

우리나라 조기 위암에 대한 내시경 절제 후 장기적인 임상 결과

이 혁, 이준행

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

Long-term Outcome after Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer in Korea

Hyuk Lee, Jun Haeng Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Endoscopic resection is accepted as the standard treatment for early gastric cancer (EGC) without lymph-node metastasis. The indications for endoscopic submucosal dissection (ESD) have been expanded from the standard indications of endoscopic mucosal resection. Recently, clinical data supporting further expansion of ESD have been accumulating. In Korea, recent large scale studies have reported favorable long-term outcomes for EGCs that meet the expanded indications, with 5-year overall survival rates similar to those of EGCs meeting the absolute indication. Additionally, several reports on comparison of long-term outcome after endoscopic resection versus surgical treatment have been published. This review elucidates the feasibility of endoscopic resection for EGC, based on evidence from long-term outcome in Korea. There are still some limitations associated with retrospective analyses and subsequent biased analysis of outcome based on the post-treatment diagnostic groups and problematic follow-up loss. (**Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2016;16:1-5**)

Key Words: Stomach neoplasms; Endoscopy, digestive system; Treatment outcome

서 론

조기 위암에 대한 표준적인 치료는 위 절제술과 림프절 절제술이지만, 수술 후 합병증과 이로 인한 삶의 질 감소로 인해 림프절 전이의 가능성이 없는 조기 위암에 대해 내시경 절제 시도가 되어 왔다. 현재 일부의 조기 위암에 대해서는 내시경 절제가 근치적 치료로 확립되어 있고, 이러한 내시경 절제가 가능한 기준의 선정에 대하여 논란이 있으나 일반적으로 내시경 점막하박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)의 확대된 적응증에 근거하여 병변의 크기, 궤양 유무, 침윤 깊이, 조직형 등 내시경 소견과 조직병리 소견을 고려하여 치료를 결정한다.¹ 내시경 절제술이 명확하게 비침습적인 치료로 수술적 절제에 비하여 적은 합병증을 보이고 특히, 위 보존을 통한 더 나은 삶의 질을 보장하므로 더 뛰어난 기능적 예후를 보이는 것은 분명하다.² 그러나 중요한 점은 이러한 내시경 절제가 장기적인 종양학적 예후의 측면에서 수술적 절제와 차이가 없다는 것이 명확해야 하나 이에 대한 근거가 아직 충분하지가 않다.

다행스럽게도 최근 조기 위암에 대한 내시경 절제술과 수술적 절제술의 예후를 비교하고자 한 우리나라의 연구 결과들이 지속적으로 보고되고 있어서 이를 토대로 ESD의 장기적인 임상적 안전성을 평가할 수 있을 것으로 본다.

본 총설에서는 표준치료인 수술적 절제와 비교하여 제시된 결과를 비롯해 우리나라의 조기 위암에 대한 내시경 절제 후 장기적인 임상 결과를 정리해 보고, 현재 연구의 문제와 앞으로 나아가야 할 방향에 대해서 살펴보고자 한다.

본 론

1. 내시경 절제술 후 장기 성적

1) 단일군에서의 분석

2006년에 우리나라에서 147명의 조기 위암에 대한 내시경 절제 후 장기 성적이 처음 조사되었는데, 점막암에서는 93.5%의 완전절제율을 보였고 장기 추적 결과로 5예(3.4%)에서 국소 재발이 관찰되었다.³ 재발한 경우는 추가적인 시술이나 외과적 수술에 의해서 성공적으로 절제되었으며 질병 관련, 혹은 치료 관련 사망의 예는 없었다. 그 후 내시경 시술의 표준화나 자료의 체계적 수집 등에 대한 기존 연구의 한계를 극복하고자 하여 온라인 자료등록 시스템을 이용한 국내 첫 번째 다기관 연구결과가 발표되었는데, 23.5개월의 중앙 추적 기간으로 추적

Received: February 15, 2016 Accepted: February 27, 2016

Corresponding author: Jun Haeng Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06551, Korea

Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: stomachlee@gmail.com

Copyright © 2016 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

관찰된 성적이 보고가 되었고 24예(6.0%)에서 국소 재발이 확인되었으며, 전체 추적 기간 동안에 위암 관련 사망은 없었음을 보고했다.⁴ 이처럼 국소 재발의 비율이 국외 연구에 비하여 높았던 것은 완전절제의 기준이 표준화되지 않아서 완전절제의 기준에 정확하게 맞지 않는 병변들이 포함되었을 가능성으로 설명이 되었다. 이후에 내시경 치료에 대한 경험이 증가하고 생존과 재발을 논하기에 충분한 기간 동안의 절제 후 추적관찰이 이루어지면서, 여러 단일 기관으로부터 조기 위암에 대한 내시경 치료 후 장기 예후에 대한 많은 결과들이 보고되었다. 한 연구에서는 30개월의 중앙 추적관찰 기간 동안에 10예(5.1%)의 국소 재발률과 94.9%의 3년 무병 생존율을 보고하였다.⁵ 이에 더하여 종양의 크기, 분할절제 그리고 불완전절제와 같은 요인이 국소 재발에 영향을 주는 요인으로 분석되었다. 다른 한 연구는 불완전절제의 경우 15.5%에서 국소 재발이 발생했고, 완전절제의 경우에는 1.9%에서 발생하여 뚜렷한 차이가 있었으며 이처럼 불완전절제 여부가 재발에 관련된 중요한 인자라고 언급하였다.⁶

그 후 분화형 점막암에 대한 내시경 절제의 범위가 넓어짐에 따라 적응증의 확대가 지속적으로 시도되면서, 확대적응증의 조기 위암에 대한 내시경 절제 후 장기적인 종양학적 예후에 대한 관심이 증가하기 시작했다. 확대적응증의 가능성을 살펴본 한 초기의 연구에서는 표준적응증군과 확대적응증군의 내시경 절제 후 결과를 후향적으로 비교하였으며 표준적응증 환자군에서 국소 재발률은 0.7%이고 이시성 재발률은 3.6%이며, 확대적응증 환자군에서는 국소 재발률의 예는 없었고 이시성 재발률은 3.3%로 양 군 간 재발률의 차이가 없었다.⁷ 또한 1년 무병 생존율은 표준적응증과 확대적응증 환자군에서 각각 98%와 99%로 유사하며 누적 무병 생존율도 차이가 없어, 확대적응증의 조기 위암 병변에 대한 절제 가능성을 제시한 바가 있었다. 다른 한 기관의 연구에서도 마찬가지로 32개월의 중앙 추적관찰 기간 동안의 국소 재발률이나 이시성 재발률과 같은 장기 성적은 유사하여 분화성 조기 위암에서의 확대적응증의 안전성을 확인하여 주었다.⁸

또 다른 연구에서도 국소 재발은 표준적응증과 확대적응증에서 각각 2.2%와 1.3%로 차이가 없었고, 이시성 재발도 1.1%와 3.5%로 유사하였음을 보고했다.⁹ 이 연구에서 재발까지의 기간은 적응증군 사이에 차이가 없었다. 최근에 발표된 내시경 절제 후 평균 42개월 동안 추적관찰된 조기 위암의 예후에 대한 한 분석 결과에서, 표준적응증이나 확대적응증 환자군에서는 1.8%의 유사한 국소 재발률을 보였지만 확대적응증을 넘어선 적응증 초과 병변에서는 7.8%의 매우 높은 국소 재발률을 보였고, 이시성 재발은 세 군에서 모두 6.5%로 유사하였다.¹⁰ 이 연구에서 제시된 5년 전체 생존률은 표준적응증 환자군에서 96.6%였

고 확대적응증 환자군에서 94.2%로 차이가 없었다. 다만 적응증 초과군에서 84.4%로 명확하게 낮아서 유의한 차이를 보였다. 다기관 분석의 한 연구 결과에서도 표준적응증군과 확대적응증군 간에 1년, 3년 무병 생존율과 3년 전체 생존율에 차이가 없음을 보여주었다.¹¹ 그러나 반면 다른 연구에서는 24개월의 중앙 추적 기간 동안에 전체 생존율과 질병 특이 생존율에는 차이가 없었는지라도 확대적응증 환자군과 비근치적 절제를 받은 환자군에서 각각 7.0%와 20.0%로 유의하게 높은 국소 재발률을 보인다고 하여 확대적응증에 대한 내시경 절제 후 추적관찰이 상당히 중요하다는 점을 보고한 바 있다.¹² 최근에 보고된 ESD를 통해서 근치적 절제가 이루어진 1,539예의 조기 위암에 대한 삼성서울병원의 장기 추적 결과를 보면, 47개월의 중앙 추적관찰 기간 동안에 국소 재발이 0.08%였고 3.5%에서 이시성 재발이 관찰되었다. 이는 5년간의 추적관찰 기간 동안에 지속적으로 발생하는 특징을 보여주었으며 그 중 3예에서는 T2 병기로 재발을 보인 경우가 있다.¹³ 흥미롭게도 4년 이후의 추적관찰 기간 동안에 2예에서 림프절 전이의 형태로 재발을 하여 저자들은 근치적 절제 후에 최소한 5년간의 추적관찰이 필수적임을 주장하였다.

