



RECORRÊNCIA NO CÂNCER GÁSTRICO pN0: FATORES DE RISCO NO OCIDENTE

Recurrence in pN0 gastric cancer: risk factors in the occident

Karolyne Ernesto Luiz **NOBRE**¹, Marina Alessandra **PEREIRA**², Marcus Fernando Kodama Pertille **RAMOS**², Ulysses **RIBEIRO**², Bruno **ZILBERSTEIN**², Ivan **CECCONELLO**², André Roncon **DIAS**²

RESUMO - Racional: Aproximadamente 10% dos pacientes com câncer gástrico submetidos a operação curativa e sem linfonodos acometidos irão apresentar recorrência da doença. Os dados ocidentais são extremamente pobres sobre este assunto e a identificação dos fatores de risco associados à recidiva podem permitir novas estratégias para melhorar a sobrevida. **Objetivo:** Identificar as características clínicas e patológicas que se correlacionam com recidiva em pacientes com câncer gástrico pN0. **Métodos:** Foram considerados todos os pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia entre 2009 e 2019 em nossa instituição e que na classificação patológica não apresentaram acometimento linfonodal. Os critérios de inclusão foram: adenocarcinoma gástrico, pN0, gastrectomia com intenção curativa, ressecção R0. Os principais desfechos estudados foram: sobrevida livre de doença e sobrevida global. **Resultados:** Ao todo 270 pacientes preencheram os critérios de inclusão. A idade média foi de 63 anos e 155 eram homens. A gastrectomia subtotal e a linfadenectomia D2 foram realizadas em 64% e 74,4%, respectivamente. A média de linfonodos ressecados foi de 37,6. Câncer gástrico precoce estava presente em 54,1% dos casos. O seguimento médio foi de 40,8 meses e 19 (7%) apresentaram recidiva. A sobrevida livre de doença e sobrevida global foram de 90,9% e 74,6%, respectivamente. Os fatores de risco independentes para pior sobrevida livre de doença foram: gastrectomia total, lesão $\geq 3,4$ cm, status pT avançado e < 16 linfonodos ressecados. **Conclusão:** Os fatores de risco para recidiva no grupo estudado foram: < 16 linfonodos ressecados, status pT3-4, tumor $\geq 3,4$ cm, gastrectomia total e presença de invasão linfática.

DESCRITORES: Neoplasias gástricas. Gastrectomia. Prognóstico. Análise de sobrevida.

Mensagem central

Em paciente ocidentais com câncer gástrico pN0 submetidos à gastrectomia, o número de linfonodos < 16 , estágio pT3-4, tamanho do tumor $\geq 3,4$ cm, gastrectomia total e presença de invasão linfática são fatores de risco para recorrência da doença.

Perspectivas

Nosso estudo foi realizado em uma população homogênea de câncer gástrico, de baixo risco de viés, e indica os pacientes pN0 que estão sob risco de recidiva. Esses dados podem ser utilizados para intensificar rastreamento pós-operatório para recorrência e, também, para propor adjuvância. A inclusão em estudos prospectivos de tratamento adjuvante pode ser orientada pela presença dos fatores de risco aqui identificados.

ABSTRACT - Background: Nearly 10% of node negative gastric cancer patients who underwent curative surgery have disease recurrence. Western data is extremely poor on this matter and identifying the risk factors that associate with relapse may allow new strategies to improve survival. **Aim:** Verify the clinical and pathological characteristics that correlate with recurrence in node negative gastric cancer. **Methods:** All gastric cancer patients submitted to gastrectomy between 2009 and 2019 at our institution and pathologically classified as N0 were considered. Their data were available in a prospective database. Inclusion criteria were: gastric adenocarcinoma, node negative, gastrectomy with curative intent, R0 resection. Main outcomes studied were: disease-free survival and overall survival. **Results:** A total of 270 patients fulfilled the inclusion criteria. Mean age was 63-year-old and 155 were males. Subtotal gastrectomy and D2 lymphadenectomy were performed in 64% and 74.4%, respectively. Mean lymph node yield was 37.6. Early GC was present in 54.1% of the cases. Mean follow-up was 40.8 months and 19 (7%) patients relapsed. Disease-free survival and overall survival were 90.9% and 74.6%, respectively. Independent risk factors for worse disease-free survival were: total gastrectomy, lesion size ≥ 3.4 cm, higher pT status and < 16 lymph nodes resected. **Conclusion:** In western gastric cancer pN0 patients submitted to gastrectomy, lymph node count < 16 , pT3-4 status, tumor size ≥ 3.4 cm, total gastrectomy and presence of lymphatic invasion, are all risk factors for disease relapse.

