

Χειρουργική Κλινική, Θριάσιο Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας - Αθήνα

Πρώιμος γαστρικός καρκίνος Σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση

ΓΕΡ. Ν. ΔΟΥΡΙΔΑΣ, Γ. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ, Α. ΝΙΝΟΣ, ΧΡ. ΟΥΡΔΑΝΟΥ, Ν. ΣΕΤΑΚΗΣ

Ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος αποτελεί υπαρκτή οντότητα με συμπτωματολογία μμούμενη καλοήγη γαστρική παθολογία. Η δυτική ιατρική κοινότητα και ο ελληνικός λαός θα πρέπει να ευαισθητοποιηθούν προς την κατεύθυνση διάγνωσης της νόσου σε πρώιμα στάδια γεγονός που θα εξασφαλίσει δραματική βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου συνολικά. Η βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας των ενδοσκοπίων, η εκπαίδευση των χειρουργών στη συνιστώσα της συστηματικής και εξατομικευμένης λεμφαδενοεκτομής, η ευαισθητοποίηση των παθολογοανατόμων και τέλος η βελτίωση καταγραφής των πράξεων και αποτελεσμάτων (registries) αποτελούν ρεαλιστικούς και άμεσα αναγκαίους στόχους. Βραχυπρόθεσμοι στόχοι αποτελούν η μετεξέλιξη του συστήματος σταδιοποίησης της νόσου (μικροσταδιοποίηση) και μάλιστα προσανατολιστικά με την απόκτηση εμπειρίας ενδοσκοπικής βιοψίας εκτομής βλαβών με χαρακτηριστικά πρώιμου γαστρικού καρκίνου. Παράλληλα η εξέλιξη εξατομικευμένων λεμφαδενοεκτομών (φρουροί), θα δώσουν ώθηση στη διάδοση μετανοικών και πιο περιορισμένων επεμβάσεων με σεβασμό στη γαστρική φυσιολογία και λειτουργία χωρίς ογκολογικό συμβιβασμό.

Λέξεις-κλειδιά: πρώιμος γαστρικός καρκίνος, ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή, εξατομικευμένη λεμφαδενοεκτομή, λεμφαδένας φρουρός

I. Επαναπροσδιορισμός διαγνωστικής προσέγγισης

Παρά το γεγονός ότι η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου καταγράφεται φθίνουσα τις τελευταίες δεκαετίες στη Δύση, εξακολουθεί να αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως και το πέμπτο στην Ευρώπη. Η πρόγνωση της νόσου, (συνολικά ποσοστά πενταετίας επιβίωσης 5-25%), στην Ευρώπη αλλά και στις ΗΠΑ αποδίδονται κατά κύριο λόγο στην «καθυστερημένη» διάγνωση της νόσου. Κατά τη διάγνωση της νόσου 70% περίπου των ασθενών βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο (IIIB ή IV) ενώ μόλις 2-8% σε πρώιμο δυνατικά θεραπεύσιμο στάδιο. Πρώιμη διάγνωση της νόσου εξασφαλίζει ποσοστά επιβίωσης που φθάνουν το 85-90%. Κατά συνέπεια το κλειδί στη βελτίωση πρόγνωσης της νόσου δεν αφορά τη μετεξέλιξη των υφιστάμενων χειρουργικών τεχνικών ή συμπληρωματικών θεραπειών (χημειο-ακτινοθεραπεία), αλλά την έγκαιρη διάγνωση της.

Τρεις είναι οι παράγοντες που έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση της νόσου στη Δύση¹: 1. Ο χαμηλός δείκτης ευαισθητοποίησης-υποψίας για την πιθανότητα και δυνατότητα εντόπισης πρώιμων σταδίων της νόσου τόσο των ιατρών όσο και του κοινού, 2. Η υποεκτίμηση της πρόδρομης συμπτωματολογίας και η μη εμπέδωση της φυσικής ιστορίας της νόσου, και 3. Η μη ευαισθητοποίηση και περιορισμένη εμπειρία ερμηνείας της απεικονιστικής σημειολογίας των ειδικοτήτων που εμπλέκονται στην πρώτο-διάγνωση (ακτινολόγοι, γαστρεντερολόγοι).

Παρά τη διάχυτη, και επαναλαμβανόμενη σε

ημοσιεύσεις, αντίληψη ότι τα υψηλά ποσοστά διάγνωσης πρώιμων σταδίων της νόσου (45-55%) που καταγράφονται στην Ανατολή, (κυρίως Ιαπωνία), αποκλειστικά σε προγράμματα μαζικού ελέγχου του πληθυσμού (mass screening), πρόσφατα καταγραφές υπογραμμίζουν πόσο καθοριστική είναι και η εκπαίδευση- ευαισθητοποίηση τόσο των ιατρών όσο και του κοινού στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου². Στην Ιαπωνία υπολογίζεται ότι 6.000.000 άνθρωποι ελέγχονται ετησίως στα πλαίσια του κυβερνητικού προγράμματος ελέγχου για την έγκαιρη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου τα τελευταία 50 χρόνια. Βάση πρόσφατων αρχείων καταγραφής, (4th and 5th National Cancer Surveys in Japan) 20% του πληθυσμού προς έλεγχο πληθυσμού δεν παρουσιάζεται, ενώ περίπου άλλα 6.000.000 ελέγχονται με δική τους πρωτοβουλία εκτός προγράμματος³. Το ποσοστό αυτό είναι ιδιαίτερα υψηλό (70-80%) σε άνδρες υψηλότερης κοινωνικοοικονομικής τάξης που εξ ορισμού έχουν αμεσότερη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και είναι περισσότερο ενήμεροι για τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης. Τα ποσοστά ασυμπτωματικών όσο και συμπτωματικών ατόμων που ελέγχονται για την πιθανότητα της νόσου με δική τους πρωτοβουλία βαίνουν ολοένα αυξανόμενα. Αλλά και οι ιατροί (παθολόγοι) που υποδέχονται τον πληθυσμό αυτό εμφανίζουν υψηλό δείκτη ευαισθητοποίησης και διενεργούν κάποιου είδους εξέταση (απεικονιστική ή ενδοσκοπική), ενώ οι ακτινολόγοι και γαστρεντερολόγοι παρουσιάζουν υψηλή διαγνωστική ικανότητα στην ερμηνεία της σημειολογίας των πρώιμων μορφών της νόσου.