내시경 절제 후 근치적 절제가 되지 못한 경우에 수술적 절제를 시행하는 것이 원칙이겠으나 수술 후 결과를 토대로 선택된 일부에서는 수술 이외의 방법을 고려해 볼 수 있고 특히, 환자의 전신상태, 동반질환, 나이 및 치료방법에서 수술 거부 등과 같은 여러 요건들로 인하여 다른 치료가 권유되거나 혹은 추적관찰만을 하는 경우도 있다. 최근에는 이와 같은 근치적 절제술이 시행되지 못한 환자군에서 장기 추적의 임상적 결과들이 보고되고 있다. 한 단일기관의 연구는 159명의 비근치적 절제 환자군에서 33개월의 중앙 추적관찰 기간 동안의 결과를 제시하였는데 중앙 생존 기간은 27.5개월이었고 3년과 5년 전체 생존율은 82.9%와 77.1%였다.¹⁴ 특징적으로 기저질환 빈도 이외에 림프혈관 침윤이 사망률에 영향을 주는 요인으로 판명되었다. 한 연구에서는 비근치적 절제군을 세분화하였을 때 적응증을 초과하면서 불완전 절제를 보인 군과 림프혈관 침윤이 있던 군에서 각각 3.99와 4.49의 OR로 유의하게 높은 국소 재발의 위험성이 관찰되어, 임상적으로 비근치적 절제 원인에 대한 위험도 분류가 필요함을 제시한 바가 있다.¹⁵ 다기관 연구의 한 결과에서는 비근치적 절제 후 수술적 절제를 시행한 환자군과 추적관찰만을 한 환자군 간에 전체 생존율이나 질병 특이 생존율에 차이가 없음을 보여주었지만 후향적 연구의 결과로 해석에 주의가 필요하다.¹⁶ 실제로 다른 한 연구에서는 비근치적 절제를 받은 341명 중 추가적인 수술적 치료를 받은 경우가 194명이었고 전체 환자군을 대상으로 60.5개월의 중앙 기간 동안 추적관찰을 하였을 때 수술적 절제를 받은 군과 치료하지 않은

군에서의 5년 전체 생존율이 각각 94.3%와 85.0%로 뚜렷한 차이를 보였으며, 다변량 분석에서 수술적 절제 여부만이 비근치적 절제 후 전체 생존율과 관련된 의미 있는 요인으로 확인되었다.¹⁷

2) 내시경 절제와 수술적 절제의 장기 성적 비교

내시경 절제는 비침습적이며 합병증이 적은 치료법이고, 수술적 절제에 비해서 더 나은 삶의 질을 보장한다는 것은 당연하다. 이러한 점을 고려해서 조기 위암에 대한 치료로 수술적 절제보다 내시경 절제를 선택하기 위해서는 내시경 절제 후 장기적인 임상 결과가 표준치료인 수술적 절제 후 성적에 비교하여 대등하다는 점이 전제가 되어야 한다. 따라서 이러한 근거를 위하여 전향적인 적절한 연구 설계의 비교 연구 결과가 필요하다. 하지만 현실적인 어려움 때문에 후향적으로 내시경 절제 후 장기 성적을 수술적 절제 후 결과와 비교하는 연구 결과가 보고되고 있는데, 대부분이 우리나라에서 보고된 연구이다(Table 1).

