

Controvérsias Sobre *Early Gastric Cancer*

Controversies about Early Gastric Cancer

Maria LUME¹, António M. GOUVEIA², Hugo SOUSA-SANTOS³, José COSTA MAIA⁴

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto. Portugal.

²Professor auxiliar convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e médico do serviço de cirurgia geral do Hospital São João. Porto. Portugal.

³Assistente convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e médico do serviço de cirurgia geral do Hospital São João. Porto. Portugal.

⁴Director do serviço de Cirurgia Geral do Hospital de São João. Porto. Portugal.

Morada: Rua Rodrigues de Freitas, nº149, 1ºH, Pedrouços, 4425-034 Maia

Email: mariajclume@gmail.com

RESUMO:

Introdução: Ao estadioprecoce do cancro gástrico designamos *Early Gastric Cancer*, definido como uma neoplasia (carcinoma) confinada à mucosa ou submucosa gástricas, independentemente do envolvimento dos gânglios linfáticos locorreionais. Adicionalmente, os casos sem atingimento ganglionar linfático permitem equacionar o tratamento curativo por ressecção endoscópica da mucosa gástrica.

Objetivo e Material e métodos: O objetivo desta monografia é analisar através de uma revisão da literatura, nos últimos 10 anos, as principais controvérsias que surgiram sobre o *Early Gastric Cancer* e o que estas podem trazer de novo ao futuro do cancro gástrico.

Resultados/Discussão: Vários autores sugerem uma nova definição, diretrizes de tratamento e fatores de prognóstico para o *Early Gastric cancer*, que colocam em causa as indicações mais utilizadas. As propostas mais recentes que merecem especial consideração são: 1) novas indicações para o tratamento com Dissecção Endoscópica Submucosa, 2) uma redefinição do *EGC* como um carcinoma que apenas afete a mucosa ou, mesmo que infiltre a submucosa, não a atinja em profundidade e não apresente atingimento ganglionar; 3) novos critérios de mau prognóstico na presença e ausência de invasão ganglionar e 4) a Dissecção Endoscópica Submucosa como opção terapêutica preferencial no *Early Gastric Cancer* do estômago remanescente após gastrectomia.

Conclusão: Continua a não existir um consenso claro em relação à definição e fatores de prognóstico do *Early Gastric Cancer*, o que nos leva a admitir que são necessários estudos prospetivos e randomizados que permitam esclarecer e confirmar os dados recentemente publicados.

ABSTRACT:

Introduction: We call the early stage of gastric carcinoma Early Gastric Cancer. Early Gastric Cancer is defined as a neoplasm (carcinoma) confined to the gastric mucosa or submucosa with or without ganglionar locoregional involvement. Additionally, the cases without ganglionar involvement allow curative treatment by gastric endoscopic mucosal resection.

Objective and Material and methods: The purpose of this work is to review all literature in the past 10 years, analyzing the main controversies that arise about Early Gastric Cancer.

Results/Discussion: Several authors suggest a new definition, treatment guidelines and prognostic factors of Early Gastric Cancer that are doubtful in the actual guidelines. The recent suggestions that require special attention are: 1) new treatment indications for endoscopic submucosal dissection; 2) redefinition of Early Gastric Cancer, as a carcinoma that only affects mucosa or if has submucosal invasion, don't do it in depth and have no ganglionar involvement; 3) new prognostic factors in the presence and absence of lymph node involvement; 4) endoscopic submucosal dissection as the preferred treatment for Early Gastric cancer in the gastric remaining after gastrectomy.

Conclusion: There is still no clear consensus about definition and prognostic factors of Early Gastric Cancer. More prospective and randomized studies are needed to clarify and confirm the recent results.

PALAVRAS CHAVE:

EGC; diagnosis; endoscopic treatment; prognostic.

