들

	ESN (N=17)	Hybrid NOTES (N=16)	Total (N=33)
Follow-up period, months (mean, range)	62 (48-72)	78 (48-97)	70 (48-97)
Metastatic disease (%)	1 (5.9%)	0 (0%)	1 (3.0%)
Local recurrence	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Death	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Secondary cancer	2 (11.8%)	1 (6.3%)	3 (9.1%)
Body weight recovery	17 (100%)	16 (100%)	33 (100%)
Endoscopic findings			
Residual food	0 (0%)	4 (25%)	4 (12.1%)
Others	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

NOTES를 시행받은 6명은 수술 후 약간의 소화불량을 호소하였으나 6개월 이후 모두 호전되었고, 수술 2년 후 모든 환자에서 수술 전 체중을 회복하였다. 6개월마다 8시간 금식 후 시행하는 내시경 검사에서는 Hybrid-NOTES를 시행 받은 환자 4명에서 간헐적으로 음식물이 발견되었으나 불편감을 호소하지는 않았다. ESN을 시행받은 2명은 다른 부위에 metachronous EGC가 발생하여 ESD를 시행받고 완치 후 follow up 중이다. Hybrid-NOTES를 시행받은 환자들 중에서는 1명이 metachronous EGC가 발생하여 total gastrectomy를 시행받고 완치되었다. 아직까지 위암 관련 사망은 없으나 ESN을 시행받았던 환자들 중 한 명은 metastatic lymph node가 발견되어 palliative chemotherapy를 시행받다가 고령으로 현재는 치료를 거부한 채 supportive care를 받고 있다.

고 찰

조기위암에서 size, depth, cell type은 림프절 전이와 연관이 있다.¹¹ 그러나 EGC에 대한 ESD 범위는 후향적 결과로 이루어진 것이고, 아직까지 ESD 전에 그것을 정확히 알기란 쉽지 않다.¹² 그래서 EGC에서 과도한 수술이 이루어지기도 하고, 반대로 noncurative treatment로 추가 수술을 해야 하는 경우도 많다.⁶ 우리 연구에서도 내시경으로 측정된 시술 전 크기에 비해 시술 후 병변의 평균 크기가 4 mm 증가하였다 (Tables 1, 2). 또한 CT와 EUS상 SM invasion이 의심되었던 15명의 환자들 중 시술 후 병리검사에서는 4명은 점막 내에 국한되어 있었고, 시술 전 조직검사서서 intestinal-type이라고 진단되었던 15명의 환자들 중에서 5명은 diffuse-type으로 나왔다. 이렇게 시술 전 검사의 불완전성으로 현재 SM invasion 의심되는 환자들에 대한 bridge therapy 연구 또한

ESN 보다는 Hybrid-NOTES 형태의 EFTGR를 이용한 연구가 활발한 실정이다.¹² 그러나 Hybrid-NOTES는 수술 시간이 더 수술 후 측면 불완전 절제시 재수술을 해야 한다는 점에서 아직 보완이 필요하다.

2명의 환자가 위의 local resection에 앞서서 시행한 SLND에서 림프절 전이 양성이 보여 standard gastrectomy를 시행 받았다. Sentinel Node는 원발암으로부터 가장 먼저 전이되는 림프절을 말한다. 감시림프절을 찾아 병리 검사를 시행하여 전이가 없다고 확인되면 나머지 림프절에도 전이가 없다고 예상할 수 있고, 이러한 경우에는 림프절 절제를 생략하고 원발 종양만을 절제할 수 있는 이론적 배경이 되어 왔다.¹³ Sentinel node navigation surgery는 유방암과 malignant melanoma에서 시작되어 이제 위암까지 범위를 확대하고 있다. 아직까지 ICG 염색약을 이용한 Sentinel lymph node detection이 false negative가 있을 수 있어 위암에서는 정확한 의미의 Sentinel node navigation surgery는 불가능하지만 이는 여러 연구들을 통해 Basin dissection으로 정확성과 안전성을 보여주고 있다.¹⁴ 이 시술들을 시행 받은 환자들에서 수술 후 합병증은 물론 수술 6개월 후에 소화불량이나 체중감소를 호소하는 사람들은 없었다. 비록 5명의 환자에서 내시경 검사에서 간헐적으로 residual foods가 발견되기는 했지만 SLND은 vagal nerve를 좀 더 보존할 수 있기에 gastric motility 보존에도 분명 좋은 영향을 줄 것으로 보고 있다.^{15,16} Sentinel lymph node가 양성인 환자들은 시술 당시 standard lymph node dissection을 시행했지만 그 외 lymph node에서는 cancer cell이 발견되지 않았다. 나중에 Sentinel lymph node가 양성으로 판정된 1명의 환자도 13개의 림프절 중에서 1개에서만 양성으로 판정되었다. 그러나 안타깝게도 1명은 recurrent metastatic lymph node로 palliative chemotherapy를 받게 되었다. 최근 여러 연구들에서 위의 sentinel lymph node basin dissection은 minimally invasive surgery로 각광을 받고 있지만 lymph node가 적게 발견되는 경우에는 standard surgery로 전환하고 있다.^{17,18} 환자의 경우 SLND에서 림프절 절제가 한 개도 이루어지지 않았음에도 추가적인 수술을 거부하여 standard lymph node dissection을 시행하지 못했다. 앞으로 보다 완전한 minimally invasive treatment를 위해서는 SLND을 엄격한 기준 하에 하면서 더 정밀하게 sentinel lymph node를 detection할 수 있는 조영제 혹은 도구에 대한 연구 또한 이루어져야 하겠다.

