

Índice

Resumo.....	2
Abstract.....	4
Introdução.....	6
Carcinoma Gástrico Inicial.....	8
Definição.....	8
Diagnóstico.....	10
Classificações.....	11
Características Clínico-Patológicas.....	12
Terapêutica Cirúrgica e Resultados.....	18
Alternativas à Cirurgia Clássica.....	25
Alternativas à Gastrectomia Clássica.....	26
Alternativas à Via de Acesso Clássica: Gastrectomia Laparoscópica.....	27
Alternativas à Cirurgia: Terapêutica Endoscópica.....	28
Considerações Finais.....	31
Bibliografia.....	33

Resumo

O carcinoma gástrico inicial foi definido em 1962, pela *Sociedade Japonesa de Endoscopia Digestiva*, como um adenocarcinoma limitado à mucosa ou à submucosa independentemente da existência de metástases ganglionares. Na actualidade esta definição não é pacífica, já que alguns autores consideram que só os carcinomas limitados à mucosa ou à submucosa mas sem metástases ganglionares deverão ser classificados como carcinomas gástricos iniciais porque a sobrevida aos 5 anos, para o mesmo grau de penetração parietal, é significativamente pior quando existem metástases ganglionares.

A incidência das metástases ganglionares é função do grau de penetração parietal sendo mais frequentes nos carcinomas submucosos (19,3%) do que nos mucosos (3,2%).

As metástases ganglionares constituem o principal factor independente de prognóstico dos carcinomas gástricos iniciais e o grau de penetração parietal e a permeação linfática e vascular constituem os factores preditivos major da metastização ganglionar.

No carcinoma gástrico inicial a cirurgia convencional com intenção curativa (ressecção gástrica e linfadenectomia) tem proporcionado excelentes taxas de sobrevida aos 5 anos (<90%) com reduzida mortalidade, baixa morbilidade e apreciável qualidade de vida.

A principal causa de morte especificamente relacionada com o carcinoma gástrico inicial é a recidiva tumoral que varia entre 0,25% e 4,18%. O padrão de recidiva hematogena (fígado, ossos, cérebro, suprarenais) é o mais frequente, o que poderá fazer supor que a presença de metástases ganglionares traduz um comportamento biológico mais agressivo dos tumores e não, apenas, uma tendência para a metastização linfática.

Nos últimos anos procuraram-se estratégias terapêuticas menos agressivas com a finalidade de evitar ressecções extensas, eventualmente desnecessárias, minimizar a morbi-mortalidade e proporcionar melhor qualidade de vida.

Nesta perspectiva, foram propostas alternativas à gastrectomia convencional (gastrectomia supra-pilórica, gastrectomia segmentar, ressecção local), à via de acesso clássica (gastrectomia laparoscópica) e à própria cirurgia (técnicas endoscópicas).

Os critérios definidos para a ressecção endoscópica dos C.G.I. comportam um risco negligenciável de metastização ganglionar (0,38%), desde que os tumores estejam confinados à mucosa, aspecto que em 20% a 25% dos casos é mal avaliado.

Por outro lado as técnicas endoscópicas exigem uma curva de aprendizagem prolongada e um número adequado de casos, o que não é fácil de concretizar nos países ocidentais.

Neste contexto, a ressecção endoscópica nos países ocidentais deverá circunscrever-se a centros de referência e reservar-se para doentes seleccionados que preencham os critérios que permitam prever a inexistência de metástases ganglionares ou, então, para doentes que não sejam candidatos ou recusem a ressecção cirúrgica. Em todas as outras circunstâncias os doentes deverão ser referenciados para terapêutica cirúrgica convencional ou laparoscópica.

Palavras-chave: carcinoma gástrico inicial; metástases ganglionares; factores preditivos; recidivas; cirurgia convencional; alternativas terapêuticas; gastrectomia laparoscópica; terapêutica endoscópica.

Abstract

Early gastric carcinoma was initially defined in 1962 by the *Japanese Society of Digestive Endoscopy*, as an adenocarcinoma limited to the mucosal or submucosal layer, independently from the existence of ganglionic metastasis. Nowadays, there isn't a wide consensus, as some authors consider that just gastric carcinomas limited to the mucosa or submucosa and with no metastasis should be included in this definition, because the 5-year survival rate, to the same level of parietal invasion, is significantly worse when metastasis are present.

The incidence of metastasis varies within the invasion of the gastric wall and it is more frequent when the submucosa is invaded (19,3%) rather than the mucosa (3,2%).

The existence of ganglionic metastasis constitute the major prognostic independent factor in early gastric carcinoma and the wall penetration, lymphatic and vessel invasion, the three major predictive factors to determine ganglionic metastasis.

In early gastric carcinoma the conventional curative surgery (gastric resection and lymphadenectomy) has been achieving excellent 5-year survival rates (<90%), with reduced mortality and morbidity and good quality of life.

The main cause of death specifically related with early gastric carcinoma is the recurrence rate, which varies between 0,25% and 4,18%. The hematogenous recurrence is more common and we can underline that the existence of metastasis determines a more aggressive biological tumor behaviour and not just a trend to lymphatic metastasis.

In the last few years less aggressive treatment strategies have been searched, in order to prevent aggressive and eventually unnecessary surgeries, and to minimize the morbi-mortality and improve quality of life.

Alternative proposals were made to conventional surgery (supra-pyloric gastrectomy, segmental gastrectomy, local resection) to the access pathway (laparoscopic gastrectomy) and to the surgery itself (endoscopic techniques).

The criteria to endoscopic resection of early gastric carcinoma have negligible risk of ganglionic metastasis (0,38%), in tumors limited to the mucosal layer, which is badly assessed in 20% to 25% of the cases.

On the other hand, endoscopic techniques demand life learning knowledge and an adequate number of cases, which is hard to achieve in western countries.

In this context, endoscopic resection in western countries should be limited to experienced centres and used only within selected patients that fulfil all the criteria needed or within patients that refuse the surgical resection. All the other cases should be indicated to perform conventional surgical procedure or laparoscopic surgery.

Key words: early gastric cancer; ganglionic metastasis; predictive factors; recurrence; conventional surgery; alternative therapies; laparoscopic gastrectomy; endoscopic therapy.

Introdução

O carcinoma gástrico constitui a quarta causa de cancro a nível mundial afectando cerca de um milhão de pessoas por ano e a segunda causa de morte por patologia oncológica (*Kamangar, 2006*).

A grande maioria dos carcinomas gástricos (90%) são formas esporádicas, mas em cerca de 10% dos casos existe agregação familiar e destes 1% a 3% são carcinomas hereditários. Nos carcinomas familiares há agregação numa família de um número superior ao esperado de casos de cancro do estômago, o que poderá traduzir a interacção de factores genéticos com uma maior susceptibilidade a factores ambientais, enquanto nos carcinomas hereditários verifica-se uma transmissão autossómica dominante de penetração incompleta, ocorrendo em 40% dos casos uma mutação do gene *CDH1* (E-Caderina).

A incidência geográfica do cancro do estômago é variável sendo altamente prevalente no norte asiático (Japão, China, Coreia). Apresenta uma prevalência intermédia na Europa e mais reduzida na América do Norte, Oceânia e África. Em Portugal, com 37 casos por 100.000 habitantes e por ano, verifica-se a mais elevada taxa de incidência da União europeia (*Black, 1997*), contrariando a tendência decrescente que tem ocorrido nos países desenvolvidos (*Crew, 2006*).

Esta variabilidade geográfica pode ser explicada por diversos factores, particularmente os alimentares. O elevado consumo de sal, alimentos fumados, nitritos e a reduzida ingestão de proteínas, frutas e vegetais parecem ser factores predisponentes para a ocorrência do carcinoma gástrico.

Os factores ambientais são particularmente relevantes nas duas ou três primeiras décadas de vida. Este facto demonstra-se, por exemplo, nos imigrantes japoneses, polacos e irlandeses nos Estados Unidos que têm um risco elevado de carcinoma gástrico, semelhante ao que se

verifica nos países de origem. No entanto, os seus descendentes de primeira e, sobretudo, de segunda geração evidenciam uma redução acentuada de cancro do estômago que se aproxima, nestes indivíduos, da taxa observada na população norte-americana (*Haenszel, 1961*).

O carcinoma gástrico do tipo intestinal desenvolve-se através de uma sequência de lesões precursoras (*Pelayo Correa, 1994*), gastrite superficial → gastrite atrófica → metaplasia intestinal → displasia → carcinoma invasivo, que serão induzidas pela infecção do *Helicobacter pylori* (*Parsonnet, 1991*).

A infecção pelo *Helicobacter pylori* é hoje considerada um factor de risco major nas áreas geográficas de maior prevalência do carcinoma gástrico. Uma metanálise de 12 estudos, que incluíam 1228 cancros de estômago e 3406 controles, mostrou que os indivíduos positivos para o *Helicobacter pylori* evidenciaram um risco de desenvolver um carcinoma gástrico seis vezes superior aos indivíduos não portadores da infecção (*Gastric Cancer and Helicobacter pylori 2001*).

Em 1965 Lauren considerou que existem dois tipos principais de carcinoma gástrico, o intestinal e o difuso, que traduzem perfis clínico-patológicos distintos que, habitualmente, reflectem diferentes contextos epidemiológicos (*Hotz, 1989*).

O tipo intestinal tem grande prevalência nas áreas de alto risco, é mais frequente no sexo masculino e acima dos 60 anos, é influenciado por factores alimentares e pelo *Helicobacter pylori*. É precedido de um longo processo evolutivo pré-neoplásico (*modelo Pelayo Correa*) e localiza-se, preferencialmente, no antro gástrico.