INTRODUÇÃO:

Epidemiologia (Europa, Portugal e Japão) e Definição

O cancro gástrico é uma das 10 principais causas de morte apesar da sua taxa de mortalidade e incidência estarem a estabilizar e até diminuir em todo o mundo. Na Europa continua a ser a 6^a neoplasia mais frequente em ambos os sexos, com uma incidência de 4,3%, e a 4^a causa de morte, com uma taxa de mortalidade de 6,5% ^{(GLOBOCAN 2012) (1)}.

A realidade em Portugal é um pouco diferente, apresentando uma incidência de 6,1%, com uma taxa de mortalidade de 9,5% e com uma sobrevida aos 5 anos de 3,7% ^(GLOBOCAN 2012). Alguns fatores que podem estar associados a esta maior incidência e maior mortalidade são a dieta rica em fumados, gorduras saturadas, o sal, o tabagismo, a elevada prevalência de infeção pelo *H.pylori* e a história familiar positiva ⁽²⁾.

O Japão apresenta uma realidade completamente dispare, com uma incidência do cancro gástrico de 15,3%, uma taxa de mortalidade de 13,8% e uma sobrevida aos 5 anos de 16,5% ^(GLOBOCAN 2012), muito devido ao rastreio massivo com diagnóstico e tratamento curativo de lesões precoces ⁽²⁾.

O *Early Gastric Cancer (EGC)* foi definido em 1971 pela sociedade Japonesa de investigação do cancro gástrico como um adenocarcinoma confinado à mucosa e/ou submucosa independentemente do atingimento ganglionar ^(2, 3). No que se refere à incidência e taxa de sobrevida aos 5 anos do *EGC* os estudos mostram que no Japão cerca de 50% dos casos de cancro gástrico são *EGC* e apresentam uma sobrevida aos 5 anos superior a 90%, devido ao rastreio massivo com radiografia com duplo contraste, permitindo a sua deteção precoce e o tratamento curativo. Em Portugal, a incidência e a sobrevida aos 5 anos não são conhecidas com exatidão mas um estudo sugere que sejam respetivamente, 21,5% e 76,3% (Hugo de Sousa, Tiago Bouça-Machado, João Pinto de Sousa, José Costa Maia. *Early gastric cancer: are they all different from the advanced tumors?* - dados não publicados).

Diagnóstico

O diagnóstico do *EGC* faz-se por endoscopia digestiva alta com biópsia e devem ser estudadas todas as áreas com alteração da coloração, textura e vascularização. Cerca de 10 % dos *EGC* são diagnosticados erroneamente como gastrites, erosões ou úlceras ^(2, 4).

O *EGC* pode ser classificado macroscopicamente e microscopicamente como de tipo 0 (superficial) e subclassificado em tipo 0-I (polipóide) - tumores polipóides com altura superior a 3mm, tipo 0-IIa (superficial elevado) - tumor ligeiramente elevado com altura inferior a 3mm, tipo 0-IIb (superficial plano) - tumor sem depressão ou elevação, tipo 0-IIc (superficial deprimido) - tumor com depressão e tipo 0-III (escavado) - tumor com grande depressão Fig.1 ⁽⁵⁻⁷⁾.

