

原

著

表在型食道扁平上皮癌の拡大 NBI 内視鏡診断において、
血管形態変化の領域性評価により
深達度診断能が向上する

渡 邊 ゆかり

新潟大学医歯学総合研究科 消化器内科学分野

(指導：寺井崇二教授)

Estimation of the Diameter of the Intrapapillary Capillary Loop - V3 Area Predicts
the Depth of Invasion of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Yukari WATANABE

Department of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Shuji TERAJ)

要 旨

【緒言】拡大 NBI 内視鏡観察による血管形態変化に基づいた表在型食道扁平上皮癌深達度評価の分類 (IPCL 分類) がある。この分類において、内視鏡治療の適応となる深達度 pT1a-MM/pT1b-SM1 と推定される血管形態を示す癌に、外科治療が第一選択である pT1b-SM2 癌が含まれており、深達度診断能は十分でない。本研究の目的は、観察因子を追加することで、拡大 NBI 内視鏡による表在型扁平上皮癌の深達度診断能を向上させることである。

【対象と方法】2010 年から 2014 年までに当院で内視鏡的粘膜下層剥離術により切除された食道癌 367 病変のうち、拡大 NBI 内視鏡にて IPCL-V3 血管領域を有する 51 病変 (51 症例) を対象とした。IPCL-V3 領域のサイズと病理組織学的所見 (癌の深達度、粘膜筋板への水平浸潤幅、分化度、浸潤様式) の関係を解析した。

【結果】pT1b-SM2 癌における IPCL-V3 領域サイズは、pT1a-LPM 癌、pT1a-MM/pT1b-SM1 癌のそれと比較して有意に大きかった。pT1b-SM2 癌の 73 % (11/15) が IPCL-V3 領域サイズ 10 mm 以上であったのに対し、pT1a-MM/pT1b-SM1 癌の 6 % (2/31) のみが IPCL-V3 領域サイズ 10 mm 以上であった。

Reprint requests to: Yukari WATANABE
Department of Gastroenterology and Hepatology,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器内科学分野

渡 邊 ゆかり

【結論】IPCL-V3領域サイズが10 mm以上である癌は、深達度pT1b-SM2である可能性が高い。血管形態の質に加えて、その領域性(サイズ)を評価することにより、拡大NBI内視鏡による深達度診断能の向上が期待できる。

キーワード：表在型食道扁平上皮癌、拡大NBI内視鏡、深達度診断、IPCL分類、IPCL-V3

緒 言

近年表在型食道癌に対する内視鏡治療は、外科的切除より侵襲が低く患者のQOL向上を期待できることから、治療選択の一つとして標準化しつつある。日本の食道癌診断・治療ガイドラインにおいて¹⁾、粘膜筋板に達しない粘膜内癌(深達度pT1a-EP/pT1a-LPM)に対しては、リンパ節転移が極めて低い(0~5%)ことから内視鏡治療の絶対適応とされ、粘膜筋板に達する粘膜内癌(深達度pT1a-MM)や粘膜下層浅層浸潤癌(深達度pT1b-SM1、垂直浸潤距離<200 μ m)は、潜在的リンパ節転移(8~20%)が否定できないため、内視鏡治療は相対的適応とされている。一方で粘膜下層深層浸潤癌(深達度pT1b-SM2、垂直浸潤距離 \geq 200 μ m)についてはリンパ節転移のリスクが50%を超えるため、外科的切除が第一選択とされている。臨床現場においては、内視鏡治療の相対適応とされるpT1a-MM/pT1b-SM1癌が切除断端陰性かつリンパ節転移のリスクが低いと考えられる場合に限り厳密なフォローアップを行い、再発なく経過している症例が増加しつつある²⁾⁻⁴⁾。

表在型食道扁平上皮癌の治療方針決定においては、内視鏡治療の適応とされるpT1b-SM1以下の癌と外科的切除が第一選択であるpT1b-SM2癌を正確に鑑別する必要があるが、肉眼型に基づく通常診断やEUSに基づく深達度診断の有用性を検討した報告は少なく、かつこれらの診断能には限界がある⁵⁾⁶⁾。

Inoueらは拡大NBI内視鏡によって観察される食道粘膜の乳頭内血管であるIPCL(intrapapillary capillary loops)が、上皮の腫瘍化に伴い蛇行、拡張、口径不同、異型などの変化を示し、また