O tipo difuso não apresenta grandes variações geográficas, ocorre preferencialmente em doentes mais jovens, não parece ser influenciado por factores ambientais nem pelo *Helicobacter pylori*, não está associado à gastrite atrófica nem à metaplasia intestinal e o substrato genético é mais importante que no tipo intestinal.

Carcinoma Gástrico Inicial

Definição

O carcinoma gástrico inicial foi definido em 1962, pela *Sociedade Japonesa de Endoscopia Digestiva*, como um adenocarcinoma limitado à mucosa ou à submucosa independentemente da existência de metástases ganglionares.

Todavia, a identificação de carcinomas precoces invasivos remonta ao final do séc. XIX. Em 1883 *Hauser* descreveu numa série de peças de carcinoma gástrico em que a invasão se limitava à muscularis mucosa. Em 1908 *Versé* publicou, baseado num estudo de 10000 autópsias, a descrição do desenvolvimento de adenomas gástricos e pólipos e a sua associação com carcinoma gástrico, tendo identificado 12 casos de carcinoma limitado à mucosa. Em 1914 *Wilson* descreveu pequenos carcinomas na periferia de úlceras gástricas e nesse mesmo ano publicou um artigo intitulado “*Studies in the pathology of early gastric carcinoma*” onde documenta casos de carcinomas gástricos que não invadiam a muscularis mucosa. Em 1938, um cirurgião japonês, *Saeki*, demonstrou que existia uma correlação entre a sobrevida dos doentes e o grau de penetração do tumor na parede gástrica. Diversos estudos publicados posteriormente demonstraram o excelente prognóstico do carcinoma gástrico inicial.

A elevada incidência do carcinoma do estômago no Japão, a individualização do carcinoma gástrico inicial, a sua excelente sobrevida e os aperfeiçoamentos teóricos introduzidos na endoscopia flexível levaram a *Sociedade Japonesa de Endoscopia Digestiva* a instituir um programa nacional de rastreio do cancro do estômago. Este programa permitiu aumentar o número de diagnósticos de cancro do estômago, o número de casos de carcinomas avançados diagnosticados numa fase mais precoce, o que se traduziu por um acréscimo da taxa de

ressecabilidade e, sobretudo, num aumento significativo do número de carcinomas gástricos iniciais. Na maioria das instituições japonesas os carcinomas gástricos iniciais representam cerca de 60% (*Sano, 1993*) do número total de cancros do estômago, enquanto no ocidente este número não ultrapassa 20% (*Jentschura, 1997*).

Mas será que eventuais diferenças epidemiológicas e a indiscutível importância dos programas de rastreio, justificam, só por si, a enorme diferença que se verifica entre a frequência do C.G.I. no Japão (78 casos por 100.000) e, por exemplo, nos Estados Unidos (10 casos por 100.000)? Não será que os patologistas japoneses classificam como carcinomas lesões que os patologistas ocidentais catalogam como adenomas ou displasias?

Para responder a esta questão *Schempler (2001)* efectuou um estudo no qual oito patologistas (japoneses, norte-americanos e europeus) reviram lâminas de lesões gástricas (C.G.I. do tipo intestinal, adenomas, displasias) obtidas por ressecção endoscópica da mucosa. Os diagnósticos obtidos foram muito diferentes: 38% dos casos foram diagnosticados como carcinomas pelos patologistas ocidentais e 87% pelos japoneses. Em 56% dos casos os patologistas ocidentais diagnosticaram adenomas e/ou displasias enquanto os patologistas japoneses apenas o fizeram em 7%.

Por outro lado, deve-se sublinhar que, actualmente, não é pacífico o conceito de carcinoma gástrico inicial introduzido em 1962 pela *Sociedade Japonesa de Endoscopia Digestiva*.

Na realidade, alguns autores (*Inoue, 1991, Kim, 1995*) consideram que só os carcinomas limitados à mucosa ou à submucosa mas sem metástases ganglionares deverão ser classificados como carcinomas iniciais, porque a sobrevida aos 5 anos, para o mesmo grau de penetração parietal, é significativamente pior por quando existem metástases ganglionares (*Inoue, 1991*).

Demonstrou-se, também, (*Inoue, 1991, Adachi, 1997*) que os carcinomas gástricos com invasão da muscular própria mas sem metástases ganglionares têm um prognóstico

semelhantes aos carcinomas gástricos iniciais, tendo-se evidenciado que a sobrevida dos doentes T1 N0 e T2 N0 era a mesma (100%), contrastando com o que se verificava quando existiam metástases ganglionares (T1 N1 e T2 N1), em que a sobrevida foi, respectivamente, de 72% e 74%.

Baseados nestes resultados sugeriu-se (*Inoue, 1991, Adachi, 1997*) que a definição de carcinoma gástrico fosse modificada identificando-se sub-grupos de doentes com metástases ganglionares que se caracterizam por um pior prognóstico. De acordo com estes autores a penetração na parede gástrica não é tão importante como o *status* ganglionar para estabelecer a evolução e o prognóstico dos tumores. Com o mesmo objectivo outros estudos (*Adachi, 1997, Saragoni, 2000*) sugeriram a introdução da classificação de Dukes para o carcinoma gástrico inicial.

Diagnóstico

No Japão o programa nacional de rastreio de cancro do estômago, que tem como objectivo detectar lesões precoces na parede gástrica de uma forma simples e barata, (*Yasuda, 2006*) utiliza o trânsito gastro-duodenal convencional com bário.

No entanto, a endoscopia com biópsia continua a ser o método “gold-standard” para o diagnóstico do carcinoma gástrico podendo ser utilizados corantes para realçar algumas características das lesões e marcá-las.

Nos últimos anos tem-se assistido ao desenvolvimento de novas técnicas endoscópicas de alta resolução, como a *Endoscopic Optical Corrence Tomography, ECOT*, que é uma técnica óptica que utiliza a luz e a sua reflexão para proporcionar imagens seccionadas com uma resolução cerca de 10 vezes superior à endoscopia convencional. Esta técnica não permite

uma apreciação correcta do grau de penetração parietal nem a execução de biópsias (*Yasuda, 2006*).

Classificações

Para caracterizar o tipo macroscópico a *Associação Japonesa do Cancro do Estômago* incluiu, em 1998, o carcinoma inicial na classificação de Borrmann classificando-o como o tipo 0 que integra 5 subtipos.

O tipo 0 I, protuberante, apresenta-se como uma lesão saliente e polipóide de superfície irregular e com pequenas fissuras entre as papilas da mucosa.

O tipo 0 II, superficial, subdivide-se nos subtipos a, b e c. As lesões do tipo 0 IIa, são lesões superficiais mas ligeiramente elevadas, até 5 milímetros, em relação à mucosa; o tipo 0 IIb é constituído por lesões superficiais planas e o tipo 0 IIc são lesões superficiais que apresentam uma ligeira depressão relativamente à mucosa circundante. O tipo 0 III compreende as lesões escavadas com ulcerações.

Existem ainda lesões combinadas ou mistas, tipo IIa + IIc, IIc + III, IIc + IIa e III + IIc, sendo a ordem definida pelo tipo de lesão que ocupa a maior área.

O padrão de crescimento classifica-se, de acordo com *Kodama, (1983)* em dois tipos, superficial e penetrante.

O tipo superficial, inclui o small, que se subdivide em small mucoso e small submucoso e o super que pode ser supermucoso e super-submucoso.

O tipo penetrante, designado por pen, inclui o pen A quando há destruição completa da muscularis mucosae e pen B quando se verifica fenestração da muscularis mucosae.

Em relação ao tipo histológico utiliza-se, tal como no carcinoma avançado, a classificação da OMS, que se baseia em critérios de diferenciação celular e produção de muco para classificar os tumores em bem/moderadamente diferenciados, mal diferenciados, mucinosos e com células em anel de sinete.

De acordo com o grau de penetração na parede gástrica os carcinomas iniciais classificam-se (*classificação TNM, 5ª ed., 1997*) em Tis (carcinoma *in situ*, tumor intraepitelial), T1a (limitado à mucosa mas com invasão da lâmina própria) e T1b (invasão da submucosa).

Características Clínico-Patológicas

Na maioria das séries verifica-se uma ligeira predominância do carcinoma gástrico inicial no sexo masculino, 1,5:1 a 2:1 (*Farley, 1989*). Nas séries japonesas há uma predominância do sexo feminino em indivíduos jovens (*Mori, 1985*) e do masculino nos carcinomas localizados no cardia (*Mori, 1987*).

Na Europa e nos Estados Unidos a idade média dos doentes é, aproximadamente, de 60 anos, 5 a 10 anos mais elevada do que no Japão (*Itoh, 1989*).

A duração média dos sintomas parece ser mais longa nos carcinomas iniciais do que nos avançados. Em duas publicações (*Green, 1981, Carter, 1984*) a duração média dos sintomas para o carcinoma gástrico inicial foi de 21 e 36 meses em comparação com 8 e 6 meses para os doentes com carcinoma avançado. Uma história prévia de úlcera péptica nos doentes portadores de C.G.I. não é infrequente (*F. J. Oliveira, 1998*), o que poderá explicar a duração dos sintomas antes do diagnóstico.

Na maioria das séries a incidência dos carcinomas mucosos é sensivelmente igual ou ligeiramente superior à dos carcinomas submucosos, tanto em estudos ocidentais (*Bringaze, 1986, F. J. Oliveira, 1998*) como japoneses (*Itoh, 1989, Inoue, 1990*).

