

## Submukosakarzinome des Gastrointestinaltrakts – Magen: Stadiengerechte Therapie

Christoph Schuhmacher · Daniel Reim · Alexander Novotny · Helmut Friess

Chirurgische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, Deutschland

### Schlüsselwörter

Magenkarzinom · Chirurgische Therapie · Endoskopische Resektion

### Zusammenfassung

Die Diagnostik und Therapie des Magenfrühkarzinoms wurde aufgrund der hohen Inzidenz im Lande vorwiegend durch die Japaner geprägt und bestimmt. Im Lauf der Zeit wurden differenzierte Therapien zur Behandlung dieser Erkrankung entwickelt. Dabei treten die endoskopischen Resektionsverfahren immer mehr in den Vordergrund. Die vorliegende Arbeit soll die wesentlichen Eckpunkte der interdisziplinären Behandlung des Magenfrühkarzinoms aufzeigen.

### Key Words

Submucosal gastric cancer · Surgical therapy · Endoscopic resection

### Summary

*Submucosal Cancer of the Gastrointestinal Tract – State Adapted Therapy of Gastric Cancer*

Diagnostics and therapy of early gastric cancer have been crucially determined by intensive research and screening activities of Japanese specialists. Thus specific distinguished therapies have been developed. Meanwhile endoscopic mucosa resection is the treatment of choice for early gastric cancer in Japan, whereas surgical therapy is considered to be standard in Europe and the USA. This paper is determined to outline the treatment of early gastric cancer with a special view to a high-volume German center.

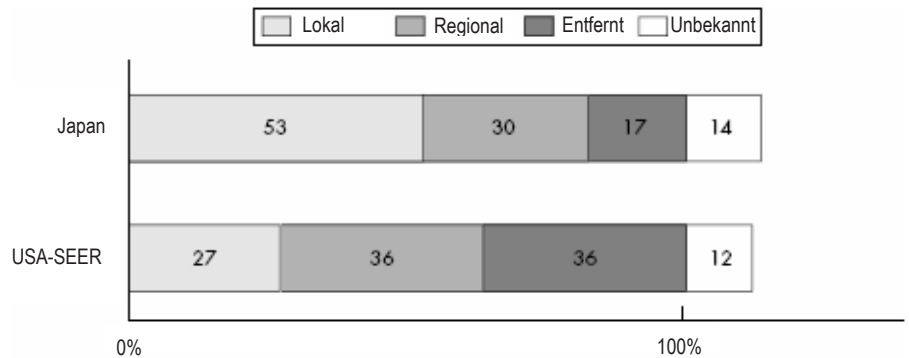
### Einleitung

Bei der Therapie des Magenkarzinoms und insbesondere des Magenfrühkarzinoms nehmen die Japaner eine führende Position ein. Dies lässt sich vor allem auf das dort praktizierte Screening-Programm zurückführen, das die Detektionsraten eines Frühkarzinoms im Vergleich zu Europa deutlich erhöht [1–3]. Der Anteil an Magenfrühkarzinomen in Japan liegt mittlerweile in Japan bei bis zu 60%, während der Anteil in den USA bei 27% [4] und in Europa durchschnittlich bei 15–20% liegt (Abb. 1).

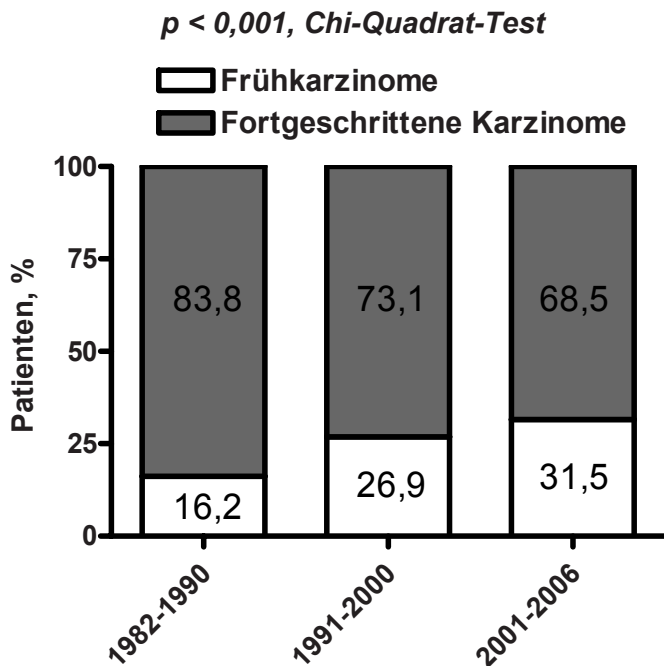
Nach wie vor dürfte die (sub-)totale Gastrektomie mit Lymphadenektomie der Goldstandard in der Therapie der fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms sein [5].

