

# Tratamiento endoscópico de cáncer gástrico temprano en Colombia con seguimiento a cinco años

## Five year monitoring of endoscopic treatment for early gastric cancer in Colombia

Martín Gómez, MD,<sup>1</sup> William Otero, MD,<sup>2</sup> Víctor Arbeláez, MD,<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Hospital El Tunal. Centro de Enfermedades Digestivas, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Clínica Fundadores, Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Gastroenterólogo Hospital El Tunal. Centro de Enfermedades Digestivas. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 23-10-09

Fecha aceptado: 11-11-09

### Resumen

El cáncer gástrico temprano (CGT), cada día se diagnostica más frecuentemente no solo en Japón sino en todo el mundo y, aunque su tratamiento endoscópico es relativamente sencillo, en nuestro medio hay poca experiencia sobre seguimiento a largo plazo después de un tratamiento endoscópico exitoso, por lo cual decidimos realizar el presente trabajo en pacientes con CGT, con los siguientes objetivos: 1. Determinar la eficacia del tratamiento endoscópico en la curación de los CGT. 2. Investigar la incidencia de recurrencia tumoral después de cinco años de seguimiento.

**Materiales y métodos.** Se incluyeron prospectivamente desde marzo 2002 a junio 2004, pacientes a quienes se les diagnosticó CGT en Hospital El Tunal y fueron seguidos por lo menos cinco años. El diagnóstico endoscópico se hizo de acuerdo a la clasificación de la Sociedad japonesa. Recibieron tratamiento endoscópico aquellos con CGT tipo I, IIA, IIB que tuvieran menos de 20 mm, histológicamente bien diferenciados o moderadamente diferenciados.

**Resultados.** Se incluyeron 11 pacientes. Hombres 63,6%. La edad promedio fue 66,1 años. Todos los CGT se encontraron en el cuerpo gástrico. Se realizó resección con asa en siete pacientes, inyección y resección con copa de plástico en un paciente, inyección y colocación de banda: un paciente, tracción y resección con asa (endoscopio de doble canal) 2 pacientes. En 2 pacientes la resección fue incompleta. El promedio de seguimiento fue 71,3 meses (60 a 84 meses). Ningún paciente ha tenido recurrencia tumoral.

**Conclusiones.** La mucosectomía es un método sencillo, seguro y curativo del CGT, además es fácilmente realizable por un gastroenterólogo bien formado.

### Palabras clave

Cáncer temprano, mucosectomía, curación, recurrencia.

### Summary

Early gastric cancer (EGC) is being diagnosed more frequently as each day passes. This is true not only in Japan but around the world. Even though the endoscopic treatment is relatively simple, our field does not yet have enough experience in long term monitoring after successful endoscopic treatment. For this reason we undertook this study and targeted the following objectives: 1. To determine the efficiency of endoscopic treatment in curing EGC. 2. To investigate the incidence of recurrence of tumors after five years of monitoring.

**Materials and Methods.** Between March 2002 and June 2004 we prospectively included patients who were diagnosed with EGC at El Tunal Hospital and monitored for at least 5 years. Endoscopic diagnoses were done according to the classification of the Japanese Society. Patients diagnosed with types I, IIA and IIB of less than 20mm and which were histologically well-differentiated or moderately differentiated were endoscopically treated.

**Results.** 11 patients were included in this study. 63.6% were men. The average age was 66.1 years. All the EGCs were found in the gastric body. Loop resection was performed on seven patients, resection and injection with plastic cup on 1 patient, injection and band placement on 1 patient, traction and loop resection (double channel endoscopy) on two patients. The resection was incomplete in 2 patients. The average monitoring time was 71.3 months (60 to 84 months). There were no incidences of tumor recurrence.

**Conclusions.** Mucosectomy is a simple, safe and curative method for EGC. It is easily performed by a well-trained gastroenterologist.

### Key words

Early cancer, mucosectomy, healing, recurrence.