이 수술법들은 아직까지 여러가지 제약점을 가지고 있다. SLND 시행시 Frozen biopsy를 시행하게 되고 이 분석 시간

로 수술시간이 길어진다. 게다가 크기가 5 cm 이상으로 크거나 EGJ나 Pylorus 부근의 종양을 full-thickness resection 하는 경우 수술 후 협착이 발생할 수 있어 제외되는 등 기술적 문제도 극복해야 할 문제이다. 그리고 아직까지 Case가 부족하여 ESN과 Hybrid NOTES를 시행 받은 그룹간의 통계학적인 차이를 비교하여 어느 것이 더 예후가 좋을 지에 대해 비교하지 못하였다.

결 론

결론적으로 이 연구들을 통해 47명의 조기위암 환자들 중 38명의 환자는 불필요한 gastrectomy와 lymph node dissection을 피할 수 있었다. SLND를 통해 림프절 전이가 없음을 확인하면서 림프절 절제를 최소화 할 수 있었고, 복강경과 내시경을 접합한 기술은 위의 병변을 최소한으로 안전하게 절제를 할 수 있었다.

요 약

Background: 최근 제안된 조기위암에 대한 미세침습 치료법은 내시경점막하박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD) 혹은 종양 부위를 전층 절제(endoscopic full-thickness gastric resection, EFTGR)을 통해 위 절제를 최소화하고 동시에 복강경을 통해 감시림프절 절제(sentinel lymph node dissection, SLND)를 시행함으로써 그 가능성을 제시했었고, 이들을 각각 ESN(endoscopic submucosal dissection with laparoscopic sentinel lymph node dissection), Hybrid-NOTES (endoscopic full-thickness gastric resection with laparoscopic sentinel lymph node dissection)라고 명명하였다. 본 고에서는 림프절 전이 위험성이 높은 조기위암에 대해 이 두 치료법을 시행받은 환자들의 장기 추적 결과를 평가하고자 한다.

Methods: 이 후향적 연구는 2009년 1월부터 2013년 5월 중에 ESN 혹은 Hybrid-NOTES를 시행받은 환자들이 포함되었다.

Results: 총 42명의 환자들이 연구에 포함되었고, ESN 21명, Hybrid-NOTES 21명이 각각 등록되었다. ESN을 시행받은 21명 중 4명, Hybrid-NOTES를 시행받은 5명은 이 미세침습수술 후 추가 수술을 받아야 했다. 아직까지 이 수술 후 사망 환자는 없지만 ESN을 시행받은 1명의 환자에서 림프절 전이가 발견되어 항암치료를 받고 있다.

Conclusion: 조기위암의 미세침습 수술인 ESN 혹은 Hybrid-NOTES는 좋은 장기 추적 결과를 보여주었다. 이 방법들은 향후 림프절 전이 위험성이 높은 조기위암에서 ESD와 gastrectomy 사이에 속한 환자들에게 좋은 치료법이 될 수 있을 거라고 생각된다.

REFERENCES

1. Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2008;11:134-148.
2. Cho J-H, Cha S-W, 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. *Surgical endoscopy* 2016;30:3762-3773.
3. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric cancer* 2007;10:1-11.
4. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009;58:331-336.
5. Tanizawa Y, Terashima M. Lymph node dissection in the resection of gastric cancer: review of existing evidence. *Gastric Cancer* 2010;13:137-148.
6. 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.
7. Abe N, Takeuchi H, Ohki A, et al. Long-term outcomes of combination of endoscopic submucosal dissection and laparoscopic lymph node dissection without gastrectomy for early gastric cancer patients who have a potential risk of lymph node metastasis. *Gastrointestinal endoscopy* 2011;74:792-797.
8. Bok G, Kim Y, Jin S, et al. Endoscopic submucosal dissection with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Endoscopy* 2012;44:953-956.
9. Cho W, Kim Y, Cho J, et al. Hybrid natural orifice transluminal endoscopic surgery: endoscopic full-thickness resection of early gastric cancer and laparoscopic regional lymph node dissection-14 human cases. *Endoscopy* 2011;43:134-139.
10. Kitajima M, Kitagawa Y. Universal applications of sentinel node technology. *Annals of surgical oncology* 2004;11:1445-1465.
11. Li H, Lu P, Lu Y, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection. *Surgical oncology* 2010;19:221-226.
12. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Journal of gastroenterology* 2006;41:929-942.
13. Fujimura T, Fushida S, Tsukada T, et al. A new stage of sentinel node navigation surgery in early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18:210-217.
14. Ryu KW, Eom BW, Nam BH, et al. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of

- feasibility studies. *Journal of surgical oncology* 2011;104:578-584.
15. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:3704-3710.
 16. Park JY, Kook M-C, Eom BW, et al. Practical intraoperative pathologic evaluation of sentinel lymph nodes during sentinel node navigation surgery in gastric cancer patients-Proposal of the pathologic protocol for the upcoming SENORITA trial. *Surgical Oncology* 2016;25:139-146.
 17. Park JY, Kim Y-W, Ryu KW, et al. Assessment of laparoscopic stomach preserving surgery with sentinel basin dissection versus standard gastrectomy with lymphadenectomy in early gastric cancer-A multicenter randomized phase III clinical trial (SENORITA trial) protocol. *BMC cancer* 2016;16:340.
 18. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 2014;17:316-323.