Η ανάγκη ευαισθητοποίησης τόσο των ιατρών όσο και του κοινού αναφορικά με την πιθανότητα αλλά και την δυνατότητα εντόπισης του πρώιμου γαστρικού καθίσταται επιτακτική στη Δύση. Η επιχειρηματολογία που εξαντλείται στη χαμηλή επίπτωση της νόσου συγκριτικά με την Ανατολή και σε θεωρητικές αρνητικές αναλύσεις «κόστους-ωφέλειας», αναφορικά με την τροποποίηση κριτηρίων ελέγχου με σκοπό την εντόπιση πρώιμων σταδίων, αποτελεί τροχοπέδη του σημαντικού εγχειρήματος βελτίωσης των απογοητευτικών ποσοστών επιβίωσης ασθενών με γαστρικό καρκίνο στη Δύση.

Έχει υπολογιστεί ότι ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος εξελίσσεται σε «προχωρημένο» σε μέση περίοδο 57 μηνών. Η τριετία αυτή αποτελεί το «χρυσό» παράθυρο εντόπισης της νόσου προκειμένου να εξασφαλιστεί η άριστη πρόγνωση και ίαση πολλές φορές⁴. Κατά το διάστημα αυτό η νόσος εξελίσσεται από το ασυμπτωματικό και μη εντοπίσιμο στάδιο στο ασυμπτωματικό και εντοπίσιμο και τέλος στο συμπτωματικό και εντοπίσιμο⁵. Αρχικά ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος αυτός καθαυτός είναι ασυμπτωματικός, υπάρχει όμως μία υποομάδα ασθενών στους οποίους για καιρό εκδηλώνονται μη ειδικά συμπτώματα συνδεδεμένα με υποκείμενη καλοήγη γαστρική παθολογία (δυσπεπτική συνδρομή, αναιμία, χρόνια ατροφική πανγαστρίτις) που μπορεί να αποτελέσει το υπόστρωμα ανάπτυξης πρώιμων μορφών της νόσου. Σε άλλους μη ειδικά συμπτώματα δυσπεπτικής συνδρομής εκδηλώνονται όταν εμφανισθεί μικρο-εξέλκωση ή διάβρωση εντός του καρκινικού βλεννογόνου του πρώιμου καρκινώματος. Είναι αυτή η ομάδα ατόμων, ηλικίας 45-55 ετών, συνήθως με καλοήγη γαστρική παθολογία και μη ειδική χρόνια συμπτωματολογία δυσπεψίας ή οριακής απροσδιόριστης αναιμίας, στους οποίους πρέπει να επικεντρωθεί η δυτική ιατρική κοινότητα προκειμένου να εντοπίσει τις πρώιμες μορφές της νόσου⁶.

Υπολογίζεται ότι, περίπου 30% του Δυτικού πληθυσμού κάποια στιγμή της ζωής του θα εμφανίσει δυσπεπτικά ενοχλήματα. Άτομα ηλικίας 45-55 ετών με δυσπεπτική συνδρομή έχουν πιθανότητα 1:50 να έχουν πρώιμο γαστρικό καρκίνο. Τα συχνότερα συμπτώματα που καταγράφονται σε σειρές ασθενών με πρώιμο γαστρικό καρκίνο είναι επιγαστραλγία, επιγαστρική δυσφορία «άλγος πείνας» ενώ ακολουθούν ναυτία, έμετος και συχνές ερυγές⁷. Με την κατάλληλη ευαισθητοποίηση και εμπειρία είναι δυνατό το 25% των περιπτώσεων να αφορούν πρώιμες μορφές και το 50% να είναι υποψήφιοι για δυνητικά θεραπευτικό χειρουργικό χειρισμό.

Είναι σημαντικό οι φοιτητές στις ιατρικές σχολές να διδάσκονται ότι ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος είναι υπαρκτή οντότητα, δυνητικά θεραπεύσιμη με τα υπάρχοντα μέσα, και ότι συμπεριλαμβάνεται στη διαφοροδιάγνωση νέων ατόμων με καλοήγη γαστρική παθολογία την οποία μιμείται. Αντίθετα η γνωσιακή έμφαση στη σημειολογία προχωρημένων σταδίων της νόσου (καχεξία, λεμφαδένας του Virchow, ασκίτης, ηπατομεγαλία) μάλλον χαρακτηρίζεται ανούσια υπό το πρίσμα της δυνατότητας ιατρικής θεραπείας. Παράλληλα το Δυτικό σύστημα Υγείας πρέπει να επαναπροσδιορίσει τα κριτήρια παραπομπής μέσης ηλικίας

ατόμων με «δυσπεπτική συνδρομή» για ενδοσκοπικό έλεγχο, (open access endoscopy policies), εάν δε θέλει να σπαταλά τους πόρους του στην έρευνα και φροντίδα ασθενών μη θεραπευτικού σταδίου⁸.

Αναμφισβήτητη η υψηλή επίπτωση της νόσου στην Ιαπωνία έχει συμβάλει στην απόκτηση κεφαλαiwδους εμπειρίας στις τεχνικές απεικόνισης πρώιμου γαστρικού καρκίνου (ακτινοσκόπηση ή/και γαστροσκόπηση), αλλά και στην περιγραφική ταξινόμηση και κατηγοριοποίηση των ακτινολογικών και ενδοσκοπικών εικόνων. Η γαστροσκόπηση κατά κοινή παραδοχή εμφανίζει υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια, παρέχει τη δυνατότητα βιοψιών και λεπτομερούς χαρτογράφησης της βλάβης (θέση, μέγεθος, μορφολογία, πιθανές σύγχρονες βλάβες-πολυεστιακότητα της νόσου) και στο μέλλον προβλέπεται να αντικαταστήσει πλήρως τον ακτινολογικό έλεγχο. Η κωδικοποίηση της γαστροσκόπησης στην Ανατολή περιλαμβάνει τον λεπτομερή και συστηματικό με συγκεκριμένη σειρά έλεγχο όλου του στομάχου, με εμφύσηση διαφορετικής ποσότητας αέρα σε τρεις φάσεις (μεταβολή βαθμού πτύχωσης γαστρικού βλεννογόνου) και ολοκληρώνεται με την επάλειψη του βλεννογόνου με χρωστική ουσία (indigo-carmine spray). Η όλη διαδικασία διαρκεί περίπου 20 λεπτά ανεξαρτήτως δε ευρημάτων φωτογραφίζεται ή βιντεοσκοπείται και αρχειοθετείται με σκοπό τη σύγκριση με ενδεχόμενη μελλοντική εξέταση. Η επιμονή και εμμονή σε ελάχιστες αλλοιώσεις του βλεννογόνου (χρώμα, πτύχωση, υφή κλπ) αποτελεί το κλειδί για την εντόπιση πρώιμου γαστρικού καρκίνου.