その形態変化が表在型食道扁平上皮癌の深達度と関係していることを明らかにした⁷⁾⁻⁹⁾。彼らは腫瘍が粘膜内から粘膜下層へ浸潤するにつれてIPCLのループ形態が破壊され、IPCLの血管径も腫瘍の浸潤に伴い拡張する傾向があることを示した⁸⁾¹⁰⁾。IPCL分類はIPCL-I~Vからなり、食道扁平上皮癌の表層に観察される血管はIPCL-Vと定義され、さらにIPCL-V血管は対応する深達度別にIPCL-V1/V2(pT1a-EP/pT1a-LPMに相当)、IPCL-V3(pT1a-MM/pT1b-SM1に相当)、IPCL-V_N(pT1b-SM2以深に相当)に垂分類されている⁸⁾⁹⁾。

拡大NBI内視鏡観察による深達度診断におけるIPCL分類の有用性については評価が分かっている⁸⁾¹¹⁾⁻¹⁵⁾。Satoらによれば、pT1a-EP/pT1a-LPM癌に対するIPCL-V1/V2血管の感度、特異度は89.5%、79.6%といずれも高く¹⁵⁾、IPCL-V1/V2のpT1a-EP/pT1a-LPM癌に対する有用性は高いと考えられる。IPCL-V_N血管はpT1b-SM2以深の癌に対しての特異度は98.6%と高いが、感度は55.8%とその出現頻度は必ずしも高くない¹⁵⁾。一方でIPCL-V3を示した癌が深達度pT1a-MM/pT1b-SM1であった陽性適中率は42.3%と低く¹⁵⁾、IPCL-V3を示す癌には深達度pT1a-MM/pT1b-SM1癌のほかに深達度pT1b-SM2以深の癌が含まれると報告されている⁸⁾¹³⁾¹⁵⁾。本研究では、血管形態の質的評価に加えてその領域性(大きさ)を評価することにより、IPCL-V3血管を示すpT1b-SM2癌を区別できるか、それにより拡大NBI内視鏡による深達度診断能を向上できるか、検討した。

