

# Recommandations : cancers superficiels du tube digestif. Prise en charge endoscopique des cancers superficiels de l'estomac

## Recommendations: Superficial Cancers of the Digestive Tract. Endoscopic Treatment of Superficial Stomach Cancers

T. Lecomte · B. Godart · G. Rahmi

© Lavoisier SAS 2017

### Introduction

Un cancer superficiel de l'estomac est défini par un cancer gastrique touchant la muqueuse ou la sous-muqueuse sans précision sur son statut ganglionnaire. Selon la classification TNM, ils sont classés T1 [1]. Parmi les tumeurs classées T1, il faut distinguer les tumeurs T1a qui envahissent la lamina propria ou la musculaire muqueuse et les tumeurs T1b qui envahissent la sous-muqueuse.

Le pronostic des cancers gastriques T1 traités à visée curative est bon avec des taux de survie sans récurrence et globale à cinq ans supérieurs à 95 % [2–4]. Les données de survie sont principalement issues de séries chirurgicales. Le traitement des formes superficielles de cancers gastriques est justifié en raison de l'histoire naturelle de ces cancers avec un risque cumulé d'évolution spontanée vers un stade plus avancé de cancer estimé à 65 % à cinq ans [5].

En France, l'incidence du cancer gastrique est relativement faible et, globalement, en diminution [6]. La diminution

de l'incidence du cancer gastrique concerne essentiellement sa forme distale, alors que la forme diffuse et la localisation cardiaque sont stables, voire en augmentation pour le cardia. Au Japon, l'incidence élevée du cancer gastrique (dix fois supérieure à celle observée en France) a conduit à mettre en place dans ce pays une stratégie de dépistage endoscopique des cancers gastriques en population générale. Cette stratégie de dépistage conduit à un pourcentage élevé de diagnostic de cancers gastriques superficiels au Japon (plus de 50 % des cas de cancers gastriques diagnostiqués). En comparaison avec la France, où le dépistage en population générale du cancer gastrique n'est pas pratiqué en raison d'une plus faible incidence, le pourcentage des formes superficielles est compris entre 5 et 10 % [7]. En France, des recommandations de dépistage des sujets à risque élevé de cancer gastrique existent, mais elles n'ont jamais été évaluées, et leur application n'est pas coordonnée. Elles sont associées à des recommandations de dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*. Par conséquent, la sensibilisation de la population et de tous les acteurs de santé aux risques élevés ou très élevés de cancer gastrique doit être promue en France. Les patients à risque élevé de cancer gastrique sont principalement [8] :

- les sujets apparentés au premier degré à un malade pris en charge pour un cancer de l'estomac ;
- les patients avec une gastrectomie partielle pour un cancer gastrique ou une autre pathologie ;
- les patients traités par endoscopie pour une néoplasie gastrique superficielle (mucosectomie ou dissection sous-muqueuse) ;
- les patients avec une muqueuse gastrique à risque de cancer : pangastrite sévère ou prédominant au niveau du corps de l'estomac, gastrite avec atrophie sévère et/ou

---

T. Lecomte (✉)

Service d'hépatogastroentérologie et de cancérologie digestive,  
hôpital Trousseau, CHU de Tours, 60 rue du Plat d'Étain,  
F-37044 Tours cedex 09, France  
Université François-Rabelais, Tours, France  
e-mail : thierry.lecomte@med.univ-tours.fr

B. Godart

Service d'hépatogastroentérologie et de cancérologie digestive,  
hôpital Trousseau, CHU de Tours,  
F-37044 Tours cedex 09, France

G. Rahmi

Service de gastroentérologie, hôpital européen Georges-Pompidou,  
20 rue Leblanc, F-75015 Paris, France

métaplasie intestinale étendues, muqueuse gastrique avec dysplasie, maladie de Biermer, maladie de Ménétrier ;

- les sujets issus de pays à forte incidence de cancer (pays asiatiques, pays d'Amérique du Sud, Portugal) ;
- les sujets atteints d'un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (syndrome de Lynch, syndrome de Peutz-Jeghers).