El cáncer gástrico (CG) es una entidad altamente prevalente en el mundo. En el 2002 hubo 900.000 casos nuevos y 700.000 muertes por el mismo (1). A nivel mundial es el cuarto tipo de cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer (2), y explica el 10% de las mismas (3), aunque en Japón (4) y en Colombia (5) es la primera causa de muerte por cáncer. En este último país su incidencia es aproximadamente 10 veces más alta que en USA (5). Más del 90% de los CGs son adenocarcinomas (6) y el resto tumores menos frecuentes como linfomas, tumores estromales gastrointestinales (GIST) y tumores carcinoides (7). El CG es una enfermedad multifactorial que depende fundamentalmente de tres factores que son: el agente, genéticos del huésped y medioambientales como poca ingesta de verduras y frutas frescas, alta ingesta de sal, tabaquismo, etc. (7-10). Se desarrolla a través de un proceso de múltiples pasos que puede durar hasta 20 ó más años (7, 8) y aparece en estómagos que tienen gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Se ha estimado que el 10% de pacientes con atrofia gástrica pueden desarrollar este tumor en un periodo de 15 años (7, 8). El principal agente etiológico de los CG distales o no cardiales, y de los linfomas tipo MALT es *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (8, 9). Hay dos tipos histológicos de CG: intestinal y difuso (11, 12), los cuales tienen claras diferencias desde el punto de vista epidemiológico, histopatológico, endoscópico, clínico y patogenético (6, 8). Los de tipo intestinal son los más frecuentes; en los sitios de alta prevalencia tienen mejor pronóstico y ocurren más a menudo en hombres, a partir de los 50 años, aunque también pueden aparecer a edades más tempranas (6, 7) y el mayor número de casos ocurre en países subdesarrollados (6-8). En sitios de baja prevalencia o de bajo riesgo, como en muchos países desarrollados, su incidencia ha disminuido en las últimas décadas (13). La alta morbilidad de este tumor, se debe fundamentalmente al diagnóstico tardío, cuando el tumor está en estados avanzados, con lo cual la sobrevida a cinco años es menor del 10% (14); por tanto, las mejores estrategias para combatir esta temible entidad serían la prevención, la detección temprana y el tratamiento temprano. El CG temprano (CGT) es un tumor confinado a la mucosa o submucosa, independientemente de la presencia de o de la ausencia de metástasis a nódulos linfáticos (15) cuyo pronóstico es excelente si se logra detectar y tratar oportunamente lográndose una sobrevida superior al 90% a 5 años, la cual contrasta notablemente con la del CG avanzado (15, 16). En el manejo del CGT la endoscopia terapéutica juega un importante papel y es el tratamiento de elección cuando el tumor cumple los criterios para su abordaje endoscópico, siendo la modalidad terapéutica estándar en Japón (17, 18) la cual cada día está siendo más utilizada por fuera de este país (19, 20). Este tratamiento

endoscópico es comparable en muchos aspectos al tratamiento quirúrgico convencional, con las ventajas de ser mucho menos invasivo y más económico (15, 16). Dentro de las modalidades endoscópicas, se dispone de la resección endoscópica de la mucosa (mucosectomía o REM), la disección endoscópica submucosa (DSM) y de técnicas ablativas como láser, plasma de argón o sonda caliente (20, 21). Debido a la extremadamente baja incidencia de compromiso linfático en los pacientes con la enfermedad confinada a la mucosa, el tratamiento local con endoscopia implica que la mayoría de estos pueden ser curados con esta modalidad con resultados similares al tratamiento quirúrgico convencional (18, 21-23). Por el contrario, los pacientes en los cuales se compromete la submucosa, se acompañan de metástasis en 10 a 30% (24). Teniendo en cuenta que el CG temprano cada vez se diagnostica con más frecuencia, no solo en Japón sino en otros países incluidos el nuestro (25), así como la relativa facilidad del tratamiento endoscópico del CGT y la poca experiencia que se tiene en nuestro medio en seguimientos a largo plazo, decidimos iniciar el presente trabajo ofreciendo tratamiento endoscópico a los pacientes en quienes diagnosticamos CGT y fueron seguidos durante un período superior a cinco años con los siguientes objetivos:

