

# FREQUÊNCIA E FATORES PREDITIVOS RELACIONADOS A METÁSTASE LINFÁTICA EM CÂNCER GÁSTRICO PRECOCE

*Frequency and predictive factors related to lymphatic metastasis in early gastric cancer*

Leonardo Medeiros **MILHOMEM**<sup>1</sup>, Daniela Medeiros Milhomem **CARDOSO**<sup>1</sup>, Eliane Duarte **MOTA**<sup>1</sup>,  
Ailton Cabral **FRAGA-JÚNIOR**<sup>1</sup>, Edésio **MARTINS**<sup>2</sup>, Orlando Milhomem da **MOTA**<sup>1</sup>

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Hospital de Câncer Araújo Jorge e <sup>2</sup>Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

**DESCRITORES** - Neoplasias gástricas. Metástase linfática. Adenocarcinoma. Valor preditivo

## Correspondência:

Leonardo Medeiros Milhomem,  
e-mail: leonardo2m@yahoo.com.br e  
leommilhomem@gmail.com

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 09/06/2012  
Aceito para publicação: 10/09/2012

**HEADINGS** - Stomach neoplasms. Lymphatic metastasis. Adenocarcinoma. Predictive value.

**RESUMO – Racional** - O tratamento padrão do câncer gástrico ainda apresenta alta morbidade e mortalidade em populações ocidentais. Grupos de pacientes com risco negligenciável de metástase linfonodal podem se beneficiar de tratamentos menos invasivos. Dados referentes à frequência e fatores preditivos relacionados a metástase linfática em câncer gástrico precoce são raros. **Objetivos** - Realizar a análise de frequência e fatores preditivos relacionados à metástase linfática em pacientes com câncer gástrico precoce tratados em centro terciário do Brasil. **Métodos** - Novecentos e vinte e três pacientes foram submetidos à gastrectomias por adenocarcinoma gástrico. Destes, 126 tinham tumores precoces e foram avaliadas características clínicas e patológicas relacionadas e metástases linfáticas. **Resultados** - Metástases linfonodais foram observadas em 7,8% dos pacientes com tumores mucosos e 22,6% dos tumores submucosos. A presença de ulceração, tipo histológico de Lauren, tumores maiores que 50 mm, invasão de submucosa e presença de invasão linfática ou vascular foram fatores significativos em análise univariada. A presença de ulceração, lesões maiores que 50 mm, infiltração da camada submucosa e invasão linfática foram fatores independentemente relacionados à metástase linfática em análise multivariada. **Conclusão** - Ulceração, lesões maiores que 50 mm, infiltração da camada submucosa e invasão linfática são fatores de risco independentes relacionados à metástase linfática em câncer gástrico precoce.

**ABSTRACT – Background** - The standard treatment of gastric cancer still has high morbidity and mortality in western populations. Groups of patients with negligible risk of lymph node metastasis may benefit from less invasive treatments. Data regarding the frequency and predictive factors related to lymphatic metastasis in early gastric cancer are rare. **Aim** - To perform the analysis of frequency and predictive factors related to lymphatic metastasis in patients with early gastric cancer treated in a tertiary center in Brazil. **Methods** - Nine hundred and twenty three patients underwent gastrectomy for gastric adenocarcinoma at the hospital. Of these, 126 had early tumors and were included in the analysis. Clinical and pathological related findings and lymphatic metastasis were evaluated. **Results** - Lymph node metastases were observed in 7.8% of patients with mucosal tumors and 22.6% of submucosal tumors. The presence of ulceration, Lauren histologic type, tumors larger than 50 mm, submucosal invasion, and presence of lymphatic or vascular invasion were significant factors in univariate analysis. The presence of ulceration, lesions larger than 50 mm, infiltration of the submucosal layer and lymphatic invasion were factors independently related to lymphatic metastasis in multivariate analysis. **Conclusion** - Ulceration, lesions larger than 50 mm, infiltration of the submucosal layer and lymphatic invasion are independent risk factors related to lymphatic metastasis in early gastric cancer.