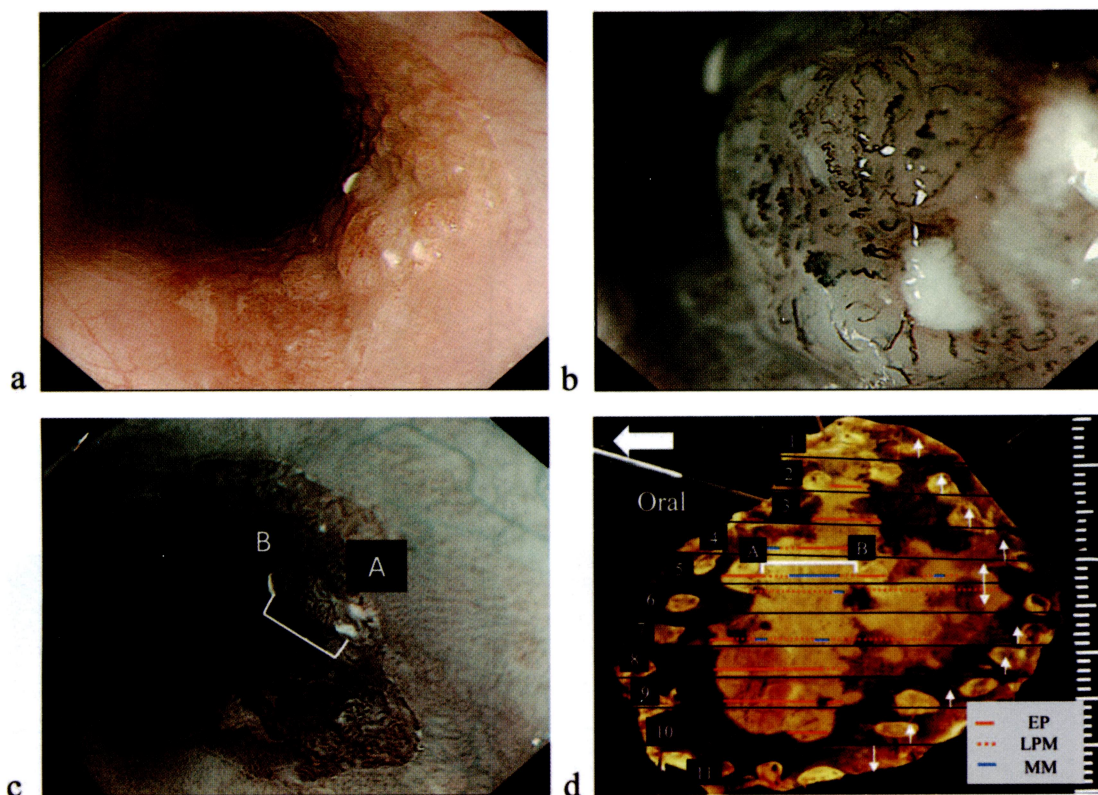


図 1 IPCL-V3 領域サイズの測定

- a) 通常光観察による内視鏡像。
- b) 癌内の IPCL-V3 領域の拡大 NBI 内視鏡像。
- c) 癌内の IPCL-V3 血管が観察される領域の両端に対する 2 点マーキング (A, B)。
- d) 実体顕微鏡写真上で 2 点マーキングを同定し、IPCL-V3 領域のサイズ (mm) を計測。

材料と方法

対象

2011 年 3 月から 2014 年 11 月までに新潟大学医歯学総合病院で表在型食道扁平上皮癌に対して ESD を施行した 297 症例 367 病変のうち、ESD 術前の IPCL 分類に基づいた血管評価で IPCL-V3 血管を示した 51 症例 51 病変を対象とした。

IPCL-V3 領域サイズの測定

IPCL-V3 血管の同定は NBI 併用拡大内視鏡 (GIF-H260Z, Olympus, Tokyo, Japan) で行った

(図 1)。ESD 術前に IPCL-V3 血管を示す領域の両端にフックナイフ (KD-620QR, Olympus) でマーキングを施行した。ESD 検体をホルマリン固定後に実体顕微鏡下で写真撮影し、術前に施行した 2 点マーキング間の距離を計測し、5 mm 間隔でカテゴリー化した。

病理組織学的所見の評価

2 点マーキングが組織標本上に再現されるよう、ホルマリン固定後の検体に割を入れ、パラフィン包埋した。パラフィン包埋ブロックから連続 2 切片を作製し、1 枚目はヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色 (図 2-a, b)、2 枚目はデスミン免疫