L'exérèse endoscopique s'est imposée comme le traitement de référence des formes superficielles de cancer gastrique en alternative à la chirurgie. Les données d'évaluation de l'exérèse endoscopique des cancers gastriques superficiels sont toutefois très limitées en France en raison notamment de la faible incidence de cette forme de cancer.

Les deux techniques d'exérèse endoscopique des cancers superficiels de l'estomac sont la mucosectomie et la dissection sous-muqueuse. Elles présentent de nombreuses variantes, notamment en fonction du type de matériel utilisé. Elles doivent être réalisées dans des centres de référence par des endoscopistes experts (de niveau 3 pour la pratique de la dissection sous-muqueuse) formés à ces techniques. Les données de survie des cancers superficiels de l'estomac sont très en faveur d'un traitement d'exérèse endoscopique de ces lésions. Toutefois, il n'existe pas d'étude randomisée qui a comparé l'exérèse chirurgicale curative à l'exérèse endoscopique curative de ces cancers. Les grandes séries rapportées d'exérèse endoscopique font état de résultats carcinologiques à long terme comparables à ceux des séries chirurgicales [4,9]. Il n'existe pas d'étude comparative de qualité de vie ou de morbidité, mais il est probable que l'évaluation de ces deux critères soit très en faveur du traitement endoscopique.

Ce manuscrit a pour objectif de faire état de recommandations sur la prise en charge endoscopique des cancers superficiels de l'estomac. Elles s'appuient sur une analyse de la littérature à prédominance asiatique avec des niveaux de preuve pour la plupart faibles et de nombreux avis d'experts [10].

## Indications et évaluation préthérapeutique

En dehors du terrain du patient lié principalement aux éventuelles comorbidités, l'indication d'une exérèse endoscopique d'un cancer superficiel de l'estomac va dépendre du risque d'extension ganglionnaire lié à l'infiltration du cancer en profondeur, de la taille de la lésion et de la possibilité de réaliser une exérèse endoscopique complète.

Le traitement endoscopique est à recommander s'il est jugé que l'exérèse endoscopique peut être réalisée de façon carcinologique, c'est-à-dire associée à la possibilité d'une exérèse complète monobloc et à un faible risque de métastase ganglionnaire. L'objectif est d'obtenir une résection monobloc R0 curative. Les risques de métastases ganglionnaires

admis pour considérer un traitement endoscopique carcinologiquement satisfaisant sont de 1 % pour les tumeurs pT1a et de 3 % pour les tumeurs pT1b [10].

Si une exérèse endoscopique carcinologique est jugée possible, alors elle doit être préférée à une chirurgie carcinologique compte tenu des conséquences plus délétères de la chirurgie en termes de morbidité et de qualité de vie.

Le prérequis d'un traitement par exérèse endoscopique d'un cancer gastrique superficiel est une évaluation préthérapeutique, notamment endoscopique, de qualité par un endoscopiste formé à l'exérèse endoscopique de ce type de lésion. Il nécessite l'évaluation de critères endoscopiques et anatomopathologiques de la lésion prédictifs du risque d'infiltration en profondeur de la lésion. Le niveau d'infiltration en profondeur est associé au risque d'envahissement ganglionnaire qui détermine le pronostic carcinologique de la lésion.

Les lésions pT1a dont l'extension en profondeur ne dépasse pas la musculaire muqueuse ont un risque de métastase ganglionnaire estimé à 3 %, alors qu'il est de l'ordre de 20 % pour les tumeurs pT1b [11,12]. Pour les lésions pT1b qui envahissent la sous-muqueuse, il est nécessaire de distinguer les lésions de type sm1 et celles de type sm2. Les lésions pT1b(sm1) sont définies par un envahissement de la sous-muqueuse inférieur à 500 µm à partir de la muscularis mucosae associé à un risque de métastase ganglionnaire inférieur à 5 %. Les lésions pT1b(sm2) sont définies par un envahissement de la sous-muqueuse supérieur ou égal à 500 µm à partir de la muscularis mucosae associé à un risque de métastase ganglionnaire supérieur à 5 %. Les autres paramètres associés au risque de métastase ganglionnaire sont la taille de la lésion, le caractère ulcéré ou non de la lésion, le caractère peu ou pas différencié de la lésion et la présence ou non d'embolie lymphatique ou vasculaire. La présence de cellules indépendantes ne semble pas être associée au risque de métastase ganglionnaire ; mais dans la classification japonaise, ce type anatomopathologique est classé parmi les adénocarcinomes peu différenciés [13–15].