Basierend auf der Tatsache, dass bei Mukosakarzinomen kein Lymphknotenbefall festzustellen ist, sind in diesem Falle endoskopische Resektionsverfahren ausreichend. Radikale chirurgische Maßnahmen sind in diesem frühen Stadium der Erkrankung zwar onkologisch nicht falsch, sollten aber wegen des messbaren Risikos bezüglich Morbidität und Mortalität tatsächlich nur bei zu erwartenden Lymphknotenmetastasen (T1sm-Kategorie) zur Anwendung kommen.

Ein weiteres Argument gegen die prinzipielle Entfernung des Magens ist die Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten [6]. Somit ist es essentiell, diejenigen Patienten zu identifizieren, die praktisch kein Risiko haben, Lymphknotenmetastasen zu entwickeln, und somit für eine endoskopisch limitierte Therapie geeignet sind [7, 8].



**Abb. 1.** Anteil von Magenfrühkarzinomen in Japan und USA [3].

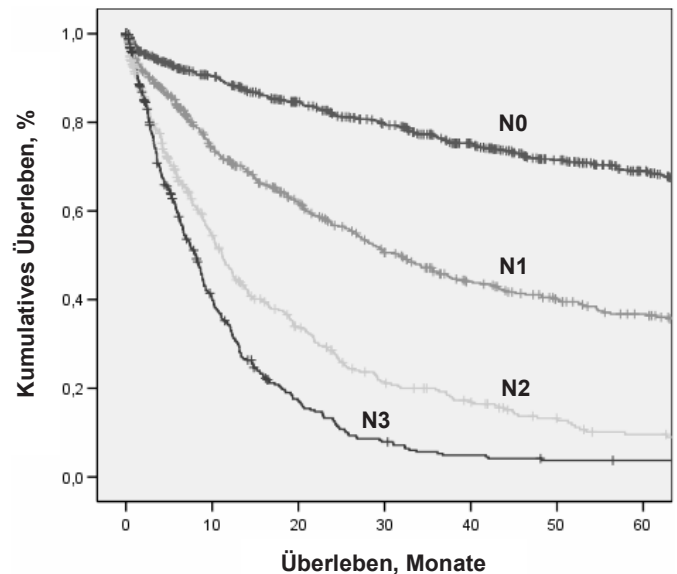


**Abb. 2.** Steigender Anteil von Magenfrühkarzinomen im Patientengut des Klinikums rechts der Isar München über 25 Jahre.

### Chirurgie beim Magenfrühkarzinom

Für die im Folgenden gezeigten Daten wurde eine prospektiv erstellte Datenbank ausgewertet. Das Patientengut und die Methodik wurden bereits an anderer Stelle beschrieben [9].

Epidemiologisch zeigte sich im Patientengut der Technischen Universität München der Jahre 1982–2005 eine Steigerung der Inzidenz von Magenfrühkarzinomen (pT1a und pT1b) (Abb. 2). Bei 1744 primär resezierten Patienten war der Anteil der Frühkarzinome 24,1% (n = 421). Davon hatten 43,5% ein Mukosakarzinom und 56,5% ein Submukosakarzinom. Vergleicht man die unterschiedlichen Dekaden (1982–1990; 1991–2000 und 2001–2005), zeigt sich, dass der Anteil von Patienten mit pT1a-Stadium von 14,0 auf 19,6% stieg. Bei Patienten mit pT1b-Stadium stieg der Anteil von 11,6 über 16,1 auf 20,2% (Abb. 2).



**Abb. 3** Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Patienten in Abhängigkeit des postoperativen Lymphknotenstatus.

Die Zunahme der Inzidenz von Frühkarzinomen lässt sich am ehesten auf den Einsatz der Endoskopie auch bei unspezifischen Beschwerden im ambulanten Sektor zurückführen.

In großen Serien ist der postoperative Lymphknotenstatus als einer der prognostisch relevantesten Faktoren identifiziert worden [10] (Abb. 3). Somit gilt es, diese Situation prätherapeutisch zu klären. Beim Mukosakarzinom treten trotz des fehlenden Anschlusses an die Lymphwege in bis zu 3% der Fälle Lymphknotenmetastasen auf, wohingegen der Anteil lymphatischer Filiae beim Submukosakarzinom bei bis zu 20% liegt [11]. Daher muss die Lymphadenektomie beim Submukosakarzinom zum chirurgischen Standardverfahren gehören. In den vergangenen Jahren war die damit verbundene Erhöhung der Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Zusammenhang mit einer D2-Lymphadenektomie Grund für hitzige Diskussionen und häufig ein Argument für die weniger ausgedehnte D1-Resektion mit scheinbar vergleich-