Ο δυτικός ενδοσκόπος, οφείλει να ευαισθητοποιηθεί και να επανα-κωδικοποιήσει τον τρόπο εκτέλεσης της γαστροσκόπησης εκμεταλλευόμενος την τεράστια συσσωρευση εμπειρίας των συναδέλφων εξ Ανατολής. Είναι βέβαιο ότι μια σύντομη επισκόπηση του γαστρικού βλεννογόνου διάρκειας 3-5 λεπτών συνοδευόμενη από μια λακωνική έκθεση σε συνδυασμό με απουσία γαστρικής εμπειρίας της μακροσκοπικής εμφάνισης πρώιμων μορφών της νόσου με μαθηματική ακρίβεια οδηγεί σε διαγνωστική αστοχία. Δεν πρέπει να ξεχνά κανείς ότι ο αριθμός των πρώιμων γαστρικών καρκίνων που διέλαθαν έγκαιρης διάγνωσης είναι ισάριθμος με αυτόν που διεγνώσθησαν ως «προχωρημένοι». Στην ευαισθητοποίηση και επανεκπαίδευση των ενδοσκόπων στην αναγνώριση πρώιμου γαστρικού καρκίνου, πρέπει να προστεθεί και η χρήση χρωστικών ουσιών (dye spray) που αποδεδειγμένα αυξάνει σημαντικά της διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης (PPV: positive predictive value από 33% σε 86%)⁹.

II. Προγνωστικοί παράγοντες, διάγνωση, μικρο-σταδιοποίηση.

Ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος εξ ορισμού αφορά καρκινώματα τα οποία διηθούν το βλεννογόνο ή τον υποβλεννογόνο «χιτών» ανεξαρτήτως λεμφαδενικής συμμετοχής. Τα καταγραφόμενα ποσοστά λεμφαδενικής συμμετοχής στη βιβλιογραφία κυμαίνονται από 2 έως 20%. Λεμφαδενική διήθηση συνδυάζεται με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Γνωστοί και επιβεβαιωμένοι έως σήμερα προγνωστικοί παράγοντες που συνδέονται με πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς

αποτελούν : α) το βάθος διήθησης, β) το μέγεθος, γ) ο ιστολογικός τύπος και δ) η μακροσκοπική εικόνα^[10]

Υπάρχει ξεκάθαρη σχέση μεταξύ βάθους διήθησης και πιθανότητας λεμφαδενικής διήθησης: επί διήθησεως που αφορά το βλεννογόνο χιτώνα η πιθανότητα καταγράφεται 2%, τον υποβλεννογόνο 19,5%, το μυϊκό 36,5% και τον υπο-ορογόνο 60%. Αντίστοιχη κλιμάκωση παρατηρείται και με το μέγεθος της βλάβης. Βλάβες έως 1,5 εκ. παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα συγκριτικά με αυτές 1.6-3,0 εκ., 3,1-3,9 εκ. και >4 εκ. Τέλος αντίστοιχη σχέση παρουσιάζει ο ιστολογικός τύπος και η μακροσκοπική εικόνα: καρκινώματα καλής διαφοροποίησης τύπου I και II, (προπετή και «επίπεδα» χωρίς έλκος ή ουλή) παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς. Η επίπτωση της λεμφαδενικής συμμετοχής έχει επίσης καταγραφεί στις ανακοινωμένες έως σήμερα σειρές^[11]. Η επιβίωση ασθενών με καρκινώματα T1N0 και T2N0 αγγίζουν το 100% σε αντίθεση με αυτή των T1N1 και T2N1 που κυμαίνεται μεταξύ 72 και 74%. Επίσης σε περίπτωση λεμφαδενικής διήθησης επι καρκινωμάτων T1 (βλεννογόνος-υποβλεννογόνιος) οι προσβεβλημένοι λεμφαδένες αφορούν κατά κανόνα τον «πρώτο δακτύλιο» (Ιαπωνικό σύστημα), ενώ σε T2 (μυϊκός) στο 50% των περιπτώσεων το «δεύτερο». Κατά συνέπεια είναι πολύ σημαντικό να προσδιοριστούν επιπρόσθετα χαρακτηριστικά τα οποία θα μας δώσουν τη δυνατότητα να διαχωρίζουμε τα πρώιμα καρκινώματα «αρίστης πρόγνωσης» (χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή, επιβίωση 98%-100%) από τα «καλής πρόγνωσης» (με λεμφαδενική συμμετοχή, επιβίωση 69%-70%).

Ο Kodoma προτείνει ένα μετεξελιγμένο σύστημα μικρο-σταδιοποίησης το οποίο συνδυάζει το βάθος διήθησης με τύπους «χωροταξικών προτύπων διήθησης». Διακρίνει τρία πρότυπα διήθησης: ελάχιστο βλεννογόνο (SM: small mucosal), επιφανειακά επεκτεινόμενο (Super M: superficial spreading) και διατιτραίνον (δηλητικό του υποβλεννογόνιου (Pen: penetrating)). Το τελευταίο υποδιαιρείται στον υποτύπο Pen A (διαχέσιμο στον υποβλεννογόνο, expanding) και Pen B (καθέτου/γραμμικής διήθησης στον υποβλεννογόνο). Κατά το σύστημα Kodoma οι τύποι SM, Super M και Pen B παρουσιάζουν χαμηλή πιθανότητα αγγειακής και λεμφαδενικής διήθησης και συγκριτικά με τα Pen A εμφανίζουν αρίστη πρόγνωση (>90% επιβίωση έναντι 65%)^[13]. Τις παθολογοανατομικές παρατηρήσεις επιπρόσθετα ενισχύουν έρευνες σχετικά άγνωστες μέχρι σήμερα ιστολογικές λεπτομέρειες. Η χρήση εκλεκτικών δεικτών του λεμφαγγειακού ενδοθηλίου, (podoplanin, prox-1, desmoplakin, VEGFR-3, D2-40), σε συνδυασμό με ανοσο-ιστοχημικές τεχνικές σε παρασκευάσματα παραφίνης, περιγράφουν τη σύγχρονη ιστολογική εκδοχή του λεμφαγγειακού δικτύου^[14]. Σύμφωνα με αυτή, λεμφαγγειακά τριχοειδή του βλεννογόνιου χιτώνα, συγκλείνουν και εμφανίζουν μέγιστη πυκνότητα στο επίπεδο του βλεννογόνιου μυϊκού χιτώνα (Muscularis Mucosa), ενώ κάτωθεν αυτού, στον υποβλεννογόνο, συνενούνται σχηματίζοντας μεγαλύτερης διαμέτρου λεμφαγγεία. Η ανατομική αυτή προσέγγιση συν-ερμηνεύει τις κλινικές παρατηρήσεις