En pratique, les trois principaux facteurs pris en compte pour déterminer les indications d'un traitement d'exérèse endoscopique sont l'estimation de l'extension en profondeur de la lésion, sa taille et son degré de différenciation.

Il est difficile de prédire le caractère T1b d'une lésion en endoscopie. Par conséquent, l'exérèse endoscopique d'un cancer superficiel de l'estomac peut être indiquée pour établir un diagnostic anatomopathologique précis essentiel pour définir la meilleure stratégie thérapeutique. Dans le cas d'une lésion T1b diagnostiquée à partir d'une pièce d'exérèse endoscopique associée à un risque de métastase ganglionnaire supérieur à 3 %, le traitement endoscopique ne sera pas considéré comme carcinologique dans le cadre d'une stratégie thérapeutique à visée curative, et

il conviendra devant ce type de situation de discuter d'un traitement complémentaire dont le standard sera chirurgical.

Les deux principaux objectifs de l'évaluation préexérèse endoscopique d'un cancer superficiel de l'estomac sont, d'une part, de préciser les éléments permettant d'évaluer l'infiltration en profondeur et, d'autre part, d'évaluer les marges de résection horizontale. Les éléments à évaluer pour répondre à l'objectif de poser l'indication d'une exérèse endoscopique par EMR ou ESD d'un cancer superficiel de l'estomac sont :

- le type anatomopathologique ;
- la taille ;
- l'invasion en profondeur ;
- la présence d'une ulcération.

Une description endoscopique précise macroscopique, voire « microscopique » (zoom optique, endomicroscopie confocale par minisonde), assimilée à un véritable *staging* endoscopique des lésions superficielles cancéreuses de l'estomac, est le prérequis nécessaire et indispensable pour proposer la meilleure stratégie thérapeutique de ces lésions et, notamment, pour poser l'indication d'un geste d'exérèse endoscopique à visée carcinologique [16].

En tout premier lieu, une évaluation de l'aspect macroscopique d'une lésion superficielle de l'estomac au moyen de la classification de Paris doit être réalisée et notifiée, car elle est prédictive de l'envahissement de la sous-muqueuse (Fig. 1) [17]. Pour les lésions superficielles de l'estomac, le risque d'envahissement de la sous-muqueuse est d'environ 60 % en cas de lésion de type 0-I, et il varie de 20 à 40 % pour les lésions de type 0-II (30 % en cas de lésion 0-IIa, 20 % en cas de lésion 0-IIb et 40 % en cas de lésion 0-IIc) [18].

L'analyse des caractéristiques endoscopiques de la lésion est peu performante pour prédire le type anatomopathologique. Par conséquent, des biopsies de la lésion

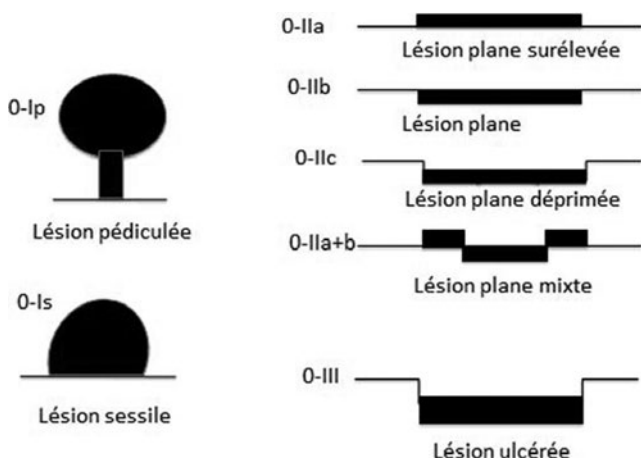
sont nécessaires. Il n'existe pas de recommandations sur le nombre minimal de biopsies à réaliser. Un nombre trop élevé de biopsies peut entraîner une fibrose réactionnelle et rendre la résection endoscopique plus difficile. Une biopsie unique précise doit être suffisante, et le nombre maximal de trois biopsies ne doit pas être dépassé.