## INTRODUÇÃO

O câncer gástrico corresponde à segunda causa de óbito câncer específica no mundo na atualidade. Observa-se diminuição da incidência em vários países, relacionada à redução da prevalência de fatores de risco, melhoria de saneamento básico, modificações alimentares e redução de tabagismo<sup>32</sup>. No entanto, o câncer gástrico ainda é diagnosticado em estádios avançados. O câncer gástrico precoce, que

representa as lesões restritas às camadas mucosa e submucosa, independente da presença de metástases linfáticas<sup>12</sup>, corresponde em nosso meio a cerca de 15% dos casos desta doença<sup>11,19</sup>. Taxas semelhantes são observadas em países europeus e na China<sup>3</sup>. Em outros países asiáticos como Japão e Coreia cerca de 50-60% dos casos de câncer gástrico são diagnosticados em estádios precoces<sup>22</sup>.

As lesões precoces diferentemente das lesões avançadas apresentam prognóstico favorável, com taxas de sobrevida em cinco anos superiores a 90%<sup>26,29</sup>. A operação radical associada à linfadenectomia permanece como tratamento padrão-ouro nos casos de câncer gástrico, mesmo nos de câncer gástrico precoce<sup>13</sup>. No entanto, é modalidade terapêutica associada a altos índices de morbidade e mortalidade em países ocidentais<sup>4,28</sup>.

Métodos terapêuticos menos invasivos e associados a menor morbidade e mortalidade, como os de ressecção endoscópica, podem ser utilizados em grupos específicos de pacientes com risco negligenciável de metástases linfáticas<sup>7</sup>, com resultados oncológicos semelhantes ao tratamento padrão, evitando nestas situações tratamentos radicais desnecessários.

Dados relacionados à frequência e fatores associados à metástase linfática em câncer gástrico precoce são escassos em países ocidentais.

O objetivo deste estudo foi realizar análise de frequência e fatores preditivos relacionados à metástase linfática em pacientes portadores de câncer gástrico precoce tratados em um centro terciário da região centro-oeste do Brasil.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás com protocolo no 035/2011.

As variáveis analisadas incluíram características macroscópicas das lesões como tamanho, presença de ulceração, fatores histológicos (classificação de Lauren), grau de diferenciação, profundidade de invasão, presença de invasão linfática e vascular, associação com infecção pelo *Helicobacter pylori* e presença de linfonodos comprometidos.

O aspecto macroscópico das lesões foi determinado de acordo com critérios da Sociedade Japonesa de Pesquisa em Câncer Gástrico (Japanese Research Society for Gastric Cancer)<sup>12</sup>.

A infecção pelo *Helicobacter pylori* foi diagnosticada através de método histológico. O tamanho de cada lesão foi determinado através de mensuração de acordo com o maior diâmetro, realizada por patologista, e dividido em três grupos: lesões menores que 20 mm, entre 20 e 50 mm e maiores que 50 mm. A profundidade de invasão foi mensurada de acordo com o achado de células malignas no ponto

de maior penetração nas camadas da parede gástrica. Em casos de tumores multifocais a lesão mais profunda foi considerada para análise. Todos os linfonodos dissecados foram analisados para a presença de doença metastática.

Tumores pobremente diferenciados, carcinomas em células de anel de sinete e adenocarcinomas mucinosos foram classificados como tumores indiferenciados. Adenocarcinomas tubulares e papilares foram classificados como tumores diferenciados. A avaliação histológica através da classificação de Lauren também foi realizada.

Os dados foram compilados em banco de dados com o programa Microsoft Excel 2007. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS for Windows versão 18.0. O teste de qui-quadrado foi utilizado na comparação entre as variáveis. A análise multivariada foi realizada através de regressão logística pelo método de Mantel-Hansell. Valores de  $p < 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

No período de janeiro de 1998 a dezembro de 2010, 923 pacientes foram submetidos à gastrectomias com intenção curativa ou paliativa por adenocarcinoma gástrico no Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás. Destes, um total de 126 pacientes (13,65%) com tumores restritos às camadas mucosa e submucosa gástrica foram incluídos na análise. A média de idade foi 60,73 anos (28-93), com 66 homens (52,38%) e 60 mulheres (47,61%). As características clínicas e informações referentes ao tratamento estão expostas na Tabela 1.