baren Ergebnissen [6, 12]. Ist dieser Faktor durch ein adäquates perioperatives Management der Patienten minimiert, ergeben sich zumindest in Stadien mit potentielltem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung keine Argumente gegen den radikalen Eingriff. Degiuli et al. [13] konnten keinen Überlebensvorteil für die radikalere D2-Lymphadenektomie zeigen. Japanische Kollegen konnten nachweisen, dass bei Submukosakarzinomen, die im präoperativen Staging einen negativen Lymphknotenstatus zeigten und <1,5 cm im Durchmesser bei histologisch intestinale Typ bzw. <1 cm bei histologisch diffusem Typ waren, eine D1-Lymphadenektomie im Hinblick auf Rezidivfreiheit ausreichend war [14]. Nach Studien von Shimoyama et al. [15] liegt die Inzidenz für Lymphknotenmetastasen bei Submukosakarzinomen im D2-Kompartiment bei 2,3%. Maruyama et al. [16] empfehlen daher bei allen Submukosakarzinomen mit einer Tumorgöße >1 cm (diffuser Typ nach Lauren) bzw. >1,5 cm (intestinaler Typ) die D2-Lymphadenektomie. Kitamura et al. [17] konnten zeigen, dass auch eine modifizierte D2-Lymphadenektomie lediglich mit Dissektion der Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra und der Arteria hepatica communis ausreichend Sicherheit im Hinblick auf Rezidive und darüber hinaus einen Überlebensvorteil bietet. Es bleibt allerdings kritisch anzumerken, dass die genannten Daten allesamt auf retrospektiven Studien basieren. Ausreichend repräsentative prospektive Studien zur Klärung der adäquaten Lymphadenektomie bei Submukosakarzinomen liegen nach Wissen der Autoren nicht vor.

Es gilt somit bei den Submukosakarzinomen das perioperative Risiko einer adäquaten Lymphadenektomie mit dem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung zu vergleichen.

Die Gesamtmorbidität war in unserem Patientengut bei Eingriff wegen eines pT1-Magenkarzinoms signifikant geringer als bei Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (19,4

vs. 26,4%;  $p = 0,004$ ;  $\chi^2$ -Test). Schwerwiegende operative Komplikationen wie die Anastomosen- oder die Duodenalstumpfsuffizienz traten in 4,5% der Fälle auf (19/421 Patienten) – bezogen auf das Gesamtkollektiv in 1,1% der Fälle [9]. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 1,7% (7/421 Patienten) für das Magenfrühkarzinom vs. 3,2% (42/1323 Patienten) für die fortgeschrittenen Malignome bzw. bei 0,4% bezogen auf das Gesamtkollektiv.

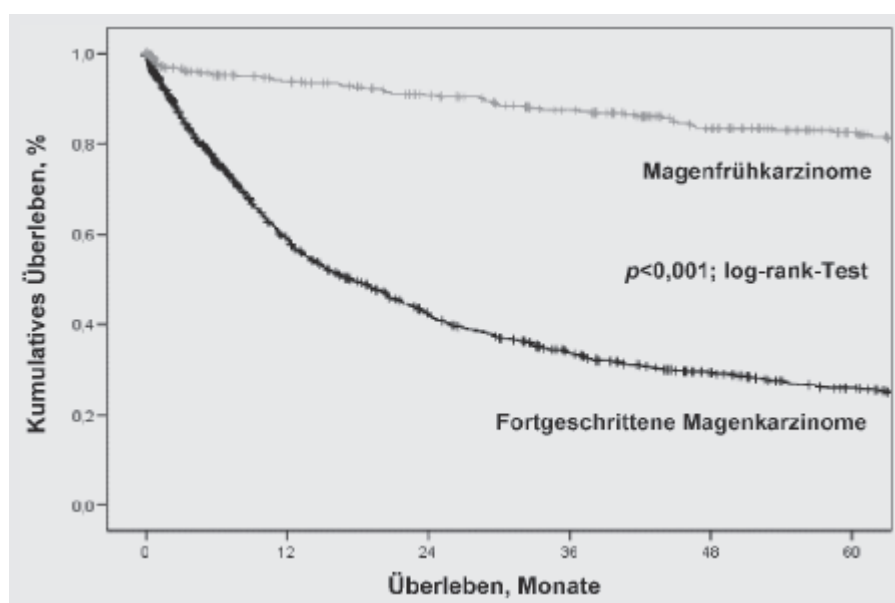
Im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten nach chirurgischer Therapie des Magenfrühkarzinoms zeigt sich im Vergleich zu den fortgeschrittenen Karzinomen erwartungsgemäß ein deutlicher Überlebensvorteil (Tab. 1). Nach 5 Jahren lebten noch 82,5% der Patienten mit Magenfrüh-