σχετικά με το βάθος και το πρότυπο διήθησης και την πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής: το επίπεδο (βάθος) αλλά και ο χωροταξικός μικρο-όγκος (σε πλάτος) διήθησης, υποστηρίζεται από τους ίδιους ερευνητές ότι, σχετίζεται με την πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς. Επέκταση του καρκινώματος έως το επίπεδο MM/SM, με πρότυπο ανάπτυξης Pen A (διαχέσιμο – expanding), συνδυάζεται με αυξημένη πιθανότητα λεμφαγγειακής διήθησης και διασποράς της νόσου^[15]. Τα ανωτέρω διευκρινίζεται ότι ισχύουν για τα εντερικού τύπου καρκινώματα και όχι για τα διαχέτου, γεγονός που αποδίδεται σε μοριακές ιδιότητες των τελευταίων (καρκινικά κύτταρα μεμονωμένα και όχι σε ομάδες/διαφορετικό διακυττάριο μοντέλο επιβίωσης-πολλαπλασιασμού) και σε εγγενείς ατέλειες των υφιστάμενων μεθόδων (πτωχή ενδο-λεμφαγγειακή εντόπιση μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων).

Εκτός από το μέγεθος και το μακροσκοπικό τύπο έλκους οι ανωτέρω προγνωστικοί παράγοντες εκτιμώνται ιστολογικά. Η επισφράγιση της διαγνώσεως και η ακριβής σταδιοποίηση, κατά λογική ακολουθία, γίνεται μόνο κατά την παθολογοανατομική εξέταση της εξαιρεθείσας βλάβης. Κατά συνέπεια, πριν από οιαδήποτε επεμβατική πράξη, η διάγνωση του πρώιμου γαστρικού καρκινώματος πρέπει να χαρακτηρίζεται ως πιθανή (πιθανός πρώιμος γαστρικός καρκίνος). Ακολουθώς ανακύπτει το ερώτημα, πόσο ακριβής μπορεί να είναι η διάγνωση και σταδιοποίηση «πριν οιαδήποτε επέμβαση» μίας βλάβης που μακροσκοπικά μπορεί να αντιστοιχεί σε πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα ή τα υπάρχοντα μέσα?. Το ερώτημα αυτό είναι ιδιαίρας σημασίας με την παραδοχή ότι ο ασθενής αντιμετωπίζεται σε περιβάλλον όπου υπάρχει φάσμα θεραπευτικών επιλογών ανάλογα με το στάδιο της νόσου του και για αυτό συζητείται.

Ο ευαισθητοποιημένος και έμπειρος ενδοσκόπος θέτει τη δυνητική διάγνωση του πρώιμου γαστρικού καρκινώματος, περιγράφει τη μακροσκοπική εικόνα του (προπετής, επίπεδη, ελκωτική), τη θέση του, το μέγεθος και πιθανολογεί το βάθος διήθησης. Η ενδοσκοπική υπερηχογραφία έχει χρησιμοποιηθεί με σκοπό την προ-θεραπείας επιβεβαίωση της διάγνωσης (εκτίμηση βάθους διήθησης) αλλά και της πιθανότητας λεμφαδενικής συμμετοχής. Η ακρίβεια της μεθόδου αναφορικά με το βάθος διήθησης κυμαίνεται μεταξύ 60-80%, ενώ σχετικά με τη λεμφαδενική συμμετοχή είναι μάλλον απογοητευτική (PPV: 0-19%). Υψίσυχνες κεφαλές (>20 MHz) τελευταίας τεχνολογίας ενδοσκοπικές θα αυξήσουν τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου προς το παρόν περιλαμβάνονται η ανάγκη ειδικής εκπαίδευσης, η μακρά καμπύλη εκμάθησης (αριθμός περιστατικών?), η υποκειμενικότητα του εξεταστή, και η έκπτωση της διαγνωστικής ακρίβειας της επί βλαβών με έλκος ή ουλή καθώς και εντοπίσεως αυτών στην υπο-καρδιακή μοίρα του στομάχου καθώς και προ ή παρά πυλωρικά^[16].

Εξελιγμένες τεχνικές πολυτομικής ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας, μαγνητικής τομογραφίας αλλά και τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET), δεν εμφανίζουν αξιοπρεπή διαγνωστική ακρίβεια, αποτελούν

εξεζητημένες και ασύμφωρες οικονομικά επιλογές και η υπάρχουσα εμπειρία αφορά ολιγάριθμες ανακοινώσεις με μικρό αριθμό περιστατικών¹⁷⁻¹⁸.