**TABELA 1** - Características clínicas dos pacientes com câncer gástrico precoce tratados

	Número	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	66	52,38
Feminino	60	47,61
<b>Localização</b>		
Terço proximal	6	4,76
Terço médio	32	25,39
Terço distal	86	68,25
Boca anastomótica	1	0,7
Sem informação	1	0,7
<b>Classificação endoscópica</b>		
Elevada (I e IIa)	7	5,55
Plana (IIb)	8	6,34
Deprimida (IIc e III)	90	71,42
Sem informação	21	16,66
<b>Tratamento cirúrgico</b>		
Gastrectomia Segmentar	3	2,38
Gastrectomia Distal	104	82,53
Gastrectomia Total	18	14,28
Linfadenectomia D1	18	14,28
Linfadenectomia D2	108	85,71
Linfonodos dissecados	3.050	Média 24,59 (5-98)

Dos 126 pacientes com câncer gástrico precoce, 21(16,6%) apresentaram metástases linfáticas, sendo 17 casos N1 e quatro em linfonodos do nível N2 (3,17%). Dos 51 pacientes portadores de lesões restritas a camada mucosa quatro (7,8%) apresentaram metástases linfáticas e dentre 75 portadores de lesões submucosas, 17(22,6%) tinham metástases linfáticas.

A associação entre as variáveis analisadas e a presença de metástase linfonodal esta exposta na Tabela 2.

**TABELA 2** - Associação entre fatores clinicopatológicos e metástases linfáticas, análise univariada

Variável	Linfonodos				P	ORIC95
	Negativo		Positivo			
	N	%	N	%		
<b>H. pylori</b>						
Negativo	41	53,9	5	41,7		
Positivo	35	46,1	7	58,3	0,420	1,64(0,47-5,62)
<b>Ulceração</b>						
Negativo	43	44,3	3	15,0		
Positivo	54	55,7	17	85,0	0,01	4,51 (1,24-16,41)
<b>Classificação</b>						
Elevada	6	7,0	1	5,3		
Plana	7	8,1	1	5,3	0,91	0,85(0,04-16,85)
Deprimida	73	84,9	17	89,5	0,76	1,40(0,15-12,38)
<b>Lauren</b>						
Intestinal	67	66,3	9	42,9		
Difuso	34	33,7	12	57,1	0,04	2,62(1,01-6,84)
<b>Diferenciação</b>						
Bem	22	23,4	4	21,1		
Mal	72	76,6	15	78,9	0,82	1,14(0,34-3,81)
<b>Tamanho</b>						
<2cm	36	34,3	3	14,3		
2-5cm	57	54,3	11	52,4	0,21	2,31(0,60-8,87)
>5cm	12	11,4	7	33,3	0,001	7,00(1,56-31,43)
<b>Profundidade</b>						
Mucosa	47	44,8	4	19,0		
Submucosa	58	55,2	17	81,0	0,02	3,44 (1,08 -10,93)
<b>Invasão Linfática</b>						
Não	103	98,1	18	85,7		
Sim	2	1,9	3	14,3	0,03	8,58(1,34-55,02)
<b>Invasão Vascular</b>						
Não	102	97,1	18	85,7		
Sim	3	2,9	3	14,3	0,02	5,66 (1,05 - 30,11)

A infecção pelo *Helicobacter pylori*, classificação endoscópica das lesões e o grau de diferenciação não foram fatores associados à metástase linfática.

Em relação ao diâmetro das lesões, observou-se que a probabilidade de metástases linfáticas aumentou para as lesões maiores que 50 mm(P=0.01). A presença de ulceração também foi fator significativo, com 6,5% dos casos sem ulceração apresentando metástases linfáticas, e 23,9% com ulceração tinham metástases linfáticas(p=0.01).

A profundidade das lesões, tipo difuso de Lauren e a presença de invasão linfática e vascular também foram fatores associados à metástase linfonodal.

Foi conduzida análise multivariada das variáveis associadas à metástases linfonodais. Foram fatores independentes associados à metástases linfáticas: presença de ulceração (OR 4,035 ; IC 95%; 1,085 –

15,023, p=0.03), tamanho das lesões superior a 50 mm (OR 5,22 ; IC 95%; 1,18 – 23,02, p=0.02), invasão da camada submucosa (OR 3,45 ; IC 95%; 1,08 – 11,03, p=0.03) e invasão linfática (OR 11,08 ; IC 95%; 1,4 – 87,77, p=0.02) (Tabela 3). A presença de invasão vascular não demonstrou associação com metástases linfáticas na análise multivariada.