**Tab. 1.** Übersicht über die resezierten Magenkarzinome (n = 1744)

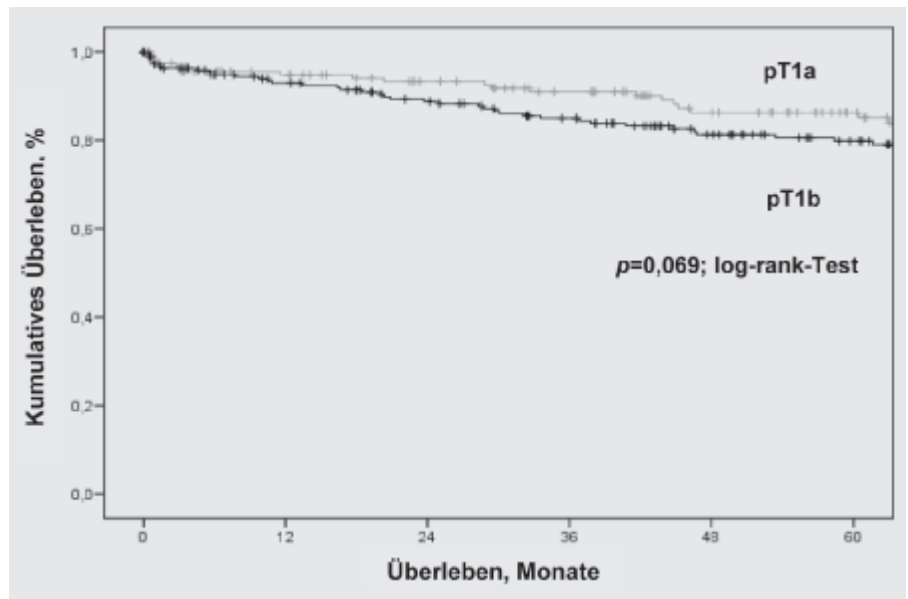
Charakteristikum	Frühkarzinome (n = 421)		Fortgeschrittene Karzinome (n = 1323)		
	n	%	n	%	
<i>pT-Kategorie</i>					$p < 0,001^{\#}$
pT1	421	100	0	0	
pT2	0	0	639	48,3	
pT3	0	0	501	37,9	
pT4	0	0	183	13,8	
<i>pN-Kategorie</i>					$p < 0,001^{\#}$
pN0	374	88,8	290	21,9	
pN1	38	9,1	405	30,6	
pN2	7	1,7	333	25,2	
pN3	2	,5	295	22,3	
<i>cM-Kategorie</i>					$p < 0,001^{\#}$
cM0	418	99,4	979	74	
cM1	3	0,6	344	26	

<sup>#</sup>Chi-Quadrat-Test.

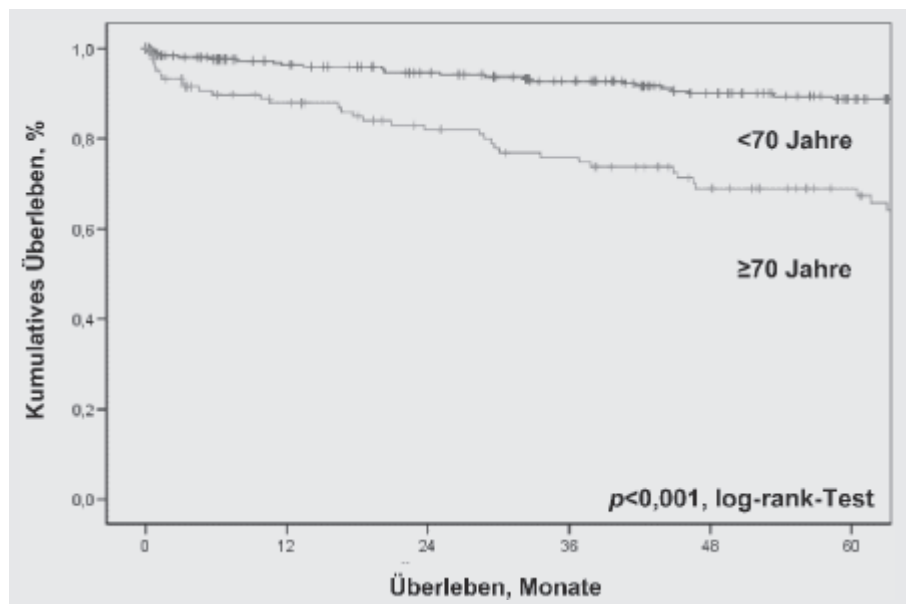
**Abb. 4.** Überlebenskurven nach Kaplan-Meier Patienten mit Magenfrühkarzinom und primär operierten Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (n = 1744).



**Abb. 5.** Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Patienten mit Magenfrühkarzinom aufgeteilt nach pT1-Stadium (pT1a vs. pT1b).