점막암을 대상으로 내시경 점막절제술과 수술적 절제를 받은 환자군을 비교한 한 분석에서 내시경 절제술 환자군에서 이시성 재발률이 더 높기는 하지만 전체 사망률에 차이가 없음을 제시하였다.¹⁸ 그러나 이 연구는 점막암을 대상으로 한 것으로 현재 중요한 관심인 확대적응증의 환자군이 포함되어 있지 않은 초기 연구이고, 전통적인 점막절제술에 의해서 치료된 경우만을 대상으로 하고 있다. 표준적응증에 해당하는 환자군 중 내시경 절제(261명)와 수술적 절제(114명) 후 76.4개월의 중앙 추적 기간의 장기적인 임상 결과를 비교한 한 연구에서 5년 전체 생존율이 각 군에서 95.7%와 93.6%로 차이가 없었다.¹⁹ 또한 양 군에서 위암 관련 사망은 없었으며 이시성 재발은 내시경 절제군에서 6.1%로 유의하게 높았다. 한 연구에서는 70세 이상의 조기 위암 환자들을 대상으로 하여 확대적응증을 포함해 내시경 절제를 받은 경우와 수술적 절제를 받은 각 군 132명의 짝지어진 환자군을 분석하였다.²⁰ 결과적으로 수술적 절제군에서 합병증의 빈도, 입원 기간, 그리고 중환자실 입원 빈도 등에서 더 높았으며 이시성 재발이 내시경 절제군에서 더 높았으나 전체 생존율에는 차이가 없음을 보고하여, 저자들은 고령의 환자에서 확대적응증에서도 수술 후 합병증 등으로 고려하면 적극적으로 내시경 절제를 고려할 것을 주장하였다. 또 다른 연구에서는 내시경 절제를 받은 142명의 조기 위암 환자군과 71명의 수술 환자군을 비교하였고, 재발률은 통계적으로 유사하였고 전체 생존율과 무병 생존율에 차이가 없었다.²¹ 확대적응증에 해당하는 환자군만을 대상으로 분석한 다른 한 연구에서는 내시경 절제(165명)와 수술적 절제(292명) 후 58.6개월의 중앙 추적 기간의 장기적인 임상 결과를 비교하였는데, 그 결과 5년 전체 생존율이 각 군에서 97.5%와 97.0%로 차이가 없었지만 5년 위암 재발은 이시성 재발로 인해서 내시경 절제 후에

Table 1. Studies of Endoscopic Treatment vs. Surgical Gastrectomy for Early Gastric Cancer in Korea

Study	Method	Sample size (n)	Time of survival rate calculation (yr)	Length of hospital stay (day, median)	Overall survival (%)	Disease specific survival (%)	Disease-free survival (%)	Recurrence-free survival (%)		Metachronous recurrence-free survival (%)		Complication (%)
								Endo vs. Surg	Endo vs. Surg	Endo vs. Surg	Endo vs. Surg	
Choi et al. ¹⁸ (2011)	Propensity score matched	EMR (172) Surgery (379)	5	8 vs. 15*	93.6 vs. 94.2	NA	NA	98.7 vs. 99.7	94.7 vs. 99.1	6.4 vs. 7.7		
Kim et al. ²¹ (2014)	No matching or adjustment	ESD (142) Surgery (71)	5	6.1 vs. 13.0*	93.4 vs. 85.8	NA	89.7 vs. 90.4	NA	NA	12 vs. 20*		
Park et al. ²⁰ (2014)	Propensity score matched	ESD (132) Surgery (132)	5	4 vs. 9*	97.4 vs. 96.1	NA	80.0 vs. 96.3*	88.0 vs. 98.3*	88.9 vs. 98.3*	5.3 vs. 9.8		
Choi et al. ¹⁹ (2015)	Propensity score adjusted	ER (261) Surgery (114)	5	NA	95.7 vs. 93.6	NA	90.7 vs. 92.8	94.8 vs. 99.1*	NA	Early: 2.7 vs. 4.4 Late: 0 vs. 5.3*		
Kim et al. ²² (2015)	Propensity score matched	ER (157) Surgery (157)	5	NA	97.5 vs. 97.0	100 vs. 99.7	NA	95.3 vs. 99.7*	95.2 vs. 99.7*	Early: 5.5 vs. 6.8 Late: 0 vs. 4.8*		
Pyo et al. ²³ (2016)	Propensity score matched	ER (611) Surgery (611)	5	5 vs. 11*	97.1 vs. 98.3	98.8 vs. 99.5	89.7 vs. 97.9*	92.3 vs. 99.0*	93.1 vs. 99.5*	Early: 8.6 vs. 6.2* Late: 0.3 vs. 3.1*		

Endo, endoscopic treatment; Surg, surgery; EMR, endoscopic mucosal resection; ESD, endoscopic submucosal dissection; ER, endoscopic resection; NA, not addressed. *P<0.05.