O tipo macroscópico 0 IIc (lesões superficiais com ligeira depressão) foi o mais frequente quer em séries europeias (*Moreaux, 1993, Jentschura, 1997*) quer em séries japonesas (*Maruyama 1981*).

A incidência de carcinomas com células em anel de sinete é elevada (40% a 45%) em muitas séries (*Moreaux, 1993, F. J. Oliveira, 1998*).

As lesões multicêntricas variam na literatura entre 2% e 15% (*Everett, 1997*), e as metácronas entre 3% e 9% (*Arina, 1999*). Numa revisão da literatura europeia e japonesa publicada entre 1996 e 2009, *Holscher (2009)* registou em 2356 casos de C.G.I. uma incidência de 13% de lesões multicêntricas.

A incidência das metástases ganglionares é função do grau de penetração parietal (*Kwee, 2008*), sendo mais frequentes nos carcinomas submucosos (19,3%) do que nos mucosos (3,2%).

No C.G.I. as metástases ganglionares constituem o principal factor independente de prognóstico (*Maheara, 1992, Kim, 1993*) e o grau de penetração parietal e a permeação linfática e vascular os factores preditivos major da metastização ganglionar (*Maheara, 1992, Kim, 1993, Su-Shum Lo, 2007, Kwee, 2008*).

Na literatura encontram-se referidos diversos factores de prognóstico do carcinoma gástrico inicial, tais como metástases ganglionares (*Maheara, 1992*), grau de penetração parietal (*Fukutomi, 1984*), ploidia (*Aretxabala, 1988*), padrão de crescimento (*Komada, 1983*) e o tipo histológico (*Iryama, 1989*).

No entanto, na maioria dos estudos em que o modelo de regressão múltipla foi aplicado em séries que incluíam um número significativo de doentes, (*Endo, 1990, Maheara, 1992, Kim, 1995*) as metástases ganglionares constituíram o principal factor independente de prognóstico. Dois estudos relativamente recentes (*Saragoni, 2000, Shimada, 2001*) reforçaram a importância do padrão de crescimento e do número de gânglios invadidos no prognóstico do carcinoma gástrico inicial.

De acordo com *Saragoni* o subtipo A do padrão de crescimento penetrante (pen A) da classificação de Kodama é um importante factor de prognóstico independentemente da presença de metástases ganglionares.

Por seu turno, *Shimada* demonstrou, numa análise retrospectiva de 982 doentes, que o único factor independente de prognóstico nos carcinomas submucosos é a presença de metástases em três ou mais gânglios.

O problema é que, até hoje, nenhum método imagiológico provou a sua eficácia para diagnosticar pré-operatoriamente metástases ganglionares do carcinoma gástrico (*Kwee, 2008*).

A sensibilidade e a especificidade da ecoendoscopia varia, respectivamente, entre 59,5% e 97,2% e entre 40% e 100% (*Kelly, 2001*), enquanto para a TAC multicorte é referida uma sensibilidade de 84,2% e uma especificidade de 84% (*Yang, 2007*).

A acuidade do F.D.G. – PET foi avaliada por *Tien (2004)* e *Mukai (2006)* tendo a especificidade variado entre 90% e 97% e a sensibilidade entre 34% e 64,6%. A acuidade de outros métodos imagiológicos funcionais, incluindo a Ressonância Magnética, está em fase de investigação devendo ser apreciada em estudos mais alargados (*Tatsumi, 2006*).

Uma metanálise publicada em 2009 (*Kwee*) sobre a avaliação do *status* ganglionar do carcinoma gástrico por métodos imagiológicos, analisou 54 estudos referentes a ecografia abdominal, ecoendoscopia, TAC helicoidal, Ressonância Magnética e PET-scan tendo

concluído que estes exames não podem ser utilizados para excluir ou confirmar a presença de metástases ganglionares no carcinoma gástrico.

A ineficácia dos métodos imagiológicos explica o recurso a parâmetros anátomo-clínicos para prever a metastização ganglionar.

Sabe-se que a incidência das metástases ganglionares e dos grupos ganglionares invadidos é função do grau de penetração parietal variando entre 0% e 20,3% (média 3,2%) para os carcinomas mucosos e entre 10,2% e 33% (média 19,3%) para os submucosos (*Kwee, 2008*). As metástases a nível do grupo 2 (N2) são raras, 0,4% para os carcinomas mucosos e 4,9% para os submucosos (*Yoshikawa, 2002*) e no grupo 3 (N3) poderão ocorrer esporadicamente.

De acordo com *Holschen (2009)* quando se divide a mucosa e a submucosa em três camadas verifica-se que à medida que o tumor progride na parede gástrica a incidência das metástases ganglionares aumenta significativamente, 15,4% (variação entre 0% e 11%) na primeira camada da submucosa (sm1) e 29,7% (variação entre 27% e 40%) na última camada da (sm3). A incidência de metástases ganglionares aumenta com a dimensão do tumor, independentemente do tipo histológico e do grau de penetração parietal (*Gotoda, 2000 Seto, 2001*).

Alguns estudos (*Kim, 1995, Yokota, 1998*) demonstraram que não existiria correlação entre o grau de diferenciação tumoral e a invasão ganglionar, o que não foi confirmado por outros autores. (*Maekwa, 1995, Yamao, 1996*).

Mais recentemente, *Seto (2001)*, numa revisão de 3589 C.G.I. demonstrou que a incidência de metástases ganglionares é significativamente maior nos tumores indiferenciados do que nos diferenciados, tanto nos carcinomas mucosos, (1,1% vs 4,8%) como nos submucosos (3,2% vs 20,9%).

Conjugando o grau de diferenciação e a dimensão do tumor verifica-se que para os tumores indiferenciados com menos de 2 centímetros a incidência é de 1,8% para os tumores mucosos e de 13% para os submucosos (*Seto, 2001*).

A incidência de metástases varia com o tipo macroscópico ocorrendo as taxas mais elevadas nos tipos deprimidos, IIc e III e nos tipos combinados, IIa + IIc, IIc + III, sendo raras nos tipos elevados (I e IIa) e nos planos (IIb) (*Baba, 1994*).

A invasão linfática ou venosa está associada com um risco acrescido de metástases ganglionares no C.G. I., 2% versus 26,3% (*Gotoda, 2000*). Na análise univariada a invasão linfática constitui o factor mais importante para a previsão de metástases ganglionares (*Kwee, 2008*), sendo significativamente mais elevada nos carcinomas submucosos (30%) do que nos mucosos (0,7%).

Num estudo publicado em 2000 por *Gotoda*, envolvendo 5265 doentes portadores de C.G.I., não foram encontradas metástases ganglionares em nenhum dos carcinomas mucosos do tipo diferenciado com menos de 30 milímetros, sem invasão linfática ou vascular independentemente da presença de lesões ulceradas. Também não foram identificadas metástases em nenhum dos 929 carcinomas mucosos diferenciados sem invasão linfática ou vascular nem lesões ulceradas independentemente da dimensão. Os carcinomas mucosos indiferenciados com menos de 30 milímetros sem invasão linfo-vascular nem lesões ulceradas (141 casos) também não apresentavam metástases. No que se refere aos carcinomas submucosos diferenciados sem invasão linfática ou vascular e com menos de 30 milímetros (145 casos) não foram diagnosticadas metástases ganglionares desde que o tumor invadissem menos que 500 µm da submucosa (sm1).

Do conjunto destes resultados pode-se concluir que a invasão da submucosa superior a 500 µm, a dimensão do tumor superior a 3 centímetros, o tipo indiferenciado, a existência de

invasão linfática ou vascular e a presença de lesões ulceradas constituem factores de risco para a metastização ganglionar no C.G.I.

Todavia, na literatura não é consensual nem a dimensão do tumor nem o grau de penetração da submucosa. Por exemplo para *Hirasawa (2009)*, uma dimensão superior a 21 milímetros é um factor de risco independente para a metastização ganglionar nos carcinomas mucosos indiferenciados e para *Yasuda (1999)*, uma penetração na submucosa superior a 300 µm.

Nos anos mais recentes diversos estudos (*Maehara, 1996, Cai, 2000, Morgagni, 2003*) procuraram avaliar a incidência e o impacto das micrometástases no C.G.I..

A incidência de micrometástases em doentes classificados, através da coloração hematoxilina-eosina, como pN0 varia na literatura entre 10% (*Morgagni, 2003*) e 25% (*Cai, 2000*), tendo sido sugerido que a taxa de micrometástases é significativamente mais elevada nos tumores maiores que 1 centímetro (*Cai, 2000*) e nos tumores com invasão da submucosa (*Kashimura, 1999*).

Alguns autores (*Maehara, 1996, Cai, 2000*) demonstraram que os doentes com micrometástases têm pior prognóstico, o que não foi confirmado noutros estudos (*Stachura, 1998, Morgagni, 2003*).

De acordo com alguns estudos (*Maehara, 1996, Cai, 1999, Yasuda, 2002*) a presença de micrometástases está fortemente correlacionada com o desenvolvimento subsequente de metástases peritoneais e hematógenas mas não com a recidiva loco-regional. De acordo com *Yasuda (2002)* a presença de micrometástases reflecte a capacidade de metastização ou disseminação do tumor e representa um marcador de risco de doença sistémica.

O significado prognóstico da presença de micrometástases no C.G.I. não está, ainda, bem definido, sendo necessários mais estudos para que este tema possa ser clarificado.

