FERNANDA CRISTINA SIMÕES PESSORRUSO

**Avaliação do risco de metástases linfonodais no
adenocarcinoma gástrico precoce que integra
critérios expandidos de ressecção endoscópica em
pacientes submetidos a gastrectomia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf-Filho

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pessorrusso, Fernanda Cristina Simões

Avaliação do risco de metástases linfonodais no adenocarcinoma gástrico precoce que integra critérios expandidos de ressecção endoscópica em pacientes submetidos a gastrectomia / Fernanda Cristina Simões Pessorrusso. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Fauze Maluf Filho.

Descritores: 1.Câncer gástrico 2.Ressecção endoscópica de mucosa 3.Adenocarcinoma 4.Metástase linfática 5.Estadiamento de neoplasias

USP/FM/DBD-204/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

“Serei o que quiser.

Mas tenho que querer o que for.

O êxito está em ter êxito,

e não em ter condições de êxito.

Condições de palácio

tem qualquer terra larga,

mas onde estará o palácio

se o não fizerem ali?

(Fernando Pessoa, Livro do Desassossego)

DEDICATÓRIA

A Deus,

Na sua bondade e ensinamentos, que me permite me esforçar para ser melhor a cada dia.

À minha filha Marina,

Minha melhor parte, razão da minha vida, do meu esforço e dedicação.

Ao meu marido Samuel,

Meu grande cúmplice, parceiro, amor da minha vida, incentivador e apoiador. Pela família que construímos, pelo esforço que fez junto comigo para que esta tese fosse finalizada.

À minha família,

Aos avôs (*in memoriam*) **Carlos** e **Antonio** pelos alicerces; às avós **Marilene** e **Lia** pelo exemplo de perseverança, humildade e alegria de viver.

Aos meus pais, **Lucia** e **Antonio**, pelos esforços sem limites, pelo exemplo de honestidade, confiança e amor.

Às minhas irmãs, **Juliana** e **Marcela**, pela paciência, pela compreensão, confiança e entusiasmo.

À minha tia **Claudia**, pelos caminhos abertos na Medicina.

À família Pessorrusso,

Por terem me acolhido e me darem o privilégio dividir esta conquista.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, que mesmo em sua dor puderam me oferecer base para estudo e para progresso do científico nos seus semelhantes.

À Faculdade de Medicina de Jundiaí e Hospital de Caridade São Vicente de Paula, a casa onde me formei médica e para onde retorno hoje com este título.

Ao Prof. Dr. Fauze Maluf Filho, meu orientador, grande exemplo; por ter acreditado no meu potencial, por seus princípios médicos e humanos, por todo o conhecimento semeado.

Aos Prof. Dr. Paulo Sakai e Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, pelo e apoio e estímulo à busca da excelência.

Ao Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas de São Paulo, pela oportunidade de aprendizado e crescimento. À equipe: Profa. Dra. Adriana Safatle-Ribeiro, Dr. Carlos Furuya Júnior, Dr. Dalton Marques Chaves, Dr. Edson Ide, Dra. Elisa Baba, Dra. Eunice Chiba, Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon, Dr. Gustavo Luz, Dra. Jeane Melo, Dr. Kendi Yamazaki, Dr. Marcos Eduardo Lera dos Santos, Dr. Nelson Miyajima, Dr. Renato Baracat, Dr. Robson Ishida, Dr. Rogério Kuga, Dr. Sebastião D'Antonio, Dr. Sergio Eiji Matuguma, Dr. Sérgio Marques, Dr. Sérgio Ueda, Dra. Sonia Fylyk, Dr. Spencer Cheng, Dr. Thiago Ferreira e Dr. Toshiro Tomishigue, por todos os ensinamentos.

Aos colegas da trajetória no HCFMUSP: Bruno Medrado, Carla Gusmon, Carlos Castillo, George Oliveira, Luiz Mestieri, Maria Sylvia Ribeiro, Mariana Frazão, Sílvia Reimão Seletti, Stephanie Wodak e Thiago Nunes, pela compreensão nos bons e maus momentos. Em particular ao Dr. Fred Olavo, meu predecessor e a quem eu recorri em diversos momentos de dúvida na elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Carlos de Oliveira Jacob, pelo auxílio nos primeiros passos e disponibilização de banco de dados em sua linha de pesquisa.

Ao Prof. Dr. Ulysses Ribeiro, Dr. Marcus Kodama, Dra. Marina Pereira, pela colaboração com o levantamento de pacientes do ICESP.

Ao departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por meio do Prof. Dr. Venâncio Avancini. Em especial ao Dr. Aloisio Souza Felipe da Silva, pela indispensável ajuda com a revisão histopatológica e compartilhamento de seus conhecimentos. Às secretárias e técnicos em patologia, pela disponibilidade e colaboração.

Às secretárias da pós-graduação do Programa Ciências em Gastroenterologia: Vilma Libério e Fabiana Soares, pelas direções fornecidas durante o projeto.

Ao Leandro Augusto Ferreira, pela assistência com a análise estatística.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	ix
Lista de Símbolos.....	x
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Quadros.....	xii
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Gráficos	xv
Resumo.....	xvi
Abstract.....	xvii
1 Introdução.....	1
2 Objetivo	7
2.1 Objetivo primário	8
2.2 Objetivos secundários	8
3 Método	9
3.1 Delineamento	10
3.2 Critérios de inclusão	10
3.3 Critérios de exclusão	11
3.4 Critérios de avaliação	11
3.5 Aspectos técnicos.....	12
3.5.1 Aparência endoscópica.....	12
3.5.2 Abordagem cirúrgica.....	12
3.5.3 Análise histopatológica	13
3.6 Critérios terapêuticos.....	16
3.7 Estadiamento	17
3.8 Análise estatística.....	19
4 Resultados.....	21
5 Discussão	55
6 Conclusões.....	62
7 Anexos	64
Anexo 1. Documento de aprovação do CEP HCFMUSP	65
Anexo 2. Documento de aprovação do CEP ICESP	68
Anexo 3. Dados clínicos dos pacientes com MLF.....	69
8 Referências	73

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGP	Adenocarcinoma gástrico precoce
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASFS	Aloísio Souza Felipe da Silva
CAP	<i>College of American Pathologists</i>
CAS	Células em anel de sinete
EMR	<i>Endoscopic mucosal resection</i> Mucosectomia
ESD	<i>Endoscopic submucosal dissection</i> Dissecção endoscópica da submucosa
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>
<i>et al.</i>	e outros
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	Hematoxilina-eosina
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
JGCA	<i>Japanese Gastric Cancer Association</i>
JGCTG	<i>Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines</i>
<i>m</i>	mucosa
MLF	Metástase(s) linfonodal(is)
OMS	Organização Mundial de Saúde
RE	Ressecção endoscópica
<i>sm</i>	submucosa
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> Fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE SÍMBOLOS

%	percentagem
<	menor
>	maior
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
cm	centímetros
mm	milímetros
μm	micrômetros

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Critérios clássicos para ressecção endoscópica do adenocarcinoma gástrico precoce	3
Figura 2 -	Critérios expandidos propostos para ressecção endoscópica da submucosa no adenocarcinoma gástrico precoce	4
Figura 3 -	Aspecto macroscópico das lesões	12
Figura 4 -	Estações linfonodais gástricas	13
Figura 5 -	Profundidade do adenocarcinoma gástrico precoce	16
Figura 6 -	Classificação dos pacientes em relação ao critério terapêutico	17
Figura 7 -	Fluxograma dos resultados	22
Figura 8 -	Câncer gástrico precoce – critério clássico	29
Figura 9 -	Câncer gástrico precoce – critério expandido (E1)	30
Figura 10 -	Câncer gástrico precoce – critério expandido (E2)	31
Figura 11 -	Câncer gástrico precoce – critério expandido (E3)	32
Figura 12 -	Câncer gástrico precoce – critério expandido (E4)	33
Figura 13 -	Câncer gástrico precoce – critério cirúrgico devido a invasão linfovascular	34
Figura 14 -	Câncer gástrico precoce – critério expandido com metástase linfonodal	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Descrição histopatológica do adenocarcinoma gástrico	14
Quadro 2 -	Grau de diferenciação do adenocarcinoma gástrico	15
Quadro 3 -	Estadiamento linfonodal.....	18
Quadro 4 -	Estadiamento TNM	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce	23
Tabela 2 -	Resultados das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce segundo localização	24
Tabela 3 -	Perfil dos pacientes que foram submetidos a ressecção endoscópica previamente à gastrectomia.....	27
Tabela 4 -	Quantidade de linfonodos acometidos	28
Tabela 5 -	Classificação dos pacientes segundo critério terapêutico.....	29
Tabela 6 -	Perfil dos pacientes com critérios de dissecação endoscópica e que apresentaram metástases linfonodais.....	35
Tabela 7 -	Resultados das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce segundo critério de tratamento.....	37
Tabela 8 -	Resultados das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce segundo critério expandido de ressecção endoscópica	38
Tabela 9 -	Resultados das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce segundo invasão linfática ou vascular.....	41
Tabela 10 -	Distribuição das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce conforme o grau de diferenciação tumoral.....	42

Tabela 11 - Distribuição das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce conforme padrão histológico de Nakamura.....	42
Tabela 12 - Relação das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce com padrão histológico de Laurén.....	43
Tabela 13 - Quantidade de linfonodos em relação ao padrão histológico de Laurén.....	44
Tabela 14 - Relação das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce com presença de anel de sinete	45
Tabela 15 - <i>Status</i> de sobrevida	50
Tabela 16 - Análise de sobrevida pela regressão de COX	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo tipo macroscópico.....	24
Gráfico 2 -	Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo grau de invasão mucosa e submucosa	25
Gráfico 3 -	Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo grau de diferenciação	26
Gráfico 4 -	Frequência das cadeias linfonodais acometidas.....	28
Gráfico 5 -	Ponto de corte do tamanho em relação à positividade linfonodal.....	39
Gráfico 6 -	Presença de metástases linfonodais segundo critério de tamanho	40
Gráfico 7 -	Acometimento linfonodal dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo o grau de invasão em profundidade.....	46
Gráfico 8 -	Acometimento linfonodal dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo tipo macroscópico	47
Gráfico 9 -	Acometimento linfonodal dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo aspecto deprimido ou não deprimido.....	48
Gráfico 10 -	Distribuição dos pacientes segundo estadiamento clínico	49
Gráfico 11 -	Causas de óbito nos pacientes com critérios para ressecção endoscópica.....	51
Gráfico 12 -	Curva de Kaplan-Meier em relação ao <i>status</i> linfonodal.....	53
Gráfico 13 -	Curva de Kaplan-Meier em relação ao critério terapêutico	54

RESUMO

Pessorusso FCS. *Avaliação do risco de metástases linfonodais no adenocarcinoma gástrico precoce que integra os critérios expandidos de ressecção endoscópica em pacientes submetidos a gastrectomia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: O adenocarcinoma gástrico precoce (AGP) atinge até a camada submucosa em profundidade, independentemente da presença de metástases linfonodais (MLF). Tumores mucosos, bem diferenciados, menores que 20 mm e sem ulceração são candidatos à ressecção endoscópica (RE) por mucosectomia com taxas de MLF praticamente nulas. Com o advento da técnica de dissecação endoscópica da submucosa (ESD) e após observar ausência de MLF em grande série de pacientes no Japão, foi sugerido que os critérios clássicos pudessem ser expandidos, evitando a gastrectomia em alguns pacientes. Em países ocidentais autores e sociedades têm visto com restrição a ESD para critérios expandidos devido à observação de MLF em alguns subgrupos. A análise crítica e validação dos critérios expandidos de RE para tratamento do AGP em coorte brasileira poderá indicar os pacientes com menor risco de metástases linfonodais nesta população, de modo a individualizar o tratamento com excelência e qualidade de vida. **OBJETIVO:** Avaliar a presença MLF em produtos de gastrectomia com linfadenectomia de pacientes elegíveis à ressecção endoscópica seguindo os critérios clássicos e expandidos. **MÉTODO:** Inclusão de pacientes com AGP submetidos a tratamento cirúrgico com dissecação linfonodal. Estadiamento linfonodal e avaliação de características clínicas, macroscópicas e histopatológicas segundo critérios de RE. **RESULTADOS:** Foram incluídos 389 espécimens cirúrgicos de gastrectomia, dentre os quais 135 cumpriam critérios para ressecção endoscópica. Nenhum dos 31 pacientes com critérios clássicos apresentou MLF (N = 31; 0% IC95% 0 – 13,4%). Dos 104 com critérios expandidos, 3 apresentaram MLF (N = 104; 2,9% IC95% 0,7 – 8,6%), todos pertencentes ao grupo de tumores indiferenciados sem ulceração e menores que 20 mm. Dos pacientes com indicação de tratamento cirúrgico houve 50 MLF positivos (N = 254; 19,7% IC95% 15,3 – 25,1%). **CONCLUSÃO:** Existe risco mínimo de metástases linfonodais quando adotados os critérios expandidos de RE. Este risco é praticamente nulo para os critérios clássicos e quando se exclui o tumor indiferenciado do critério expandido.