**TABELA 3** - Associação entre fatores clinicopatológicos e metástases linfáticas, análise multivariada

Variável	P	OR IC 95%	p' adjus	OR' adjus	IC 95%
<b>Ulceração</b>					
Negativo					
Positivo	0,01	4,51 (1,24-16,41)	0,03	4,035	(1,08 -15,023)
<b>Tamanho</b>					
<2cm					
2-5cm	0,21	2,31(0,60-8,87)	0,35	1,93	(0,48 - 7,69)
>5cm	0,001	7,00 (1,56- 31,43)	0,02	5,22	(1,18-23,02)
<b>Profundidade</b>					
Mucosa					
Submucosa	0,02	3,44 (1,08-10,93)	0,03	3,45	(1,08-11,03)
<b>Invasão Unfática</b>					
Não					
Sim	0,03	8,58 (1,34-55,02)	0,02	11,08	(1,4-87,77)
<b>Invasão Vascular</b>					
Não					
Sim	0,02	5,66(1,05-30,11)	0,06	5,35	(0,92 - 30,98)

\*Ajustada por Lauren

## DISCUSSÃO

Apesar de estudos epidemiológicos demonstrarem incidência mundial decrescente do câncer gástrico, esta doença ainda corresponde a uma das neoplasias com maiores taxas de incidência e mortalidade em todo o mundo<sup>32</sup>. No Brasil são estimados para o ano de 2012 cerca de 12.670 novos casos, correspondendo em sua maioria a lesões classificadas como lesões avançadas<sup>5</sup>. Destaca-se, entre os fatores prognósticos desta neoplasia a presença de metástases linfáticas<sup>10,16,27,31</sup>, considerado como único fator prognóstico independente em inúmeras análises multivariadas<sup>9,20,25</sup>.

Os carcinomas gástricos precoces correspondem às lesões restritas às camadas mucosa e submucosa independente da presença de metástases linfáticas<sup>12</sup>, representam em nosso meio cerca de 15% dos casos de câncer gástrico<sup>11,19</sup>. Observa-se, nessas lesões, probabilidade de incidência de metástases linfáticas que varia entre 2,6-23,6%, de acordo com o nível de invasão do tumor primário<sup>8</sup>. Dentre as lesões restritas a camada mucosa esta probabilidade varia entre 2,6-4,8%, e entre as lesões submucosas a 16,5-23,6%, de acordo com estudos retrospectivos ocidentais e orientais<sup>14,26</sup>.

No estudo apresentado, a incidência de metástases linfáticas em lesões mucosas foi de 7,84% dos casos, incidência maior do que a observada em outras séries de caso ocidentais e orientais. A incidência de metástases linfáticas em tumores submucosos foi de 22,66%, resultado semelhante a outros relatos da literatura. A incidência de metástases linfáticas em linfonodos nível N2 encontrada em cerca de 2-3% dos

pacientes com câncer gástrico precoce<sup>16</sup>, foi de 3,17% no presente estudo.

O tratamento padrão-ouro do câncer gástrico com intenção curativa é operação radical geralmente associada à linfadenectomia D2<sup>13</sup>, tratamento que apresenta alto índice de sucesso em casos precoces, porém associado a índices de morbidade considerável e mortalidade não desprezível<sup>4,28</sup>. Determinados grupos de pacientes com câncer gástrico precoce apresentam risco de metástases linfáticas negligenciável, permitindo nestas situações a adoção de estratégias de tratamento menos invasivas<sup>7,33</sup>. Em geral, os métodos de imagem disponíveis atualmente apresentam baixa acurácia diagnóstica para a presença de metástases linfáticas, pois se baseiam em parâmetros de baixa confiabilidade<sup>8,33</sup>. Estudos retrospectivos conduzidos em países orientais, acerca da análise de fatores preditivos, clínicos e patológicos relacionados à metástase linfática em câncer gástrico precoce, permitiram a adoção de critérios amplamente utilizados atualmente na indicação de ressecções endoscópicas nestas populações<sup>4,7,28,34</sup>. A aplicação destes mesmos critérios em populações ocidentais permanece incerta e questionável.