**Abb. 6.** Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Patienten mit Magenfrühkarzinom und primär operierten Patienten mit fortgeschritteren Magenkarzinom (n = 1744) aufgeteilt nach Patientenalter (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre).



karzinomen, wohingegen nur 26% der Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen am Leben waren (Abb. 4). In der Subgruppenanalyse der Magenfrühkarzinome zeigt sich bei radikaler Lymphadenektomie erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen pT1a- und pT1b-Karzinomen (5-Jahres-Überlebensrate 86,3 vs. 79,8% ;  $p = 0,069$ ; log-rank) (Abb. 5). Allerdings spielt das Alter eine erhebliche Rolle. Bei Patienten, die jünger als 70 Jahre waren, war die 5-Jahres-Überlebensrate 88,8%, während sie bei Patienten >70 Jahre nur 68,9% betrug ( $p < 0,001$ ; log rank) (Abb. 6). Es ist allerdings davon auszugehen, dass bei betagteren Patienten die Todesursache nicht in allen Fällen dem Magenkarzinom zugeschrieben werden kann.

Zahlreiche europäische Studien aus Frankreich und Italien, die eine entsprechend radikale Lymphadenektomie durchführten, zeigten ähnliche Ergebnisse [18–20].

### Endoskopische Mukosektomie beim Magenfrühkarzinom

Retrospektive Analysen aus Japan zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensraten beim Magenfrühkarzinom dort zwischen 96 und 99% liegen [21]. Gotoda et al. [22] beschrieben, dass die Ausbildung von Lymphknotenmetastasen unter den folgenden Bedingungen nahezu unwahrscheinlich ist (Tab. 2):

- Intramukosales Karzinom
  - Tumorgröße weniger als 30 mm im Durchmesser
  - Fehlende Exulzeration
  - Keine Lymphgefäßinvasion
  - Minimale Penetration in die Submukosa (maximal 500  $\mu$ m).
- Nach Empfehlung der japanischen Kollegen sollte eine endoskopische Resektion bei Nachweis eines Magenfrühkarzinoms

**Tab. 2.** Kriterien für ausbleibende Lymphknotenmetastasierung beim Magenfrühkarzinom [22]

Kriterien	Inzidenz	95%-Konfidenzintervall, %
Intramukosales Karzinom Differenziertes Adenokarzinom Keine lymphovaskuläre Invasion Unabhängig von Ulkusbefunden Tumorgröße <3 cm	0/1230, 0%	0–0,3
Intramukosales Karzinom Differenziertes Adenokarzinom Keine lymphovaskuläre Invasion Keine Ulkusbefunde Unabhängig von der Tumorgröße	0/929, 0%	0–0,4
Undifferenziertes intramukosales Karzinom Differenziertes Adenokarzinom Keine lymphovaskuläre Invasion Keine Ulkusbefunde Tumorgröße < 2 cm	0/141, 0%	0–2,6
Geringe submukosale Eindringtiefe (sm1) Differenziertes Adenokarzinom Keine lymphovaskuläre Invasion Tumorgröße <3 cm	0/145, 0%	0–2,5

**Tab. 3.** Akkuranz des T-Stagings, stratifiziert nach der Tumorlokalisation [24]

	Alle Patienten (n = 101), %	Ösophaguskarzinom (n = 32), %	Magenkarzinom (n = 33), %	Pankreaskarzinom (n = 36), %
Routineanalyse	73,3	81,3	66,7	72,2
Verblindet	52,5	50,0	45,5	61,1
Unverblindet	62,4	71,9	39,4	75,0

\*p < 0,05.  
\*\*p < 0,001 compared with Routineanalyse (McNemar-Test).

erfolgen. Hierbei ist zu beachten, dass die Endosonographie in nur 80–90% der Fälle ein akkurates Staging in Bezug auf die Tumortiefe gewährleisten kann [23] und erst die histopathologische Aufarbeitung des Resektats die endgültige Sicherung des Frühkarzinoms erbringt. Eine Studie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München bestätigte die diagnostische Unsicherheit [24] (Tab. 3). Nach aktueller Literatur führt erst die histopathologische Aufarbeitung nach korrekter endoskopischer Exzision eines Malignoms zu einer akkuraten Einschätzung [25].

Die Empfehlungen der japanischen Kollegen gehen aufgrund der dortigen Erfahrung dahin, dass Patienten mit intramukosalen Magenfrühkarzinomen endoskopisch reseziert werden, wenn

- der Tumor eine Größe von 2 cm nicht überschreitet, gut differenziert und erhaben ist,
- der Tumor bei eingesunkenem Tumorknoten nicht größer als 1 cm im Durchmesser und nicht exulzeriert ist und
- keine offensichtliche Lymphangiome vorliegt.

In allen anderen Fällen wird ein radikaleres chirurgisches Vorgehen empfohlen [22] (Abb. 7).

### Technische Aspekte der endoskopischen Dissektion

Die einzelnen endoskopischen Techniken zur Dissektion von Magenfrühkarzinomen sind gut etabliert. Die Standardmethode stellt die endoskopische Mukosaresektion (EMR) dar; erweiterte Methoden sind die EMR mit Panendoskop (EMR-C) und die EMR mit Ligatur (EMR-L) [26–30]. Der Nachteil der genannten Methoden, wie in der Literatur beschrieben, ist, dass Läsionen mit einem Durchmesser >15 mm nicht adäquat reseziert werden können. Lokalrezidivraten von 2,3–36,5% belegen diese wesentliche Limitierung der genannten Methoden [22].