Descritores: câncer gástrico; ressecção endoscópica de mucosa; adenocarcinoma; metástase linfática; estadiamento de neoplasias.

ABSTRACT

Pessorusso FCS. *Risk assessment of lymph node metastases in early gastric adenocarcinoma fulfilling expanded endoscopic resection criteria in patients undergoing gastrectomy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

INTRODUCTION: Early gastric cancer (EGC) is known to present low rate of lymph nodal metastasis (LNM). Gastrectomy with D2 lymphadenectomy is usually curative for EGC. Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a well-accepted treatment modality for lesions that meet the classic criteria, a well-differentiated adenocarcinoma measuring less than 20 mm size and without ulceration. Expanded criteria for ESD have been recently proposed, based on null LNM rate from large gastrectomies series coming from Japan. The expanded criteria for ESD are as follows: intramucosal non-ulcerative well-differentiated tumor >20 mm, intramucosal ulcerative differentiated tumor ≤30 mm, intramucosal non-ulcerative undifferentiated tumor ≤20 mm, or superficially submucosal (sm1) differentiated tumor ≤30 mm. There is some resistance to adoption of the expanded criteria, since patients with positive LNM have already been reported in western centers. **OBJECTIVE:** Evaluate LNM staging in patients who met the expanded endoscopic treatment criteria for ESD. **METHOD:** Evaluation of gastrectomy specimens including LNM staging of patients submitted to gastrectomy for EGC in a 39-year retrospective cohort. A senior pathologist reviewed the histology slides. **RESULTS:** A total of 389 surgical specimens were included, of whose 135 met criteria for endoscopic resection. None of the 31 patients with classic criteria had LNM. Of the 104 patients with expanded criteria, 3 had LNM (n = 104, 2.9% CI 95% 0.7 – 8.6%), all of them with undifferentiated tumors without ulceration and less than 20 mm. In the patients with surgical criteria there were 50 LNM positive (n = 254; 19.7% CI 95% 15.3 – 25.1%). **CONCLUSION:** There is minimal risk of LNM in EGC when expanded criteria for ESD are met. This risk is practically nil for the classic criteria and when the undifferentiated tumor is excluded of the expanded criteria. Refinement of the expanded criteria for the risk of LNM may be desirable. Meanwhile the decision to complement the endoscopic treatment with LNM dissection or D2 gastrectomy will have to take into consideration the individual risk of perioperative morbidity and mortality.

Descriptors: stomach neoplasms; endoscopic mucosal resection; adenocarcinoma; lymphatic metastasis; neoplasm staging.

1 INTRODUÇÃO

1 Introdução

O câncer gástrico é o 5º mais prevalente no mundo em homens e 6º em mulheres ¹. O diagnóstico e tratamento em estágio inicial permite maior chance de cura, chegando a 90% em 10 anos ², e a ausência de metástases linfonodais (MLF) tem sido evidenciada como determinante para curabilidade em longo prazo ³.

Define-se adenocarcinoma gástrico precoce (AGP) quando a infiltração tumoral se limita às camadas gástricas mucosa ou submucosa (T1), independente da presença de metástases linfonodais ou à distância ³⁻⁶. A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que há 3% de chances de metástases linfonodais em tumores de camada mucosa e até 20% em tumores submucosos ². Além da invasão em profundidade, outros fatores como tamanho da lesão maior do que 30 mm, presença de ulceração, bem como êmbolos neoplásicos linfovasculares são descritos como fatores de risco isolados para as metástases linfonodais ^{2, 7}.

Tendo em vista o menor agravo à saúde dos pacientes, que se favoreceriam de procedimentos minimamente invasivos, em 1998, a Associação Japonesa de Câncer Gástrico (JGCA) definiu critérios para ressecção endoscópica (RE) do adenocarcinoma gástrico precoce ^{4, 5}. Nas diretrizes daquela Associação (Figura 1), tumores bem diferenciados, menores que 20 mm, sem ulceração ou invasão linfovascular teriam baixa probabilidade de metástases linfonodais, contemplando cura através da

ressecção da lesão em peça única (*en bloc resection*) pela mucosectomia (EMR – *endoscopic mucosal resection*)^{4, 5}. Com os critérios supracitados, cunhou-se o termo "critério clássico" para tratamento endoscópico do adenocarcinoma gástrico precoce.

Profundidade Histologia	Tumor mucoso				Tumor submucoso	
	UL(-)		UL(+)		SM1	SM2
	≤20	>20	≤30	>30	≤30	qualquer tamanho
Diferenciado						
Indiferenciado						

Critérios clássicos para EMR
 Cirurgia

Adaptado de Gotoda, 2006⁸

Tamanho em milímetros. Siglas: EMR: *endoscopic mucosal resection*, mucosectomia; SM1 ≤500 μm; SM2 > 500 μm de invasão submucosa; UL: presença de úlcera.

Figura 1 - Critérios clássicos para ressecção endoscópica do adenocarcinoma gástrico precoce

Com o advento da técnica de dissecação submucosa endoscópica (ESD – *endoscopic submucosal dissection*) a ressecção de áreas maiores de mucosa e submucosa em monobloco, ainda que com ulceração ou fibrose, se tornou possível^{9, 10}. Em 2000, Gotoda *et al.*¹¹ propuseram que os critérios clássicos poderiam ser ampliados com segurança, evitando ressecções gástricas mais extensas e gastrectomias em pacientes elegíveis, definindo assim critérios expandidos para ressecção endoscópica dos

tumores precoces (Figura 2) ^{8, 12, 13}. Segundo o autor, com uma casuística oriental de 2.445 pacientes naqueles critérios, o risco de metástase linfonodal seria nulo nas quatro situações abaixo:

- adenocarcinoma intramucoso diferenciado sem invasão linfovascular e sem úlcera, independente do tamanho;
- adenocarcinoma intramucoso diferenciado sem invasão linfovascular, com ulceração, se menor do que 30 mm de diâmetro;
- invasão sm1 ($\leq 500 \mu\text{m}$) em adenocarcinoma diferenciado, sem invasão linfovascular, medindo menos do que 30 mm;
- câncer intramucoso indiferenciado sem invasão linfovascular, sem ulceração, menor do que 20 mm.

Profundidade Histologia	Tumor mucoso				Tumor submucoso	
	UL(-)		UL(+)		SM1	SM2
	≤ 20	> 20	≤ 30	> 30	≤ 30	qualquer tamanho
Diferenciado						
Indiferenciado	*					

Critérios clássicos para EMR
 Critérios expandidos para ESD
 Cirurgia

Adaptado de Gotoda, 2006 ⁸

* Apesar de haver baixíssimas taxas de metástases neste grupo, pode-se considerar cirurgia pois a ressecção *en bloc* pode ser difícil em tumores indiferenciados.

Tamanho em milímetros. Siglas: EMR: *endoscopic mucosal resection*, mucosectomia; ESD: *endoscopic submucosal dissection*; SM1 $\leq 500 \mu\text{m}$; SM2 $> 500 \mu\text{m}$ de invasão submucosa; UL: presença de úlcera.

Figura 2 - Critérios expandidos propostos para ressecção endoscópica da submucosa no adenocarcinoma gástrico precoce

A adoção dos critérios expandidos para tratamento endoscópico do AGP tem sido vista com restrições. A JGCA sugere que apesar da baixa incidência de metástases linfonodais, os critérios expandidos podem ser aplicados para ressecção do AGP através da técnica de ESD apenas em caráter experimental ^{5, 6}. A ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*), aprovou os critérios clássicos e expandidos em 2015, porém excluindo os tumores indiferenciados ¹⁴.

Kang *et al.* ¹⁵, em 2010, encontraram taxas de metástase linfonodal de 1,4% para lesões que atingem a mucosa profunda (m3) e até 15% para lesões com infiltração da submucosa superficial (sm1), porém não estratificados nos critérios de ressecção endoscópica.

Recentemente, Oh *et al.* ¹⁶, em estudo com 1003 pacientes, concluíram que o grau de diferenciação (diferenciado ou indiferenciado) está relacionado à disseminação tumoral nodal, encontrando metástases em 0,9% dos pacientes que preenchiam os critérios expandidos propostos por Gotoda. Ainda no que tange à histologia tumoral, debate-se se a presença de células em anel de sinete (CAS) nos tumores precoces seja fator de melhor ou pior prognóstico. Enquanto alguns autores sugerem prognóstico favorável em relação aos outros tipos indiferenciados, demonstrando menor índice de MLF, maior sobrevida e taxas de infiltração submucosa tão baixas quanto em AGP bem e moderadamente diferenciados ^{17–20}, outros recomendam que a ressecção endoscópica nos pacientes com CAS seja designada apenas àqueles com risco cirúrgico alto ²¹.

Fundamentando-se nos preditores de MLF dos critérios clássico e expandidos, Abdelfatah *et al.*²² publicaram metanálise cujos dados de pacientes do Japão, Coréia do Sul e China resultaram em 68 MLF em somatório de 9.798 pacientes com critérios expandidos (0,7%) e positividade nodal também em 6 dos 3.025 pacientes com critério clássico (0,2%).

Dados ocidentais avaliando produtos cirúrgicos *versus* os critérios expandidos para ressecção endoscópica ainda são escassos e de casuística pequena devido à menor incidência da doença nestes países. Entretanto, autores da Europa e Américas têm identificado metástases linfonodais nos critérios expandidos²³⁻²⁵. Hölscher *et al.*²⁴, em uma casuística de 97 espécimens cirúrgicos, afirmam que a presença de metástases linfonodais possa estar relacionada ao grau de infiltração mucosa, sendo isentos de linfonodos apenas tumores m1 e m2, menores que 20 mm, e submucosos menores que 10 mm. Em 2017, Pereira *et al.*²³ identificaram presença de metástases linfonodais em 6 pacientes que cumpriam os critérios expandidos, sendo dois deles tumores indiferenciados e três deles diferenciados com acometimento de submucosa.