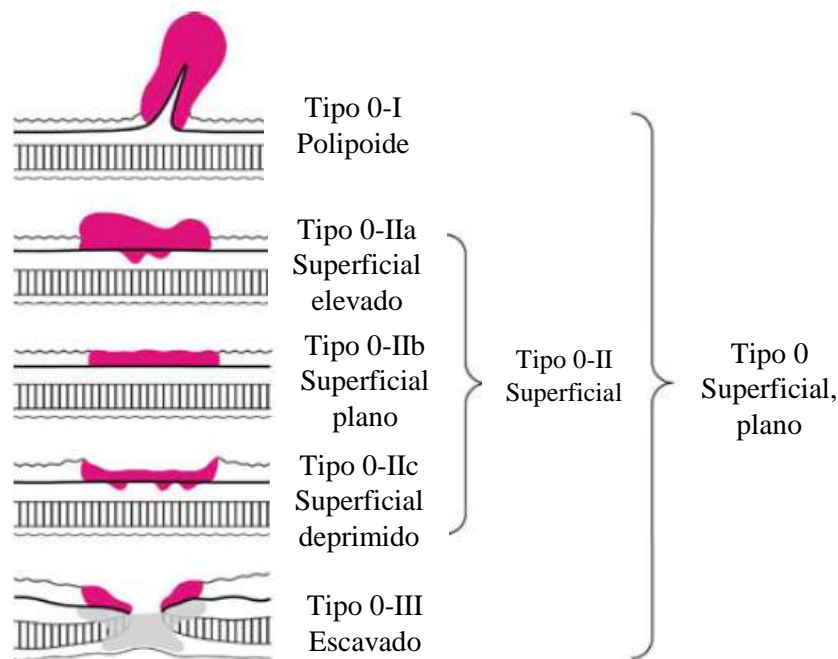


Figura 1: Subclassificação do Tipo 0.

© Japanese Classification of gastric carcinoma: 3rd English edition, 2011.

Histologicamente podem ser classificados segundo 2 categorias major: intestinal e difuso, existindo ainda um 3º grupo que inclui os carcinomas mistos ⁽⁶⁾. Em relação à profundidade do tumor (T no método de estadiamento TNM) pode ser classificado em T1 (tumor confinado à mucosa e/ou submucosa) e subclassificado em T1a (confinado à mucosa) ou T1b (atinge submucosa), que por sua

vez se subdivide em SM1/T1b1, (invade menos 0,5mm da muscular da mucosa) ou SM2 /T1b2 (invade no mínimo 0,5mm da muscular da mucosa) ⁽⁵⁾.

Podemos ainda classificar o *EGC* pela extensão e padrão histológico de penetração através da classificação de Kodama. Esta classifica o *EGC* em vários subtipos; *small mucosal M* (diâmetro <4cm e confinado à mucosa), *small mucosal SM* (diâmetro <4cm e com invasão mínima da submucosa), *super mucosal M* (diâmetro >4cm confinado à mucosa), *super mucosal SM* (diâmetro >4cm e com invasão mínima da submucosa) e o PEN (diâmetro inferior a 4 cm e que invade amplamente a submucosa). Este último subtipo divide-se em duas classes de acordo com o tipo de penetração na muscular mucosa; PEN A (invade extensivamente a submucosa com padrão nodular e que provoca destruição completa da muscular da mucosa) e o PEN B (com crescimento infiltrativo com fenestrações da muscular da mucosa) ⁽⁶⁾.