Dentre os fatores clínicos e patológicos avaliados no presente estudo, a presença de ulceração, os tumores do tipo difuso de Lauren, lesões com diâmetro maior que 50 mm, profundidade de invasão em camada submucosa, e a presença de invasão linfática ou vascular, demonstraram associação com metástases linfáticas em análise univariada. A análise multivariada desses fatores demonstrou que os fatores preditivos independentes associados à metástase linfática em câncer gástrico precoce foram, a ulceração, tumores maiores que 50 mm, invasão da camada submucosa e invasão linfática.

A presença de ulceração é fator contestável<sup>15,18,37</sup>, em função da história natural destas lesões e os critérios de determinação da presença de ulceração. Estudos mostram que até um terço delas pode sofrer alterações macroscópicas e até mesmo cicatrização, além de uma grande variação inter-observador. Em estudo prévio de Gotoda et al.<sup>6</sup>, com número expressivo de pacientes, a presença de ulceração foi fator independente associado à metástases linfáticas. Estudos recentes apontam não apenas a presença de ulceração como biomarcador para metástases linfáticas, mas também o diâmetro da ulceração<sup>35,36</sup>.

A profundidade de invasão da lesão revelou-se como fator importante, achado semelhante a outros estudos, e aceito por muitos pesquisadores como principal fator relacionado com a presença de metástases linfáticas regionais<sup>1,6,18,24</sup>.

O diâmetro das lesões mostrou-se fator independente relacionado à metástases linfáticas regionais. Neste estudo a diferença entre as lesões menores e maiores que 50 mm foi estatisticamente significativa. Outros relatos da literatura demonstram que o diâmetro maior que 20 mm é fator preditivo independente para metástases linfáticas<sup>2,17,23,34</sup>,

parâmetro utilizado atualmente como um dos critérios para indicação de ressecção endoscópica<sup>13</sup>.

A presença de invasão linfática confirmou-se também como importante fator preditivo de metástases linfáticas, achado semelhante à várias descrições de outros autores<sup>2,6,34</sup>.

A seleção de pacientes, a realização de modalidades terapêuticas menos invasivas, endoscópicas ou cirúrgicas, respeitando a segurança oncológica dos procedimentos é tarefa difícil. A determinação de fatores preditivos relacionados à metástase linfática regional estabeleceu critérios atualmente utilizados na aplicação destes métodos terapêuticos em populações orientais. Sua aceitação ainda é baixa e questionável no ocidente, onde o número de estudos sobre o assunto é restrito.

## CONCLUSÃO

Ulceração, lesões maiores que 50 mm, infiltração da camada submucosa e invasão linfática são fatores de risco independentes relacionados à metástase linfática em câncer gástrico precoce.

## REFERÊNCIAS

1. Abe N, Watanabe T, susuki K, Machida H, Toda H, Nakaya Y, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer. *Am J Surg*. 2002;183:168-72.
2. An JY, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg*. 2007;246(5):749-53
3. Borie F, Millat B, Fingerhut A, Hay JM, Fagniez PL, De Saxce B. Lymphatic involvement in early gastric cancer. *Arch Surg*. 2000;135:1218-23
4. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet*. 1996; 347: 995-9.
5. Estimativa 2012: Incidência De Câncer No Brasil. Instituto Nacional De Câncer.- Rio De Janeiro: Inca, 2009, Disponível Do Site: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>
6. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000;3:219-225.
7. Gotoda T, Sasako M, Ono H, Katai H, Sano T, Shimoda T. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *BR J Surg*. 2001; 88(3): 444-9.
8. Hölscher AH, Drebber U, Mönig SP, Schuklte C, Vallböhrer D, Bollschweiler E. Early Gastric Cancer. Lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Annals of Surgery*. 2009; 250:791-797.
9. Huguier M, Houry S, Landen S. Prognostic significance of lymph node involvement in gastric carcinoma resected with curative intent. *Dig Surg*. 1994;11:68-71.
10. Itoh H, Oohata Y, Nakamura K, Nagata T, Mibu R, Nakayama F. Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. *Am J Surg*. 1989; 158:14-16.
11. Jacob CE. Early Gastric Cancer: Clinical And Pathologic Features; Correlation with Late Survival (Doctoral Dissertation; In Portuguese). Sao Paulo Universidade De Sao Paulo, Faculdade De Medicina, Departamento De Gastroenterologia; 2003.