Neste cenário, a análise crítica e validação dos critérios expandidos de ESD para tratamento endoscópico do AGP em coorte brasileira com maior casuística poderá contribuir para indicar os pacientes com menor risco de metástases linfonodais, de modo a individualizar o tratamento com excelência e qualidade de vida.

2 OBJETIVO

2 Objetivos

2.1 Objetivo primário

Avaliar o risco de metástases linfonodais nos produtos de gastrectomias realizadas para tratamento do AGP que cumprem os critérios clássico e expandidos de tratamento endoscópico por dissecação endoscópica da submucosa.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar tamanho, tipo histológico, aspecto macroscópico, presença de ulceração, penetração na parede gástrica e presença êmbolos neoplásicos linfáticos e vasculares como fatores independentes para metástases linfonodais.

Esclarecer se a presença de células em anel de sinete (CAS) nos tumores indiferenciados tem influência sobre a presença de metástases linfonodais em relação aos demais tumores indiferenciados.

3 MÉTODO

3 Método

3.1 Delineamento

Trata-se de coorte histórica no período de 1978 a 2017, envolvendo pacientes submetidos a gastrectomias com linfadenectomia D1 ou D2 no Hospital das Clínicas da FMUSP e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, sob Registro na Plataforma Brasil: CAAE: 55701216.7.0000.0068 – Anexo 1.

A amostra do ICESP foi proveniente do Banco de dados de pacientes do serviço de cirurgia oncológica do aparelho digestivo do ICESP-HCFMUSP, com Registro no núcleo de pesquisa: NP 993/16 e Registro na Plataforma Brasil: CAAE: 62915516.2.0000.0065 – Anexo 2.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com adenocarcinoma gástrico restritos à mucosa e submucosa (T1) e que foram submetidos à gastrectomia com dissecação linfonodal a D1 ou D2, independentemente da presença de metástases.

3.3 Critérios de exclusão

Presença de menos do que 15 linfonodos na peça cirúrgica, conforme recomendação da AJGC ²⁶.

Impossibilidade de aquisição dos dados em prontuário.

3.4 Critérios de avaliação

Foram avaliadas características como idade, sexo, tamanho do tumor, aspecto macroscópico, presença de ulceração, profundidade de invasão, tipo histológico e grau de diferenciação, acesso aos linfonodos, presença de metástases linfonodais e cadeias acometidas, mortalidade.

O seguimento clínico da população estudada foi até o óbito, alta clínica (pós 60 meses) ou a data limite de 31 de dezembro de 2017. Os pacientes com menos de 60 meses de seguimento foram contatados através de consulta clínica ou comunicação telefônica. O óbito perioperatório foi considerado quando ocorreu em até 30 dias após o evento cirúrgico. Foram classificados como “óbito com doença” aqueles pacientes que faleceram no período de até entre 30 dias e 60 meses, em vigência de tratamento para recidivas linfonodais ou locais do tumor gástrico.

3.5 Aspectos técnicos

3.5.1 Aparência endoscópica

A avaliação macroscópica das lesões foi baseada na classificação de Paris, 2003 ²⁷, a qual sucedeu a classificação japonesa da década de 1970 ²⁸ (Figura 3).

Representação esquemática das variantes das lesões precoces do trato digestivo: polipoides (0-Ip e 0-Is), não polipoides (0-II a, 0-II b e 0-II c), escavadas (0-III).

Adaptado de "The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions", 2003 ²⁷

Figura 3 - Aspecto macroscópico das lesões

3.5.2 Abordagem cirúrgica

Espécimens cirúrgicos da gastrectomia foram fixados em formol a 10% e enviados para exame anatomopatológico de rotina. Os linfonodos dissecados foram classificados pelo cirurgião durante ou imediatamente após a operação, entre grupos numerados conforme as estações definidas pela JGCTG e AJCC ^{6, 26, 29} (Figura 4).

A. Gastrectomia total; B. Gastrectomia distal.

Adaptado de JGCTG – *Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines*^{6, 29}

Figura 4 - Estações linfonodais gástricas

3.5.3 Análise histopatológica

Os espécimes cirúrgicos e ressecções endoscópicas foram submetidos a avaliação macroscópica detalhada por médico patologista para descrição e representação histológica da lesão. Como rotina no serviço, os blocos são obtidos a partir de representação padronizada em pelo menos um corte histológico por centímetro de lesão, para tumores avançados e/ou extensos, interessando sobretudo a área de invasão mais profunda. Para lesões precoces, toda região é incluída para análise histológica, em cortes sequenciais a cada 2 a 4 mm. Os cortes são submetidos a processamento histológico convencional, embebidos em parafina e corados pela Hematoxilina-eosina (HE). Os linfonodos dissecados são examinados

macroscopicamente e cortados a cada 2 ou 3 mm, processados histologicamente e corados pelo HE.

As lâminas de histologia foram revisadas por único patologista (ASFS) do Departamento de Patologia da FMUSP (Laboratório de Investigação Médica – LIM14). O patologista era cego para o estadiamento linfonodal no momento da análise.

A classificação histológica e grau de diferenciação seguiram normas da Organização Mundial de Saúde (OMS) 2010 ² e do *College of American Pathologists* (CAP) 2017 ³⁰ (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 – Descrição histopatológica do adenocarcinoma gástrico

Tipo Histológico	Aspecto	Grau de diferenciação
Adenocarcinoma tubular	Túbulos dilatados ou em fenda com ramificações	Comumente baixo grau, porém variantes indiferenciadas são descritas
Adenocarcinoma papilar	Lesão exofítica com invasão em frondes com células cilíndricas ou cuboides em meio a matriz fibrovascular	Comumente baixo grau
Adenocarcinoma mucinoso	Contem mais que 50% de grupamentos de mucina; pode conter células em anel de sinete isoladas	Pouco diferenciados
Carcinoma de células pouco coesas, incluindo células em anel de sinete e outras variantes	Células tumorais que se infiltram de modo isolado ou em pequenos agregados. Adenocarcinoma em anel de sinete é predominantemente composto por células em formato de anel contendo uma pequena gota clara de muco citoplasmático, que pode se assemelhar a células inflamatórias mononucleares	Pouco diferenciados
Carcinoma misto	Mistura de componentes morfológicamente identificáveis como padrões tubular, papilar e pouco coeso	Pouco diferenciados

Adaptado da Organização Mundial de Saúde, 2010 ²

Quadro 2 - Grau de diferenciação do adenocarcinoma gástrico

Grau 1: Bem diferenciado	Mais que 95% de áreas glandulares
Grau 2: Moderadamente diferenciado	50 a 95% de áreas glandulares
Grau 3: Pouco diferenciado	Menos que 49% de áreas glandulares
Grau 4: Indiferenciado	Ausência de conformação glandular

Adaptado de CAP – *College of American Pathologists*, 2017 ³⁰

Seguindo recomendação da OMS de 2010, os tumores predominantemente diferenciados e com qualquer porcentagem de células anel de sinete ou células pouco coesas foram classificados como tumores indiferenciados ².

Em relação ao nível de invasão em profundidade, é definido m1, ou lesão *in situ*, aquela restrita ao epitélio, entre borda externa e lâmina própria; m2, os tumores com envolvimento da lâmina própria, e m3 as lesões com envolvimento da muscular da mucosa. Tumores submucosos com menos do que 500 µm de profundidade em relação à muscular da mucosa são definidos como sm1; sm2 os tumores com mais de 500 µm e sm3 quando a invasão se aproximava da muscular própria sem atingi-la (Figura 5).

Adaptado de Eleftheriadis, 2014 ³

Figura 5 - Profundidade do adenocarcinoma gástrico precoce

3.6 Critérios terapêuticos

Os pacientes foram distribuídos em 6 categorias em relação aos critérios clássico (C) e expandidos (E) propostos, e critério de cirurgia (S), conforme abaixo (Figura 6).

- C: tumor intramucoso, diferenciado, sem úlcera, menor ou igual a 20 mm;
- E1: adenocarcinoma intramucoso diferenciado e sem úlcera, maior que 20 mm;
- E2: adenocarcinoma intramucoso diferenciado, com ulceração, se menor ou igual 30 mm de diâmetro;
- E3: invasão SM1 ($\leq 500 \mu\text{m}$) em adenocarcinoma diferenciado, medindo 30 mm ou menos;

- E4: câncer intramucoso indiferenciado, sem ulceração, menor ou igual a 20 mm;
- S: Os demais pacientes e pacientes com invasão linfovascular presente.

Profundidade Histologia	Tumor mucoso				Tumor submucoso	
	UL(-)		UL(+)		SM1	SM2
	≤20	>20	≤30	>30	≤30	qualquer tamanho
Diferenciado	C	E1	E2	S	E3	S
Indiferenciado	E4	S	S	S	S	S
Critérios clássicos para EMR						
Critérios expandidos para ESD						
Cirurgia						

Tamanho em milímetros. Siglas: EMR: *endoscopic mucosal resection*, mucosectomia; ESD: *endoscopic submucosal dissection*; SM1 ≤500 μm; SM2 > 500 μm de invasão submucosa; UL: presença de úlcera. C: critério clássico; E1-E4: critérios expandidos; S: Critério cirúrgico.

Figura 6 – Classificação dos pacientes em relação ao critério terapêutico

3.7 Estadiamento

Linfonodos regionais e metástases à distância foram classificados segundo a *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ª edição, 2010* ²⁶ (Quadro 3):

Quadro 3 - Estadiamento linfonodal

N0	Ausência de linfonodos regionais
N1	Metástase em 1 a 2 linfonodos regionais
N2	Metástase em 3 a 6 linfonodos regionais
N3	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases linfonodais em cadeias distantes

Adaptado de AJCC - *American Joint Committee on Cancer*, 2010 ²⁶

O estadiamento tumoral TNM foi realizado de acordo com a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 7^a edição, 2010 (Quadro 4) ²⁶.

Quadro 4 - Estadiamento TNM

Estadio clínico	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estadio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estadio IIIB	T4b	N0 ou N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estadio IIIC	T4b	N2 ou N3	M0
	T4a	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Adaptado de AJCC - American Joint Committee on Cancer , 2010 ²⁶

3.8 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em medidas de resumo (média, desvio-padrão, mediana e quartis), enquanto as variáveis categóricas foram expressas em porcentagens.

Para a comparação de grupos foi utilizado o teste exato de Fisher ou teste Qui-quadrado no caso de variáveis categóricas, enquanto para as

variáveis contínuas foi utilizado o teste de Levene, de acordo com as hipóteses de normalidade (Teste de Anderson-Darling) e homogeneidade (Barklett). As comparações múltiplas foram testadas por Tukey não paramétrico. Para comparação entre proporções foi utilizado o teste de Wilson.

O método de Lausen ³¹ foi utilizado para determinar um ponto de corte para a variável tamanho em relação a metástases linfonodais.

Na análise de sobrevida, foi realizada regressão de Cox (proporcionalidade testada por teste de Schoenfeld) para estimar o Risco Relativo (RR) e método de Kaplan Meier para estimar as curvas de sobrevida. O teste de Log-rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida.

O nível de significância adotado foi de 5%, sempre considerando hipóteses alternativas bicaudais. Desta maneira, os intervalos de confiança de 95% (IC95%) e p -valores $< 0,05$ foram considerados ^{32, 33}.

O software R versão 3.4.1 foi utilizado para a realização de todas as análises ³⁴.