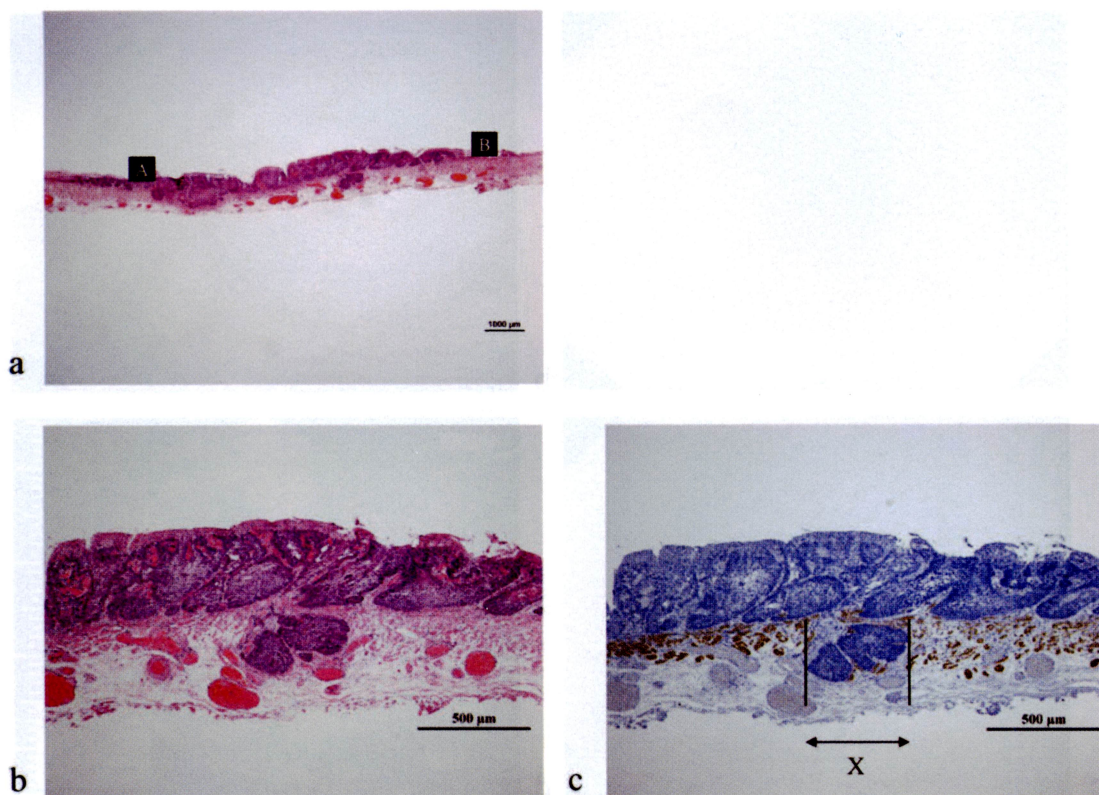


図2 粘膜筋板への水平方向浸潤幅の計測

2点マーキング(A, B)を確認(a). 粘膜筋板への浸潤はHE染色標本(b)に加えて, Desmin 免疫染色標本(c)で確認し, その水平方向の浸潤幅を計測($X \mu\text{m}$).

染色(clone D33, Dako Cytomation, Japan)(図2-c)を行った.

組織標本上で2点マーキングの位置を確認し, そのマーキングの間の癌の組織所見(以下の4項目)を評価した. 1) 深達度; 2) 粘膜筋板への水平方向浸潤幅(図2-c); 3) 分化度(高分化, 中分化, 低分化); 4) 浸潤様式(INFa, INFb, INFc)¹⁶.

統計学的解析

IPCL-V3領域サイズおよび臨床病理学的特徴の分布の比較には, Fisherの直接確率検定を用いた. 粘膜筋板水平浸潤幅の比較には Mann-Whitney U testを用いた.

統計学的解析は SPSS Statistics (version 22, IBM, Tokyo, Japan) を用いて行い, 両側P値が

0.05未満であった場合を有意とした.

結 果

IPCL-V3血管を示した表在型食道扁平上皮癌の臨床病理学的特徴

IPCL-V3領域を有する51症例51病変の臨床病理学的特徴を表1に示す. 深達度pT1a-LPM癌は5例, pT1a-MM癌は28例, pT1b-SM1癌は3例, pT1b-SM2癌は15例であった.

IPCL-V3領域サイズと深達度

癌の深達度別のIPCL-V3領域サイズを表2に示す. pT1b-SM2癌の73%(11/14)がIPCL-V3領域サイズ10mm以上であったのに対し,

表 1 IPCL - V3 血管を示した症例の臨床病理学的特徴

	n=51
性別	
男性	46
女性	5
年齢 (mean±SD) (year)	69±10
腫瘍の大きさ (mm)	31 (7-90)
腫瘍深達度	
pT1a-LPM	5
pT1a-MM/pT1b-SM1	31 (MM 28, SM1 3)
pT1b-SM2	15
粘膜筋板への水平方向浸潤幅	
中央値 (範囲) (μm)	1750 (0-9200)
腫瘍分化度	
高分化	22
中分化	24
低分化	5
浸潤様式	
a	21
b	22
c	8
pT1a-LPM, Tumor invades lamina propria mucosae	
pT1a-MM, Tumor invades muscularis mucosae (MM)	
pT1b-SM1, Tumor invades equal or less than 200 μm into the submucosal layer	
pT1b-SM2, Tumor invades more than 200 μm into the submucosal layer	

pT1a-MM/pT1b-SM1 癌の 6 % (2/31) のみが IPCL - V3 領域サイズ 10 mm 以上であった。pT1a-LPM 癌に IPCL - V3 領域サイズが 10 mm 以上のものはなかった。pT1a-LPM 癌と pT1a-MM/pT1b-SM1 癌との間に、IPCL - V3 領域サイズ分布の有意な差を認めなかった。一方、pT1a-LPM 癌と pT1b-SM2 癌との間、および pT1a-MM/pT1b-SM1 癌と pT1b-SM2 癌との間に、IPCL - V3 領域サイズ分布の有意な差を認めた (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.001$)。