No entanto, não deixa de ser relevante que *Maehara (1996)* tenha verificado que de 18 doentes portadores de C.G.I classificados como pN0 que recidivaram e morreram, em 22% tenham sido diagnosticadas micrometástases.

Também continua por esclarecer porque é que a linfadenectomia D2 proporciona melhor sobrevida que a D1, nos doentes portadores de carcinomas gástricos classificados como pN0 pela coloração hematoxilina-eosina. A influência no prognóstico do número de nódulos ressecados sem metástases ganglionares (N0) poderá estar, em parte, relacionada com a presença de micrometástases (*Siewert, 1996, Huang, 2009*).

Terapêutica Cirúrgica e Resultados

Nas últimas décadas a cirurgia do carcinoma gástrico influenciada pelos resultados obtidos pelos autores japoneses evoluiu para uma estratégia loco-regional, o que implica a ressecção do tumor com margens de segurança adequadas e a remoção das bacias de drenagem linfática. A adopção desta estratégia melhorou, significativamente, os resultados do tratamento do cancro do estômago no Japão, sendo este país o único onde a diminuição da mortalidade por cancro do estômago é superior ao decréscimo da sua incidência.

A extensão da gastrectomia e da linfadenectomia constituem os dois aspectos essenciais da estratégia cirúrgica loco-regional.

No carcinoma avançado a extensão da gastrectomia é função da localização do tumor e, para alguns autores, do tipo de tumor segundo a classificação de Lauren.

Nos tumores de localização proximal, para a maioria dos autores, está indicada por razões oncológicas e funcionais a gastrectomia total. No entanto, num trabalho recente, *Kim (2009)* compara os resultados da gastrectomia proximal com a gastrectomia total nos C.G.I. tendo

concluído que a gastrectomia proximal tem menos incidência de esofagite por refluxo, anemia e perda de peso mas mais estenoses da anastomose esófago-gástrica.

Nos tumores de localização distal os únicos estudos randomizados que foram publicados (*Gouzi, 1989, Bozetti, 1999*) demonstraram que a gastrectomia total não tem vantagens sobre a gastrectomia sub-total.

No Japão a gastrectomia sub-total é o procedimento seguido para os carcinomas do antro (*Maruyama, 1987*) enquanto na Alemanha a gastrectomia total é a opção para os carcinomas avançados do antro do tipo intestinal e para os difusos (*Siewert, 1993*).

A extensão da linfadenectomia, que é o tópico mais importante e mais controverso do tratamento cirúrgico do carcinoma gástrico, pode ser classificada em função da localização topográfica ou do número de gânglios ressecados.

De acordo com as regras da *Associação Japonesa do Cancro do Estômago (13^a ed.1998)*, as cadeias ganglionares incluídas na drenagem linfática do carcinoma gástrico são agrupadas em quatro estações ganglionares, designadas por 1,2,3 e 4, progressivamente mais distantes do tumor primitivo. A linfadenectomia D1 inclui a dissecação das cadeias ganglionares perigástricas (estação 1), D2 as cadeias da estação 1 e ao longo dos pedículos vasculares relacionados com o estômago (estação 2), D3 as cadeias das estações 1 e 2 e as cadeias mais distais (estação 3), D4 as cadeias das estações 1,2 e 3 e as cadeias lombo-aórticas (estação 4).

A localização do tumor condiciona os grupos ganglionares que deverão ser ressecados.

A extensão em função do número de gânglios ressecados classifica as linfadenectomias em D0 (número de gânglios ressecados inferior a 15), D1 (entre 15 e 25) e D2 (> 25).

No Japão desde a década de 60 que a linfadenectomia alargada (D2, D3) é um aspecto essencial da cirurgia do cancro do estômago. Quando se comparam os resultados, estadio a estadio entre os estudos japoneses e ocidentais as diferenças que se registam, particularmente, nos estadios II, IIIa e IIIb, são, na opinião de muitos autores, atribuíveis à linfadenectomia

alargada e sistemática. O impacto do diagnóstico de carcinomas iniciais (60% nas séries japonesas contra 20% nas ocidentais) repercute-se nos resultados globais mas não tem significado quando os resultados se comparam estadios a estadios.

Todavia, no ocidente não são consensuais os eventuais benefícios da linfadenectomia alargada na sobrevivência dos doentes. É indiscutível que a linfadenectomia alargada aumenta o número de gânglios ressecados e o número de gânglios invadidos removidos e, conseqüentemente, melhora o estadiamento admitindo-se que a migração de estádios atribuível à linfadenectomia se cifra, aproximadamente, em 20% (*Hundahl, 2000*). Mas será que a linfadenectomia melhora a sobrevivência dos doentes?

Na ausência de estudos prospectivos e randomizados oriundos do Japão efectuaram-se no ocidente quatro estudos (*Dent, 1988, Robertson, 1994, Cuschieri, M.C.I. Trial, 1999, Bonnekamp, Dutch Trial, 1999*) que concluíram que não havia vantagens na linfadenectomia D2 porque além de se acompanhar de uma elevada morbi-mortalidade não tinha tido impacto na sobrevivência.

Todavia, estes estudos não estiveram isentos de críticas centradas, essencialmente, em dois aspectos: elevada percentagem de esplenopancreatetectomias nas linfadenectomias D2 que foram responsáveis por uma elevada morbi-mortalidade e inexperiência dos cirurgiões traduzida por um pequeno número de ressecções anuais.

Recentemente *Degiuli (2010)* publicou os resultados de um estudo randomizado (D1 versus D2) realizado pelo *Italian Gastric Cancer Study Group*, tendo concluído que em centros especializados a taxa de complicações da linfadenectomia D2 é muito inferior à referida nos anteriores estudos ocidentais randomizados.

De igual modo, outros estudos europeus não randomizados (*Pacelli, 1993*) e um amplo estudo multicêntrico alemão (*Siewert, 1993*) mostraram um claro benefício da linfadenectomia D2 nos estádios II e IIIa.

Por outro lado, a análise dos resultados finais do *Dutch Trial* e de outros estudos prospectivos ocidentais (*Brennan, 1997, German Gastric Cancer Trial, 1998*) e de uma metanálise de todos os estudos publicados (*McCulloch, 2003*) permitem concluir que há um grupo de doentes que beneficia com a linfadenectomia D2.

A questão, ainda, não resolvida é a de saber em que estadios a linfadenectomia D2 tem impacto na sobrevida dos doentes.

No *Dutch Gastric Cancer Trial (2004)* parecem ter beneficiado os doentes N2 (7 a 15 ganglios invadidos), no estudo multicêntrico alemão (*Hartgrink, 2004*), o benefício verificou-se nos doentes pN0 e pN2 e não nos pN2, para *Brennan (1997)*, apenas, beneficiaram os doentes T3 N0 e na metanálise (*McCulloch, 2003*) os doentes beneficiados foram aqueles em que o tumor invadia a serosa.

Na estratégia cirúrgica do C.G.I. coloca-se, também, a questão da extensão da gastrectomia e da linfadenectomia.

Para a grande maioria dos C.G.I. a gastrectomia sub-total é suficiente para garantir a remoção do tumor com margens cirúrgicas livres de infiltração tumoral. Nos carcinomas de localização proximal a alternativa coloca-se entre a gastrectomia total e a gastrectomia sub-total proximal. A qualidade dos resultados funcionais leva a maioria dos autores a optar pela gastrectomia total. Nos carcinomas difusos do antro alguns autores optam pela gastrectomia total em detrimento da sub-total.

A extensão da linfadenectomia nos C.G.I. é mais controversa que nos carcinomas avançados em virtude da reduzida expressão das metástases ganglionares nos carcinomas mucosos (3%) e da sua escassa incidência nos grupos ganglionares N2, 0% a 2,4% para os carcinomas mucosos e 2,3% a 8,9% para os submucosos.

Estes valores legitimam a dúvida sobre a razoabilidade de proceder sistematicamente a uma linfadenectomia alargada em todos os doentes portadores de um C.G.I. e parecem sustentar a adopção de uma política de linfadenectomia selectiva (*F. J. Oliveira, 1999*).

Esta atitude seria, provavelmente, a estratégia mais correcta já que, cerca, de 90% dos doentes com C.G.I. não tem metástases ganglionares e para estes seria suficiente uma linfadenectomia D1. Uma ressecção mais alargada (D2) ficaria reservada par casos seleccionados de carcinomas submucosos com risco de metástases em gânglios do grupo 2 (*F. J. Oliveira, 1999*).

Todavia, uma política selectiva de linfadenectomia pressupõe o diagnóstico pré ou intra-operatório de metástases ganglionares ou a possibilidade de estabelecer, pré-operatoriamente, factores de risco de metastização ganglionar.

O diagnóstico pré ou intra-operatório de metástases ganglionares tem grandes limitações.

De acordo com *Kwee (2008)*, conforme já foi anteriormente analisado, até hoje nenhum método imagiológico provou a sua eficácia para diagnosticar pré-operatoriamente as metástases ganglionares do carcinoma gástrico.

A apreciação macroscópica intra-operatória possibilita o diagnóstico apenas em 12% dos casos e a capacidade de biópsia extemporânea está muito condicionada pelo reduzido número de gânglios positivos.

Após a introdução do conceito de gânglio sentinela, o seu impacto em diversos tumores sólidos tem sido objecto de permanente debate.

O gânglio sentinela é o primeiro no trajecto da drenagem linfática dos tumores e, teoricamente, o primeiro local de metastização ganglionar.