4 RESULTADOS

4 Resultados

No período de 1978 a 2017, 424 pacientes foram submetidos a gastrectomia por adenocarcinoma em estadio T1. Foram excluídos 35 pacientes, sendo 29 devido à presença de menos do que 15 linfonodos na peça cirúrgica e 6 por dados incompletos em prontuário.

Trezentos e oitenta e nove pacientes foram eleitos para o estudo e 135 (34,7%) satisfaziam critérios de ressecção endoscópica, sendo 31 clássicos e 104 expandidos – Figura 7.

Siglas: AGP: adenocarcinoma gástrico precoce; LF: linfonodos; RE: ressecção endoscópica.

Figura 7 - Fluxograma dos resultados

Houve maioria de pacientes do sexo feminino (54,8%), e a média de idade foi de $62,1 \pm 12,8$ anos. O tamanho médio dos AGP foi de 27 ± 17 mm, com localização mais comum em terço distal (55,0%) e houve discreta predominância de tumores indiferenciados (57,1%) – Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce

Caraterísticas dos pacientes	n (%)
Sexo	
Feminino	213 (54,8%)
Masculino	176 (45,2%)
Idade (anos)	$62,1 \pm 12,8^*$
Características do AGP	n (%)
Número de linfonodos dissecados	$33,5 \pm 14,8^*$
Tamanho do tumor (mm)	$27 \pm 17^*$
Localização principal do AGP	
Terço proximal	19 (4,9%)
Terço médio	156 (40,1%)
Terço distal	214 (55,0%)
Grau de diferenciação histológica	
Diferenciados	167 (42,9%)
Indiferenciados	222 (57,1%)
Profundidade de invasão tumoral	
Mucosa	164 (42,2%)
Submucosa	225 (57,8%)
Presença de invasão linfovascular	
Invasão linfática	51 (13,1%)
Invasão vascular	28 (7,2%)
Invasão perineural	13 (3,3%)

Sigla: AGP: adenocarcinoma gástrico precoce

* Média e desvio padrão

As lesões se localizaram mais em terço gástrico distal (L), em 55% dos casos. Não houve associação da localização do AGP com a presença de metástases linfonodais (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce segundo localização

	MLF - n = 389 (%)	MLF +	p
Terço proximal	17 (5,1%)	2 (3,8%)	
Terço médio	136 (40,5%)	20 (37,7%)	0,900*
Terço distal	183 (54,4%)	31 (58,5%)	

Siglas: MLF: metástases linfonodais.

* Teste exato de Fisher

O achado macroscópico foi heterogêneo, havendo predominância de lesões do tipo deprimido (n = 278; 71%), representadas por achados 0-IIc ou 0-III, sozinhos ou sobre outras lesões planas (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo tipo macroscópico

n = 389

Os tumores submucosos foram mais frequentes (57,8%), em relação à invasão em profundidade. Quando subcategorizados, houve predominância de tumores de mucosa profunda (m3) em relação aos demais (36,7%) (Gráfico 2). Em 18 pacientes dos critérios cirúrgicos não foi possível a subestratificação de invasão de profundidade mucosa em m1 a m3 ou submucosa em sm1 a sm3.

Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo grau de invasão mucosa e submucosa

n = 371

Segundo o grau de diferenciação da OMS ², houve maioria de Grau 3 (45,8%) em relação aos demais e apenas 8 tumores Grau 4 (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo grau de diferenciação

Baseado na OMS: Organização mundial de saúde ². n = 389.

A maioria das cirurgias realizadas foi gastrectomia subtotal (GST) – n = 214, 76,1%. Nas gastrectomias subtotais foram ressecados em média $35,4 \pm 19,3$ linfonodos, e nas gastrectomias totais (GT) $32,9 \pm 13,0$ linfonodos.

Em 12 pacientes, após o ano de 2003, foi realizada ressecção endoscópica previamente à gastrectomia, sendo que em 50% deles não foi identificada lesão residual na peça cirúrgica. O perfil destes pacientes em relação aos critérios terapêuticos está demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Perfil dos pacientes que foram submetidos a ressecção endoscópica previamente à gastrectomia

Identificação	Idade	Sexo	Cir.	Critério	MLF	Lesão residual
AAS	79	M	GST	S	Não	Sim
BARS	68	F	GST	S	Não	Sim
EAS	63	F	GST	S	Não	Não
EMP	73	F	GT	E3	Não	Não
IS	66	M	GST	S	Não	Não
JPR	47	M	GST	C	Não	Sim
LG	76	F	GT	S	Não	Sim
MFB	56	F	GST	S	Não	Sim
MHOQ	66	F	GT	E4	Não	Não
MNBP	78	F	GT	C	Não	Não
MRS	79	F	GST	S	Sim	Sim
RNL	62	F	GST	E3	Não	Não

Símbolos: Sexo: F: feminino, M: masculino; Cir.: Tipo de cirurgia (GT: Gastrectomia total, GST: gastrectomia subtotal); Critério: C: Clássico, E3 e E4: critérios expandidos, S: cirúrgico.

AAS, BARS, EAS, EMP, IS, JPR, LG, MFB, MHOQ, MNBP, MRS, RNL: identidade dos pacientes mantida em sigilo.

Foram identificados 53 pacientes com metástases linfonodais, com número de linfonodos positivos variando entre 1 e 27 (Tabela 4). Os dados clínico-patológicos destes pacientes se encontram no Anexo 3.

Tabela 4 – Quantidade de linfonodos acometidos

	Média	DP	Mediana	Q.25%	Q.75%
Linfonodos acometidos	3,7	5,03	2	1	4

n = 53. Sigla: DP: Desvio padrão; Q: quartil

Expressamos a frequência por cadeia linfonodal segundo a JGCTG^{6, 29} no Gráfico 4.

Gráfico 4 – Frequência das cadeias linfonodais acometidas

n = 53. Alguns pacientes apresentavam mais que uma cadeia acometida.

Identificamos 31 pacientes com critério clássico de mucosectomia, 104 pacientes com critérios expandidos, divididos em 31 com critério E1, 8 com critério E2, 25 com critério E3 e 29 com critério E4. Duzentos e cinquenta e quatro pacientes integravam critérios cirúrgicos (Tabela 5).

Tabela 5 - Classificação dos pacientes segundo critério terapêutico

Critério terapêutico	n = 389 (%)	IC95%
Endoscópico Clássico	31 (8,0%)	5,7 – 11,1
Endoscópico Expandido	104 (26,7%)	22,6 – 32,3
Cirúrgico	254 (65,3%)	60,4 – 69,9

Siglas: IC: Intervalo de confiança; MLF: Metástases linfonodais

A representação destas categorias segundo os achados histológicos e de metástases linfonodais foi exposta nas Figuras de 8 a 13.

Adenocarcinoma gástrico intramucoso, diferenciado, medindo 10 mm, sem ulceração.

A. Formações tubulares com pseudoestratificação nuclear e atipia citológica restrita à mucosa – 100x, HE;

B. Formações tubulares com pseudoestratificação nuclear, atipia citológica e focos de complexidade arquitetural – 400x, HE.

Sigla: HE: Hematoxilina-eosina

Figura 8 - Câncer gástrico precoce – critério clássico

Adenocarcinoma gástrico intramucoso, diferenciado, medindo 35 mm, sem ulceração.

A. Lesão polipoide vista na lupa – 12,5x, HE (setas);

B. Formações tubulares com pseudoestratificação nuclear, atipia citológica com focos de perda de polaridade nuclear e complexidade arquitetural com fusão de estruturas – 400x, HE;

C. Formação tubular com atipia citológica acentuada e perda de polaridade nuclear – 400x, HE;

D. Formações tubulares com pseudoestratificação nuclear, atipia citológica com focos de perda de polaridade nuclear e complexidade arquitetural com fusão de estruturas – 400x, HE.

Sigla: HE: Hematoxilina-eosina

Figura 9 - Câncer gástrico precoce – critério expandido (E1)

Adenocarcinoma gástrico intramucoso, bem diferenciado, medindo que 10 mm, com ulceração.

A. Área de epitélio tubular pseudoestratificado em transição com áreas de metaplasia intestinal – 100x, HE;

B. Áreas tubulares complexas, com pseudoestratificação nuclear, perda de polaridade e fusão – 400x, HE.

Sigla: HE: Hematoxilina-eosina

Figura 10 - Câncer gástrico precoce – critério expandido (E2)

Adenocarcinoma gástrico sm1, diferenciado, medindo 30 mm.

A. Formações tubulares e papilíferas com área de invasão da submucosa (seta), diferenciado, sm1 – 12,5x, HE;

B. Formações tubulares e papilíferas, infiltrativas, com necrose luminal – 100x, HE;

C. Áreas papilares com atipia citológica em meio a mucina e exsudato inflamatório – 200x, HE.

Sigla: HE: Hematoxilina-eosina

Figura 11 - Câncer gástrico precoce – critério expandido (E3)

Adenocarcinoma gástrico intramucoso, indiferenciado, medindo 6 mm, sem ulceração.

A. Área de padrão túbulo-papilífero, bem diferenciado – 100x, HE;

B. Área de padrão tubular com atipia citológica e complexidade arquitetural, bem diferenciado, detalhe nuclear – 400x, HE;

C. Área transição entre padrão túbulo-papilífero, bem diferenciado e área mucinosa com apagamento da arquitetura e células em anel de sinete – 100x, HE;

D. Detalhe da infiltração da lâmina própria por células em anel de sinete – 400x, HE.

Sigla: HE: Hematoxilina-eosina

Figura 12 - Câncer gástrico precoce – critério expandido (E4)

Adenocarcinoma tubular sm1, diferenciado, medindo 20 mm, com invasão linfática e venosa.

A. Adenocarcinoma com áreas tubulares e sólidas (moderadamente diferenciado), sm1 – 100x, HE;

B. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado, invasão venosa – 100x, HE;

C. Adenocarcinoma tubular, moderadamente diferenciado, invasão linfática – 200x, HE;

D. Metástase linfonodal de adenocarcinoma tubular – 100x, HE.

Sigla: HE: Hematoxilina-eosina

Figura 13 - Câncer gástrico precoce – critério cirúrgico devido a invasão linfovascular

Dentro dos critérios expandidos, foram identificados três pacientes com metástases linfonodais, (n = 104; 2,9% IC95% 0,7 – 8,6%). O perfil destes pacientes encontra-se na Tabela 6. Representamos a avaliação histológica do tumor e da metástase linfonodal de um dos pacientes (MCASS) na Figura 14.

Tabela 6 - Perfil dos pacientes com critérios de dissecação endoscópica e que apresentaram metástases linfonodais

Identificação	Idade	Sexo	UL	Tam.	Loc.	Inv.	Dif.	Cadeia	EC
JAP	51	M	Não	15	M	m2	ID	1; 4a	IB
MCASS	45	F	Não	15	L	m3	ID	6	IB
VSB	52	F	Não	20	M	m3	ID	1; 3; 4sa	IIA

Siglas: Dif.: grau de diferenciação; EC: Estadio clínico; ID: indiferenciado; Inv.: invasão; Loc: localização: M – terço gástrico medial, L – terço gástrico distal; Tam.: tamanho em mm; UL: ulceração.

JAP, MCASS, VSB: identidade dos pacientes mantida em sigilo

Adenocarcinoma gástrico intramucoso, indiferenciado, medindo 15 mm, sem ulceração.