1. Determinar la eficacia del tratamiento endoscópico en la curación de los CGT.
2. Investigar la incidencia de recurrencia tumoral.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, realizado en el Hospital El Tunal, institución de tercer nivel de complejidad. Se incluyeron en el estudio a los pacientes a quienes en una endoscopia digestiva alta de rutina realizada en la forma usual (26), solicitada por su médico tratante, se les diagnosticó CGT endoscópicamente y se confirmó por histología. El diagnóstico endoscópico se hizo de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Japonesa de Investigación en Cáncer Gástrico (15) de la siguiente manera: tipo I: lesión exofítica o protruida, tipo II: lesión plana o superficial y tipo III lesión ulcerada o deprimida. El tipo II comprende tres subtipos dependiendo de si es elevada (IIa), plana (IIb) o deprimida (IIc). Además, existen tipos combinados que incluyen configuraciones complejas. El tipo protruido (tipo I o IIa) con un diámetro menor a 25 mm y el tipo excavado (IIc) con un diámetro menor a 20 mm, rara vez produce metástasis a nódulos linfáticos. A quienes se les hizo el diagnóstico de CGT, se consideraron candidatos a tratamiento endoscópico si cumplían las siguientes características (21): Cáncer gástrico tipo I, IIa, IIb y un tamaño menor de 20 mm. El tipo histológico debe ser adenocarcinoma bien diferenciado o

moderadamente diferenciado. Se excluyeron los pacientes con CGT que tuvieran una o más de las siguientes características: Lesiones mayores de 20 mm, lesiones ulceradas (tipo III) o deprimidas (tipo IIc) y lesiones difusas.

El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética e Investigación de la institución en donde se realizó la investigación. Todos los pacientes lo firmaron. El protocolo seguido con los pacientes incluidos en el presente estudio fue el siguiente: Una vez confirmado histológicamente el diagnóstico de CG, se les realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: cuadro hemático, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tomografía computarizada (TAC) de abdomen (para descartar adenopatías); cuando era posible, se realizaba ecoendoscopia gástrica. De manera prospectiva y sistemática, en un formulario específicamente diseñado para esta investigación, se recolectó la siguiente información de cada paciente: edad, género, síntomas que motivaron la remisión a endoscopia, presencia o de síntomas o signos de alarma, ubicación y características morfológicas de la lesión tumoral, histología gástrica por fuera de la lesión (atrofia, metaplasia).

*Resección endoscópica del CGT.* Ayuno de por lo menos seis horas, endoscopia en la forma usual, sedación con midazolam y/o propofol, administrados por anestesiólogo. Los métodos utilizados para la resección endoscópica fueron los siguientes:

1. Resección con asa de acuerdo a la técnica descrita por Tada en 1982 (27).
2. Inyección y resección con copa plástica (28).
3. Inyección y resección con ligador de várices (28).
4. Tracción y resección con asa utilizando endoscopio de doble canal (29).

A todos los pacientes se les investigó *H. pylori* mediante histología y/o test de ureasa rápida hecha por nosotros de acuerdo a las recomendaciones publicadas (30) y si era positivo se les dio tratamiento de erradicación con triple terapia estándar durante 14 días (inhibidor de bomba de protones 20 mg en ayunas y antes de la cena, amoxicilina 1 gramos dos veces al día y claritromicina 500 mg dos veces al día). La verificación de la infección se realizaba después de seis semanas de culminar el tratamiento con histología y test rápido de ureasa descritos. Se decidió tratar *H. pylori* teniendo en cuenta la recomendación al respecto para evitar la recidiva del CG (31).

*Seguimiento endoscópico.* La endoscopia se repitió a las cuatro semanas de la resección, después, cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante tres años y luego cada año.

## Análisis estadístico

Los datos se digitaron en Excel y los cálculos se realizaron en el paquete estadístico Stata 9.0. Las variables categóricas ordinales o nominales se expresaron en porcentajes y las numéricas con medidas de tendencia central y medidas de dispersión (desviación estándar). Las pruebas estadísticas se evaluaron con un grado de significancia del 5% ( $p<0,05$ ).