유의하게 높았다(4.8% vs. 0.3%).²²

최근에 기존의 연구들에서 보여지는, 통계적인 차이를 제시하기에 적은 환자수의 문제나 연구 설계의 한계를 극복하기 위해서 내시경 절제와 수술적 절제 후의 임상적 예후를 비교하기 위한 비열등성 매칭 코호트 연구 결과가 보고되었다.²³ 이 연구에서는 조기 위암으로 진단된 환자 중 치료 전 내시경 절제의 적응증을 명확하게 벗어난 것으로 추정할 수 있는 경우들을 제외한 2,563명에서 내시경 절제가 1,290명에서 이루어졌고, 1,273명이 수술적 절제를 받았다. 이들을 치료 방법을 결정하는데 영향을 줄 수 있는 다양한 임상적인 요인, 내시경 소견 관련 요인, 그리고 병리적 요인을 기반으로 경향 점수 매칭을 시행하였으며 최종 각 군 611명의 짝지어진 환자들이 분석의 대상이 되었다. 일차 평가 변수인 5년 전체 생존율에 대해 내시경 절제의 비열등성을 평가하기 위하여 비열등성 한계를 1%로 정하였다. 결과적으로 10년 무병 생존율, 무재발 생존율, 그리고 이시성 무재발 생존율은 내시경 절제군에서 유의하게 낮았으나 10년 전체 생존율과 질병 특이 생존율은 내시경 절제군과 수술적 절제군 간에 차이가 없었다. 내시경 절제군에서의 10년 전체 생존율과 질병 특이 생존율은 각각 80.1%와 98.0%이며, 수술적 절제군에서는 80.0%와 96.9%였다. 10년 전체 생존분율은 내시경 절제군에서 96.7%였고 수술적 절제군에서는 94.9%로, -1.8% (95% CI, $-4.04\sim-0.44$)의 절대 위험 차이가 관찰되어 비열등성을 확인하였다. 그러나 10년 무재발 생존분율에 대해서는 4.7% (95% CI, 2.50~6.97)의 절대 위험 차이로 비열등성으로 판정되지 않았다. 결론적으로 대규모 비열등성 매칭 코호트 연구를 통해서 기존의 결과와 동일하게 이시성 재발을 포함한 재발률이 내시경 절제군에서 더 높을지라도 전체 생존율에 차이가 없다는 것을 확인하였다는 데 의미가 있다.

2. 현재의 연구의 문제점과 향후 방향

현재까지 조기 위암에 대한 내시경 절제와 수술적 절제 후 장기 성적을 비교하여 보고한 여러 연구는 대부분 최종 병리 결과를 토대로 환자군 선정에 함으로써 발생하는 선택 치우침(selection bias)이 중요한 문제가 된다. 일반적으로 내시경 절제술 전과 후에 조직 병리 결과에 차이가 있는 것은 잘 알려져 있다. 실제로 내시경 절제를 받은 환자군을 분석해 보았을 때 절제 후 최종 병리에서 6.9%가 조직학적으로 하향 조정되고 15.9%에서 상향 조정되었으며 표준적응증을 고려하여 절제를 시행했던 경우 중 33%가 적응증 초과로 확인된 바가 있다.²⁴ 이러한 문제에도 불구하고 내시경 절제술과 수술적 절제 후 성적을 비교한 대부분의 연구에서 양 군의 비교를 위해 선정된 환자군은 최종적으로 비근치적 절제를 받은 환자들이 배제가 되었기 때문에 치료의향분석(intention to treat analysis, ITT)

에 따른 결과 평가에 부합하지 않으며, 이로 인하여 비교적 성적이 좋을 수밖에 없는 환자군만 선택 비교를 해서 긍정적인 예후를 보여주는 결과를 초래하고 있다. 현실적으로 전향적 연구가 아니더라도 이러한 한계를 극복하기 위한 연구 계획 단계에서의 노력이 필요하다.

최근 비근치적 절제의 환자군에 대한 장기적인 임상 결과가 보고되고 있어서 이를 포함한 임상 성적의 평가를 통해서 궁극적인 내시경 절제의 장기 성적에 대한 정확한 분석이 가능하리라 생각한다. 또 한 가지의 문제는 추적관찰이 적절하게 이루어졌는가에 대한 부분이다. 현재의 후향적 분석 결과들은 모두 추적관찰 도중 중도 탈락된 환자군에 대하여 명확한 기술을 하고 있지 않아서 전체 환자군 중 중도 탈락된 환자군의 비율을 알기가 어렵다. 당연하게도 이들 중도 탈락이 된 환자군 중에는 현재 후향적인 연구들에서는 보이지 않는 부정적인 임상 예후의 증례가 있을 가능성이 높다. 이는 향후에 전향적 자료 수집과 추적관찰을 통해서만 해결이 가능한 내용이다. 이러한 한계점들을 고려했을 때 이상적으로는 내시경 절제와 수술적 절제에 대한 무작위 비교 연구가 바람직하겠으나 현실적인 어려움이 있기 때문에 현재 수준에서 각 치료군의 임상 자료를 전향적으로 수집하고 체계적으로 관리하며 이를 기반으로 선택 치우침을 최소화할 수 있도록 ITT의 연구 설계로 대상 환자군의 선정이 필요하고, 보다 더 무작위 연구에 가깝도록 시뮬레이션하는 매칭 연구가 필요할 것이다.