A. Padrão infiltrativo microtubular, com células isoladas e cordões – 200x, HE;

B. Detalhe de padrão microtubular, células pouco coesas e anel de sinete – 400x, HE;

C. Linfonodo com metástase de padrão microtubular – 200x, HE;

D. Detalhe de metástase linfonodal com padrão microtubular – 400x, HE.

Sigla: HE: Hematoxilina-eosina

Figura 14 - Câncer gástrico precoce – critério expandido com metástase linfonodal

Todos os pacientes com metástases linfonodais nos critérios expandidos tinham tumores indiferenciados, mucosos e menores que 20 mm, além disso todos apresentavam CAS.

Os pacientes no critério cirúrgico obtiveram incidência maior de metástases linfonodais ($p < 0,001$), como exposto na Tabela 7.

Tabela 7 - Resultados das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce segundo critério de tratamento

	MLF - n (%)	MLF +	IC95%	<i>p</i>
Endoscópico Clássico	31 (100%)	0	0 – 13,4	
Endoscópico Expandido	101 (97,1%)	3 (2,9%)	0,7 – 8,6	< 0,001*
Cirúrgico	204 (80,3%)	50 (19,7%)	15,3 – 25,1	

Siglas: IC: Intervalo de confiança; MLF: Metástases linfonodais

* Teste exato de Fisher

Quando comparados os critérios de ressecção endoscópica baseando-se no grau de diferenciação, observamos maior incidência de MLF nos pacientes com tumor indiferenciado (Critério E4), $p = 0,02$, conforme Tabela 8.

Tabela 8 - Resultados das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce segundo critério expandido de ressecção endoscópica

	MLF - n (%)	MLF +	IC95%	p
Presença de MLF pelo critério de resseção endoscópica				
Clássico (n = 31)	31 (100%)	0	0 – 13,4	< 0,001*
E1 (n = 32)	32 (100%)	0	0 – 13,4	
E2 (n = 8)	8 (100%)	0	0 – 37,8	
E3 (n = 25)	25 (100%)	0	0 – 16,1	
E4 (n = 39)	36 (92,3%)	3 (7,7%)	2,1 – 21,2	
Presença de MLF pelo critério de curabilidade e grau de diferenciação				
Expandidos diferenciados E1, E2, E3 (n = 96)	96 (100%)	0	0 – 6,86	0,02*
Expandidos indiferenciados E4 (n = 39)	36 (92,3%)	3 (7,7%)	2,1 – 21,2	

Siglas: IC: intervalo de confiança; MLF: metástases linfonodais.

* Teste exato de Fisher

Buscamos os fatores preditivos para a presença de MLF. Em relação ao tamanho, por meio do método de Lausen³¹ foi identificado ponto de corte para associação entre as variáveis MLF e tamanho < 21 mm, demonstrada no Gráfico 5 – o ponto obtido minimiza o p -valor equivalente. O Gráfico 6 confirma a associação significativa neste ponto de corte ($p = 0,01$), através do teste de Fisher.

Gráfico 5 - Ponto de corte do tamanho em relação à positividade linfonodal

Tamanho em mm.

n = 389. Método de Lausen.

Gráfico 6 - Presença de metástases linfonodais segundo critério de tamanho

n = 389. Teste de Fisher; $p = 0,01$

A presença de êmbolos neoplásicos linfáticos ou vasculares teve relação com presença de metástases linfonodais (Tabela 9).

Tabela 9 - Resultados das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce segundo invasão linfática ou vascular (n = 389)

	MLF -	MLF +	<i>p</i>
	n (%)		
Presença de MLF segundo invasão vascular			
Inv. Vascular -	317 (94,3%)	44(83%)	0,007*
Inv. Vascular +	19 (5,7%)	9 (17%)	
Presença de MLF segundo invasão linfática			
Inv. Linfática -	304 (90,5%)	34 (64,2%)	< 0,001*
Inv. Linfática +	32 (9,5%)	19 (35,8%)	

Siglas: IC: intervalo de confiança; MLF: metástases linfonodais.

* Teste exato de Fisher

Os tumores classificados pela OMS como Grau 3 tiveram maior chance de metástases linfonodais em relação aos demais ($p = 0,044$), da mesma forma que o tipo histológico indiferenciado de Nakamura ($p < 0,001$), conforme Tabelas 10 e 11.

Tabela 10 - Distribuição das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce conforme o grau de diferenciação tumoral

Grau	n = 53 (%)	IC95%	p
G1: Bem diferenciado	5 (9,4%)	3,8 – 20,8	0,044*
G2: Moderadamente diferenciado	17 (32,1%)	21,1 – 45,6	
G3: Pouco diferenciado	29 (54,7%)	41,5 – 67,3	
G4: Indiferenciado	2 (3,8%)	0,39 – 13,7	

Sigla: IC: intervalo de confiança

* Teste exato de Fisher

Tabela 11 - Distribuição das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce conforme padrão histológico de Nakamura

Categoria	n = 53 (%)	IC95%	p
Diferenciado	14 (26,4%)	16,4 - 39,7	< 0,001*
Indiferenciado	39 (73,6%)	60,3 - 83,6	

Sigla: IC: intervalo de confiança

* Teste exato de Fisher

O tipo histológico difuso de Laurén apresentou maior chance de MLF em relação ao tipo misto ($p < 0,001$), porém não houve diferença estatística quando avaliados os três tipos em conjunto (Tabela 12).

Tabela 12 - Relação das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce com padrão histológico de Laurén

Laurén	n = 53 (%)	IC95%	p
Intestinal	24 (45,3%)	32,7 – 58,5	0,152*
Difuso	22 (41,5%)	29,3 – 54,9	
Misto	7 (13,2%)	6,3 – 25,2	
Presença de MLF pelo tipo histológico de Laurén (par de comparação 1)			
Difuso	22 (41,5%)	57,3 – 87,9	< 0,001*
Misto	7 (13,2%)	12,1 – 42,5	

Símbolos: IC: intervalo de confiança; MLF: metástase linfonodal

* Teste exato de Fisher

Quando avaliada quantidade de linfonodos acometidos, houve maior número de MLF em lesões do tipo difuso de Laurén (Tabela 13). O teste de Levene demonstrou diferença entre os grupos com $p < 0,001$. Segundo teste não paramétrico de Tukey, o tipo difuso apresenta mais MLF que o tipo intestinal com $p < 0,001$ e tipo misto tem maior número de MLF que tipo intestinal com $p < 0,001$.

Tabela 13 - Quantidade de linfonodos em relação ao padrão histológico de Laurén

Laurén	Média	DP	Mediana	Q.25%	Q.75%
Difuso	6,1	7,0	2,5	1,3	8
Intestinal	1,9	1,3	1,5	1	2,3
Misto	2	1,5	1	1	2,5

Teste de Tukey para amostras pareadas: Difuso vs intestinal: $p < 0,001$; Misto vs difuso: $p = 0,001$; misto vs intestinal: $p = 0,177$

n = 53. Sigla: DP: Desvio padrão.

A presença de células em anel de sinete não teve associação positiva ou negativa com metástases linfonodais nos pacientes em geral ou nos pacientes com critérios expandidos, conforme observado na Tabela 14.

Tabela 14 - Relação das metástases linfonodais do adenocarcinoma gástrico precoce com presença de anel de sinete

	MLF-	MLF+	
Tumores indiferenciados (n = 222)	n (%)		p
CAS-	61 (27,5%)	10 (4,5%)	0,449*
CAS+	122 (54,9%)	29 (13,1%)	
Crítérios expandidos (n = 39)	n (%)		p
CAS-	10 (25,6%)	0	0,200*
CAS+	26 (66,7%)	3 (7,7%)	
Crítérios cirúrgicos (n = 183)	n (%)		p
CAS-	51 (27,9%)	10 (5,5%)	0,554*
CAS+	96 (52,5%)	26 (14,2%)	

Siglas: CAS: células em anel de sinete; MLF: metástase linfonodal

* Teste exato de Fisher

Observou-se que quanto maior a penetração submucosa, maior foi a presença de MLF nos pacientes com critério cirúrgico ($p < 0,001$) (Gráfico 7). Não houve metástases linfonodais em pacientes com invasão submucosa e critério expandido de ressecção endoscópica.

Gráfico 7 - Acometimento linfonodal dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo o grau de invasão em profundidade

Siglas: MLF: metástase linfonodal
Teste de Qui-quadrado. $p < 0,001$.

Não houve diferença na existência de MLF quando considerado o aspecto macroscópico segundo classificação de Paris ²⁷ (Gráfico 8), ou quando se consideravam as lesões agrupadas em não deprimidas e deprimidas (Gráfico 9).

Gráfico 8 - Acometimento linfonodal dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo tipo macroscópico

Sigla: MLF: metástase linfonodal

Teste de Qui-quadrado. $p = 0,487$.

Gráfico 9 - Acometimento linfonodal dos pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce segundo aspecto deprimido ou não deprimido

Siglas: MLF: metástase linfonodal
Teste de Qui-quadrado. $p = 0,413$.

Após a avaliação linfonodal os pacientes foram distribuídos segundo o estadiamento clínico da AJCC, com maioria estágio IA (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Distribuição dos pacientes segundo estadiamento clínico

n = 389. Estádio clínico baseado na AJCC²⁶ – American Joint Committee on Cancer

O tempo médio de seguimento foi de $77,4 \pm 62,4$ meses. Houve perda de seguimento de 52 pacientes (13,4%) antes dos 5 anos pós cirurgia e 74 pacientes ainda não haviam atingido este tempo pós cirúrgico até a data. Para o cálculo de sobrevida avaliamos apenas os pacientes que chegaram ao final dos 60 meses de seguimento ou tiveram óbito neste período (n = 263).

A sobrevida em 60 meses foi de 80,2%. Vinte pacientes (7,6%) tiveram mortalidade perioperatória (menos que 30 dias após a cirurgia) e 10 pacientes foram a óbito em decorrência da neoplasia gástrica (3,8%) (Tabela 15). Dois dos pacientes que não chegaram ao término do tempo de seguimento mantêm tratamento após recidiva tumoral, com seguimento atual de 30 e 42 meses, respectivamente, não participando do cálculo de sobrevida.

Tabela 15 - Status de sobrevida

	n (%)
Vivo sem doença	211 (80,2%)
Vivo com doença	0
Mortalidade sem doença	22 (8,4%)
Mortalidade perioperatória	20 (7,6%)
Mortalidade com doença	10 (3,8%)

n = 263. Obs.: Houve perda de 126 pacientes por não finalizarem seguimento (52 perdas, 74 em seguimento)

Dos três pacientes com critérios para RE associado a MLF, um perdeu seguimento com 8 meses pós cirurgia, o segundo foi seguido por mais de 60 meses, sem recidiva tumoral, e o terceiro está com 30 meses pós cirurgia e sem apresentar recidiva até o momento. Os três pacientes receberam quimioterapia adjuvante.

Dos pacientes com critérios de RE, três com critério clássico (C) tiveram óbito no período perioperatório (menos de 30 dias pós cirurgia), um paciente com critério E1 apresentou recidiva em SNC vindo a falecer 52 meses pós cirurgia e um paciente com critério E4 foi a óbito com doença peritoneal após 43 meses de seguimento (Gráfico 11). Nenhum destes pacientes apresentava metástase linfonodal nas peças cirúrgicas. Outros 11 pacientes com critérios de RE foram a óbito em menos de 60 meses por causas não relacionadas ao tumor.

Gráfico 11 - Causas de óbito nos pacientes com critérios para ressecção endoscópica

n = 135. Siglas: C: clássico; E1 – E4: Expandidos de 1 a 4.