Tratamento e Prognóstico

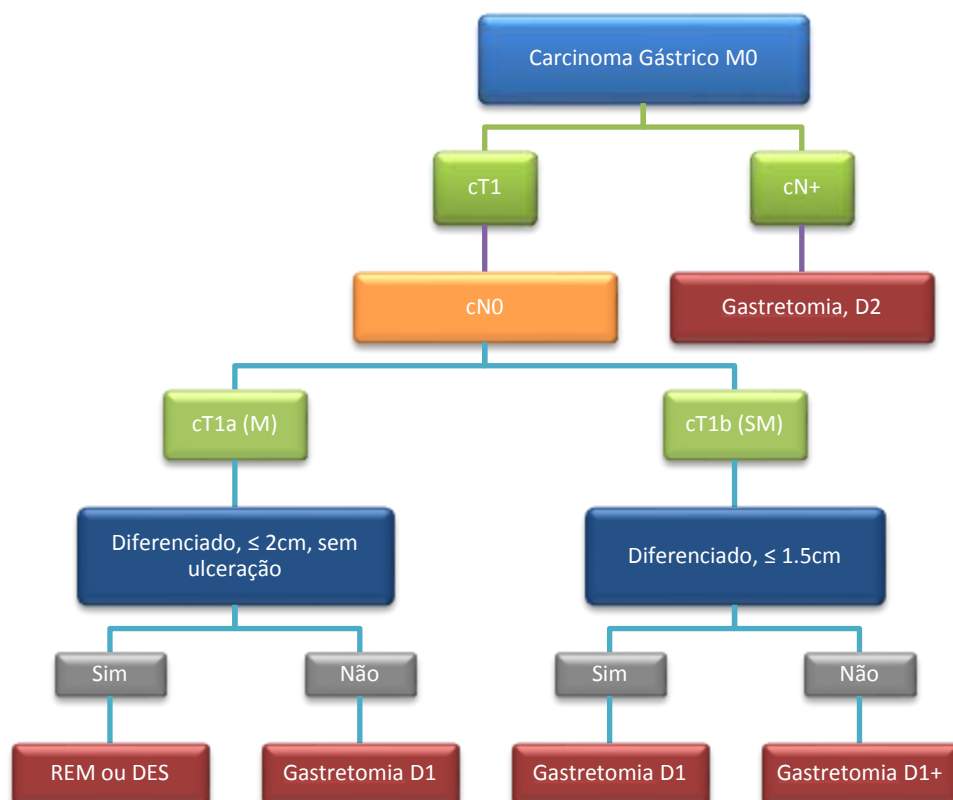
Atualmente existe um consenso geral para o tratamento de grande parte dos doentes com *EGC* através da ressecção endoscópica da mucosa (REM) ou da disseção endoscópica da submucosa (DES). No entanto, pode estar indicada a realização de gastrectomia distal com linfadenectomia limitada nos doentes com carcinoma localizado na mucosa ou com linfadenectomia D2 para os carcinomas que invadem a submucosa ^(1, 8).

Os critérios de curabilidade para a ressecção endoscópica são: boa ou moderada diferenciação, ressecção em bloco, tamanho ≤ 2 cm, margens verticais negativas, margens laterais negativas, ausência de invasão linfática ou vascular ^(2, 4, 9-12).

A cirurgia também pode ser realizada, no entanto a REM e DES comparadas com a cirurgia têm menor morbidade e preservam o órgão ^(4, 13, 14).

O tratamento endoscópico deve seguir o fluxograma 1. Embora a REM seja uma técnica simples e com baixo risco de perfuração, limita a ressecção em bloco, uma vez que esta só é possível

para lesões 1,5-2cm. Para lesões maiores que estas dimensões deve ser realizada uma ressecção de tipo *piecemeal*. A DES permite a ressecção em bloco (*piecemeal*) de lesões superiores a 1,5 cm que afetem a submucosa e zonas de cicatrização de úlcera gástrica, e apresentando como principais limitações: um maior risco de hemorragia e perfuração, maior duração do procedimento e uma curva de aprendizagem mais longa. A hemorragia e a perfuração são as complicações mais frequentes, com uma incidência respetivamente de <7% e <1%. A coagulação profilática de todos os vasos não sangrantes na base da úlcera após DES reduziu o risco de hemorragia de 7,1% para 3,1% ^(1, 5, 8, 15).



Fluxograma 1: Tratamento do carcinoma gástrico.

© Adaptado de Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3), 2011

O follow-up da DES é influenciado pelo estudo histológico da peça. Assim, perante uma histologia que mostre que a ressecção não foi completa, deve ser realizada nova DES no mesmo internamento; se a histologia revelar margens livres, deve ser efetuada uma primeira avaliação aos 3 meses por endoscopia digestiva alta e depois anualmente para vigiar lesões metácrônicas. Para além da

endoscopia digestiva alta, devemos fazer uma tomografia computadorizada abdominal anualmente durante 3-5 anos para avaliar a ocorrência de recidiva na forma de metástases ganglionares ou à distância ⁽⁴⁾.