Il n'existe pas de méthode fiable de mesure de la taille d'une lésion en endoscopie, et l'évaluation de ce paramètre en endoscopie est difficile et, le plus souvent, approximative. La technique habituellement utilisée est de se servir d'une pince à biopsie ouverte, dont la longueur de son extrémité en position ouverte est connue (7 mm).

Quel que soit l'aspect morphologique de la lésion superficielle, son caractère ulcéré est prédictif de l'envahissement carcinomateux de la sous-muqueuse. Sauf cas particulier (Tableau 1), le caractère ulcéré d'un cancer superficiel gastrique contre-indique son exérèse endoscopique à visée curative du point de vue carcinologique. La présence ou non d'une ulcération ou d'une cicatrice d'ulcère doit être précisée et différenciée d'une érosion/exulcération superficielle. Une érosion/exulcération superficielle ne doit pas être considérée comme une contre-indication à une exérèse endoscopique.

Une échoendoscopie gastrique standard est recommandée pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une lésion usT1N0, c'est-à-dire n'envahissant pas la musculature. En cas de lésion usT2 et/ou usN+, l'exérèse endoscopique à visée carcinologique sera contre-indiquée. L'utilisation d'une sonde haute fréquence n'est pas recommandée en première intention.

Le recours à la chromoscopie à l'indigo carmin si possible couplée à de l'acide acétique est utile afin de bien caractériser une lésion superficielle de l'estomac et, notamment, ses limites latérales [19,20]. L'alternative est l'utilisation des techniques de chromoscopie virtuelle (NBI, i-SCAN, FICE). L'utilisation d'un endoscope de dernière génération équipé des technologies permettant un rehaussement ou une magnification (fort grossissement optique) peut être également une aide pour optimiser la caractérisation de la lésion (analyse de l'architecture glandulaire et de la microvascularisation) et analyser les limites latérales [21]. Si les marges latérales de la lésion ne sont pas bien individualisables en endoscopie (le plus souvent observée en cas adénocarcinome indifférencié), des biopsies au niveau des zones latérales douteuses sont recommandées. L'endomicroscopie confocale par minisonde ou Cellvizio® (Mauna Kea Technologies) semble avoir un intérêt pour le diagnostic des cancers superficiels de l'estomac, mais son recours dans le cadre du bilan d'évaluation préthérapeutique endoscopique du cancer superficiel gastrique n'a pas été rapporté. Les indications d'exérèse endoscopique des cancers superficiels de l'estomac à visée curative carcinologique selon leurs caractéristiques préthérapeutiques sont résumées dans le Tableau 1.



**Fig. 1** Classification endoscopique de Paris des lésions superficielles du tube digestif appliquée aux lésions gastriques

**Tableau 1** Les indications d'exérèse endoscopique des cancers superficiels de l'estomac à visée curative carcinologique selon leurs caractéristiques préthérapeutiques (endoscopiques : taille et caractère ulcéré ou non de la lésion ; anatomopathologique : caractère différencié ou non de la lésion)

|                 | Non ulcéré     |        | Ulcéré |        |
|-----------------|----------------|--------|--------|--------|
|                 | ≤ 2 cm         | > 2 cm | ≤ 3 cm | > 3 cm |
| Différencié     | + <sup>a</sup> | ±      | ±      | 0      |
| Peu différencié | ±              | 0      | 0      | 0      |