IPCL - V3 領域サイズと病理組織学的特徴

IPCL - V3 領域サイズと病理組織学的特徴の関係を表 3 に示す。IPCL - V3 領域サイズが 10 mm 以上の群は 10 mm 未満の群に比し、pT1b-SM2 癌が pT1a-MM/pT1b-SM1 癌よりも有意に多く ($p < 0.001$)、粘膜筋板水平浸潤幅が有意に広がった ($p < 0.001$)。癌の分化度、浸潤様式については有意差を認めなかった。

表 2 IPCL-V3 領域における癌深達度と領域サイズ

	IPCL-V3領域の腫瘍深達度		
	pT1a-LPM	pT1a-MM/ pT1b-SM1	pT1b-SM2
IPCL-V3領域サイズ			
1-4 mm	3	18	3
5-9 mm	2	11	1
10-14 mm	0	1	10
15-19 mm	0	1	1

pT1a-LMP vs. pT1a-MM/pT1b-SM1: p=0.950
pT1a-LMP vs. pT1b-SM2: p=0.038
pT1a-MM/pT1b-SM1 vs. pT1b-SM2: p<0.001
(Fisher's exact test)

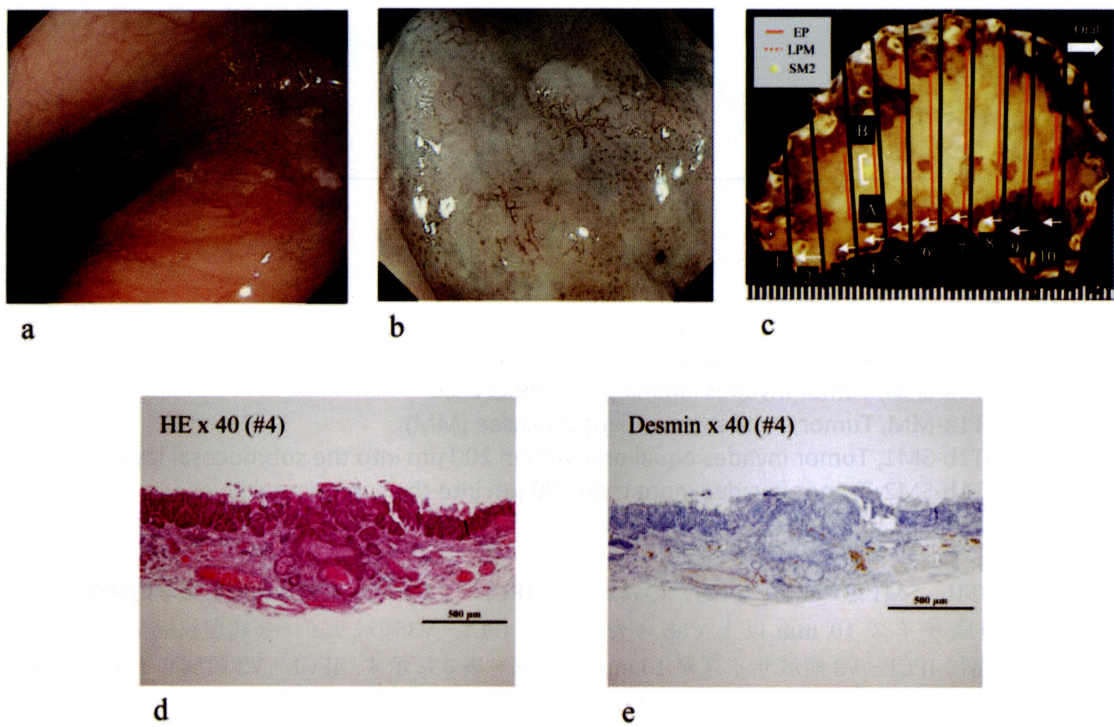


図 3 IPCL-V3 領域サイズ 10mm 未満であった深達度 pT1b-SM2 の症例

IPCL-V3 領域サイズと粘膜筋板水平浸潤幅
pT1a-MM 以深の癌における IPCL-V3 領域サイズと粘膜筋板水平浸潤幅、および深達度との関

係を図 4 に示す。IPCL-V3 領域 10 mm 以上の癌における粘膜筋板水平浸潤幅は (中央値 5,800 μ m, 平均値 5,808 μ m) は、IPCL-V3 領域 10 mm 未満