A taxa de sobrevida aos 5 anos após gastrectomia é de 89%. As taxas de cura e de sobrevida aos 3 anos após DES são 94,4% e 97,6%, e após REM são 61,1% e 92,5%, respectivamente ^(4, 16, 17).

O principal fator de prognóstico do *EGC* é a presença de invasão ganglionar. Existem vários fatores que aumentam a probabilidade desse tipo de invasão, consoante a neoplasia invade a mucosa ou a submucosa. Nas neoplasias que afetam a mucosa os fatores são: idade inferior a 57 anos, tumor localizado na porção média do estômago, tumor de grandes dimensões, macroscopicamente deprimido ou ulcerado, indiferenciado, do tipo difuso, com invasão linfática, com anticorpo antinuclear (*ANA*) positivo e metaloproteinase-9 (*MMP-9*) positiva. Nas neoplasias que afetam a submucosa, os fatores são: sexo feminino, tumor localizado na porção inferior do estômago, tumor com grandes dimensões, indiferenciado, com invasão linfática ou vascular, aumento da vascularização da submucosa, anticorpos antinucleares (*ANA*) positivos, tumores mucinosos e fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF*) positivo. Os casos de *EGC* sem atingimento ganglionar linfático permitem equacionar o tratamento curativo por ressecção endoscópica da mucosa gástrica ^(6, 17-22).

A recidiva ocorre mais frequentemente na primeira década e por via hematogénea, podendo afetar o restante estômago, o fígado e os pulmões mais frequentemente. Os principais fatores de risco para a recidiva são o sexo masculino, idade jovem e presença de invasão linfática ^(23, 24).

Objetivo

Este trabalho tem como objetivo analisar as principais controvérsias que surgiram com os estudos mais recentemente publicados e o que estes podem trazer de novo ao futuro do cancro gástrico.

MATERIAL E MÉTODOS:

Realizou-se uma pesquisa exaustiva nas bases de dados Pubmed, Scopus, Science Direct, ISI-Web of knowledge, de artigos de revisão, originais, editoriais e estudos clínicos, referentes às palavras-chave, nos últimos dez anos. Foram utilizados como critérios de inclusão: 1) língua Inglesa ou Portuguesa, 2) o período referente aos últimos 10 anos, 3) apenas dados relativos a humanos e 4) textos completos de disponibilidade gratuita. Como resultado inicial da pesquisa obtivemos cerca de cem artigos que, após a leitura do resumo, passaram a uma base de dados de trinta e quatro artigos. Estes foram lidos integralmente, com posterior inclusão de artigos relevantes citados nessas publicações.

RESULTADOS / DISCUSSÃO:

Novas indicações para a DES

No Japão, a sobrevida aos 5 anos após cirurgia é de 99% para o carcinoma intramucoso e 96% para o carcinoma submucoso, sendo a frequência de metastização ganglionares nos carcinomas intramucosos de 3% e nos submucosos de 20%. Estes dados sugerem que as indicações para a DES devem ser mais específicas, sendo maior a eficácia quando conseguimos excluir os casos com envolvimento ganglionar. Nestes casos (com metastização ganglionar), a cirurgia minimamente invasiva pode representar uma alternativa terapêutica válida.

As indicações atualmente conhecidas para DES são: 1) ressecção em bloco de grandes lesões, 2) lesão com cicatriz de úlcera, 3) lesões recorrentes após DES. Mais recentemente, diversos autores têm apresentado como novas indicações: 1) lesão intramucosa diferenciada sem úlcera associada, independentemente do tamanho, 2) lesão intramucosa diferenciada < 3 cm com úlcera associada, 3) lesão submucosa minimamente invasiva (< 500 m da muscular da mucosa) < 3 cm de tamanho e 4) lesões indiferenciadas intramucosa < 2 cm sem evidência de úlcera. Estas novas indicações baseiam-se em vários estudos que sugerem existir um risco muito baixo de metastização ganglionar nestes casos (25-28).