Observamos, entre os critérios avaliados, que apenas a presença de metástases linfonodais se associou a menor sobrevida (RR: 5,03; IC95% 1,42 – 17,84; p -Log-rank = 0,012), Tabela 16. A curva de sobrevida de Kaplan-Meier em relação MLF está demonstrada no Gráfico 12.

Tabela 16 - Análise de sobrevida pela regressão de COX

Variável	Categoria	RR	IC95%	p -Log-rank
Ulceração	Sim	1,72	0,5 – 6,1	0,403
Depressão	ND	2,92	0,9 – 10,1	0,090
CAS	Sim	1,28	0,3 – 6,6	0,767
Diferenciação	Indiferenciado	1,47	0,4 – 5,7	0,576
Infiltração	submucosa	0,79	0,2 – 2,7	0,708
Inv. Linfática	Presente	0,95	0,1 – 7,5	0,963
Inv. Sanguínea	Presente	2,25	0,2 – 17,8	0,441
MLF	Sim	5,03	1,4 – 17,8	0,012*

n = 263. Obs.: Houve perda de 126 pacientes por não finalizarem tempo de seguimento (52 perdas, 74 em seguimento).

Siglas: CAS: Células em anel de sinete; IC: intervalo de confiança; MLF: metástases linfonodais; ND: não deprimido; RR: risco relativo.

* p -Log-rank < 0,05

Gráfico 12 - Curva de Kaplan-Meier em relação ao *status* linfonodal

RR: 5,03 (IC95% 1,42 – 17,84) dos Linfonodos positivos em relação aos negativos – Regressão de Cox

p -Log-rank = 0,012

Não houve diferença estatística nas curvas de sobrevida em relação a critérios de ressecção endoscópica versus cirúrgica devido ao pequeno número de eventos de óbitos com doença ($n = 10$). (Gráfico 13).

Gráfico 13 - Curva de Kaplan-Meier em relação ao critério terapêutico

Log-rank = 0,53

5 DISCUSSÃO

5 Discussão

A ressecção de cadeias linfonodais é um dos pilares do tratamento do adenocarcinoma gástrico precoce. Diversos autores têm buscado fatores preditivos para MLF para que a ressecção endoscópica possa ser curativa, com risco mínimo de recidiva tumoral ^{11, 12, 23, 35}. Estes elementos são a base para a formulação de critérios para o tratamento endoscópico do AGP. Visto que os resultados do tratamento endoscópico do AGP observados nas casuísticas orientais por vezes não tem sido reproduzidos em casuísticas ocidentais, justifica-se a validação destes critérios em nosso meio.

Em nosso levantamento com 389 gastrectomizados com mínimo de 15 linfonodos dissecados, operados ao longo de 39 anos em dois centros com cirurgiões da mesma escola cirúrgica, 135 pacientes preenchem critérios para tratamento endoscópico. Daqueles que preenchem o critério clássico, não se observou metástase linfonodal em nenhum ($n = 0/31$; IC95% 0 – 13%). Embora seja um grupo pequeno, fortalece, em nosso meio, a indicação estabelecida desde 1998 pelos grupos japoneses ^{11, 12, 36}.

Em relação aos critérios propostos por Gotoda ^{11, 12}, observamos, nos 104 pacientes com critérios expandidos, 3 (2,9%; IC95% 0,7 – 86%) com metástases linfonodais. Não foram identificadas MLF nos tumores com critérios expandidos com aspecto histológico diferenciado (E1, E2, E3); IC95% 0 – 6,86%. Apenas três dos os pacientes com tumores indiferenciados, intramucosos, não ulcerados e menores ou iguais a 20 mm

(E4) apresentaram metástases linfonodais em nossa casuística. Em outro estudo de nosso grupo, Pereira *et al.*²³ demonstraram taxa de 13,6% de positividade linfonodal quando adotados critérios expandidos (28,6%).

Naquela publicação, os autores classificaram como indiferenciados apenas os tumores que apresentavam mais que 50% de áreas indiferenciadas, uma metodologia diferente da adotada em nosso trabalho, que se baseou na premissa da Organização Mundial de Saúde², em que os espécimens com qualquer foco de células pouco coesas ou anel de sinete foram considerados como tumores indiferenciados. Com esta visão, reavaliamos a casuística de Pereira *et al.*²³, do ICESP, somada à amostra de pacientes do Hospital das Clínicas, observando-se mudança de categoria de algumas lesões precoces do critério expandido para o cirúrgico e do critério clássico para o expandido. Reiteramos que tais lesões haviam sido adequadamente descritas com suas pequenas percentagens de células indiferenciadas, porém consideradas globalmente como diferenciadas. Este achado reforça a proposição da OMS², refletindo a importância da interação entre cirurgião, endoscopista e patologista no tratamento individualizado do paciente com AGP.

De fato, em outra casuística do HCFMUSP, Hondo *et al.*³⁷ evidenciaram o tipo histológico indiferenciado e ressecção em *piecemeal* como fatores preditivos para ressecção incompleta através de mucosectomia. É escassa a literatura ocidental que avalie o critério expandido isoladamente em tumores indiferenciados.

Quando considerado o critério expandido para tumores indiferenciados proposto por Gotoda, Oh *et al.* ¹⁶ identificaram metástases em 2,3% de 216 pacientes. Por outro lado, Li *et al.* ³⁸ não encontraram metástases e Abe *et al.* ³⁹ acompanharam por 5 anos 46 pacientes submetidos a ESD curativa, observando ausência de recorrência, metástases à distância e óbito por câncer gástrico no período.

Em nossa pesquisa todos os três pacientes com critérios expandidos e MLF apresentavam células em anel de sinete. Não houve, porém, confirmação estatística da presença de metástases em relação às CAS, tanto nos critérios expandidos isoladamente quanto em toda a casuística. A literatura é controversa em relação à agressividade do adenocarcinoma com células em anel de sinete em lesões precoces ^{17-19, 21, 40}.

Assim como o grau de diferenciação, os fatores preditivos de MLF que verificamos neste estudo, em acordo com outras publicações, foram tamanho maior que 20 mm ^{11, 12}, êmbolos neoplásicos linfáticos e sanguíneos ^{7, 11} e infiltração submucosa ²⁴.

Em nossa análise, o aspecto macroscópico não teve relação com a presença de MLF. Kwee *et al.* ⁷ observaram maior incidência de MLF nos tumores deprimidos em relação aos não deprimidos. Este fato não foi comprovado em nossos pacientes ($p = 0,413$). Esta discrepância pode ser explicada pela casuística relativamente pequena que implicou na observação de poucos casos de metástases linfonodais. Outra possibilidade a ser explorada é observar se, a exemplo do que ocorre nas casuísticas

orientais, os tipos bem diferenciados são em geral não deprimidos e os indiferenciados, deprimidos.

A taxa de sobrevida em 5 anos observada neste estudo foi semelhante à apresentada na literatura (80,2%)^{2, 23}. Em nossa casuística, a mortalidade relacionada à doença foi menor do que aquela perioperatória, tanto nos pacientes em geral com AGP (3,8% *versus* 7,6%) quanto naqueles com AGP e critérios de ressecção endoscópica (1,5% *versus* 2,2%).

Os três pacientes com óbito perioperatório estavam inclusos no critério clássico, sendo dois idosos com 70 e 75 anos que vieram a falecer de complicações cardiopulmonares, e o terceiro, com 23 anos, com óbito por meningite na década de 1980. Etoh *et al.*⁴¹, em estudo com pacientes octogenários, demonstram taxa de sobrevida em 3 e 5 anos semelhantes nos grupos que realizaram EMR ou cirurgia para o tratamento do AGP. Naquele estudo, 5 dos 49 pacientes que realizaram mucosectomia não apresentavam critérios de ressecção endoscópica, porém a decisão baseou-se na morbidade pré-operatória.

Hatta *et al.*⁴², em estudo realizado com pacientes fora de critérios de ressecção endoscópica e submetidos a ESD, sugerem pontuação para predição de metástases linfonodais após a ressecção não curativa, variando entre 2,5% e 22,7% nos grupos de baixo e alto risco, respectivamente.

Em nosso estudo, os dois pacientes com critério de ressecção endoscópica que faleceram 43 e 52 meses pós cirurgia devido adenocarcinoma de origem gástrica haviam realizado ressecção cirúrgica curativa da lesão precoce; isto é, não apresentavam metástases linfonodais

no produto cirúrgico da gastrectomia. O primeiro apresentava AGP indiferenciado, não ulcerado, intramucoso e medindo 15 mm (E4) e outro tinha lesão bem diferenciada, intramucosa, não ulcerada, medindo 10 cm (E1). Nestes dois indivíduos houve recidiva tardia da doença mesmo após cirurgia curativa, sugerindo que outros fatores possam estar relacionados às metástases.

Han *et al.*⁴³ propuseram que, além das características patológicas do AGP, a expressão de mucinas, e-caderina, b-catenina, e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), estejam relacionados à agressividade tumoral, recorrência e prognóstico. Hondo *et al.*⁴⁴ indicaram que a expressão de Muc5A seja fator preditor de recorrência após ressecção endoscópica, sobretudo em lesões com tipo histológico misto. A OMS² corrobora que a caracterização fenotípica das mucinas possa ter valor prognóstico, sendo Muc5AC, Muc6, TFF para padrão gástrico, e Muc2 e fatores de transcrição CDX2 e CD10 para padrão intestinal, de menor agressividade. Ainda, a presença do receptor de fator de crescimento epidermoide proposta por Jin *et al.*⁴⁵ pode justificar a presença de micrometástases à distância, mesmo em pacientes que não apresentam MLF, porém são necessárias maiores investigações no tema.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Nossa pequena casuística reflete o fato de que no Brasil e em outros centros ocidentais o câncer gástrico tem diagnóstico tardio em relação aos centros do Japão, onde o rastreamento é realidade, de modo que nossos pacientes recebem o diagnóstico já fora de possibilidade de terapia endoscópica. Além disso,

neste estudo, os poucos casos de lesões clássicas podem refletir o fato de haver disponibilidade de ressecção endoscópica no serviço, que realizou, entre 2009 e 2016, 27 ESD em pacientes de critérios clássicos e expandidos, com taxa de recorrência tumoral equivalente entre os grupos ⁴⁶. Ademais, o desenho retrospectivo prejudicou a aquisição completa dos dados em 6 (1,4%) pacientes, excluídos do estudo. Tentamos minimizar as limitações do desenho realizando avaliação prospectiva dos casos por único patologista sênior.

Conforme exposto, existe um risco mínimo de metástases linfonodais quando adotamos os critérios clássico e expandidos de dissecação endoscópica. Seriam candidatos ao tratamento sobretudo os pacientes com tumores diferenciados. Não obstante, a força desta evidência é limitada pela casuística de pouco mais de 100 pacientes com critérios expandidos de ressecção endoscópica do nosso levantamento.

Ressaltamos que a realização da técnica endoscópica não anula possibilidade cirúrgica ulterior. Em pacientes selecionados, o tratamento minimamente invasivo através da dissecação endoscópica de submucosa poderia ser um primeiro passo para o estadiamento local em relação a tipo histológico e presença de invasão em profundidade, bem como acometimento linfático, vascular e margens de ressecção. A decisão de complementar o tratamento destes pacientes com gastrectomia e dissecação linfonodal, entretanto, deve levar em consideração o risco individual de morbimortalidade perioperatória.