## RESULTADOS

Desde marzo de 2002 a junio de 2004 se incluyeron 11 pacientes que cumplieron los requisitos de haber recibido tratamiento endoscópico para CGT y completaron el seguimiento de por lo menos cinco años. Siete eran hombres (63,6%). La edad promedio fue 66,1  $+/ - 14,1$  años, con rangos entre 40 años (1 paciente) y 80 años. Todos presentaron síntomas dispépticos con evolución promedio de 14 meses antes del diagnóstico endoscópico. Dos pacientes (18,2%) presentaron síntomas de alarma, uno tuvo hematemesis y el otro, pérdida de peso.

*Ubicación del CGT.* Todos los tumores se encontraron en el cuerpo gástrico: cinco en tercio proximal, curva mayor, cinco en el tercio medio y uno en el tercio distal.

*Características morfológicas.* Tipo I: 4 pacientes (36,4%), Tipo IIa: 6 pacientes (54,5%), Tipo IIb: 1 paciente.

*Tamaño de las lesiones.* El diámetro promedio fue 11,2 mm con un rango de 9 a 15 mm.

*Técnica de resección endoscópica utilizada.* Resección con asa 7 pacientes (83,6%), inyección y resección con copa de plástico 1 paciente, inyección y colocación de banda: 1 paciente, tracción y resección con asa (endoscopio de doble canal) 2 pacientes.

*Histología de los tumores.* Intestinal bien diferenciado 8 (72,7%), intestinal moderadamente diferenciado 3 pacientes (27,3%).

En nueve lesiones, la histología informó bordes libres de tumor y en dos los bordes laterales estaban comprometidos por el tumor. Uno de estos pacientes fue una mujer de 65 años de edad, con el tumor de 10 mm ubicado en el tercio medio del cuerpo gástrico, el cual fue resecado con inyección y asa de polipeptomía y la histología era TG intestinal, moderadamente diferenciado. En el seguimiento, se encontró cicatriz sin lesión residual a la histología. Se remitió a cirugía (gastrectomía subtotal) y en el estudio histológico del espécimen quirúrgico, no se encontró tumor a pesar de hacerle múltiples cortes. El otro paciente con bordes laterales positivos era una mujer de 63 años que tenía además anemia megaloblástica. La lesión estaba en el tercio distal

del cuerpo gástrico, curva menor. La lesión se resecó con asa de polipectomía y la patología informó adenocarcinoma bien diferenciado. En el seguimiento endoscópico se encontró cicatriz cuya biopsia no encontró tumor. Por la experiencia de la paciente anterior, se decidió no remitirla a cirugía y en el seguimiento de 60 meses hasta la fecha, no se ha encontrado recurrencia tumoral.

*Profundidad de los tumores.* Mucosa únicamente 9 pacientes (82%), submucosa tercio proximal (SM1): dos pacientes.

*Histología gástrica por fuera del tumor.* Gastritis crónica en todos los pacientes (100%), atrofia gástrica en 9 pacientes y metaplasia intestinal en siete de estos.

*Infección por *H. pylori*.* Todos los pacientes tenían esta infección la cual fue exitosamente erradicada en todos.

*Evolución (seguimiento).* Hasta el momento, el promedio de seguimiento es de 71,3 meses con un mínimo de 60 meses y un máximo de 84 meses. En ningún paciente se ha encontrado recurrencia tumoral.