+ : à recommander ; ± : à discuter ; 0 : non indiquée

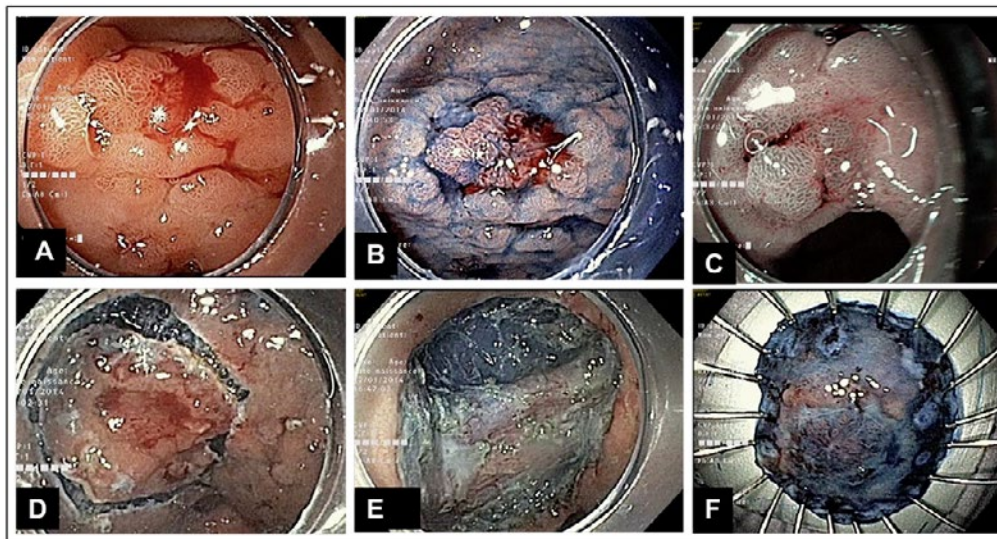
<sup>a</sup> Le caractère macroscopique de la lésion n'a pas d'importance, mais elle ne doit pas présenter d'ulcération

## Techniques d'exérèse endoscopique

Deux techniques d'exérèse endoscopique sont actuellement disponibles pour traiter les cancers superficiels de l'estomac. Il s'agit de la mucosectomie et de la dissection sous-muqueuse (Fig. 2). Différentes techniques et variantes de mucosectomie et de dissection sous-muqueuse ont été décrites fondées essentiellement sur le recours à différents types de petits matériels. Indépendamment du terrain lié au patient, en rapport principalement avec ses comorbidités, le choix entre ces deux techniques va dépendre des caractéristiques de la lésion et de l'expérience de l'opérateur. L'objectif d'une exérèse monobloc de la lésion conditionne le choix de la technique. Pour les lésions surélevées et saisissables en totalité avec une anse diathermique, le choix se portera plutôt sur la mucosectomie. Pour les autres lésions, la technique de dissection sous-muqueuse sera proposée. Aucune

étude contrôlée n'a comparé la dissection sous-muqueuse à la mucosectomie de même que les différentes techniques de mucosectomie ou de dissection sous-muqueuse entre elles.

Le taux de récurrence est élevé en cas de lésion de plus de 20 mm traitée par mucosectomie, lié notamment à la nécessité d'une résection en fragments plus fréquente. Alors que le taux de récurrence en cas d'exérèse complète monobloc par mucosectomie est quasi nul, il atteint plus de 30 % dans certaines séries en cas d'exérèse par mucosectomie en fragments [22,23]. Les résultats d'une méta-analyse montrent que, de façon globale, le taux de résection monobloc est plus élevé en cas de dissection sous-muqueuse comparé à celui observé en cas de mucosectomie [24]. Pour les lésions d'une taille supérieure à 1 cm, le taux d'exérèse complète monobloc est significativement plus faible en cas de mucosectomie comparé à celui rapporté en cas de dissection sous-muqueuse [25,26].



**Fig. 2** A, B, C : lésion gastrique plane de 20 mm au niveau de l'angulus de type 0-IIa+0-IIb selon la classification de Paris avec une architecture désorganisée au centre et une vascularisation tortueuse en lumière blanche (1A), après coloration à l'indigo carmin (1B) et en NBI (1C). D, E, F : résection de la lésion par dissection sous-muqueuse avec, à l'histologie, un adénocarcinome bien différencié, l'absence d'envahissement vasculaire ou lymphatique et des marges latérales et en profondeur saines

Les lésions pour lesquelles l'indication d'une exérèse endoscopique à visée curative carcinologique est à discuter ( $\leq 2$  cm, non ulcérée et peu différenciée ;  $> 2$  cm, non ulcérée et différenciée ;  $\leq 3$  cm, ulcérée et différenciée) sont associées à un risque d'exérèse incomplète en mucosectomie. Il est recommandé pour ces lésions une exérèse endoscopique selon la technique de dissection sous-muqueuse.

Les choix de la technique d'exérèse endoscopique (EMR ou ESD) d'un cancer superficiel de l'estomac selon ses caractéristiques préthérapeutiques sont résumés dans le Tableau 2.