表 3 IPCL-V3 領域サイズと病理組織学的特徴

	IPCL-V3領域サイズ (mm)		P
	< 10 mm (n=38)	≥ 10 mm (n=13)	
腫瘍深達度			
pT1a-LPM	5	0	
pT1a-MM/pT1b-SM1	29 [*]	2 [†]	
pT1b-SM2	4 [†]	11 [*]	< 0.001
粘膜筋板への水平方向浸潤幅			
< 4000 μm	35	2	
≥ 4000 μm	3	11	< 0.001
腫瘍分化度			
高分化	17	5	
中分化	18	6	
低分化	3	2	0.723
浸潤様式			
a	16	5	
b	18	4	
c	4	4	0.245

* 有意に多い (p < 0.05), † 有意に少ない (p < 0.05), 残差分析

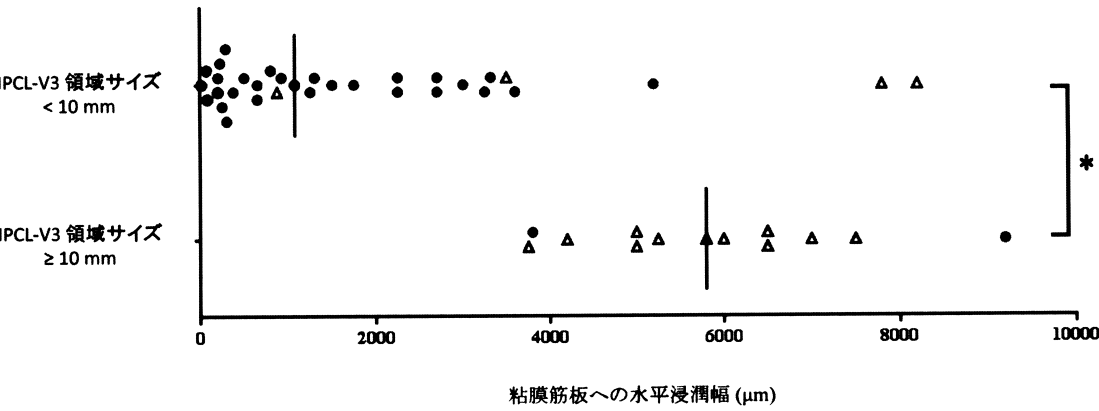


図 4 IPCL-V3 領域サイズと粘膜筋板への水平浸潤幅

縦棒は中央値. *p < 0.001

●: pT1a-MM/pT1b-SM1 (浸潤幅中央値 1,075 μm), △: pT1b-SM2 (浸潤幅中央値 5,800 μm).

の癌における浸潤幅(中央値 $1,075\mu\text{m}$, 平均値 $1,850\mu\text{m}$)に比し有意に大であり($p < 0.001$), pT1b-SM2癌における粘膜筋板水平浸潤幅(中央値 $5,800\mu\text{m}$, 平均値 $5,525\mu\text{m}$)が pT1a-MM/pT1b-SM1癌における浸潤幅(中央値 $1,075\mu\text{m}$, 平均値 $1,731\mu\text{m}$)に比し有意に大であった($p < 0.001$).

IPCL-V3領域サイズ10mm未満であったpT1b-SM2癌の組織像

IPCL-V3領域サイズが10mm未満であったpT1b-SM2癌は4例存在した. その組織像としては水平方向よりも垂直方向に浸潤する傾向が強いものや, 癌の浸潤部が上皮内癌で被覆されている所見(図3)が認められた.

IPCL-V3領域サイズが10mm以上であったpT1a-MM/pT1b-SM1癌の組織像

IPCL-V3領域サイズが10mm以上であったpT1a-MM/pT1b-SM1癌は2例存在した. その組織像としては癌が水平方向にMMへ圧排性に浸潤し, 筋板が比較的保たれている所見が認められた.