## DISCUSIÓN

Este es el primer reporte publicado en la literatura colombiana que muestra un seguimiento superior a 5 años de estos pacientes. En ninguno de nuestros pacientes seguidos durante por lo menos cinco años, se ha encontrado recidiva del tumor o la aparición de nuevos tumores. Desde el punto de vista oncológico se puede considerar que los pacientes están curados. La evolución favorable en esta serie de pacientes, así como la ausencia de complicaciones, coinciden con la experiencia de investigadores japoneses pioneros en esta forma de tratamiento (16-18, 23). El éxito logrado probablemente está relacionado con el seguimiento estricto de las indicaciones para la resección endoscópica del CGT (17, 21, 23, 32). Hace más de una década, Nakamura (32) señaló que la mucosectomía endoscópica no debía aplicarse en carcinomas deprimidos indiferenciados localizados en la mucosa gástrica propia de la zona de pliegues en cuerpo y fondo gástrico, aun en las formas más pequeñas, por la alta frecuencia de infiltración submucosa y desarrollo de linitis plástica. En el presente trabajo, la resección endoscópica fue incompleta en dos pacientes (18,1%), la cual puede considerarse que está en el rango informado por algunos autores, y van desde 6,6%, 10,6% a 20% (33, 34). Sin embargo, en nuestros pacientes con bordes comprometidos por el tumor, la lesión era relativamente pequeña (10 mm) en comparación con la experiencia de endoscopistas experimentados que encontraron este inconveniente en lesiones mayores a 20 mm (33, 34), lo que refleja probablemente, que en esos primeros casos realizados por nosotros, aún estábamos en la curva de aprendizaje, aunque en ninguno de nuestro dos pacientes en los cuales se encontró tumor en los bordes de la pieza enviada a patología, se ha demostrado

el tumor por cirugía (un paciente) ni en el seguimiento endoscópico. Consideramos que la explicación más probable de este hecho es que las células tumorales remanentes en el estómago en el sitio de resección del CGT, puedan ser destruidas con el calor generado con el asa de polipectomía. El hallazgo de *H. pylori* en todos los pacientes puede reflejar la asociación claramente establecida del CGT con esta infección (35). En el seguimiento de los pacientes no hemos encontrado tumores metacrónicos y ello puede tener relación con la erradicación de *H. pylori* que fue incluida en nuestro protocolo de manejo, ya que recientemente se ha demostrado por primera vez, de manera inequívoca en un ensayo clínico, que erradicar la infección en los tumores tempranos reduce la probabilidad de la aparición de nuevos CGT (36). En este estudio se encontró que el seguimiento a tres años, 9 pacientes en quienes se erradicó *H. pylori* apareció un CG metacrónico en contraste con 24 en el grupo en que no se erradicó. No obstante esta evidencia, el seguimiento debe continuar ya que más del 80% de los pacientes de este estudio tenía lesiones precursoras de CG como atrofia y metaplasia intestinal y la erradicación de la infección en estas circunstancias puede no eliminar totalmente el riesgo de CG, como fue demostrado en la una zona de alta incidencia de CG en la China (37). La extensa experiencia japonesa con el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico incipiente ha demostrado infrecuentes complicaciones sistémicas, muy escasas complicaciones operatorias y postoperatorias y una buena calidad de vida después de su aplicación, y se ha constituido en el método de elección para aquellos casos que cumplen las indicaciones ya señaladas (17, 22, 23, 32). A la vez, constituye una posibilidad terapéutica cierta para aquellos casos donde existe una edad muy avanzada, afecciones concomitantes de alto riesgo o simplemente para aquellos casos donde se rechaza el tratamiento quirúrgico. Debiendo agregarse un significativo menor costo que la cirugía convencional. Queremos destacar que es de especial importancia una adecuada comunicación del endoscopista y el patólogo, la que se consigue examinando en conjunto el material recién extirpado o bien mediante una completa descripción del procedimiento, tipo de lesión, localización, número de fragmentos y una particular referencia a si la mucosectomía fue seguida por biopsias adicionales en algún margen que el endoscopista pudiera considerar dudoso de lesión tumoral residual.

Recientemente, es muy popular la disección submucosa endoscópica (DSE), técnica que tiene mucha difusión, principalmente en el este asiático, para el tratamiento del cáncer gástrico temprano (38), la cual ha permitido ampliar el espectro de lesiones para manejo endoscópico ya que a través de ella se pueden extirpar no solo lesiones mayores a 20 mm y aun más profundas (tipo IIc y tipo III)