La technique de la dissection sous-muqueuse nécessite un marquage préalable des limites de la lésion par des points d'électrocoagulation au moyen d'un couteau de dissection. Pour la mucosectomie et la dissection sous-muqueuse, l'injection sous-muqueuse utilisera le plus souvent une solution saline à 0,9 % contenant de l'adrénaline diluée à 1/10 000 et de l'indigo carmin afin d'augmenter le contraste entre la muqueuse normale adjacente et les limites de la lésion à traiter. D'autres solutions à résorption lente permettant de prolonger la durée du décollement sous-muqueux peuvent être injectées telles que l'acide hyaluronique dont le coût est cependant élevé ou un mélange à base de glycérol à 10 % dont le coût est moindre que celui de l'acide hyaluronique. L'avantage de ces solutions plus visqueuses n'est cependant pas clairement démontré par rapport à l'utilisation d'une solution saline.

## Évaluation carcinologique de l'exérèse endoscopique d'un cancer gastrique superficiel

L'évaluation du caractère curatif à visée carcinologique de l'exérèse endoscopique repose sur une confrontation anatomoendoscopique qui est essentielle pour décider de la conduite à tenir ultérieure (surveillance ou traitement complémentaire, le plus souvent chirurgical). Les paramètres anatomopathologiques à évaluer pour juger de la qualité carcinologique de l'exérèse sont : l'extension en profondeur de la lésion, les marges latérales et en profondeur de la résection, la différenciation, la présence d'embolies lymphatiques et veineux (Fig. 3) [10,27–31].

En dehors des situations de résection endoscopique curative ou curative avec réserve, l'exérèse endoscopique d'un cancer superficiel de l'estomac ne peut être considérée comme carcinologique, et une chirurgie d'exérèse complémentaire est dans ce cas recommandée. En cas de cancer superficiel bien différencié quand le seul facteur de mauvais pronostic est une résection en fragments ou une résection monobloc avec des marges horizontales positives, la chirurgie n'est pas la seule option et, dans ce cas, une reprise endoscopique ou une surveillance en fonction de la présence ou non d'une lésion résiduelle peut être proposée. En cas de lésion résiduelle à traiter par exérèse endoscopique, la technique à proposer est dans ce cas une dissection

**Tableau 2** Choix des techniques d'exérèse endoscopique à visée curative des cancers superficiels de l'estomac selon leurs caractéristiques préthérapeutiques (endoscopiques : taille et caractère ulcéré ou non de la lésion ; anatomopathologique : caractère différencié ou non de la lésion)

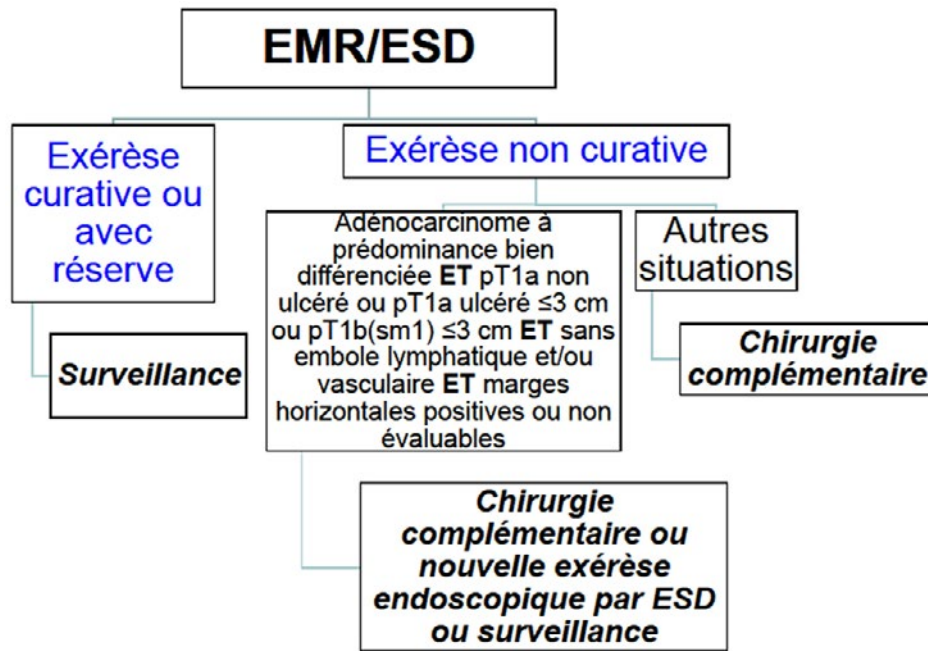
|                 | Non ulcéré  |                      |          | Ulcéré      |
|-----------------|-------------|----------------------|----------|-------------|
|                 | $\leq 1$ cm | $> 1$ cm $\leq 2$ cm | $> 2$ cm | $\leq 3$ cm |
| Différencié     | EMR         | EMR ou ESD           | ESD      | ESD         |
| Peu différencié | ESD         | ESD                  |          |             |