考 察

表在型食道扁平上皮癌に対する拡大NBI内視鏡観察において, 井上らが提唱したIPCL-V3血管(pT1a-MM/pT1b-SM1に相当するとされる)を示すpT1b-SM2の癌を区別できれば, 深達度診断能の向上が期待できる⁹⁾¹⁵⁾. 大腸腫瘍のpit pattern分類において, Tanakaらは粘膜下層浸潤を示唆するtypeVNの領域性(サイズ)に着目し, その領域サイズと組織学的SM浸潤距離は有意に関連すると報告している¹⁷⁾. 本研究では, 病変内のIPCL-V3血管領域サイズを評価し, その大きさと深達度との関係に着目した.

IPCL-V3領域の大きさを深達度別にみると(表2), IPCL-V3領域サイズが大きくなるほど癌が深く浸潤する傾向があり{IPCL-V3領域が10mm以上を示したのはpT1a-LPM癌で0%

(0/5), pT1a-MM/pT1b-SM1癌で6%(2/31), pT1b-SM2癌で73%(11/15)}, その分布には有意差が認められた.

本研究の対象症例において, 「IPCL-V3血管を示し, かつその領域が10mm未満の癌」を内視鏡治療の適応病変であるpT1b-SM1以浅癌と内視鏡診断すれば, 適中率は89.5%(34/38)であり(表2), 従来の報告(適中率72.1%)¹⁵⁾よりも適中率が約17%向上する. 同様に本研究の対象症例において, 「IPCL-V3血管を示し, かつその領域が10mm以上の癌」を外科的切除が第一選択であるT1b-SM2癌と内視鏡診断すれば, 適中率は84.6%(11/13)であり(表2), 従来の報告(IPCL-VN血管を示す癌がpT1b-SM2癌である適中率89.6%)とほぼ遜色ない適中率である. IPCL-V3の領域性(サイズ)を計測することにより, IPCL-V3血管を示す癌から外科的切除が第一選択であるpT1b-SM2癌を効率よく除外できることが期待される.

表在型食道扁平上皮癌が深く浸潤するほど, 粘膜筋板水平浸潤幅が大きくなると報告されている¹⁸⁾. 本研究でも, pT1b-SM2癌はpT1a-MM/pT1b-SM1癌に比し粘膜筋板水平浸潤幅が有意に大であった(図4). IPCL-V3領域サイズも粘膜筋板水平浸潤幅と有意に関連しており, IPCL-V3領域が10mm以上の癌は10mm未満の癌に比し粘膜筋板水平浸潤幅が有意に大であった(図4). IPCL-V3領域サイズと癌深達度は, 粘膜筋板浸潤幅を介して関連している可能性が示唆される.

一方でIPCL-V3領域サイズ10mm未満でpT1b-SM2癌およびIPCL-V3領域サイズ10mm以上のpT1a-MM/pT1b-SM1癌の組織像の特徴は, 垂直方向に浸潤する傾向が強く, 浸潤部が上皮内癌で被覆されている所見や, 癌が広くMMへ浸潤しているにもかかわらず筋板が圧排されながらも構造が保たれている所見が認められた. これらは拡大NBI内視鏡観察で得られた癌の表層の血管変化に浸潤部の所見が反映されにくい病変であると考えられ, このような症例については通常内視鏡観察による肉眼型や超音波内視鏡

(EUS) による観察所見も合わせ、慎重に深達度を評価する必要性があると考えられる。

また今回の研究では、ESD 切除標本を実体顕微鏡上で観察して IPCL-V3 領域サイズを測定し、内視鏡観察時に認識することを考慮して IPCL-V3 領域サイズを 5 mm ごとに分類し癌深達度との関連性を評価した。しかし臨床応用においては、拡大内視鏡観察時の正確な計測方法は確立されておらず、拡大内視鏡観察時の IPCL-V3 領域サイズの正確な計測方法が課題であると考えられる。観察者の目測やメジャー鉗子を用いることでマーキング間の領域サイズを推測する方法があるが、目測の読み違いや測定できる方向に制限があり、汎用性に欠けるため、内視鏡観察時にどのように正確に評価するべきか、今後更なる検討が必要と思われる。

結 論

IPCL-V3 領域の大きさが 10 mm 以上である場合、pT1b-SM2 癌である可能性が高い。IPCL-V3 領域の大きさを評価することにより、拡大 NBI 内視鏡による深達度診断能の向上が期待できる。