en “una sola pieza”, sino que además, ha logrado reducir la tasa de recurrencia local postratamiento endoscópico (39). También existen informes sobre el empleo de esta técnica en el manejo de otros tipos de lesiones malignas y benignas (40, 41). Sin embargo, esta técnica requiere de gastroenterólogos con experiencia y destreza y con entrenamiento en la técnica, así como la utilización de determinados equipos endoscópicos como el IT (insulation-tipped) Knife (42). Actualmente, se plantea la controversia de si es mejor utilizar una DES o una mucosectomía en lesiones menores de 20 mm ya que existen grupos que realizan una DES de manera sistemática en todos los pacientes, cuando se podía haber realizado una simple mucosectomía que es mucho menos compleja y con menor riesgo para el paciente. En un reciente estudio (43), se abordó directamente esta controversia y se compararon los dos métodos en 177 pacientes que cumplían los requisitos para mucosectomía y fueron aleatorizados a DES o mucosectomía; los objetivos fueron comparar la tasa de resección en bloque, resección completa, recurrencia y complicaciones. El estudio concluyó que en lesiones pequeñas (<15 mm) los dos métodos eran comparables y los autores recomendaron que en estos casos debe realizarse una mucosectomía y no una DES como algunos grupos desean plantear.

En conclusión, en este trabajo que constituye una de las series latinoamericanas con más largo seguimiento de pacientes con CGT tratados endoscópicamente, se ha demostrado:

1. Que el método es seguro para las lesiones confinadas a la mucosa y curativo para esta patología (ausencia del tumor después de cinco años).
2. Que es un procedimiento sencillo, de fácil aplicación por un gastroenterólogo bien formado.
3. Requiere mínima infraestructura en la mayoría de CGT.
4. Cada día se va adquiriendo más experiencia por fuera de Japón. Sin embargo, para lesiones de mayor tamaño (20 mm), se requieren accesorios más complejos y costosos para disección submucosa (DSM).

Como en todas las enfermedades malignas, lo ideal para evitar la morbilidad por CG sería la prevención primaria de este tumor pero hasta el momento, los beneficios logrados al erradicar *H. pylori* no son satisfactorios y por lo tanto la mejor estrategia para enfrentar esta patología continúa siendo un diagnóstico y un tratamiento temprano (de nada sirve un diagnóstico temprano sin un tratamiento oportuno) (44). Por lo tanto, los gastroenterólogos de los países con alta prevalencia de CG como el nuestro deben seguir buscando acuadamente el GCT y ofrecer endoscopia digestiva alta a todas las personas adultas con dispepsia independientemente de que tengan o no síntomas de

alarma, así como iniciar el tratamiento endoscópico de las lesiones ya que, como hemos mencionado, tiene eficacia similar a la cirugía (45) con las ventajas ya discutidas.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, versión 2.0 IARC CancerBase No 5 Lyon: IARC 2004.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2005; CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
3. Krew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006; 12: 354-62.
4. Statistics and information department, Ministry of Health, labor and Welfare. Vital statistics of Japan 2004.
5. Piñeros M, Hernández G, Bray F. Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia. Cancer 2004; 101: 2285-92.
6. Correa P, Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. Curr Diagn Pathol 1997; 4: 51-9.
7. Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. Ann Oncol 2003; 14 (suppl. 2): ii31-ii36.
8. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1995; 19 (Suppl.1): S37-S43.
9. Correa P, Chen VW. Gastric Cancer. Cancer Surv 1994; 19: 55-76.
10. Kono S, Irohata T. Nutrition and stomach cancer. Cancer Causes Control 1996; 7: 41-55.
11. Jarvi O, Lauren P. On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. Acta Pathol Microbiol Scand 1951; 29: 26-44.
12. Lauren, P. 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 1965; 64: 31-49.
13. Howson CP, Hiyama T & Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. Epidemiol Rev 1986; 8: 1-27.
14. Berrino F. The EUROCARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies. Ann Oncol 2003; 14(supplement 5): v9-v13.
15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma 2th English Edit. Gastric cancer 1998; 1: 10-24.
16. Gotoda D, 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 2000; 3: 21925.
17. Takizawa T, Koike M. Patología del carcinoma endoscópicamente extirpado diagnóstico y tratamiento de las afecciones gástricas. Editores P. Llorens, K. Nakamura. Instituto chileno-japonés de enfermedades digestivas. Agencia de Cooperación Internacional del Japón (JICA). Tokio 1995: 131-41.