Σε αντίθεση με τους παραπάνω περιορισμούς και τη μέτρια «επίδοση» των παραπάνω σύγχρονων απεικονιστικών εξετάσεων, αξιοπρόσεκτη διαγνωστική ακρίβεια καταγράφεται στη βιβλιογραφία από Ιάπωνες συναδέλφους χειρουργούς κατά τη διεγχειρητική εκτίμηση των βλαβών που κατά την ενδοσκόπηση έχουν χαρακτηριστεί ως «πιθανά πρώιμα γαστρικά καρκινώματα»¹⁹. Έτσι, κατά τη διάρκεια της επέμβασης, εκτιμάται το βάθος διήθησης λαμβάνοντας υπόψη πιθανές μικρές μεταβολές στην υφή και το χρώμα του υπερκείμενου ορογόνου, και η ψηλαφητική εκτίμηση της βλάβης (υφή, κινητικότητα, μακροσκοπική εικόνα). Εκτιμάται επίσης το μέγεθος και η υφή, -ψηλαφητικά-, των λεμφαδένων. Η καταγραφόμενη ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια της διεγχειρητικής διάγνωσης του πρώιμου γαστρικού καρκινώματος, (βάθος διήθησης) είναι 96,4%, 90% και 93,2% αντίστοιχα. Τα ποσοστά αυτά ήταν μικρότερα κατά την εκτίμηση πρώιμων βλαβών μακροσκοπικού τύπου II (επίπεδος) και μη διαφοροποιημένου ιστολογικού τύπου (υποεκτίμηση βάθους διήθησης). Τα παραπάνω ανακοινωθέντα άριστα ποσοστά, αφορούν χειρουργούς με ιδιαίτερη εμπειρία και μεγάλο αριθμό περιστατικών πρώιμου γαστρικού καρκίνου ετησίως, ενέχουν εξορισμού το στοιχείο της προσωπικής-υποκειμενικής εκτίμησης και κατά συνέπεια δε μπορούν να θεωρηθούν αναπαραγώγιμα σε γενικά νοσοκομεία της δύσης. Οι ανάλογες τιμές για τη διεγχειρητική εκτίμηση λεμφαδενικής συμμετοχής υπολείπονται σημαντικά και είναι 55,6%, 94,5% και 91,9% αντίστοιχα και αυτό είναι αναμενόμενο αφού σπάνια οι πρώιμες βλάβες συνοδεύονται από αυξημένου μεγέθους λεμφαδένες ακόμη και όταν αυτοί είναι διηθημένοι. Κατά συνέπεια η διεγχειρητική εκτίμηση λεμφαδενικής συμμετοχής ακόμη και από έμπειρους χειρουργούς δεν είναι ασφαλής.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, καθίσταται σαφές ότι η πριν-οιαδήποτε-θεραπεία ακριβής διάγνωση και μικρο-σταδιοποίηση πιθανών πρώιμων γαστρικών καρκινωμάτων με τα υπάρχοντα μέσα απέχει από το ιδανικό²⁰. Τη λύση σε αυτό το σημαντικό ζήτημα εν μέρει έχει δώσει η ανάπτυξη και εξέλιξη ενδοσκοπικών τεχνικών εξαίρεσης των βλαβών αυτών (EMR: Endoscopic mucosal resection και ESD: endoscopic submucosal dissection). Πρόκειται ουσιαστικά για ενδοσκοπική βιοψία εκτομής του πιθανού πρώιμου γαστρικού καρκινώματος. Η παθολογοανατομική εξέταση επισφραγίζει τη διάγνωση και καθορίζει ανάλογα με τις επιμέρους πληροφορίες που παρέχει και τον περαιτέρω θεραπευτικό χειρισμό.

Η «ενδοσκοπική βλεννογόνιος εκτομή» μετρά τουλάχιστο 15 έτη ιστορίας στην Ανατολή και ανεπιφύλακτα θεωρείται πια ασφαλής τεχνική. Χρηζει ειδικής εκπαίδευσης, εμφανίζει καμπύλη εκμάθησης και σε έμπειρα χέρια τα ποσοστά επιπλοκών είναι χαμηλά. Σε αυτές περιλαμβάνονται ο μετ-ενδοσκοπικός πόνος ο οποίος είναι συνήθως ήπιος έως μέτριος και αντιμετωπίζεται επιτυχώς φαρμακευτικά (PPI, και γαστρική ανάπαυση), η αιμορραγία, άμεση ή όψιμη

(2-8%), που αντιμετωπίζεται επιτυχώς με έγχυση αγγειοσπαστικών ή endo-clips, και η διάτρηση (1-4%), που αντιμετωπίζεται με endo-clips ή χειρουργικά. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται, η ατελής εξαίρεση (σε βάθος ή πλάτος) ή σε τμήματα εξαίρεση της βλάβης (piece meal resection) [για βλάβες >1,5 εκ σε ποσοστό 19-25%], που καθιστούν προβληματική τη σωστή και ολοκληρωμένη παθολογοανατομική ανάγνωση της, αυξάνουν δε την πιθανότητα οπτικής υποτροπής της νόσου. Τα προβλήματα αυτά εν μέρει, ευελπιστεί να λύσει η μετεξέλιξη της EMR ή ESD, που επιχειρείται σε εξειδικευμένα κέντρα την τελευταία τριετία. Η ESD υπόσχεται την ακέραια και πλήρη εξαίρεση ακόμη μεγαλύτερων βλαβών και στις τρεις διαστάσεις, βρίσκεται όμως ακόμη σε φάση συσσώρευσης εμπειρίας. Αδιαμφισβήτητα προαπαιτείται υψηλότερη τεχνική κατάρτιση και προς το παρόν συνοδεύεται από υψηλότερα ποσοστά διάτρησης/αιμορραγίας, διαφαίνεται όμως ότι σύντομα θα λάβει εξέχουσα θέση στη διάγνωση και αντιμετώπιση του πρώιμου γαστρικού καρκίνου²¹.

Η Ιαπωνική Εταιρεία κατά του Γαστρικού Καρκίνου έχει εκδώσει συγκεκριμένες ενδείξεις για τις ενδοσκοπικές τεχνικές εξαίρεσης των βλαβών που χαρακτηρίζονται ως πιθανά πρώιμα γαστρικά καρκινώματα²²: υποψήφια είναι αυτά που το εκτιμώμενο βάθος διήθησης αφορά το βλεννογόνο, μεγέθους έως 2 εκατοστά, καλής διαφοροποίησης-εντερικού τύπου, χωρίς έλκος ή ουλή. Αυτά όπως έχει ήδη αναφερθεί έχουν μηδενική πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής, κατά συνέπεια η επιτυχής και επί υγιών ορών ενδοσκοπική εξαίρεση τους πέραν του ότι επισφραγίζει τη διάγνωση, εφόσον δεν εμφανίζουν λεμφαγγειακή διήθηση, θεωρείται και θεραπευτική. Πρόσφατα, η Ιαπωνική Εταιρεία κατά του Γαστρικού καρκίνου, βασισόμενη σε βάση δεδομένων 5000 περιστατικών με πρώιμους γαστρικούς καρκίνους, προτείνει την επέκταση των κριτηρίων-ενδείξεων EMR ή ESD και σε διαφοροποιημένα καρκινώματα >2 εκ χωρίς έλκος, σε διαφοροποιημένα καρκινώματα <3 εκ. με έλκος, και σε αδιαφοροποίητα χωρίς έλκος <2 εκ. Η ως άνω οξείρευση κριτηρίων δεν έχει γίνει ακόμη ευρέως αποδεκτή και βρίσκεται σε φάση κριτικής δοκιμασίας και συζήτησης²³. Τέλος εξειδικευμένα κέντρα στη Δύση με ειδικό ενδιαφέρον και επιστημονικούς δεσμούς με την Ανατολή έχουν αρχίσει να αποκτούν τις πρώτες εμπειρίες τους στις τεχνικές αυτές.

III. Σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές

Ο θεραπευτικός στόχος του αλγορίθμου προσέγγισης του πρώιμου γαστρικού καρκίνου οφείλει να είναι η απόλυτη ίαση. Πράγματι, βάση των μέχρι τώρα λεχθέντων, υπάρχει μια υποομάδα ασθενών με πρώιμο καρκίνο και μηδενική ή ελάχιστη πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς στην οποία προσδοκάται πλήρης ίαση. Λογικά, στις περιπτώσεις όπου η πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς είναι μηδενική η εξαίρεση της πρωτοπαθούς βλάβης και μόνο αρκεί για να εκπληρωθεί ο θεραπευτικός στόχος. Στις περιπτώσεις όπου η πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς είναι υπαρκτή ο θεραπευτικός στόχος εκπληρώνεται με

την εξαίρεση της πρωτοπαθούς βλάβης και επιπρόσθετα λεμφαδενεκτομή. Η πιθανότητα αυτή πρέπει να «ποσοτικοποιείται»: εάν είναι μικρή ή ελάχιστη αυτή πρέπει να συγκρίνεται με τον περιεγχειρητικό κίνδυνο, και εάν υπολείπεται αυτού μπορεί να παραλειφθεί η συνιστώσα της λεμφαδενεκτομής, εάν όμως υπερτερεί του περιεγχειρητικού κινδύνου ή είναι μεγάλη η λεμφαδενεκτομή αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας.

Το μείζων πρόβλημα, όπως έχει προαναφερθεί είναι ότι η πρόβλεψη και στάθμιση της πιθανότητας λεμφαδενικής διασποράς της νόσου δε μπορεί να γίνει κατά απόλυτο τρόπο προ-εγχειρητικά με τα υπάρχοντα μέσα. Σε περίπτωση βέβαια όπου ενδείκνυται και είναι εφικτή η ενδοσκοπική βιοψία εκτομής (EMR/ESD) και η ακριβής σταδιοποίηση/μικροσταδιοποίηση του καρκινώματος, η πιθανότητα αυτή μπορεί να υπολογιστεί κατά σχεδόν απόλυτο τρόπο και να καθορισθεί ο ενδεικνυόμενος θεραπευτικός χειρισμός βάσει των ανωτέρω.

Σε περιβάλλον όπου δεν υπάρχει η δυνατότητα (υποδομή, εμπειρία κλπ) ακριβούς διάγνωσης και προεγχειρητικής σταδιοποίησης/εκτίμησης της νόσου, η θεραπευτική επιλογή είναι μία και μοναδική: γαστρεκτομή με συνοδό λεμφαδενεκτομή. Η επιλογή αυτή καλύπτει όλους τους ασθενείς με δυνητική διάγνωση «πρώιμου γαστρικού καρκίνου» και εκπληρώνει χωρίς ογκολογικό συμβιβασμό το θεραπευτικό στόχο που είναι η ίαση, παρά το γεγονός ότι μια υποομάδα των ασθενών αυτών, (αυτοί χωρίς λεμφαδενική διασπορά όπως θα αποδειχθεί μετεγχειρητικά), υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση (ακρωτηριασμό του στομάχου και λεμφαδενεκτομή) ενώ θα αρκούσε η τοπική εξαίρεση της πρωτοπαθούς βλάβης και μόνον για να ιαθούν.

Έτσι, επί του πρακτέου, και στην καθ' ημέρα πράξη, σε περιβάλλον δυτικού γενικού νοσοκομείου, οιαδήποτε γαστρική βλάβη με θετική βιοψία, (από την ελάχιστη-δυνητικά πρώιμη έως και την προφανώς «προχωρημένη»), αντιμετωπίζεται με μία επέμβαση: γαστρεκτομή (μερική ή ολική) και τυχαία ή «συστηματική» λεμφαδενεκτομή ανάλογα με την εκπαίδευση και εμπειρία του χειρουργού.

Αντίθετα στην Ανατολή, (κυρίως Ιαπωνία, Κίνα και Κορέα), όπου η συσσώρευση εμπειρίας της τελευταίας δεκαετίας επιτρέπει την με ικανοποιητική ακρίβεια προ-εγχειρητική διάγνωση και μικρο-σταδιοποίηση των δυνητικά πρώιμων βλαβών, έχει αναπτυχθεί και αναπτύσσεται θεραπευτικός αλγόριθμος που περιλαμβάνει επεμβατικές τεχνικές και επεμβάσεις που απευθύνονται στα επιμέρους «χαρακτηριστικά» κάθε ασθενούς (patient tailored procedures).

Έτσι όλο και περισσότεροι ασθενείς με δυνητικά πρώιμο γαστρικό καρκίνο υποβάλλονται σε ενδοσκοπική βιοψία εκτομής (EMR/ESD). Εφόσον από την παθολογοανατομική μελέτη σταθμιστεί μηδενική πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής, ο ασθενής θεωρείται ιαθείς και παρακολουθείται ενδοσκοπικά σε τακτά χρονικά διαστήματα (δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία για το χρονοδιάγραμμα επιτήρησης Follow-up). Σε περίπτωση που η βιοψία εκτομής είναι

ατελής (θετικό όριο ή αδυναμία ανάγνωσης όλων των απαραίτητων παραμέτρων από το υλικό), ο ασθενής υποβάλλεται σε συμπληρωματική EMR/ESD ή οδηγείται στο χειρουργείο.