Todavia, não existe um método standardizado para o diagnóstico do gânglio sentinela recorrendo-se a corantes vitais ou radioisótopos, administrados intra-operatoriamente ou pré-

operatoriamente por endoscopia, injectados na mucosa, submucosa ou sub-serosa, sendo a identificação feita através de visualização directa ou de uma gama-câmara portátil.

Na literatura refere-se um valor de 1,5-4,1 para o número de gânglios sentinela detectados, uma sensibilidade de 72,7% a 93%, especificidade de 75%, acuidade de 70% a 100% e um valor preditivo negativo de 50% (Coburn, 2009).

Os estudos publicados evidenciam também que em 5% a 10% dos casos a drenagem linfática não é sequencial, isto é, não se faz para o primeiro compartimento ganglionar, sendo a causa mais comum desta drenagem aberrante a obstrução linfática originada pela invasão tumoral.

A identificação e o estudo histológico do gânglio sentinela poderia dar indicações quanto à extensão da linfadenectomia, todavia não está, ainda, estabelecida a utilidade deste método na definição da estratégia terapêutica do carcinoma gástrico.

Em virtude das limitações ao diagnóstico pré ou intra-operatório das metástases ganglionares, procurou-se recorrer a critérios pré-operatórios que permitissem seleccionar os doentes em que a probabilidade da existência de metástases ganglionares fosse praticamente nula.

Tal como anteriormente referimos, admite-se que os tumores que satisfaçam os seguintes critérios raramente metastizam: 1) confinados à mucosa; 2) macroscopicamente elevados ou planos; 3) bem / moderadamente diferenciados; 4) diâmetro inferior a 2 centímetros; 5) sem úlcera ou cicatriz; 6) sem permeação linfática ou vascular.

A maioria destes critérios podem ser avaliados através de endoscopia com biópsia, mas a não invasão da submucosa, que constituiu o principal factor de previsão de metástases ganglionares, é mal diagnosticada, pela ecoendoscopia, em cerca de 20% dos casos (Kwee, 2008).

Nestas circunstâncias, o único meio que com segurança permite o diagnóstico das metástases ganglionares é o exame anátomo-patológico das peças de linfadenectomia (Polkowski, 2004).

Este facto determina que muitos autores defendam para o C.G.I uma linfadenectomia D2 (*Inoue, 1991, Jentschura, 1997, Folli, 1995*), enquanto não for possível diagnosticar com precisão o grau de penetração parietal. Outros defendem uma ressecção D1 (*Iryama, 1989*) e outros, ainda, uma linfadenectomia D2 incompleta, isto é a ressecção dos gânglios perigástricos da artéria gástrica esquerda e da face anterior da artéria hepática comum (*F. J. Oliveira, 1998*).

No C.G.I. a cirurgia convencional com intenção curativa (ressecção gástrica e linfadenectomia) tem proporcionado excelentes taxas de sobrevida aos 5 anos com reduzida mortalidade, baixa morbidade e apreciável qualidade de vida. *Maruyama (2006)* refere uma sobrevida aos 5 anos de 99% para os carcinomas mucosos e 95% para os submucosos, *F. J. Oliveira (1998)*, 96,5% para os mucosos e 89,6% para os submucosos. Nalgumas séries ocidentais registam-se taxas de sobrevida ligeiramente inferiores, 92% e 86% (*Moureaux, 1993*) e 84% e 79,5% (*Jentschura, 1997*).

A principal causa de morte especificamente relacionada com o C.G.I. é a recidiva tumoral. Numa revisão de 12.785 C.G.I. pertencentes a 20 instituições japonesas que foram submetidos a cirurgia com intenção curativa registou-se uma taxa de recidivas de 1,9%, com uma variação entre 0,25% e 4,18% (*Sano, 1993*). Noutra revisão que incluía 2923 C.G.I. operados numa única instituição sul-coreana (*Lai, 2009*) a taxa de recidivas foi de 2,7%.

De acordo com a literatura as recidivas são mais frequentes nos tumores submucosos com metástases ganglionares, do tipo macroscópico IIa + IIc e histologicamente diferenciados (*Sano, 1993, Maehara, 1993, Su-Shun Lo, 2007*). Nas análises multivariadas a presença de metástases ganglionares emerge como o mais importante factor de risco de recidiva dos C.G.I. (*Maehara, 1993, Su-Shun Lo, 2007*), tendo *Isozaki (1999)* demonstrado que o risco de recidiva após cirurgia com intenção curativa por C.G.I. é dezoito vezes maior quando existem metástases ganglionares.

Quando se consideram os três padrões habituais de recidiva – linfática, hematogena e peritoneal – a recidiva hematogena (fígado, ossos, cérebro, suprarenais) é a mais frequente (*Sano, 1993, Su-Shun Lo, 2007*), o que poderá fazer supor que a presença de metástases ganglionares traduz um comportamento biológico mais agressivo dos tumores, e não apenas uma tendência para a metastização linfática (*Hirasawa, 2009*).

Em síntese, nos C.G.I. submetidos a ressecções com intenção curativa a taxa de recidiva é muito baixa e nestes tumores a mortalidade associada a outras causas, incluindo carcinomas metácronos noutras localizações (pulmão, cólon e recto) ultrapassa a mortalidade atribuível ao C.G.I..

Alternativas à Cirurgia Clássica

No carcinoma gástrico inicial a cirurgia clássica (gastrectomia + linfadenectomia) proporciona sobrevidas excelentes aos 5 e 10 anos, com reduzida morbi-mortalidade e satisfatória qualidade de vida.

Todavia, a cirurgia clássica não está isenta de morbi-mortalidade e nalguns doentes a qualidade de vida pode ficar comprometida pelas chamadas síndromes pós-gastrectomia.

Não é de estranhar, por isso, que se tivessem procurado estratégias menos agressivas com a finalidade de evitar ressecções extensas, eventualmente desnecessárias, minimizar a morbi-mortalidade e proporcionar melhor qualidade de vida.

Nesta perspectiva, foram propostas alternativas à gastrectomia convencional (gastrectomia supra-pilórica, gastrectomia segmentar, ressecção local), à via de acesso clássica (gastrectomia laparoscópica) e à própria cirurgia (técnicas endoscópicas).

Alternativas à Gastrectomia Clássica

As sequelas da gastrectomia clássica derivam, essencialmente, da redução ou eliminação do reservatório gástrico, eliminação do piloro e supressão do circuito duodenal.

Em 1967 *Maki*, publicou os resultados preliminares de uma técnica original de gastrectomia com conservação do piloro, que o próprio definiu como “*uma nova operação para a úlcera gástrica*”. O aspecto singular desta intervenção, que a distingue das diferentes modalidades de gastrectomia segmentar, até então, propostas, é a conservação de um antro residual que não excedesse 2 centímetros. De acordo com *Maki*, este detalhe permite manter uma motilidade gástrica distal normal o que evita a realização de uma piloroplastia. Em 1991, *F. J. Oliveira* publicou os resultados à distância no tratamento da úlcera gástrica de uma modificação da técnica de *Maki* que permite a conservação, além do ramo hepático e pilórico, dos ramos gástricos distais do vago.

A utilização da gastrectomia supra-pilórica no carcinoma gástrico inicial acompanhada de uma ressecção ganglionar tipo D2, com excepção da remoção dos gânglios supra-pilóricos, tem tido alguma popularidade no Japão estando, actualmente, indicada nos carcinomas iniciais localizados no corpo, onde as metástases para os gânglios supra-pilóricos são infrequentes (*Hiki, 2009*). Numa publicação recente (*Sano, 2009*) a sobrevida aos 5 anos de uma série de 305 doentes, portadores de C.G.I. que satisfaziam os critérios precedentes, foi de

98%. Nos carcinomas de localização distal não está indicado este procedimento pois poderá haver invasão quer do antro residual quer dos gânglios supra-pilóricos.

A gastrectomia segmentar consiste numa ressecção restrita do corpo gástrico, passível de ser executada em tumores limitados à mucosa localizados na porção média do estômago. A linfadenectomia limita-se aos gânglios perigástricos próximos da zona de ressecção, embora para os tumores localizados na pequena curvatura possa, também, envolver a artéria gástrica esquerda (*Katai, 2005*).

Foi, também, proposta (*Tsujitani, 1999*) para casos seleccionados (carcinomas mucosos, macroscopicamente elevados, diâmetro inferior a 2 centímetros) a ressecção local do tumor sem linfadenectomia.

Recentemente, *Ichikura (2009)* publicou os resultados de uma série de gastrectomias limitadas (ressecção em cunha e “sleeve gastrectomy”) em carcinomas iniciais limitados à mucosa nos quais a biópsia extemporânea do nódulo sentinela era negativa.

Alternativas à Via de Acesso Clássica: Gastrectomia Laparoscópica

Em 1992, *Oghami* publicou a primeira ressecção gástrica em cunha por via laparoscópica (LWR) para o tratamento de um carcinoma gástrico inicial.

Na Europa, *Azagra* realizou em 1993 a primeira gastrectomia sub-total por carcinoma gástrico totalmente executada por laparoscopia e em 1999 a primeira gastrectomia total.

Em 1994, *Kitano* efectuou no Japão a primeira gastrectomia com linfadenectomia D1 modificada, por laparoscopia assistida para o tratamento de um C.G.I. com elevado risco de metastização ganglionar.

Estava assim provada a exequibilidade da gastrectomia laparoscópica, faltando todavia, demonstrar a sua reprodutibilidade e, sobretudo, a sua eficácia como procedimento oncológico, comparativamente à cirurgia aberta, particularmente no que se refere à dissecação ganglionar.