12. Japanese Gastric Cancer association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer*. 1998;1: 10-24.
13. Japanese Gastric Cancer Association. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer*. 2010.
14. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK. Factors related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma. *World J Gastroenterology*. 2004;10:737-740.
15. Kitamura K, Yamaguchi T, Taniguchi H, Hagiwara A, Sawai K, Takahashi T. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: rationale of limited surgery. *J Surg Oncol*. 1997;64:42-47.
16. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Akiyama H. Appropriate lymph node dissection for early gastric cancer based on lymph node metastasis. *Surgery*. 2001; 129(2):153-7.
17. Kunisaki C, Takahashi M, Nagahori Y, Fukushima T, Makino H, Takagawa R, Kosaka T, Ono HA, Akiyama H, Moriwaki Y, Nakano A. Risk factors for lymph node metastasis in histologically poorly differentiated type early gastric cancer. *Endoscopy*. 2009;41(6):498-503.
18. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, Moriguchi S, Tsujitani S, Koregana D, Sugimachi K. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg*. 1992;79:245-247.
19. Marchesini JB, Brenner S, Buffara Junior VA, Moreira M. Early Gastric Cancer: Analysis Of 12 Cases (In Portuguese). *Rev Bras Cir* 1992;82:77-81.
20. Msika S, Chastang C, Houry S, Lacine F, Huguier M. Lymph node involvement as the only prognostic factor in curative resected gastric carcinoma: a multivariate analysis. *World J Surg*. 1989;13(1):118-23.
21. Nitti D, Marchet A, Mammano E, et al. Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:875-81.
22. Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I, et al. Clinicopathological features and medical management of early gastric cancer. *Am J Surg*. 2008;195:229-32.
23. Park JM, Kim SW, Nam KW, Cho YK, Lee IS, Choi MG, Chung IS, Song KY, Park CH, Jung CK. Is it reasonable to treat early gastric cancer with signet ring cell histology by endoscopic resection? Analysis of factors related to lymph-node metastasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(10):1132-5.
24. Park YD, Chung YJ, Chung HY, Yu W, Bae HI, Jeon SW, Cho CM, Tak Wy, Kweon Yo. Factors related to lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic mucosal resection for treating poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. *Endoscopy*. 2008;40:7-10.
25. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Results of German Gastric Cancer Study. *Cancer*. 1993;72(7):2089-97.
26. Roviello F, Rossi S, Marelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C, Morgagni P, Saragoni L, de Manzoni G, Tomazzoli A. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicentric Italian study. *Journal Surg Oncol*. 2006;94:275-280; discussion 274.
27. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Recurrence of early gastric cancer - follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer*. 1993; 72: 3174-8.
28. Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg*. 1997; 84: 1567-71.
29. Sasako M. Principles of Surgical Treatment for Curable Gastric Cancer. *JCO*. 2003;21:274-5.
30. Shen L, Huang Y, Sun M, Xu H, Wei W, Wu W. Clinicopathological features associated with lymph node metastasis in early gastric cancer: analysis of a single-institution experience in China. *Can J Gastroenterol*. 2009;23(5):353-356.
31. Shiu MH, Moore E, Sanders M, Huvos A, Freedman B, Goodbold J et al. Influence of extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis. *Arch Surg*. 1987; 122:1347-51.
32. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2003
33. Sung CM, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterology*. 2010;16(41): 5525-56.
34. Tajima Y, Murakami M, Yamazaki K, Masuda Y, Aoki S, Kato M, Sato A, Goto S, Otsuka K, Kato T. Risk factors for lymph node metastasis from gastric cancers with submucosal invasion. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1597-604.
35. Xu C, Shen J, Xie S, Jiang Z, Chen W, Wang L. Impact of Malignant Ulcer Size on Lymph Node Stages in Gastric Cancer with Ulcerative Growth. *Hepatogastroenterology*. 2011; 31;59(114).
36. Xu CY, Shen JG, Shen JY, Chen WJ, Wang LB. Ulcer size as a novel indicator marker is correlated with prognosis of ulcerative gastric cancer. *Dig Surg*. 2009;26(4):312-6.
37. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, Yamaguchi K, Adachi Y, Kitano S. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer*. 1999;85:2119-2123.