18. Isa K, Okuda J, Katoh T, Kojima T, Ochiai J. Recent advances and problems in the endoscopic treatment of early gastric cancer. *Digestive Endoscopy* 1996; 8: 46-52.
19. Rembacken BJ, Gotoda T, Fujii T, Axon ATR. Endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2001; 33: 709-18.
20. Soetikno R, Gotoda T, Nakanishi Y, Sohendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 567-79.
21. Llorens P, Navarrete C. Terapéutica endoscópica del cáncer gástrico incipiente diagnóstico y tratamiento de las afecciones gástricas. Eds. Llorens P, Nakamura K. Instituto chileno-japonés de enfermedades digestivas. Agencia de Cooperación Internacional del Japón (JICA). Tokio 1995: 123-7.
22. Llorens P, Altschiller H, Pisano R, Bañados G, Goldin L. Diagnóstico del cáncer gástrico y terapéutica endoscópica de las lesiones gástricas incipientes. *Gastroenterología Latinoamericana* 1991; 2: 29-42.
23. Fukase K, Matsuda T, Suzuki M, Toda H, Okuyama Y, Sakai J, et al. Evaluation of the efficacy on endoscopic treatment for gastric cancer considered in terms of long-term prognosis. A comparison with surgical treatment. *Diag Endosc* 1994; 6: 214-7.
24. Pisano R, Llonrens P, Blackhouse E, Palma M. Estudio anatómico-patológico de 86 adenomas gástricos. Experiencia en 14 años. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 204-8.
25. Pineda LF, Otero W, Gómez M, Arbeláez V, Otero E. Enfermedad estructural y valor predictivo de la Historia clínica en pacientes con dispepsia no investigada. *Rev Col Gastroenterol* 2004; 19: 13-25.
26. Cotton PB, Williams CB. Practical Gastrointestinal endoscopy: The fundamentals (5th edition), Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2003.
27. Tada M. Endoscopic resection for early gastric cancer. *Acta Endosc* 2000; 28: 87-95.
28. Kojima T, Parra-Blanco A, Takahashi H, Fujita R. Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 550-5.
29. Hirao M, Masuda K, Asanuma T, et al. Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 264-8.
30. Genta RM, Graham DY. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*. En: Graham DY, Genta RM, Dixon MF. *Gastritis*. Lipincott Williams & Wilkins Phil. 1999. p. 189-201.
31. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-42.
32. Nakamura K. Partial resection of gastric mucosa; Evaluation from pathological point of view. *Stomach and Intestine* 1988; 23: 411-7.
33. Yamazaki S, Hirao M. Clinical and Pathological studies of residual or recurrent cases undergoing endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. Panel discussion I dig. endosc 1996; 8: 72.
34. Shimao H, Yokoyama Y. Treatment of residual tumors after endoscopic mucosal resection. Panel discussion II dig. endosc 1996; 8: 73-5.
35. Huang C, Yuan Y, Hunt R. The association between *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer: A metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1-10.
36. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-7.
37. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in high-risk region of China. *JAMA* 2004; 291: 187-94.
38. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 561-569.
39. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 1-11.
40. Onozato Y, Ishihara H, Ilzuka H, Sohara N, Kakizaki, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers and large flat adenomas. *Endoscopy* 2006; 38: 980-986.
41. Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006; 10: 1024-8.
42. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nosawa F, Toyama E, et al. Indications for EMR/ESD of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 2007; 10: 35-38.
43. Nakamoto S, Sakai Y, Kasanuki J, Kondo F, Ooka Y, Kato K, Arai M, Suzuki T, Matsumura T, Bekku D, Ito K, Tanaka T, Yokosuka O. Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2009 721Aug 13. [Epub ahead of print].
44. Sung J. Early gastric cancer: diagnosis, treatment and prevention. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 817-9.
45. Hull MJ, Minu-Kenudson M, Nishioka NS, Ban S, Sepher A, Puricelli W, et al. Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 114-8.