Ao longo dos últimos anos foram publicadas diversas séries sobre o tratamento de carcinoma gástrico por gastrectomia laparoscópica.

Num estudo prospectivo e randomizado *Huscher (2005)* comparou a gastrectomia sub-total por via aberta com a gastrectomia sub-total laparoscópica em doentes portadores de carcinoma gástrico. Neste estudo comprovou-se a exequibilidade e a segurança da via laparoscópica e, também, a eficácia oncológica, pois a sobrevida aos 5 anos foi idêntica nos dois grupos de doentes.

Nos países asiáticos a gastrectomia laparoscópica tornou-se o procedimento *standard* para o tratamento do C.G.I. (*Kim, 2005, Kitano, 2007*), todavia a dificuldade desta técnica reside na necessidade de executar disseções ganglionares alargadas o que pressupõe cirurgiões habilidosos e experientes em cirurgia laparoscópica trabalhando em centros de referência com grande volume de doentes. Daí as reservas que se colocam à utilização da gastrectomia laparoscópica em carcinomas gástricos avançados. (*Strong, 2009*).

Alternativas à Cirurgia: Terapêutica Endoscópica

A ressecção endoscópica de tumores gástricos foi introduzida por *Tada* em 1993, em 1994 foi publicada a primeira revisão de tratamento endoscópico do C.G.I. e desde esta data encontram-se na literatura inúmeros trabalhos, sobretudo de autores japoneses e sul-coreanos.

Nos países ocidentais a experiência é muito limitada o que poderá ser explicado pela mais reduzida incidência do cancro do estômago, pelo escasso número do C.G.I. e pela controvérsia que existe quanto à eficácia oncológica da terapêutica endoscópica.

Em 1998 a *Associação Japonesa do Cancro Gástrico* definiu os critérios para a ressecção endoscópica dos C.G.I.: tumores limitados à mucosa, bem diferenciados, de dimensão menor ou igual a 2 centímetros para o tipo macroscópico elevado ou menor ou igual a 1 centímetro para os tipos deprimidos, sem úlcera ou cicatriz ulcerosa. Nos tumores que cumpram integralmente estes critérios a incidência de metástases ganglionares é aproximadamente de 0,36% (*Yamao, 1996*).

Na ressecção endoscópica da mucosa há um risco não negligenciável de esquecimento de neoplasias síncronas e de recidivas.

A incidência de lesões múltiplas em peças de gastrectomia por C.G.I. é de aproximadamente 10% (*Oda, 1999*) existindo o risco de estas lesões passarem despercebidas durante o exame endoscópico.

Na literatura japonesa o risco de recidiva local após ressecção endoscópica oscila entre 2% e 35% (*Kojima, 1998, Oka, 2006*), tendo como causas mais importantes as ressecções incompletas (margens laterais invadidas) ou multifragmentadas (“piecemeal resection”)

As ressecções multifragmentadas contrariam os princípios da cirurgia oncológica, isto é a ressecção do tumor numa peça única e com adequadas margens de segurança, acompanhando-se de uma taxa de recidivas mais elevada do que quando a ressecção é em bloco (*Ahmad, 2002*).

A taxa de ressecções completas referida na literatura é variável. *Kojima (1998)* numa revisão de 1938 casos registados na literatura japonesa refere que a ressecção completa (em bloco) foi alcançada em 73,9%. Em duas séries europeias, *Manner (2008)* e *Catalano (2009)*, registaram-se taxas de ressecção completa de, respectivamente, 59% e 72%.

Os factores que influenciam as ressecções incompletas são (Kojima, 1998), a técnica utilizada, a indefinição das margens, o tipo macroscópico (deprimidos), a localização (1/3 superior do estômago) e a inclusão de tumores que não satisfaçam os critérios definidos para as ressecções endoscópicas. (maior que 2 centímetros, ulcerados, com invasão da submucosa) Refira-se que a recidiva local pode ocorrer em tumores que foram completamente ressecados, o que pode ser explicado pela inadequada avaliação das peças multifragmentadas (Ono, 2001).

A mortalidade das ressecções endoscópicas é desprezível (0% na revisão de Kojima) e as complicações mais relevantes são as hemorragias e as perfurações. A incidência das hemorragias varia entre 1,2% (O-izumi, 1991) e 20,6% (Tamahe, 1999) e das perfurações entre 0,4% (O-izumi, 1991) e 5,2% (Kondo, 2001). Um estudo prospectivo multicêntrico (Ida, 2004) refere valores de 1,7% para a hemorragia e 0,2% para a perfuração.

Não existe nenhum estudo randomizado comparando a ressecção endoscópica da mucosa e a cirurgia no tratamento do C.G.I. (Bennett, 2009). Nos estudos retrospectivos, não se encontraram diferenças significativas na sobrevida aos 5 e 10 anos entre os dois métodos terapêuticos (Kim, 2000, Fukase, 2004).

A ressecção endoscópica da mucosa está limitada pela dimensão das lesões já que as lesões superiores a 15 milímetros só podem ser removidas em múltiplos fragmentos o que aumenta a frequência das recidivas.

Com o objectivo de obter peças de ressecção únicas, completas e com margens seguras surgiu, proposta em 2001, por Okuwa, a técnica da ressecção endoscópica da submucosa.

Em 2004, na sequência do artigo de Gotoda (2000) anteriormente referido, a Associação Japonesa do Cancro Gástrico expandiu os critérios para a ressecção endoscópica, que passaram a incluir os carcinomas mucosos bem/moderadamente diferenciados maiores que 2 centímetros sem lesão ulcerada, carcinomas mucosos bem/moderadamente diferenciados

menores que 3 centímetros com lesão ulcerada, carcinomas bem/moderadamente diferenciados com invasão mínima da submucosa (menores que 500 µm).

Comparativamente à ressecção endoscópica da mucosa a dissecação submucosa é tecnicamente mais difícil, mais demorada, com maior risco de complicações e uma curva de aprendizagem mais prolongada (*Isomoto, 2009, Neuhaus, 2009*).

As ressecções em bloco proporcionadas pela dissecação submucosa registam taxas de ressecções curativas muito superiores às obtidas nas ressecções multifragmentadas (*Isomoto, 2009*) e permitem um exame anátomo-patológico de uma peça única cujo resultado poderá determinar opções terapêuticas complementares (*Gotoda, 2007*).

No entanto, é controverso se esta técnica permite expandir as indicações inicialmente definidas para a ressecção endoscópica da mucosa sem aumentar o risco de ressecções incompletas e por não se conhecerem resultados à distância.

Considerações Finais

Nos doentes oncológicos o tratamento óptimo é o que proporciona a mais elevada sobrevida com menor morbi-mortalidade e a melhor qualidade de vida.

A cirurgia clássica (gastrectomia com linfadenectomia) tem proporcionado excelentes resultados no tratamento do carcinoma gástrico inicial, com taxas de sobrevida aos 5 anos superiores a 90%, recidivas inferiores a 2%, reduzida morbi-mortalidade e apreciável qualidade de vida.

Na tentativa de minimizar a morbi-mortalidade e de melhorar a qualidade de vida procuraram-se terapêuticas menos agressiva para o C.G.I. que incluem gastrectomias limitadas, a via de acesso laparoscópica e, sobretudo, ressecções endoscópicas.

No C.G.I. as metástases ganglionares constituem o principal factor independente de prognóstico e o grau de penetração parietal e a invasão linfática e vascular os factores preditivos major da metastização ganglionar.

Todavia, o diagnostico pré-operatório das metástases ganglionares não é possível com os métodos imagiológicos actualmente utilizados.

O recurso a parâmetros anátomo-clínicos que permitam prever pré-operatoriamente o risco de metástases ganglionares depende, essencialmente, do diagnóstico da invasão da submucosa cuja acuidade, através da ecoendoscopia, é de aproximadamente 80%.

Os C.G.I. que satisfaçam os critérios estabelecidos para a ressecção endoscópica comportam um risco negligenciável de metastização ganglionar (0,38%), desde que os tumores estejam confinados à mucosa, aspecto que em 20% a 25% dos casos é mal avaliado.

Por outro lado as técnicas endoscópicas exigem uma curva de aprendizagem prolongada e um número adequado de casos, o que não é fácil de concretizar nos países ocidentais.

Neste contexto, a ressecção endoscópica nos países ocidentais deverá circunscrever-se a centros de referência e reservar-se para doentes seleccionados que preencham os critérios que permitam prever a inexistência de metástases ganglionares ou, então, para doentes que não sejam candidatos ou recusem a ressecção cirúrgica. Em todas as outras circunstâncias os doentes deverão ser referenciados para terapêutica cirúrgica convencional ou laparoscópica.