6 CONCLUSÕES

6 Conclusões

Através da análise de espécimens de gastrectomia com mais de 15 linfonodos dissecados em pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce, conclui-se que a metástase linfonodal é rara quando se cumprem os critérios expandidos de tratamento endoscópico por dissecação endoscópica da submucosa. O risco de metástase linfonodal é praticamente nulo quando se excluem dos critérios expandidos os tumores indiferenciados e também quando se cumprem os critérios clássicos de tratamento endoscópico por dissecação endoscópica da submucosa.

Apenas o grau de diferenciação histológica (indiferenciado de Nakamura ou Grau 3 da OMS), tamanho maior que 20 mm e presença de êmbolos neoplásicos linfáticos e vasculares estiveram relacionados à presença de metástases linfonodais. Dentre os tumores indiferenciados, o achado de células em anel de sinete não se associou com maior risco de metástase linfonodal.

7 ANEXOS

7 Anexos

Anexo 1. Documento de aprovação do CEP HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos critérios de indicação de dissecação endoscópica da submucosa para tratamento de adenocarcinoma gástrico precoce.

Pesquisador: Fauze Maluf Filho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55701216.7.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.551.747

Apresentação do Projeto:

Projeto propõe-se a legitimar os critérios expandidos de dissecação endoscópica da submucosa para tratamento endoscópico do AGP em coorte brasileira, em centro de referência terciário.

Objetivo da Pesquisa:

Estadiamento linfonodal de produto de gastrectomia realizada para tratamento do AGP que cumpre os critérios expandidos de tratamento endoscópico por dissecação endoscópica da submucosa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos pois é um estudo observacional;

Benefícios: Consolidar, em nosso meio, critérios já reconhecidos internacionalmente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional com adequação entre objetivo e métodos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. Solicita dispensa do TCLE, visto que usa prontuários e material estocado (blocos de parafina), tendo apresentado a anuência da patologia.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.551.747

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_704460.pdf	02/05/2016 22:43:32		Aceito
Outros	AnuenciaPatologia.pdf	02/05/2016 22:42:23	Fauze Maluf Filho	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	02/05/2016 22:41:19	Fauze Maluf Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa.pdf	27/04/2016 18:15:16	Fauze Maluf Filho	Aceito
Outros	CadastroCep.pdf	27/04/2016 18:14:16	Fauze Maluf Filho	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoPlataformaBrasilAss.pdf	27/04/2016 18:13:52	Fauze Maluf Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AusenciaTCLE.pdf	24/04/2016 17:09:22	Fauze Maluf Filho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.551.747

SAO PAULO, 19 de Maio de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo 2. Documento de aprovação do CEP ICESP

São Paulo, 15 de fevereiro de 2017.

Registro: NP 1090/2017

Ref. Solicitação de execução de estudo: Avaliação dos critérios de indicação de dissecação endoscópica da submucosa para tratamento de adenocarcinoma gástrico precoce

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho
Pesquisador Executante: Dra. Fernanda C. Simões Pessorusso

CONSIDERAÇÕES

Trata-se de um estudo retrospectivo com a finalidade de obtenção de título. O projeto visa determinar o tipo histológico e grau de diferenciação da lesão; aferir tamanho plano da lesão – no maior eixo; Avaliar e estratificar a invasão intramucosa; Avaliar presença de metástase linfonodais; Caracterizar metástases linfonodais em relação às cadeias linfonodais gástricas e identificar outros possíveis fatores de risco para disseminação linfonodal da neoplasia gástrica na população estudada.

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Antes do início das atividades relacionadas ao estudo:

- Apresentar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP para execução no ICESP conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde;
- Enviar relatório final do estudo. Projetos sem informações por mais de 1 ano serão cancelados automaticamente e impedirá a submissão de novos projetos pelos investigadores;
- Enviar resultados do projeto (publicações, defesa de tese, apresentação em congressos e outros);

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo M. Hoff
Diretor Geral

Prof. Dr. Roger Ghammas
Presidente Conselho Diretor
ICESP – HC FMUSP

Versão 1.2 11 de julho de 2016

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP 01246-000 Tel: 11 3893.2000 www.icesp.org.br

Anexo 3. Dados clínicos dos pacientes com MLF

IDENTIFICAÇÃO	IDADE	GÊNERO	EXTENSÃO GASTRECTOMIA	LOCALIZAÇÃO	PRESENÇA DE ULCERA	TAMANHO (MM)	MACROSCOPIA	PRESENÇA DE ANEL DE SINETE	DIFERENCIAÇÃO	PROFUNDIDADE DE INVASÃO	INVASÃO LINFÁTICA	INVASÃO SANGÜÍNEA	INFILTRAÇÃO PERINEURAL	LF DISSECADOS	MLF?	NUMERO DE METÁSTASES	T	N	M	ESTADIAMENTO	CRITÉRIOTERAPÉUTICO
ACS	63	M	GT	M	Não	20	ND	N/A	Diferenciado	sm1	Presente	Presente	Presente	15	Sim	1	1b	1	0	IB	S
AES	75	F	GT	M	N/A	15	D	Não	Indiferenciado	sm2	Ausente	Ausente	Ausente	31	Sim	1	1b	1	0	IB	S
AM	51	F	GST	M	N/A	20	ND	Não	Indiferenciado	sm2	Presente	Ausente	Ausente	58	Sim	3	1b	2	0	IIA	S
AMD	73	F	GST	L	Não	17	D	Não	Indiferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	31	Sim	1	1b	1	0	IB	S
ARC	72	F	GST	M	N/A	30	D	N/A	Diferenciado	sm2	Presente	Ausente	Ausente	31	Sim	2	1b	1	0	IB	S
BM	63	M	GST	L	Sim	30	D	N/A	Diferenciado	sm2	Ausente	Ausente	Ausente	43	Sim	1	1b	1	0	IB	S
BSS	37	M	GST	L	Não	30	ND	Sim	Indiferenciado	sm3	Ausente	Ausente	Ausente	45	Sim	2	1b	1	0	IB	S
BWL	69	M	GST	L	Não	40	D	N/A	Diferenciado	sm1	Presente	Ausente	Ausente	53	Sim	1	1b	1	0	IB	S
DDL	53	M	GST	M	Sim	23	D	Sim	Indiferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	25	Sim	2	1b	1	0	IB	S
ECNP	45	M	GT	L	Sim	30	D	Não	Indiferenciado	sm3	Presente	Presente	Ausente	17	Sim	1	1b	2	0	IIA	S
FEN	54	F	GT	M	Sim	40	D	Sim	Indiferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	80	Sim	3	1a	3	0	IIA	S

IDENTIFICAÇÃO	IDADE	GÊNERO	EXTENSÃO GASTRECTOMIA	LOCALIZAÇÃO	PRESENÇA DE ULCERA	TAMANHO (MM)	MACROSCOPIA	PRESENÇA DE ANEL DE SINETE	DIFERENCIAÇÃO	PROFUNDIDADE DE INVASÃO	INVASÃO LINFÁTICA	INVASÃO SANGÜÍNEA	INFILTRAÇÃO PERINEURAL	LF DISSECADOS	MLF?	NUMERO DE METÁSTASES	T	N	M	ESTADIAMENTO	CRITÉRIO TERAPÊUTICO
GAA	72	F	GST	L	N/A	35	ND	N/A	Diferenciado	sm2	Presente	Ausente	Ausente	31	Sim	3	1b	2	0	IIA	S
HE	61	M	GT	M	Não	25	D	Não	Indiferenciado	m3	Ausente	Ausente	Ausente	30	Sim	1	1a	1	0	IV	S
IBS	73	F	GST	M	Não	40	ND	Sim	Indiferenciado	sm3	Ausente	Ausente	Presente	47	Sim	13	1b	3	0	IIB	S
ILVO	55	F	GST	L	Sim	21	D	Sim	Indiferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	50	Sim	1	1a	1	0	IB	S
IPN	77	F	GST	L	N/A	10	D	Sim	Indiferenciado	sm2	Ausente	Ausente	Ausente	15	Sim	1	1b	1	0	IB	S
IPS	75	F	GST	ML	Sim	60	ND	Não	Indiferenciado	sm2	Presente	Presente	Ausente	27	Sim	4	1b	2	0	IIA	S
JAP	51	M	GT	M	Não	15	D	Sim	Indiferenciado	m2	Ausente	Ausente	Ausente	36	Sim	2	1a	1	0	IB	E
JAS	56	M	GST	L	Sim	24	D	Sim	Indiferenciado	sm2	Ausente	Ausente	Ausente	42	Sim	4	1b	2	0	IIA	S
JBVS	48	M	GST	L	Não	40	D	Sim	Indiferenciado	m3	Ausente	Ausente	Ausente	35	Sim	1	1b	1	0	IB	S
JJS	61	M	GT	ML	Não	40	D	N/A	Diferenciado	sm3	Presente	Presente	Ausente	29	Sim	1	1b	2	0	IIA	S
JLM	57	M	GST	M	Sim	30	D	N/A	Diferenciado	sm3	Ausente	Ausente	Ausente	30	Sim	2	1b	1	0	IB	S
JM	65	M	GT	L	Não	15	D	Não	Indiferenciado	sm3	Presente	Ausente	Presente	47	Sim	6	1	2	0	IIA	S
JRS	62	M	GST	L	Não	10	D	Não	Indiferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	28	Sim	21	1b	2	1	IV	S
JSC	64	M	GT	M	Sim	55	D	Sim	Indiferenciado	sm2	Ausente	Ausente	Ausente	40	Sim	14	1b	3a	0	IIB	S
JSG	53	M	GT	M	Sim	20	ND	Sim	Indiferenciado	sm3	Presente	Presente	Presente	47	Sim	1	1b	1	0	IB	S
KA	54	F	GST	L	N/A	40	D	Sim	Indiferenciado	sm1	Presente	Ausente	Ausente	20	Sim	2	1b	1	0	IB	S

IDENTIFICAÇÃO	IDADE	GÊNERO	EXTENSÃO GASTRECTOMIA	LOCALIZAÇÃO	PRESENÇA DE ULCERA	TAMANHO (MM)	MACROSCOPIA	PRESENÇA DE ANEL DE SINETE	DIFERENCIAÇÃO	PROFUNDIDADE DE INVASÃO	INVASÃO LINFÁTICA	INVASÃO SANGÜÍNEA	INFILTRAÇÃO PERINEURAL	LF DISSECADOS	MLF?	NUMERO DE METÁSTASES	T	N	M	ESTADIAMENTO	CRITÉRIOTERAPÉUTICO
KI	79	F	GT	L	Não	40	ND	Sim	Indiferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	60	Sim	1	1b	1	0	IB	S
MAP	76	F	GT	U	Não	55	D	Não	Indiferenciado	sm3	Presente	Presente	Presente	24	Sim	8	1b	2	0	IIA	S
MATC	60	F	GST	L	Sim	53	D	N/A	Diferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	42	Sim	1	1b	1	0	IB	S
MB	61	F	GT	U	N/A	25	D	N/A	Diferenciado	sm2	Ausente	Ausente	Ausente	25	Sim	4	1b	1	0	IB	S
MCASS	45	F	GST	L	Não	15	D	Sim	Indiferenciado	m3	Ausente	Ausente	Ausente	40	Sim	1	1a	1	0	IB	E
MIAA	43	F	GST	L	Não	25	ND	Sim	Indiferenciado	sm3	Presente	Ausente	Ausente	42	Sim	2	1b	1	0	IB	S
MJS	83	F	GST	L	Sim	32	ND	N/A	Diferenciado	sm3	Presente	Presente	Ausente	26	Sim	2	1b	1	0	IB	S
MK	55	M	GT	L	Sim	37	D	Sim	Indiferenciado	sm3	Presente	Ausente	Presente	21	Sim	6	1b	1	0	IB	S
MRS	79	F	GST	ML	Não	12	ND	N/A	Diferenciado	sm1	Presente	Presente	Ausente	29	Sim	3	1b	1	0	IB	S
NS	71	F	GST	L	Não	50	D	Sim	Indiferenciado	sm3	Presente	Ausente	Ausente	33	Sim	1	1b	1	0	IB	S
OXC	57	M	GST	L	Não	50	D	N/A	Diferenciado	sm2	Ausente	Ausente	Ausente	39	Sim	1	1b	1	0	IB	S
RAS	26	F	GST	L	Não	35	ND	Sim	Indiferenciado	sm3	Ausente	Ausente	Ausente	31	Sim	1	1b	1	0	IB	S
SYU	63	F	GST	M	Não	60	ND	Sim	Indiferenciado	m3	Ausente	Ausente	Ausente	54	Sim	3	1a	2	0	IIA	S
TCPS	42	F	GT	L	Sim	24	ND	Sim	Indiferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	38	Sim	27	1	3b	0	IIB	S
THSB	66	F	GST	L	Sim	22	ND	Sim	Indiferenciado	sm3	Ausente	Ausente	Presente	35	Sim	8	1b	3a	0	IIB	S
TMC	68	F	GT	ML	Não	25	D	Sim	Indiferenciado	sm2	Ausente	Ausente	Ausente	56	Sim	5	1b	2	0	IIA	S