Στις περιπτώσεις όπου μετά τη βιοψία εκτομής σταθμιστεί ελάχιστη ή μικρή πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς αυτή σταθμίζεται έναντι του περιεγχειρητικού κινδύνου, και ανάλογα και με τη συναίνεση του ασθενούς, ακολουθεί ενδοσκοπική επιτήρηση ή ο ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση. Έξω, σε περιπτώσεις όπου μετά τη βιοψία εκτομής η πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής είναι προφανής, είτε ο ασθενής δεν εμπίπτει εξ αρχής στα κριτήρια βιοψίας εκτομής, είτε διαπιστούται ότι η βλάβη δεν είναι πρώιμη (βάθος διήθησης πέραν του SM), ο ασθενής οδηγείται στο χειρουργείο.

Η δυνατότητα εκτίμησης της πιθανότητας λεμφαδενικής συμμετοχής παράλληλα έδωσε ώθηση στην ανάπτυξη διάφορων χειρουργικών τεχνικών με σκοπό την προσαρμογή της έκτασης της χειρουργικής επέμβασης στο μικρο-στάδιο της νόσου, στοχεύοντας στη μείωση της εγχειρητικής θνητότητας και τη διαφύλαξη της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Στις επεμβάσεις αυτές ανήκουν αναφορικά με τη «γαστρική χειρουργική συνιστώσα» οι μερικές ή περιοχικές γαστρεκτομές με διατήρηση της λειτουργικότητας του πυλωρού (λειτουργικές επεμβάσεις - function preserving), και αναφορικά με τη «συνιστώσα της λεμφαδενεκτομής» οι περιορισμένες λεμφαδενεκτομές (D1/D1+a), και οι «στοχευμένες λεμφαδενεκτομές» που βασίζονται στη φιλοσοφία του λεμφαδένα φρουρού γνωστή από τη σύγχρονη χειρουργική του καρκίνου του μαστού²⁴. Βέβαια, θα πρέπει να αναφερθεί, ότι και στις χώρες αυτές, η γαστρεκτομή με συνοδό D2 λεμφαδενεκτομή αποτελεί ακόμη το «χρυσό μέτρο» με το οποίο συγκρίνονται οι αναδυόμενες προαναφερθείσες τεχνικές. Οι νέες γενιές αυτές επεμβάσεις επιχειρούνται σε ελεγχόμενο κέντρο αναφοράς από ειδικούς (experts) με κλασική αλλά και λαπαροσκοπική προσπέλαση αποσκοπώντας στην ελαχιστοποίηση του χειρουργικού τραύματος.

Ένας σημαντικός παράγοντας, που δεν πρέπει να παραληφθεί στην αναφορά αυτή, είναι η γνωστή και καταγεγραμμένη πιθανότητα πολύ-εστιακότητας του πρώιμου γαστρικού καρκίνου η οποία σε διάφορες σειρές κυμαίνεται μεταξύ 1-5% . Η πιθανότητα αυτή θα πρέπει να ελαχιστοποιείται με τη σχολαστική ενδοσκοπική εξέταση. Η διεγχειρητική εκτίμηση του ορίου εκτομής, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επίπεδων μη ψηλαφητών βλαβών και μάλιστα στο οπίσθιο τοίχωμα ή εγγύς της υποκαρδιακής μοίρας είναι δύσκολη. Για το πρόβλημα αυτό έχει προταθεί η προ-εγχειρητική σήμανση της βλάβης με τοποθέτηση endo-clip. Η πιθανότητα να διαλάθει έτερη/ρες συνυπάρχουσα/σες βλάβη/ες καταγράφεται μεγαλύτερη επί εντοπίσεως της πρωτοπαθούς στο άνω τριτημόριο του στομάχου. Αλλά και σε περιπτώσεις όπου λόγω ανατομικής εντόπισης της εμφανούς πρωτοπαθούς βλάβης, - στο μέσο ή περιφερικό τριτημόριο του στομάχου-, επιλέγεται τμηματική ή περιφερική γαστρεκτομή, συνιστώνται: α) ο έλεγχος του εγχειρητικού ορίου του

παρασκευάσματος με ταχεία βιοψία, β) η συστηματική ενδοσκοπική επιτήρηση του εναπομείναντος στομάχου μετεγχειρητικά, γ) η ενημέρωση του ασθενούς για τη μικρή αλλά υπαρκτή αυτή πιθανότητα²⁵.

Σχολιάζοντας τις νέες θεραπευτικές επιλογές και τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα, θα πρέπει να αναφερθούν τα εξής: α) Οι περιορισμένες-λειτουργικές γαστρεκτομές φαίνεται ότι διαφυλάσσουν σε μετρήσιμο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών και όταν εκτελούνται στα πλαίσια ορθών ενδείξεων δεν παραβιάζουν τις ογκολογικές αρχές της χειρουργικής β) η εκτέλεση των επεμβάσεων αυτών έχει αποδειχθεί ότι σε εξειδικευμένα περιβάλλοντα μπορούν να γίνουν με ασφάλεια (εγχειρητική και ογκολογική) και λαπαροσκοπικά, γ) η στοχευμένη λεμφαδεκτομή, βάσει της φιλοσοφίας λεμφαδένα φρουρού, βρίσκεται σε δοκιμασία προοπτικής μελέτης τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται εντός 5ετίας. Επί του παρόντος η ακρίβεια της μεθόδου κυμαίνεται μεταξύ 60-95%, ο μέσος αριθμός λεμφαδένων που χαρακτηρίζονται ως φρουροί είναι 3,3-5, και η εντόπιση τους είναι επιτυχή σε ποσοστό 91-100%. Το ποσοστό φαινόμενου «skip metastasis» καταγράφεται 1-13%. Παρά την πρόοδο στον τομέα αυτό, παραμένουν αναπάντητα σημαντικά τεχνικά ζητήματα (είδος marker, ποσότητα, χρόνος και θέση έγχυσης, παθολογοανατομική τεχνική διεγχειρητικής εκτίμησης κα). Η τεχνική αφορά μόνο πρώιμες βλάβες, αφού φαίνεται ότι η «κλιμακωτή» (stepwise) λογική λεμφαγγειακής-λεμφαδενικής διασποράς καταργείται στα επόμενα στάδια (ανατομική παραμόρφωση του επιχώριου λεμφαγγειακού συστήματος και παράλληλη αιματογενής διασπορά).