Bibliografia

- (2001). "Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts." Gut **49**(3): 347-53.
- Adachi, Y., I. Marafumi, et al. (1997). "Duke's A tumor: new criteria for early gastric cancer." Oncol Rep **4**: 1235-1237.
- Ahmad, N. A., M. L. Kochman, et al. (2002). "Efficacy, safety, and clinical outcomes of endoscopic mucosal resection: a study of 101 cases." Gastrointest Endosc **55**(3): 390-6.
- Arima, N., K. Adachi, et al. (1999). "Predictive factors for metachronous recurrence of early gastric cancer after endoscopic treatment." J Clin Gastroenterol **29**(1): 44-7.
- Azagra, J. S., M. Goergen, et al. (1999). "Minimally invasive surgery for gastric cancer." Surg Endosc **13**(4): 351-7.
- Baba, H., Y. Maehara, et al. (1994). "Lymph node metastasis and macroscopic features in early gastric cancer." Hepatogastroenterology **41**(4): 380-3.
- Bennett, C., Y. Wang, et al. (2009). "Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer." Cochrane Database Syst Rev(4): CD004276.
- Black, R. J., F. Bray, et al. (1997). "Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990." Eur J Cancer **33**(7): 1075-107.
- Bonenkamp, J. J., J. Hermans, et al. (1999). "Extended lymph-node dissection for gastric cancer." N Engl J Med **340**(12): 908-14.
- Bozzetti, F., E. Marubini, et al. (1999). "Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group." Ann Surg **230**(2): 170-8.
- Bringaze, W. L., 3rd, C. W. Chappuis, et al. (1986). "Early gastric cancer. 21-year experience." Ann Surg **204**(2): 103-7.
- Cai, J., M. Ikeguchi, et al. (1999). "Clinicopathological value of immunohistochemical detection of occult involvement in pT3N0 gastric cancer." Gastric Cancer **2**(2): 95-100.
- Cai, J., M. Ikeguchi, et al. (2000). "Micrometastasis in lymph nodes of mucosal gastric cancer." Gastric Cancer **3**(2): 91-96.
- Carter, K. J., H. A. Schaffer, et al. (1984). "Early gastric cancer." Ann Surg **199**(5): 604-9.
- Catalano, F., A. Trecca, et al. (2009). "The modern treatment of early gastric cancer: our experience in an Italian cohort." Surg Endosc **23**(7): 1581-6.
- Coburn, N. G. (2009). "Lymph nodes and gastric cancer." J Surg Oncol **99**(4): 199-206.
- Correa, P. and Y. H. Shiao (1994). "Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis." Cancer Res **54**(7 Suppl): 1941s-1943s.
- Crew, K. D. and A. I. Neugut (2006). "Epidemiology of gastric cancer." World J Gastroenterol **12**(3): 354-62.
- Cuschieri, A., S. Weeden, et al. (1999). "Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group." Br J Cancer **79**(9-10): 1522-30.
- de Aretxabala, X., Y. Yonemura, et al. (1988). "DNA ploidy in early gastric cancer and its relationship to prognosis." Br J Cancer **58**(1): 81-4.
- Degiuli, M., M. Sasako, et al. "Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer." Br J Surg.

- Dent, D. M., M. V. Madden, et al. (1988). "Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma." Br J Surg **75**(2): 110-2.
- Endo, M. and H. Habu (1990). "Clinical studies of early gastric cancer." Hepatogastroenterology **37**(4): 408-10.
- Everett, S. M. and A. T. Axon (1997). "Early gastric cancer in Europe." Gut **41**(2): 142-50.
- Farley, D. R. and J. H. Donohue (1992). "Early gastric cancer." Surg Clin North Am **72**(2): 401-21.
- Fukase, K. and S. Kawata (2004). "Evaluation of the efficacy of endoscopic treatment for early gastric cancer considered in terms of long-term prognosis more than 10 years - a comparison with surgical treatment." Yamagata Medical Journal **22**: 1-8.
- Fukutomi, H. and T. Sakita (1984). "Analysis of early gastric cancer cases collected from major hospitals and institutes in Japan." Jpn J Clin Oncol **14**(2): 169-79.
- Gotoda, T. (2007). "Endoscopic resection of early gastric cancer." Gastric Cancer **10**(1): 1-11.
- Gotoda, T., A. Yanagisawa, et al. (2000). "Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers." Gastric Cancer **3**(4): 219-225.
- Gouzi, J. L., M. Huguier, et al. (1989). "Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study." Ann Surg **209**: 162-166.
- Green, P. H., K. M. O'Toole, et al. (1981). "Early gastric cancer." Gastroenterology **81**(2): 247-56.
- Haenszel, W. (1961). "Cancer mortality among the foreign-born in the United States." J Natl Cancer Inst **26**: 37-132.
- Harrison, L. E., J. K. Choe, et al. (2000). "Prognostic significance of immunohistochemical micrometastases in node negative gastric cancer patients." J Surg Oncol **73**(3): 153-7.
- Hartgrink, H. H., C. J. van de Velde, et al. (2004). "Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial." J Clin Oncol **22**(11): 2069-77.
- Hauser, G. (1883). "Das cronische Magengeschwun, sein vernerbungsprocess und dessen Beziehungen zur entwicklung des Magenkarzinoma." Leipzig, FCW Vogel.
- Heye, T., C. Kuntz, et al. (2006). "New coil concept for endoluminal MR imaging: initial results in staging of gastric carcinoma in correlation with histopathology." Eur Radiol **16**(11): 2401-9.
- Higashi, H., S. Natsugoe, et al. (2003). "Distribution of lymph node metastasis including micrometastasis in gastric cancer with submucosal invasion." World J Surg **27**(4): 455-9.
- Hiki, N., T. Sano, et al. (2009). "Survival benefit of pylorus-preserving gastrectomy in early gastric cancer." J Am Coll Surg **209**(3): 297-301.
- Hiki, Y., H. Shima, et al. (1995). "Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups." World J Surg **19**(4): 517-22.
- Hirasawa, T., T. Gotoda, et al. (2009). "Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer." Gastric Cancer **12**(3): 148-52.
- Holscher, A. H., U. Drebber, et al. (2009). "Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration." Ann Surg **250**(5): 791-7.
- Hotz, J. and H. Goebell (1989). "Epidemiology and pathogenesis of gastric carcinoma." Springer-Verlag: 3-15.
- Huang, C. M., J. X. Lin, et al. (2009). "Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer." World J Gastroenterol **15**(31): 3926-30.

- Hundahl, S. A., J. L. Phillips, et al. (2000). "The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis." *Cancer* **88**(4): 921-32.
- Huscher, C. G., A. Mingoli, et al. (2004). "Videolaparoscopic total and subtotal gastrectomy with extended lymph node dissection for gastric cancer." *Am J Surg* **188**(6): 728-35.
- Ichikawa, D., T. Kubota, et al. (2009). "Prognostic impact of lymphatic invasion in patients with node-negative gastric cancer." *J Surg Oncol* **100**(2): 111-4.
- Ichikura, T., H. Sugawara, et al. (2009). "Limited gastrectomy with dissection of sentinel node stations for early gastric cancer with negative sentinel node biopsy." *Ann Surg* **249**(6): 942-7.
- Ida, K., S. Nakasawa, et al. (2004). "Multicentre collaborative prospective study of endoscopic treatment for early gastric cancer." *Digestive Endoscopy* **16**: 295-302.
- Inoue, K., T. Tobe, et al. (1991). "Problems in the definition and treatment of early gastric cancer." *Br J Surg* **78**(7): 818-21.
- Iriyama, K., T. Asakawa, et al. (1989). "Is extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of the stomach?" *Arch Surg* **124**(3): 309-11.
- Ishikawa, S., A. Togashi, et al. (2007). "Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis." *Gastric Cancer* **10**(1): 35-8.
- Isomoto, H., S. Shikuwa, et al. (2009). "Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study." *Gut* **58**(3): 331-6.
- Isozaki, H., N. Tanaka, et al. (1999). "General and specific prognostic factors of early gastric carcinoma treated with curative surgery." *Hepatogastroenterology* **46**(27): 1800-8.
- Itoh, H., Y. Oohata, et al. (1989). "Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer." *Am J Surg* **158**(1): 14-6.
- Jee, Y. S., S. H. Hwang, et al. (2009). "Safety of extended endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection following the Japanese Gastric Cancer Association treatment guidelines." *Br J Surg* **96**(10): 1157-61.
- Jentschura, D., C. Heubner, et al. (1997). "Surgery for early gastric cancer: a European one-center experience." *World J Surg* **21**(8): 845-8; discussion 849.
- Kakushima, N. and M. Fujishiro (2008). "Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms." *World J Gastroenterol* **14**(19): 2962-7.
- Kamangar, F., G. M. Dores, et al. (2006). "Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world." *J Clin Oncol* **24**(14): 2137-50.
- Kashimura, H., Y. Ajioka, et al. (1999). "Risk factors for nodal micrometastasis of submucosal gastric carcinoma: assessment of indications for endoscopic treatment." *Gastric Cancer* **2**(1): 33-39.
- Katai, H. and T. Sano (2005). "Early gastric cancer: concepts, diagnosis, and management." *Int J Clin Oncol* **10**(6): 375-83.
- Kelly, S., K. M. Harris, et al. (2001). "A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma." *Gut* **49**(4): 534-9.
- Kim, E. M., H. Y. Jeong, et al. (2009). "[Comparison between proximal gastrectomy and total gastrectomy in early gastric cancer]." *Korean J Gastroenterol* **54**(4): 212-9.
- Kim, H. S., D. K. Lee, et al. (2000). "Endoscopic mucosal resection with a ligation device for early gastric cancer and precancerous lesions: comparison of its therapeutic efficacy with surgical resection." *Yonsei Med J* **41**(5): 577-83.