Eine Weiterentwicklung der EMR ist die endoskopische Submukosadissektion (ESD). Nahezu immer wird die Dissektion mit einem diathermischen elektrochirurgischen Messer durchgeführt [31–34]. Hierbei können im Gegensatz zur EMR En-bloc-Resektionen von Magenfrühkarzinomen adäquat durchgeführt werden.

Die bei endoskopischen Tumorsektionen wesentlich zu nennenden Komplikationen sind die Blutung und die Organperforation. Blutungen traten in 8% der Fälle bei Patienten

Histologie	Größe					
	Mukosales Karzinom				Submukosales Karzinom	
	UL(-)		UL(+)		sm1	sm2
	≤20	>20	≤30	>30	≤30	jede Größe
Differenziert	■	■	■	■	■	■
Undifferenziert	■	■	■	■	■	■

■ Richtlinien Kriterien EMR.  
 ■ Richtlinienkriterien ESD.  
 ■ Chirurgische Therapie  
 □ Chirurgische Therapie prüfen

**Abb. 7.** Kriterien zur endoskopischen Resektion von Magenfrühkarzinomen [22].

mit EMR und in 7% der Fälle bei Patienten mit ESD auf [35]. Das Blutungsrisiko erhöht sich in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors im oberen (1%), mittleren (6%) und unteren Drittel (7%) des Magens, der Tumorgöße (8% bei Läsionen mit einem Durchmesser von >31 mm) und in Abhängigkeit vom Auftreten einer exulzerierten Läsion. Meist kann eine Blutung im Bereich der Mukosa/Submukosa endoskopisch entweder durch Unterspritzen oder durch lokale Diathermie zum Stillstand gebracht werden.

Perforationen traten vor allem im Rahmen der ESD auf. Das Risiko einer Perforation liegt bei 4% [22]. Normalerweise werden Perforationsstellen, sofern sie erkannt werden, sofort mittels Endoclip-Applikation verschlossen. Das Risiko, eine Perforation zu erleiden, steigt mit der Größe des Tumors (8% bei Läsionen >31 mm), dem Vorfinden einer ulzerierten Läsion und der Lokalisation (oberes Magendrittel 7%, mittleres Drittel 4%, unteres Drittel 1%).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die endoskopische Resektion beim Magenfrühkarzinom zumindest in japanischen Zentren ein Standardverfahren ist [36, 37]. Die EMR ist gut evaluiert. Ob der Einsatz der ESD einen möglichen Vorteil bietet, unterliegt derzeit noch der genauen Überprüfung [38].

## Diskussion

Die Therapie des Magenfrühkarzinoms wird vor allem durch die große Erfahrung japanischer Zentren geprägt. Während der Anteil an Magenfrühkarzinomen in Japan aufgrund extensiver Screening-Programme bei über 50% liegt, finden sich Frühstadien der Magenkarzinome in USA und Europa in lediglich 15-27% der Fälle [4, 39].

Der hohe Anteil an Magenfrühkarzinomen hat zur Entwicklung differenzierter, weniger invasiver Therapien geführt, die durch Studien in Japan bestätigt wurden und somit invasive chirurgische Maßnahmen unter bestimmten Voraussetzungen ersetzen konnten [7]. Hierzu sind vor allem die EMR

und die ESD zu zählen [11]. Allerdings ist die endoskopische Resektion nur bei nicht an das Lymphsystem angeschlossenen pT1a-Karzinomen onkologisch sinnvoll möglich. Größere Läsionen sind zumindest en bloc nur durch die beschriebene ESD möglich. Diese Methode scheint aber bisher nicht ausreichend evaluiert [37].

Das wesentliche onkologische Problem der endoskopischen Therapie stellt die fehlende Möglichkeit zur Lymphknotendisektion dar. Das Risiko einer Lymphknotenfilariation ist bei histologisch gesicherten Mukosakarzinomen praktisch 0%, liegt aber bei Submukosakarzinomen bei bis zu 20% [11]. Daher stellt die chirurgische Therapie bei diagnostischer Unsicherheit immer die Therapie der Wahl dar [10]. Dies hat mehrere Gründe. Die Radikalität im Sinne einer onkologisch erforderlichen R0-Resektion wird im Gegensatz zur endoskopischen Therapie in jedem Falle sicher gewährleistet. Ein Rezidiv erscheint somit bei risikoadaptierter Chirurgie mit vertretbarer Morbidität ausgeschlossen. Ein immer wieder diskutierter Kritikpunkt der endoskopischen Therapie ist, besonders bei technisch unsauberer endoskopischer Abtragung der Läsion, die Schwierigkeit, einen adäquaten pathologischen Befund zu erstellen [36]. Die histopathologische Untersuchung eines Vollwandpräparats im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs unterliegt dagegen keinen Unsicherheiten.