謝 辞

今回の研究に際しご指導を賜りました新潟大学分子・診断病理学分野 味岡洋一教授、渡邊 玄准教授に厚く御礼申し上げます。また、病理組織標本を作製いただきました新潟大学医学部臨床病理学分野製作室の皆様へ深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Society JE: Diagnostic and treatment guidelines for esophageal cancer. *Kanehara & Co, Ltd, Tokyo (in Japanese)* April 2012.
- 2) Katada C, Muto M, Momma K, Arima M, Tajiri H, Kanamaru C, Ooyanagi H, Endo H, Michida T, Hasuike N, Oda I, Fujii T and Saito D: Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading

the muscularis mucosae — a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 39: 779 - 783, 2007.

- 3) Yoshii T, Ohkawa S, Tamai S and Kameda Y: Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell cancer invading muscularis mucosa and submucosal layer. *Dis Esophagus* 26: 496 - 502, 2013.
- 4) Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M and Asaka M: Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper. *Gastrointestinal endoscopy* 56: 387 - 390, 2002.
- 5) Workshop PitP: The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointestinal endoscopy* 58: S3 - 43, 2003.
- 6) Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, Swisher SG, Hofstetter WL, Guha S and Bhutani MS: Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 75: 242 - 253, 2012.
- 7) Inoue H: Magnification endoscopy in the esophagus and stomach. *Dig Endosc* 13 (Suppl 1): S40 - S41, 2001.
- 8) Inoue H, Kaga M, Ikeda H, Sato C, Sato H, Minami H, Santi EG, Hayee B and Eleftheridis N: Magnification endoscopy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of the intrapapillary capillary loop classification. *Ann Gastroenterol* 28: 41 - 48, 2015.
- 9) Inoue H, Kaga M, Sato Y, Sugaya S and Kudo S: Magnifying Endoscopic Diagnosis of Tissue Atypia and Cancer Invasion Depth in the Area of Pharyngo - Esophageal Squamous Epithelium by NBI Enhanced Magnification Image: IPCL Pattern Classification. In: *Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrow Band Imaging*. (ed)^(eds). Blackwell Publishing Ltd, 49 - 66, 2008.

- 10) Santi EGR, Inoue H, Ikeda H, Yoshida A, Onimaru M, Sato H, Maselli R, Hayee BH and Kudo SE: Microvascular caliber changes in intra-mucosal and submucosally invasive esophageal cancer. *Endoscopy* 45: 585 - 588, 2013.
- 11) Ebi M, Shimura T, Yamada T, Mizushima T, Itoh K, Tsukamoto H, Tsuchida K, Hirata Y, Murakami K, Kanie H, Nomura S, Iwasaki H, Kitagawa M, Takahashi S and Joh T: 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. *Gastrointestinal endoscopy* 81: 1355 - 1361, 2015.
- 12) Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Yoshida Y, Yoshimura N, Kato M, Sumiyama K, Imazu H, Matsuda K, Kaise M, Kato T and Omar S: Magnifying endoscopy with narrow band imaging for predicting the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 22: 453 - 460, 2009.
- 13) Inoue H: NBI magnifying endoscopic diagnosis for superficial esophageal cancer. *Stomach and Intestine* 46: 664 - 675, 2011.
- 14) Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N and Kudo S - e: Narrow - band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointestinal endoscopy* 59: 288 - 295, 2004.
- 15) Sato H, Inoue H, Ikeda H, Sato C, Onimaru M, Hayee B, Phlanusi C, Santi EG, Kobayashi Y and Kudo SE: Utility of intrapapillary capillary loops seen on magnifying narrow - band imaging in estimating invasive depth of esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 47: 122 - 128, 2015.
- 16) 日本食道学会：食道癌取扱い規約. ed). 2015.
- 17) Tanaka S, Nagata S, Oka S, Kuwai T, Tamura T, Kitadai Y, Sumii M, Yoshihara M, Haruma K and Chayama K: Determining depth of invasion by VN pit pattern analysis in submucosal colorectal carcinoma. *Oncology Reports* 9: 1005 - 1008, 2002.
- 18) Araki K, Ohno S, Egashira A, Saeki H, Kawaguchi H and Sugimachi K: Pathologic features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. *Cancer* 94: 570 - 575, 2002.

(平成29年1月19日受付)