- Kim, J. P., Y. S. Hur, et al. (1995). "Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer: analysis of 1,136 early gastric cancers." Ann Surg Oncol **2**(4): 308-13.
- Kim, M. C., H. H. Kim, et al. (2005). "Surgical outcome of laparoscopy-assisted gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for gastric cancer." Eur J Surg Oncol **31**(4): 401-5.
- Kimura, T., N. Muguruma, et al. (2007). "Infrared fluorescence endoscopy for the diagnosis of superficial gastric tumors." Gastrointest Endosc **66**(1): 37-43.
- Kitano, S., Y. Iso, et al. (1994). "Laparoscopic assisted Bilroth I gastrectomy." Surg Endosc **4**: 146-148.
- Kitano, S., N. Shiraishi, et al. (2007). "A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan." Ann Surg **245**(1): 68-72.
- Kodama, Y., K. Inokuchi, et al. (1983). "Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types." Cancer **51**(2): 320-6.
- Koga, S., N. Kaibara, et al. (1984). "Cause of late postoperative death in patients with early gastric cancer with special reference to recurrence and the incidence of metachronous primary cancer in other organs." Surgery **96**(3): 511-6.
- Kondo, H., T. Gotoda, et al. (2001). "Early gastric cancer: endoscopic mucosal resection." Ann Ital Chir **72**(1): 27-31.
- Kwee, R. M. and T. C. Kwee (2008). "The accuracy of endoscopic ultrasonography in differentiating mucosal from deeper gastric cancer." Am J Gastroenterol **103**(7): 1801-9.
- Kwee, R. M. and T. C. Kwee (2008). "Predicting lymph node status in early gastric cancer." Gastric Cancer **11**(3): 134-48.
- Lai, J. F., S. Kim, et al. (2009). "Prediction of recurrence of early gastric cancer after curative resection." Ann Surg Oncol **16**(7): 1896-902.
- Lauren, P. (1965). "The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification." Acta Pathol Microbiol Scand **64**: 31-49.
- Lo, S. S., C. W. Wu, et al. (2007). "Surgical results of early gastric cancer and proposing a treatment strategy." Ann Surg Oncol **14**(2): 340-7.
- Maehara, Y., T. Oshiro, et al. (1996). "Clinical significance of occult micrometastasis lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence." Surgery **119**(4): 397-402.
- Maekawa, S., S. Takeo, et al. (1995). "Clinicopathological features of lymph node metastasis in early gastric cancer." Int Surg **80**(3): 200-3.
- Maki, T., T. Shiratori, et al. (1967). "Pylorus-preserving gastrectomy as an improved operation for gastric ulcer." Surgery **61**(6): 838-45.
- Manner, H., T. Rabenstein, et al. (2009). "Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: the Western experience." Am J Gastroenterol **104**(3): 566-73.
- Maruyama, K., M. Kaminishi, et al. (2006). "Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry." Gastric Cancer **9**(2): 51-66.
- Maruyama, K., K. Okabayashi, et al. (1987). "Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality." World J Surg **11**(4): 418-25.
- McCulloch, P., M. E. Nita, et al. (2004). "Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach." Cochrane Database Syst Rev(4): CD001964.
- Moreaux, J. and J. Bougaran (1993). "Early gastric cancer. A 25-year surgical experience." Ann Surg **217**(4): 347-55.

- Morgagni, P., L. Saragoni, et al. (2003). "Lymph node micrometastases in early gastric cancer and their impact on prognosis." *World J Surg* **27**(5): 558-61.
- Mori, M., S. Kitagawa, et al. (1987). "Early carcinoma of the gastric cardia. A clinicopathologic study of 21 cases." *Cancer* **59**(10): 1758-66.
- Mori, M., K. Sugimachi, et al. (1985). "Early gastric carcinoma in Japanese patients under 30 years of age." *Br J Surg* **72**(4): 289-91.
- Mukai, K., Y. Ishida, et al. (2006). "Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer." *Gastric Cancer* **9**(3): 192-6.
- Namieno, T., K. Koito, et al. (1998). "Tumor recurrence following resection for early gastric carcinoma and its implications for a policy of limited resection." *World J Surg* **22**(8): 869-73.
- Neuhaus, H. (2009). "Endoscopic submucosal dissection in the upper gastrointestinal tract: present and future view of Europe." *Dig Endosc* **21 Suppl 1**: S4-6.
- Novotny, A. R. and C. Schuhmacher (2008). "Predicting lymph node metastases in early gastric cancer: radical resection or organ-sparing therapy?" *Gastric Cancer* **11**(3): 131-3.
- Oda, I., T. Gotoda, et al. (2008). "Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer." *Br J Surg* **95**(12): 1495-500.
- Oda, I., H. Kondo, et al. (1999). *Endoscopic diagnosis for multiple early gastric cancer*. 3rd International Gastric Cancer Congress.
- Oda, I., G. T, et al. (2005). "Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive survey." *Dig Endosc* **17**: 54-58.
- Ohgami, M., Y. Otani, et al. (1999). "Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience." *World J Surg* **23**(2): 187-92; discussion 192-3.
- O-izumi, H., T. Metsuda, et al. (1991). "Endoscopic resection for early gastric cancer. The actual procedure and clinical evaluation." *Stomach and Intestine*(26): 289-300.
- Oliveira, F. J. (1999). "Linfadenectomia no carcinoma gástrico inicial." *Arquivo português de cirurgia* **8**: 145-148.
- Oliveira, F. J., H. Ferrao, et al. (1998). "Early gastric cancer: Report of 58 cases." *Gastric Cancer* **1**(1): 51-56.
- Oliveira, F. J. and E. Furtado (1991). "Résultats à long terme de la gastrectomie suprapylorique modifiée dans le traitement de l'ulcère gastrique." *Ann. Chir.* **45**: 484-489.
- Pacelli, F., G. B. Doglietto, et al. (1993). "Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients." *Br J Surg* **80**(9): 1153-6.
- Parsonnet, J., G. D. Friedman, et al. (1991). "Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma." *N Engl J Med* **325**(16): 1127-31.
- Polkowski, M., J. Palucki, et al. (2004). "Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer." *Endoscopy* **36**(7): 617-23.
- Robertson, C. S., S. C. Chung, et al. (1994). "A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer." *Ann Surg* **220**(2): 176-82.
- Saeki, J. (1938). "Über die histologische prognostic des megenkarzinomas." *Mitteil Med Gesellsch* **52**: 191.
- Sano, T., M. Sasako, et al. (1993). "Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature." *Cancer* **72**(11): 3174-8.
- Saragoni, L., M. Gaudio, et al. (2000). "The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases." *Gastric Cancer* **3**(3): 134-140.

- Schlemper, R. J., Y. Kato, et al. (2001). "Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists." J Gastroenterol **36**(7): 445-56.
- Seto, Y., S. Shimoyama, et al. (2001). "Lymph node metastasis and preoperative diagnosis of depth of invasion in early gastric cancer." Gastric Cancer **4**(1): 34-8.
- Shimada, S., Y. Yagi, et al. (2001). "Involvement of three or more lymph nodes predicts poor prognosis in submucosal gastric carcinoma." Gastric Cancer **4**(2): 54-9.
- Shimoyama, S., Y. Seto, et al. (2000). "Wider indications for the local resection of gastric cancer by adjacent lymphadenectomy." J Surg Oncol **75**(3): 157-64.
- Siewert, J. R., K. Bottcher, et al. (1993). "Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group." Br J Surg **80**(8): 1015-8.
- Siewert, J. R., R. Kestlmeier, et al. (1996). "Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases." Br J Surg **83**(8): 1144-7.
- Stachura, J., M. Zembala, et al. (1998). "Lymph node micrometastases in early gastric carcinoma alone inadequately reflect the new model of metastatic development." Pol J Pathol **49**(3): 155-7.
- Strong, V. E., N. Devaud, et al. (2009). "The role of laparoscopy for gastric surgery in the West." Gastric Cancer **12**(3): 127-31.
- Tada, M., A. Murakami, et al. (1993). "Endoscopic resection of early gastric cancer." Endoscopy **25**(7): 445-50.
- Tatsumi, Y., N. Tanigawa, et al. (2006). "Preoperative diagnosis of lymph node metastases in gastric cancer by magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10." Gastric Cancer **9**(2): 120-8.
- Tian, J., L. Chen, et al. (2004). "The value of vesicant 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in gastric malignancies." Nucl Med Commun **25**(8): 825-31.
- Tsuji, N., S. Ishiguro, et al. (2000). "Time trends for small gastric cancer in Japan." Gastric Cancer **3**(3): 123-127.
- Tsujitani, S., S. Oka, et al. (1999). "Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis." Surgery **125**(2): 148-54.
- Versé, M. (1908). "Über die entstnung, den bau und des wechstum der polypen, adenome un karzinome des Megen-Darmkanals." Arb. Pathol.: 1-40.
- Wilson, L. B. (1914). "Studies in the pathology of early gastric cancer." Colo Med **11**: 366-375.
- Yamao, T., K. Shirao, et al. (1996). "Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma." Cancer **77**(4): 602-6.
- Yang, D. M., H. C. Kim, et al. (2007). "64 multidetector-row computed tomography for preoperative evaluation of gastric cancer: histological correlation." J Comput Assist Tomogr **31**(1): 98-103.
- Yasuda, K. (2006). "Early gastric cancer: diagnosis, treatment techniques and outcomes." Eur J Gastroenterol Hepatol **18**(8): 839-45.
- Yasuda, K., Y. Adachi, et al. (2002). "Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer." Ann Surg Oncol **9**(8): 771-4.
- Yasuda, K., N. Shiraishi, et al. (1999). "Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma." Cancer **85**(10): 2119-23.

Yokota, T., T. Saito, et al. (1998). "Lymph node metastasis in early gastric cancer: how can surgeons perform limited surgery?" Int Surg **83**(4): 287-90.

Yoshikawa, T., A. Tsuburaya, et al. (2002). "Is D2 lymph node dissection necessary for early gastric cancer?" Ann Surg Oncol **9**(4): 401-5.