IV. Συμπεράσματα - Μηνύματα

Ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος αποτελεί υπαρκτή οντότητα με συμπτωματολογία μιμούμενη καλοήγητης γαστρικής παθολογία. Η δυτική ιατρική κοινότητα και ο πληθυσμός θα πρέπει να ευαισθητοποιηθούν προκειμένου την κατεύθυνση διάγνωσης της νόσου σε πρώιμα στάδια. Οι εμπλεκόμενες ειδικότητες (γαστροεντερολόγοι, χειρουργοί, παθολογοανατόμοι) πρέπει να αφομοιώσουν την πολύτιμη εμπειρία εξ Ανατολών στα πλαίσια μετεκπαιδύσεων ειδικού ενδιαφέροντος, εξειδίκευσης.

Η αύξηση του ποσοστού πρωτο-διάγνωσης γαστρικού καρκίνου στη Δύση σε «αρχικά στάδια» αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο βελτίωσης της πρόγνωσης της νόσου. Ακολούθως η βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας των ενδοσκόπων, η εκπαίδευση των χειρουργών στη συνιστώσα της συστηματικής λεμφαδεκτομής, η ευαισθητοποίηση των παθολογοανατόμων και τέλος η βελτίωση καταγραφής των πράξεων και αποτελεσμάτων (registries) αποτελούν ρεαλιστικούς και άμεσα αναγκαίους στόχους.

Τα αναμενόμενα την επόμενη 5ετία αποτελέσματα, από τους πρωτοπόρους στη μελέτη και αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου, τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο ενδεχομένως θα τροποποιήσουν πλήρως το διαγνωστικό και θεραπευτικό αλγόριθμο της νόσου.

ABSTRACT

Early gastric cancer: Up dated diagnostic and therapeutic approach

G.N. DOURIDAS, G. PAPAIOANNOU, A. NINOS, CH. IORDANOU, N. SETAKIS

Early gastric cancer, mimics common benign gastric pathology and consists a distinct clinical entity. Should Western communities raise their level of awareness regarding early diagnosis of gastric cancer, overall survival will improve dramatically. Improvement of endoscopists's diagnostic accuracy, development of surgical expertise in systemic and targeted lymphadenectomy, spotlighting of early lesions by pathologists and finally meticulous registering comprise all realistic and needful pursuits. Short-dated promotions consist of advancement of staging systems, particularly micro staging, through evolution of endoscopic excision techniques of minimal lesions compatible with early cancer. In parallel, sentinel node navigation surgery will boost spread of minimal invasive techniques and function preserving gastrectomies without oncologic compromise.

Key words: early gastric cancer, endoscopic mucosal resection, personalized lymphadenectomy, sentinel node

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sue-Ling HM. Detection and treatment of early gastric cancer in the West. *Gastric Cancer* 1998; 1:8-9
2. Suzuki H, Gotoda T, Sasako M, Saito D. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening. *Gastric Cancer* 2006; 9:315-319
3. Cancer statistics in Japan – 2005. Foundation for Promotion of Cancer Research, National Cancer Center, 2005
4. Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallen M. Symptom-to-diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract. *Dig Dis Sci* 2002; 47:2434-40
5. Tsukuma H, Mishima T, Oshima A. Prospective study of "early" gastric cancer. *Int J Cancer* 1983; 31:421-6
6. Look M, Tan YY, Vijayan A, Teh CH, Low CH. Management delays for early gastric cancer in a country without mass screening. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:873-6
7. Agreus L, Talley N. Dyspepsia: current understanding and management. *Annu Rev Med* 1997; 49:475-93
8. Wayne JD, Aabakken L, Armengol-Miro JR, Llorens P, Williams CB, Zhang QL. Screening for GI cancer and payment mechanisms. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:453-4
9. Triantafyllidis JK, Cheracakis P. Diagnostic evaluation of patients with early gastric cancer – a literature review. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:618-24
10. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, Moriguchi S, Tsujitani S, Korenaga D, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992; 79:245-7
11. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol* 2006; 94:275-80
12. Kikuchi S, Kurita A, Natsuya K, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shimao H. First drainage lymph node(s) in gastric cancer: Analysis of the topographical pattern of lymph node metastasis in patients with pN-1 stage tumors. *Anticancer Res* 2003 ; 23:601-4
13. Kodama Y, Inokuchi K, Soejima K, Matsusaka K, Okamura T. Growth patterns and prognosis in early gastric cancer: superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer* 1983; 51:320-6

14. Sako A, Kitayama J, Ishikawa M, Yamashita H, Nagawa H. Impact of immunohisto-chemically identified lymphatic invasion on nodal metastasis in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 295-302
15. Saragoni L, Gaudio M, Morgagni P, Folli S, Vio A, Scarpi E, Saragoni A. The role of growth patterns according to Kodama's classification and lymph node status as independent prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. *Gastric Cancer* 2000; 3:134-40
16. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 43-47
17. Kim JH, Eun HW, Choi JH, Hong SS, Kang W, Auh YH. Diagnostic performance of virtual gastroscopy using MDCT in early gastric cancer compared with 2D axial CT: focusing on interobserver variation. *AJR* 2007; 189: 299-305
18. Mukai K, Ishida Y, Okajima K, Isozaki H, Morimoto T, Nishiyama S. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 192-196
19. Yoshikawa T, Ishiwa N, Morinaga S, Noguchi Y, Yamamoto Y. Can surgical diagnosis of "early" gastric cancer and lymph node metastasis be accurate? *Gastric Cancer* 2004; 7: 36-40
20. Wanebo JH. The challenge of early gastric cancer: the need to optimize micro staging and therapy. *Gastric Cancer* 2000; 3: 121-122
21. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 1-11.
22. Japanese Gastric Cancer Association. Treatment guidelines for gastric cancer in Japan (in Japanese). 2nd ed. Tokyo: Kanehara; 2004
23. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, Miyanari N, Tabira Y, Baba H. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 2007; 10: 35-38
24. Kitagawa Y, Kitano S, Kubota T, Kumai K, Otani Y, Saikawa Y, Yoshida M, Kitajima M. Minimally invasive surgery for gastric cancer — toward a confluence of two major streams: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 103-110
25. Huguier M, Ferro L, Barrier A. Early gastric carcinoma: spread and multicentricity. *Gastric Cancer* 2002; 5: 125-129
26. Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 117-122

□