Ein wichtiger Faktor ist die eingeschränkte Lebensqualität durch die Magenresektion [6, 12]. Die langjährige Erfahrung in chirurgischen Zentren hat jedoch gezeigt, dass nach Adaptation der Patienten an die veränderte Situation die Patientenzufriedenheit hoch ist, zumal die erreichte Chance auf Kuration zusätzlich motivierend ist [10].

Neuere Ansätze gehen dahin, dass versucht wird, der Problematik der individuell notwendigen Lymphadenektomie durch Sentinel-Lymphknotendetektion gerecht zu werden. Dabei soll durch Identifikation des ersten, dem Tumor nachgeschalteten Lymphknotenbassins, ermittelt werden, ob eine lymphogene Streuung aus dem Primärtumor erfolgt ist und somit eine Indikation zur erweiterten Lymphadenektomie vorliegt [40-42].

Hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos ist die endoskopische Therapie ebenfalls mit Vorsicht zu betrachten. In japanischen Serien wurde von Lokalrezidivraten von 2,3–36,5% berichtet [22]. Dies sollte mit der radikalen chirurgischen Therapie eigentlich ausgeschlossen sein. Eine Alternative kann in näherer Zukunft vielleicht die endoskopische, «radikalere» Submukosadisektion bieten [35].

Das Auftreten schwerwiegender Komplikationen ist im Vergleich der Verfahren nicht auf chirurgische Eingriffe beschränkt. Diese können auch im Rahmen der endoskopischen Therapie auftreten. Nennenswert sind hier die endoluminale Blutung und die Hohlorganperforation [22]. Diese treten in 4–7% aller Fälle auf und liegen somit über der Rate der relevanten Komplikationen der chirurgischen Therapie (4,5% in der eigenen chirurgischen Serie) [9].

Ein möglicher zukünftiger Therapiealgorithmus könnte in etwa aussehen, wie durch die japanischen Kollegen erarbeitet [22]:

Magenfrühkarzinome bis sm1, erhaben, gut differenziert, weniger als 2 cm im Durchmesser oder eingezogene Läsionen mit 1 cm Durchmesser ohne Ulzeration können mittels ESD entfernt werden. Sollte die pathologische Untersuchung eine höhere Eindringtiefe als sm1 ergeben, ist das Risiko für die

Entwicklung von Lymphknotenmetastasen dem operativen Risiko gegenüber zu stellen und gegebenenfalls gegeneinander abzuwägen. Andernfalls reicht eine engmaschige endoskopische Kontrolle.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die im europäischen Raum am häufigsten durchgeführte Therapie des Magenkarzinoms die chirurgische Resektion ist, weil das Magenkarzinom überwiegend nicht als Frühkarzinom entdeckt wird.

Die Therapie des hierzulande seltenen, meist zufällig nachgewiesenen Magenfrühkarzinoms sollte hinsichtlich des optimalen Vorgehens gemeinsam durch die Experten der Gastroenterologie und Viszeralchirurgie geplant werden. Auf dem Boden einer adäquaten Diagnostik kann man sich den japanischen Empfehlungen zur endoskopischen Therapie anschließen. Im Zweifelsfall muss das perioperative Risiko eines Patienten mit dem Risiko, eine lymphogen metastasierte Erkrankung onkologisch inadäquat zu behandeln, abgewogen werden. Zusätzlich ist es immer erforderlich, das individuelle Risiko (Operabilität) eines Patienten in die Therapieentscheidung einfließen zu lassen (z.B. bei Submukosakarzinomen des Typs pT1b (sm1)).