Um estudo com 440 doentes com idade ≥ 80 anos e com *EGC*, num total de 470 lesões, em que foi realizado o tratamento com DES, revelou uma taxa de hemorragia e perfuração de 3,2% e 2,8% respectivamente. A sobrevida aos 5 anos foi de 66,7% nos doentes submetidos a DES não curativa, menor do que a sobrevida aos 5 anos (80,3%) dos doentes submetidos a DES curativa (366 dos 440 doentes). Com este estudo podemos concluir que a DES é um tratamento seguro em doentes com idade ≥ 80 anos. Tanto a DES curativa como a não curativa associada a cirurgia contribuem para um aumento da sobrevida destes doentes (29).

Estudo dos fatores de mau prognóstico e sugestão de nova definição

Um estudo recente de 530 doentes com *EGC* submetidos a gastrectomia total ou subtotal com linfadenectomia D2 de acordo com as guidelines Japonesas, verificou que o tipo PEN A da classificação de Kodama, o tipo histológico difuso, o atingimento da submucosa e dimensões > 2 cm possuem maior risco de metastização ganglionar de insucesso terapêutico com DES ⁽⁶⁾.

Outro estudo, com um total de 202 doentes com *EGC* submetidos a gastrectomia com linfadenectomia de acordo com as guidelines Japonesas, identificou pela análise univariada a profundidade de invasão, a localização, invasão venosa e a morfologia como fatores prognósticos. No entanto, apenas a profundidade de invasão foi fator de risco independente para a metastização ganglionar. O género, idade, tamanho do tumor, histologia, invasão linfática ou nervosa e antigénio carcinoembrionário (*CEA*) positivo não demonstraram qualquer correlação com o risco de metastização ganglionar. Parece existir uma associação entre o atingimento do terço médio e distal do estômago e a metastização ganglionar, atribuindo a estes carcinomas pior prognóstico. Os níveis endógenos altos de estrogénios parecem favorecer o crescimento tumoral sendo uma possível explicação para a maior agressividade do cancro gástrico nas mulheres ^(30, 31).

Outro estudo, realizado entre 1970 e 2005, com 3.144 doentes com carcinoma gástrico submetidos a gastrectomia curativa (344 destes doentes com *EGC*), verifica que a diferenciação, o invasão vascular e ganglionar são fatores de prognóstico independentes para a sobrevida livre de doença. O sexo (masculino), a idade e histologia são fatores de risco pouco importantes para a sobrevida global. O padrão de recidiva do *EGC* ocorre mais frequentemente por via hematogénea e na primeira década. Este estudo demonstra que a histologia e o atingimento ganglionar são fatores de risco independentes para a metastização hematogénea ⁽³²⁾.

Perante estes resultados emerge a sugestão para uma nova definição de *EGC* passível de tratamento curativo com DES, estando esta indicada no carcinoma limitado à mucosa ou mesmo afetando a submucosa superficial desde que não apresente atingimento ganglionar ⁽⁶⁾.

Fatores de mau prognóstico em tumores sem invasão ganglionar

Um estudo de 2,874 doentes com carcinoma gástrico submetidos a ressecção curativa, em que 728 doentes tiveram *EGC* sem envolvimento ganglionar, descreve como principais fatores de mau prognóstico nos *EGC* sem envolvimento ganglionar: a idade ≥ 59 anos, CEA positivo ≥ 5 ng/dl, invasão linfática e tipo histológico indiferenciado. Os principais fatores de mau prognóstico nos carcinomas gástricos avançados foram: a idade e a invasão da serosa (T3).

A metastização hematogénea é a principal via de metastização no *EGC* sem envolvimento ganglionar, enquanto a metastização peritoneal é a principal via de metastização no carcinoma gástrico avançado com invasão ganglionar ⁽³³⁾.

Será a DES indicada para o tratamento do *EGC* no estômago remanescente após gastrectomia?