EMR : *endoscopic mucosal resection* ou mucosectomie ; ESD : *endoscopic submucosal resection* ou dissection sous-muqueuse

|            |                 | Non ulcéré  |          | Ulcéré      |          |
|------------|-----------------|-------------|----------|-------------|----------|
|            |                 | $\leq 2$ cm | $> 2$ cm | $\leq 3$ cm | $> 3$ cm |
| pT1a (m)   | Différencié     |             |          |             |          |
|            | Peu différencié |             |          |             |          |
| pT1b (sm1) | Différencié     |             |          |             |          |
|            | Peu différencié |             |          |             |          |

Exérèse curative\*   
 Exérèse curative avec réserve\*   
 Exérèse non curative   
 \* : si exérèse complète monobloc avec des marges latérales et profondes saines et sans embolie veineux et lymphatique

**Fig. 3** Évaluation du caractère curatif de l'exérèse endoscopique d'un cancer superficiel de l'estomac selon ses caractéristiques endoscopiques (taille et caractère ulcéré ou non de la lésion) et anatomopathologiques post-thérapeutiques (invasion en profondeur — pT1a et pT1b(sm1) — et caractère différencié ou non de la lésion)



**Fig. 4** Arbre décisionnel qui résume les stratégies de prise en charge d'un cancer superficiel de l'estomac traité par exérèse endoscopique

sous-muqueuse. En cas de lésion bien différenciée et ulcérée ou pT1b(sm1), dont la pièce d'exérèse endoscopique mesure au final plus de 3 cm de diamètre ou de lésion pT1b réséquée en fragments ou avec des marges positives, une chirurgie d'exérèse complémentaire est recommandée. La Figure 4 résume les stratégies de prise en charge d'un cancer superficiel de l'estomac traité par exérèse endoscopique.

### Surveillance

Le risque de cancer gastrique métachrone après exérèse endoscopique d'un cancer superficiel de l'estomac est estimé à 6 % à cinq ans [32]. Il dépend du niveau de risque de dégénérescence de la muqueuse gastrique associée. Une endoscopie gastrique de surveillance est recommandée 6 à 12 mois après le geste d'exérèse endoscopique puis annuelle en fonction du niveau de risque de dégénérescence de la muqueuse gastrique [33,34]. La recherche d'une infection à *H. pylori* doit être réalisée au même titre que des biopsies antrales et fundiques à la recherche de lésions précancéreuses. Le bénéfice de l'éradication d'*H. pylori* pour réduire l'incidence d'un cancer gastrique métachrone a été rapporté dans une étude randomisée [35]. Dans le cadre de la prise en charge d'un cancer gastrique superficiel de l'estomac traité par exérèse endoscopique, la recherche d'une infection à *H. pylori* et, en cas de positivité de cette recherche, son traitement sont recommandés. En cas d'exérèse endoscopique curative avec réserve, une surveillance par échographie

abdominale ou scanner abdominopelvien peut être proposée tous les six mois ou tous les ans, bien que le bénéfice de cette surveillance ne soit pas démontré.