## Literatur

- 1 Hisamichi S: Screening for gastric cancer. *World J Surg* 1989;13(1):31–37.
- 2 Hisamichi S, Sugawara N, Fukao A: Effectiveness of gastric mass screening in Japan. *Cancer Detect Prev* 1988;11(3-6):323–329.
- 3 Shiratori Y, Nakagawa S, Kikuchi A, et al: Significance of a gastric mass screening survey. *Am J Gastroenterol* 1985;80(11):831–834.
- 4 Inoue M, Tsugane S: Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 2005;81(957):419–424.
- 5 Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K: Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1,475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer* 2003;72:3174–317.
- 6 Sasako M; The Dutch Gastric Cancer Study Group: Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg* 1997;84:1567–1571.
- 7 Tsujitani S, Oka S, Saito H, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N: Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. *Surgery* 1999;125:148–154.
- 8 Yamao T, Shirao K, Ono H, Kondo H, Saito D, Yamaguchi H: Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:602–606.
- 9 Novotny A, Schuhmacher C, Feith M, Ott K, Siewert JR: Das Magenfrühkarzinom im Patientengut eines deutschen High-Volume Zentrums. *Verdauungskrankheiten* 2008;26:264–274.
- 10 Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ: Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228:449–461.
- 11 Sano T, Kobori O, Muto T: Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992;79:241–244.
- 12 Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745–748.
- 13 Degiuli M, Calvo F: Survival of early gastric cancer in a specialized European center. Which lymphadenectomy is necessary? *World J Surg* 2006;30:2193–2203.
- 14 Shimoyama S, Seto Y, Yasuda H, Mafune K, Kaminishi M: Concepts, rationale, and current outcomes of less invasive surgical strategies for early gastric cancer: data from a quarter-century of experience in a single institution. *World J Surg* 2005;29:58–65.
- 15 Shimoyama S, Yasuda H, Mafune K, Kaminishi M: Indications of a minimized scope of lymphadenectomy for submucosal gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:625–631.
- 16 Sano T, Katai H, Sasako M, Maruyama K: The management of early gastric cancer. *Surg Oncol* 2000;9:17–22.
- 17 Kitamura K, Yamaguchi T, Taniguchi H, Hagiwara A, Sawai K, Takahashi T: Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: rationale of limited surgery. *J Surg Oncol* 1997;64:42–47.
- 18 Degiuli M, Calvo F: Survival of early gastric cancer in a specialized European center. Which lymphadenectomy is necessary? *World J Surg* 2006;30:2193–2203.
- 19 Degiuli M, Sasako M, Ponti A: Morbidity and mortality after D2 gastrectomy for gastric cancer: results of the Italian Gastric Cancer Study Group prospective multicenter surgical study. *J Clin Oncol* 1998;16:1490–1493.
- 20 Borie F, Plaisant N, Millat B: Appropriate gastric resection with lymph node dissection for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:512–517.
- 21 Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K: Prognosis of early gastric cancer (in Japanese). *Stom Intest* 1993;28:139–146.
- 22 Gotoda T: Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:1–11.
- 23 Sano T, Okuyama Y, Kobori O, Shimizu T, Morio Y: Early gastric cancer: endoscopic diagnosis of depth of invasion. *Dig Dis Sci* 1990;35:1340–1344.
- 24 Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schudziarra V, Siewert JR, Claassen M, Höfler H, Rösch T: You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002;50:599–603.
- 25 Ahmad NA, Kochmann ML, Long WB, Furth EE, Ginsberh GG: Efficacy, safety, and clinical outcomes of endoscopic mucosal resection: a study of 101 cases. *Gastrointest Endosc* 2002;55:390–396.
- 26 Hirao M, Masuda K, Ananuma T, Nala H, Noda K, Matsuura K, et al: Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointest Endosc* 1988;34:264–269.
- 27 Inoue H, Takeshita K, Hori H, Muraoka Y, Yonishima H, Endo M: Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 1993;39:58–62.
- 28 Matsuzaki K, Nagao S, Kawaguchi A, Miyazaki J, Yoshida Y, Kitagawa Y, et al: Newly designed soft prelooped cap for endoscopic mucosal resection of gastric lesions. *Gastrointest Endosc* 2003;57:242–246.

- 29 Kume K, Yamasaki M, Kubo K, Mitsuoka H, Ota T, Matsuhashi T, et al: EMR of upper GI lesions when using a novel soft, irrigation, prelooped hood. *Gastrointest Endosc* 2004;60:124–128.
- 30 Akiyama M, Ota M, Nakajima H, Yamagata K, Munakata A: Endoscopic mucosal resection of gastric neoplasms using a ligating device. *Gastrointest Endosc* 1997;45:182–186.
- 31 Hosokawa K, Yoshida S: Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1998;25:483.
- 32 Gotoda T, Kondo H, Ono H, Saito Y, Yamaguchi H, Saito D, et al: A new endoscopic mucosal resection (EMR) procedure using an insulation-tipped diathermic (IT) knife for rectal flat lesions. *Gastrointest Endosc* 1999;50:560–563.
- 33 Gotoda T: A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection (ESD) procedure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:71–73.
- 34 Rosch T, Sarbia M, Schmacher B, Deinert K, Frimberger E, Toerner T, et al: Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. *Endoscopy* 2004;36:788–801.
- 35 Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Saito Y, Matsuda T, et al: Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Technical feasibility, operation time and complications from a large series of consecutive cases. *Dig Endosc* 2005; 17:54–58.
- 36 Takekoshi T, Baba Y, Ota H, Kato Y, Yanagisawa A, Takagi K, et al: Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994;26:352–358.
- 37 Kojima T, Parra-Blanco A, Takahashi H, Fujita R. Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature. *Gastrointest Endosc* 1998;48:550–554.
- 38 Conio M, Ponchon T, Bianchi S, Filibertiet R: Endoscopic mucosal resection. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:653–663.
- 39 Davis PA, Sano T: The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;40:77–94.
- 40 Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N: Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:117–122.
- 41 Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M: Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89:604–608.
- 42 Morita D, Tsuda H, Ichikura T: Analysis of sentinel node involvement in gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1046–1052.