결론

우리나라 내시경 절제술에 대한 장기 추적의 임상 결과가 보고되기 시작한 지 10년이 지나는 동안 많은 단일기관 혹은 다기관으로부터의 결과 보고가 이루어졌고, 이를 통해서 표준적응증과 확대적응증의 조기 위암에 대한 내시경 절제 후 긍정적인 예후가 지속적으로 제시가 되었다. 또한 비근치적 절제가 시행된 경우에도 일부에서 추적관찰이 가능하다고 보고된 바가 있다. 이러한 내시경 절제 후 종양학적 예후가 수술적 절제에 비해서 차이가 없는지 확인하기 위한 후향적 비교 연구 결과도 발표되었다. 이에 대한 연구 결과들은 일관되게 두 가지 치료법 사이에 무재발 생존율에는 차이가 있고, 이는 내시경 절제 후 이시성 재발의 빈도가 높기 때문으로 보고되고 있다. 그럼에도 종양학적 일차 평가 변수인 전체 생존율에 관해서는 양 군 간에 차이가 없는 것을 알 수 있다. 다만 선택 치우침을 최소화하는 연구 설계로 분석을 하였다고는 하나 여전히 절제 후 최종 병리 결과를 가지고 장기 예후를 평가하는 것은 큰 한계점이며 절제 전 내시경적 소견과 생검에 의한 병리 결과를 토대로 분류된 환자군이 치료에 따른 궁극적인 비교 대상이 되어야 내시

경 절제의 안전성을 판단할 근거가 될 것으로 보인다. 게다가 후향적 연구로서 추적관찰 중 중도 탈락된 환자에게 대한 정보 부족은 정확한 예후를 평가하는 데 제한이 되고 있어 향후 전향적 연구로 풀어가야 할 문제이다.

REFERENCES

1. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-225.
2. 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.
3. Youn JC, Youn YH, Kim TI, et al. Factors affecting long-term clinical outcomes of endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2006;53:643-647.
4. Kim JJ, Lee JH, Jung HY, et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:693-700.
5. Jang JS, Choi SR, Qureshi W, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection in gastric neoplastic lesions at a single institution in South Korea. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1315-1322.
6. Park JC, Lee SK, Seo JH, et al. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience. *Surg Endosc* 2010;24:2842-2849.
7. Lee H, Yun WK, Min BH, et al. A feasibility study on the expanded indication for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Surg Endosc* 2011;25:1985-1993.
8. Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485-493.
9. Park CH, Shin S, Park JC, et al. Long-term outcome of early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection: expanded indication is comparable to absolute indication. *Dig Liver Dis* 2013;45:651-656.
10. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC. Long-term clinical outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2015;29:1223-1230.
11. Shin KY, Jeon SW, Cho KB, et al. Clinical outcomes of the endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer are comparable between absolute and new expanded criteria. *Gut Liver* 2015;9:181-187.
12. Choi MK, Kim GH, Park do Y, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a single-center experience. *Surg Endosc* 2013;27:4250-4258.
13. 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.
14. Ahn JY, Jung HY, Choi JY, et al. Natural course of noncurative endoscopic resection of differentiated early gastric cancer. *Endoscopy* 2012;44:1114-1120.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Kim DY, Hong SJ, Cho GS, et al. Long-term efficacy of endoscopic submucosal dissection compared with surgery for early gastric cancer: a retrospective cohort study. *Gut Liver* 2014; 8:519-525.
22. Kim YI, Kim YW, Choi IJ, et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers. *Endoscopy* 2015;47:293-301.
23. 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.
24. Lee JH, Min YW, Lee JH, et al. Diagnostic group classifications of gastric neoplasms by endoscopic resection criteria before and after treatment: real-world experience. *Surg Endosc* 2015. doi: 10.1007/s00464-015-4710-z. [Epub ahead of print]