O *EGC* no estômago remanescente após gastrectomia é diagnosticado devido ao *follow-up* efetuado a estes doentes após cirurgia. Fatores de risco como o tipo de gastrectomia, a causa da gastrectomia (neoplasia gástrica *versus* úlcera gástrica benigna), a presença de infeção pelo *H. pylori* influenciam o risco de desenvolvimento de *EGC* nestes doentes.

A DES como tratamento do *EGC* após gastrectomia é uma técnica complicada de efetuar dado o espaço limitado, a existência de fibrose severa e a zona de sutura.

Um estudo de 128 doentes (139 lesões) com *EGC* no remanescente gástrico verificou que a duração média do procedimento foi de 60 minutos e foi possível ressecar em bloco 131 lesões; destas, 118 tinham as margens livres e 8 lesões apresentavam ressecção *piecemeal*. Como complicações, ocorreram 2 perfurações e 2 hemorragias; apenas um destes doentes (perfuração) necessitou de tratamento cirúrgico urgente ⁽³⁴⁾.

O *follow-up* destes 128 doentes permitiu observar uma sobrevida aos 5 anos de 87,3% e uma sobrevida específica aos 5 anos de 100%.

Este estudo permitiu concluir que a DES é um tratamento menos invasivo que a cirurgia, seguro e com um prognóstico excelente, podendo ser considerado o tratamento de escolha nestes casos. No entanto, apenas gastroenterologistas altamente qualificados devem realizar a DES destas lesões devido às limitações existentes nestes casos específicos ⁽³⁴⁾.

CONCLUSÃO:

Após a análise atenta da literatura podemos verificar que não existe ainda um consenso claro em relação à definição e fatores de prognóstico do *EGC*.

As propostas mais recentes que merecem especial consideração são: 1) novas indicações para o tratamento com DES, 2) uma redefinição do *EGC* como um carcinoma que apenas afete a mucosa ou, mesmo que infiltre a submucosa não a atinja em profundidade e não apresente atingimento ganglionar; 3) novos critérios de mau prognóstico na presença e ausência de invasão ganglionar e 4) a DES como opção terapêutica preferencial no *EGC* (com excelente prognóstico) do estômago após gastrectomia.

Estes resultados levam-nos a admitir que são necessários estudos prospectivos e randomizados que permitam esclarecer e confirmar os dados recentemente publicados.

REFERÊNCIAS:

1. T. Waddell MV, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes & D. Arnold. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(6):57-63.
2. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;71(2):127-64.
3. Murakami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res*. 1971;11:53-5.
4. Ang T L KCJL, Gotoda T. Diagnosis and endoscopic resection of early gastric cancer. *GSingapore Med Journal*. 2010;51(2):93-100.
5. Sano T, Aiko T. Japanese Classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2011;14:101-12.
6. Saragoni L, Morgagni P, Gardini A, Marfisi C, Vittimberga G, Garcea D, et al. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2013;16(4):549-54.
7. Yasuyuki Kudo SM, Kaori Takasugi, Hiroshi Ogasawara, Tetsuro Yoshimura, Hiroshi Kijima, Shinsaku Fukuda, et al. Histopathological phenotypes of early gastric cancer and its background mucosa. *Biomedical Research*. 2011;32(2):127-34.
8. Jaffer A. Ajani DJB, James A. Hayman, Mark B. Orringer, Wayne L. Hofstetter, James A. Posey, Stephen Besh, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Onvology (NCCN guielines) Gastric Cancer, including cancer in the proximal 5cm of the stomach. Version 2.2013. National Comprehensive Cancer Network. 2013:0-93.
9. Takeshi Sano YK. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2011;14:113-23.

10. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Journal of gastroenterology*. 2006;41(10):929-42.
11. Abe N, Mori T, Takeuchi H, Yoshida T, Ohki A, Ueki H, et al. Laparoscopic lymph node dissection after endoscopic submucosal dissection: a novel and minimally invasive approach to treating early-stage gastric cancer. *American journal of surgery*. 2005;190(3):496-503.
12. Lee WS, Cho JW, Kim YD, Kim KJ, Jang BI. Technical issues and new devices of ESD of early gastric cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(31):3585-90.
13. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2007;10(1):1-11.
14. Yokoi C, Gotoda T, Hamanaka H, Oda I. Endoscopic submucosal dissection allows curative resection of locally recurrent early gastric cancer after prior endoscopic mucosal resection. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;64(2):212-8.
15. Takizawa K, Ogi T, Yokoi C, Matsuda T, Saito Y, Saito D, Ono H. . Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection – an analysis of risk factors. . *Endoscopy*. 2008;40:179-83.
16. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2006;9(4):262-70.
17. Ito H, Inoue H, Ikeda H, Onimaru M, Yoshida A, Hosoya T, et al. Clinicopathological characteristics and treatment strategies in early gastric cancer: a retrospective cohort study. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2011;30:117.
18. Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2008;11(3):134-48.
19. Huguier M, Fournier A, Barrier A. Early gastric carcinoma: spread and multicentricity. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2002;5:125-9.

20. Wang J, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ. Treatment strategy for early gastric cancer. *Surgical oncology*. 2012;21(2):119-23.
21. Wang Yong-xiang SQ-s, Yang Qiong, Wang Yuan-yu, Yang Jin, Zhao Zhong-Kuo, Xu Ji, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of early gastric cancer after gastrectomy. *Chin med J*. 2012;125(5):770-4.
22. Lee JH, Choi MG, Min BH, Noh JH, Sohn TS, Bae JM, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in patients with poorly differentiated early gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2012;99(12):1688-92.
23. Yamamoto M, Yamanaka T, Baba H, Kakeji Y, Maehara Y. The postoperative recurrence and the occurrence of second primary carcinomas in patients with early gastric carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2008;97(3):231-5.
24. Chang-Mu Sung C-MH, Jun-Te Hsu, Ta-Sen Yeh, Chun-Jung Lin, Tse-Ching Chen, Ming-Yao Su, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterology*. 2010;16(41):5252-6.
25. Yada T, Yokoi C, Uemura N. The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. *Diagnostic and therapeutic endoscopy*. 2013;2013:241320.
26. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, Kato Y, Shimoda T, Taniguchi H, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2009;12(3):148-52.
27. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2000;3(4):219-25.
28. Lee TH, Cho JY, Chang YW, Kim JO, Lee JS, Cho WY, et al. Appropriate indications for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer according to tumor size and histologic type. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71(6):920-6.

29. Abe N, Gotoda T, Hirasawa T, Hoteya S, Ishido K, Ida Y, et al. Multicenter study of the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients 80 years of age or older. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2012;15(1):70-5.
30. Ren G, Cai R, Zhang WJ, Ou JM, Jin YN, Li WH. Prediction of risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(20):3096-107.
31. Tong JH, Sun Z, Wang ZN, Zhao YH, Huang BJ, Li K, et al. Early gastric cancer with signet-ring cell histologic type: risk factors of lymph node metastasis and indications of endoscopic surgery. *Surgery*. 2011;149(3):356-63.
32. Huang B, Wang Z, Xing C, Sun Z, Zhao B, Xu H. Long-term survival results and prognostic factors of early gastric cancer. *Experimental and therapeutic medicine*. 2011;2(6):1059-64.
33. Jeong JY, Kim MG, Ha TK, Kwon SJ. Prognostic factors on overall survival in lymph node negative gastric cancer patients who underwent curative resection. *Journal of gastric cancer*. 2012;12(4):210-6.
34. Nonaka S, Oda I, Makazu M, Haruyama S, Abe S, Suzuki H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in the remnant stomach after gastrectomy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013;78(1):63-72.