### Conclusion

Dans la stratégie de la prise en charge du cancer superficiel de l'estomac, le traitement endoscopique à visée curative occupe dorénavant une place majeure avec des indications précises faisant l'objet de recommandations. Le développement récent de la technique de dissection sous-muqueuse a renforcé et élargi la place du traitement endoscopique de ces lésions. Les prérequis indispensables pour recourir à cette méthode thérapeutique carcinologique sont une caractérisation endoscopique précise de ces lésions et le recours à un opérateur expérimenté. Une collaboration pluridisciplinaire, notamment anatomoendoscopique, est indispensable à la prise en charge des patients atteints de ce type de lésion.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

### Références

1. Edge SB, Byrd DR, Compton, et al. AJCC cancer staging manual (ed 7). New York, NY: Springer; 2010
2. Wang CS, Hsueh S, Chao TC, et al. Prognostic study of gastric cancer without serosal invasion: reevaluation of the definition of early gastric cancer. *J Am Coll Surg* 1997;185:476-80

3. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: "eCura system". *Am J Gastroenterol* 2017 (in press)
4. Tanabe S, Hirabayashi S, Oda I, et al. Gastric cancer treated by endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection in Japan from 2004 through 2006: JGCA nationwide registry conducted in 2013. *Gastric Cancer* 2017 (in press)
5. Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, et al. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long-term, follow-up study. *Gut* 2000;47:618–21
6. Chapelle N, Manfredi S, Lepage C, et al. Trends in gastric cancer incidence: a period and birth cohort analysis in a well-defined French population. *Gastric Cancer* 2016;19:508–14
7. Chapelle N, Bouvier AM, Manfredi S, et al. Early gastric cancer: trends in incidence, management, and survival in a well-defined French population. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3677–83
8. Chollet R, Letard JC, Caillant E, et al. Prévention du cancer de l'estomac. *Acta Endoscopica* 2014;44:219–22
9. Pyo JH, Lee H, Min BH, et al. Long-term outcome of endoscopic resection vs. surgery for early gastric cancer: a non-inferiority-matched cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:240–9
10. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016;28:3–15
11. Adachi Y, Shiraiishi N, Kitano S. Modern treatment of early gastric cancer: review of the Japanese experience. *Dig Surg* 2002;19:333–9
12. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12:148–52
13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101–12
14. Kim BS, Oh ST, Yook JH, Kim BS. Signet ring cell type and other histologic types: differing clinical course and prognosis in T1 gastric cancer. *Surgery* 2014;155:1030–5
15. Hua Li, Zhi-Bin Huo, Shu-Bo Chen, et al. Feasibility study on expanded indication for endoscopic submucosal dissection of intramucosal poorly differentiated early gastric cancer retrospective study. *World J Gastroenterol* 2016;22:6736–41
16. Choi J, Kim SG, Im JP, et al. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2011;73:917–27
17. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3–S43
18. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37:570–8
19. Sakai Y, Eto R, Kasanuki J, et al. Chromoendoscopy with indigo carmine dye added to acetic acid in the diagnosis of gastric neoplasia: a prospective comparative study. *Gastrointest Endosc* 2008;68:635–41
20. Numata N, Oka S, Tanaka S, et al. Useful condition of chromoendoscopy with indigo carmine and acetic acid for identifying a demarcation line prior to endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2016;16:72
21. Nagahama T, Yao K, Maki S, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;74:1259–67
22. Horiki N, Omata F, Uemura M, et al. Risk for local recurrence of early gastric cancer treated with piecemeal endoscopic mucosal resection during a 10-year follow-up period. *Surg Endosc* 2012;26:72–8
23. Espinel J, Pinedo E, Ojeda V, Del Rio MG. Treatment modalities for early gastric cancer. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:1062–9
24. Park YM, Cho E, Kang HY, et al. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2011;25:2666–77
25. Nakamoto S, Sakai Y, Kasanuki J, et al. Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2009;41:746–50
26. Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, et al. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2006;63:776–82
27. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, 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;3:219–25
28. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12:148–52
29. Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1,370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485–93
30. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3), vol. 14. *Gastric Cancer* 2011;113–23
31. Dai J, Huang X, Lu B, et al. Evaluation of the expanded criteria of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers: a meta-analysis. *Digestion* 2015;92:227–35
32. Nasu J, Doi T, Endo H, Nishina T, et al. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2005;37:990–3
33. Nakajima T, Oda I, Gotoda T, et al. Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? *Gastric Cancer* 2006;9:93–8
34. Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015;47:1113–8
35. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392–7