IDENTIFICAÇÃO	IDADE	GÊNERO	EXTENSÃO GASTRECTOMIA	LOCALIZAÇÃO	PRESENÇA DE ULCERA	TAMANHO (MM)	MACROSCOPIA	PRESENÇA DE ANEL DE SINETE	DIFERENCIAÇÃO	PROFUNDIDADE DE INVASÃO	INVASÃO LINFÁTICA	INVASÃO SANGÜÍNEA	INFILTRAÇÃO PERINEURAL	LF DISSECADOS	MLF?	NUMERO DE METÁSTASES	T	N	M	ESTADIAMENTO	CRITÉRIOTERAPÉUTICO
TY	60	M	GST	L	Sim	57	D	N/A	Diferenciado	sm2	Ausente	Ausente	Ausente	50	Sim	1	1b	1	0	IB	S
VCB	54	M	GST	L	Não	35	D	Sim	Indiferenciado	sm3	Ausente	Ausente	Ausente	46	Sim	2	1b	1	2	IIA	S
VCB	53	F	GST	L	Não	35	ND	Sim	Indiferenciado	sm3	Ausente	Ausente	Ausente	43	Sim	2	1b	2	0	IIA	S
VSF	52	F	GST	M	Não	20	D	Sim	Indiferenciado	m3	Ausente	Ausente	Ausente	37	Sim	6	1a	2	0	IIA	E
WBN	55	M	GT	M	Não	27	ND	N/A	Diferenciado	sm2	Presente	Presente	Ausente	37	Sim	1	1b	1	0	IB	S
WFJ	48	F	GST	L	Não	10	D	Não	Indiferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	35	Sim	2	1b	1	0	IB	S
WS	81	M	GST	L	N/A	15	ND	Sim	Indiferenciado	sm1	Ausente	Ausente	Ausente	30	Sim	1	1b	1	0	IB	S
YBM	50	F	GST	M	N/A	8	D	Sim	Indiferenciado	sm1	Presente	Ausente	Ausente	33	Sim	2	1b	1	0	IB	S
ZAJ	51	F	GST	L	Sim	25	D	Sim	Indiferenciado	m3	Ausente	Ausente	Ausente	68	Sim	1	1a	1	0	IB	S
ZAX	60	F	GST	LM	Não	60	D	Sim	Indiferenciado	m3	Ausente	Ausente	Ausente	37	Sim	9	1a	2	0	II	S

Símbolos: GT – gastrectomia total, GST- gastrectomia subtotal; L – lower (terço distal), M – middle (terço médio), U – upper (terço proximal); D – deprimido, ND – não deprimido; m – mucosa, sm – submucosa; LF – linfonodos; MLF – metástases linfonodais; E – expandidos, S – cirúrgicos.

ACS, AES, AM, AMD, ARC, BM, BSS, BWL, DDL, ECNP, FEN, GAA, HE, IBS, ILVO, IPN, IPS, JAP, JAS, JBVS, JJS, JM, JM, JRS, JSC, JSG, KA, MAP, MATC, MB, MCASS, MIAA, MJS, MK, MRS, NS, OXC, RAS, SYY, TCPS, THSB, TMC, TY, VCB, VCB, VSB, WBN, WFJ, WS, YBM, ZAJ, ZAX: Identidade dos pacientes mantida em sigilo.

8 REFERÊNCIAS

8 Referências

1. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. International Agency for Research on Cancer/WHO. 2012 [citado 2 jul 2015]. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx .
2. Lauwers GY, Carneiro F, Grahan DY, Curado MP, Franceschi S, Montgomery E, *et al.* Gastric Carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO Classification of Tumors of the Digestive System*. 4th ed. Lyon; WHO Press; 2010. p. 48-58.
3. Eleftheriadis N, Inoue H, Ikeda H, Onimaru M, Yoshida A, Maselli R, *et al.* Definition and staging of early esophageal, gastric and colorectal cancer. *Journal of Tumor*. 2014;2(7):161-78.
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma: 2nd English edition. *Gastric Cancer*. 1998;1(1):10–24.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14(2): 101–12.
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines (JGCTG) 2014 (ver 4). *Gastric Cancer*. 2017; 20(1):1-19.
7. Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2008;11(3):134-48.

8. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2006;41(10):929-42.
9. Gotoda T, Kondo H, Ono H, Saito Y, Yamaguchi H, Saito D, *et al*. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: Report of two cases. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(4):560-3.
10. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy*. 2001;33(3):221-6.
11. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, *et al*. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer : estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000;3(4):219-25.
12. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007;10(1):1-11.
13. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*. 2005;23(20):4490-8.
14. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, *et al*. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829-54.

15. Kang HJ, Kim DH, Jeon TY, Lee SH, Shin N, Chae SH, *et al.* Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(3): 508-15.
16. Oh SY, Lee KG, Suh YS, Kim MA, Kong SH, Lee HJ, *et al.* Lymph node metastasis in mucosal gastric cancer: reappraisal of expanded indication of endoscopic submucosal dissection. *Ann Surg.* 2017; 265(1):137-42.
17. Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Kosuga T, Okamoto K, *et al.* Early signet ring cell carcinoma of the stomach is related to favorable prognosis and low incidence of lymph node metastasis. *J Surg Oncol.* 2016;114(5):607-12.
18. Guo CG, Zhao DB, Liu Q, Zhou ZX, Zhao P, Wang GQ, *et al.* Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(11):1958-65;
19. Lee SH, Jee SR, Kim JH, Seol SY. Intramucosal gastric cancer: the rate of lymph node metastasis in signet ring cell carcinoma is as low as that in well-differentiated adenocarcinoma.. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(2):170-4.
20. Zhao X, Cai A, Xi H, Chen L, Peng Z, Li P, *et al.* Predictive factors for lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(4): 700-11.

21. Lee HL, Choi CH, Cheung DY. Do we have enough evidence for expanding the indications of ESD for EGC? *World J Gastroenterol*. 2011;17(21):2597-601.
22. Abdelfatah MM, Barakat M, Lee H, Kim JJ, Uedo N, Grimm I, *et al*. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(2):338-47.
23. Pereira MA, Ramos MFKP, Dias AR, Faraj SF, Yagi OK, Safatle-Ribeiro AV, *et al*. Risk factors for lymph node metastasis in western early gastric cancer after optimal surgical treatment. *J Gastrointest Surg*. 2017;22(1):23-31.
24. Hölscher AH, Drebber U, Mönig SP, Schulte C, Vallböhmer D, Bollschweiler E. Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Ann Surg*. 2009;250(5):791-7.
25. Barreiro P, Dinis-Ribeiro M. Expanded criteria for endoscopic treatment of early gastric cancer: safe in the long term if feasible in the short term! *Endoscopy*. 2013;45(9):689-90.
26. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: Stomach. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3077-9.
27. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6 Suppl):S3-43.
28. Murakami T. Early cancer of the stomach. *World J Surg*. 1979; 3(6):685-92.

29. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines (JGCTG) 2010 (ver 3). *Gastric Cancer*. 2011;14(2):113-23.
30. Shi C, Berlin J, Branton PA, Fitzgibbons PL, Frankel WL, Hofstetter WL, *et al*. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. Northfield, Illinois: College of American Pathologists; 2017 .
31. Lausen B, Schumacher M. Maximally selected rank statistics. In: *Biometrics*. 1992;48(1):73-85.
32. Pereira JCR. *Bioestatística em outras palavras*. 1a ed. São Paulo: EDUSP-SP; 2010.
33. Singer JM, Paulino CD. *Análise de dados categorizados*. 1a ed. São Paulo: Editora Edgrd Blücher; 2006.
34. R Core Team. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
35. Takizawa K, Ono H, Kakushima N, Tanaka M, Hasuike N, Matsubayashi H, *et al*. Risk of lymph node metastases from intramucosal gastric cancer in relation to histological types: How to manage the mixed histological type for endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer*. 2013;16(4):531-6.
36. Yamamoto H, Kita H. Endoscopic therapy of early gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(6):909-26.

37. Hondo FY, Maluf-Filho F, Kishi HS, Uemura RS, Okawa L, Cecconello I, *et al.* Predictive factors for local recurrence and incomplete resection of early gastric cancer treated by endoscopic resection: a Western experience. *Can J Gastroenterol.* 2009;23(5):357-63.
38. Li H, Chen L, Huo Z, Xi H, Cui J, Zhao X. Defining a subgroup treatable for laparoscopic and endoscopic cooperative surgery in undifferentiated early gastric cancer: the role of lymph node metastasis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1763-8.
39. Abe S, Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S, Odagaki T, *et al.* Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Endoscopy.* 2013;45(9):703-7.
40. Zhao X, Cai A, Xi H, Song Y, Wang Y, Li H, *et al.* Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell histology: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2017;87(12):981-6.
41. Etoh T, Katai H, Fukagawa T, Sano T, Oda I, Gotoda T, *et al.* Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(6):868-71.
42. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, Yoshifuku Y, *et al.* A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: "eCura system." *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):874-81.
43. Han JP, Hong SJ, Kim HK, Kim HS, Lee YN, Lee TH, *et al.* Expression of immunohistochemical markers according to histological type in patients with early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51(1):60-6.

44. Hondo FY, Kishi HS, Safatle-Ribeiro AV, Pessorusso FCS, Ribeiro-junior U, Maluf-Filho F. Characterization of the mucin phenotype can predict gastric cancer recurrence after endoscopic mucosal resection. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(4):308-14.
45. Jin EH, Lee DH, Jung SA, Shim KN, Seo JY, Kim N, et al. Clinicopathologic factors and molecular markers related to lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(2):571-7.
46. Mendonca EQ, Oliveira JF, Ribeiro MSI, Safatle-Ribeiro AV, da Costa Martins B, Gusmon CC, et al. Mo1187 Validation of classic and expanded criteria for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: 7 years of experience of a Western Tertiary Cancer Center. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(5) Suppl:AB455.