HEADINGS: Stomach neoplasms. Gastrectomy. Prognosis. Survival analysis.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado na ¹Escola de Ciências Médicas, UNIFACISA, Medicina, Campina Grande, PB, Brasil; ²Instituto de Câncer, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar esse artigo: Nobre KEL, Pereira MA, Ramos MFKP, Ribeiro U, Zilberstein B, Cecconello I, Dias AR. Recorrência no câncer gástrico pN0: fatores de risco no ocidente. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2021;34(1):e1562. DOI: /10.1590/0102-672020210001e1562

Correspondência:
André Roncon Dias
E-mail: roncon86@hotmail.com

Financiamento: não há
Conflito de interesse: não há
Recebido para publicação: 06/07/2020
Aceito para publicação: 09/10/2020

O câncer gástrico (CG) tem alta prevalência mundialmente e é uma das principais causas de morte por câncer^{2,10,20}. A metástase linfonodal é o fator prognóstico mais importante^{18,23,29}; entretanto, aproximadamente 10% dos pacientes pN0 submetidos à gastrectomia apresentam recorrência da doença^{18,22,23,29}. Esse subgrupo em particular pode se beneficiar da terapia adjuvante e de seguimento mais intensivo^{22,26,28}. Mesmo assim, os fatores de risco associados com recorrência nessa população são pouco relatados, especialmente no ocidente.

O objetivo deste estudo foi avaliar as características clínicas e patológicas relacionadas à recorrência em pacientes com CG pN0 submetidos à gastrectomia curativa.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional e está registrado online na plataforma brasil.saude.gov.br, sob CAAE: 62915516.2.0000.0065.

Pacientes

Todos os pacientes com CG submetidos à gastrectomia com intuito curativo entre 2009 e 2019 no Instituto do Câncer de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil foram considerados. Os dados estavam disponíveis em banco de dados prospectivo. Os critérios de inclusão foram: adenocarcinoma gástrico, ausência de metástase linfonodal (pN0), gastrectomia com linfadenectomia D1 ou D2. Operação paliativa e pacientes com mortalidade pós-operatória foram excluídos da análise.

As características clínicas coletadas incluídas foram: idade, gênero, exames laboratoriais pré-operatórios (hemoglobina, albumina, relação neutrófilo/linfócito), tipo de linfadenectomia, análise patológica, presença de comorbidades (Classificação de Charlson)⁵.

O número de linfonodos dissecados foi avaliado de acordo com os valores mínimos recomendados pelo American Joint Committee on Cancer e pela Japanese Gastric Cancer Association (pelo menos 16 e 25, respectivamente)^{1,13}.

As complicações pós-operatórias foram classificadas conforme proposto por Clavien-Dindo, sendo consideradas complicações maiores as Clavien >II⁸.

A gastrectomia total ou subtotal, e a extensão da linfadenectomia foram realizadas de acordo com as diretrizes japonesas¹³. As amostras foram fixadas em solução de Carnoy e a análise patológica seguiu as recomendações do College of American Pathologists^{6,24}. A 8ª edição do TNM foi utilizada para estadiamento¹.

Análise estatística

Os testes do Chi-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para as variáveis qualitativas e o teste t-student para as quantitativas. A curva ROC (Receiver Operating Characteristic) foi usada para determinar o valor de corte para tamanho de tumor que se correlacionou com recorrência da doença. A área sob a curva (AUC) foi empregada para mensurar a acurácia. A sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) foram estimadas pelo teste de Kaplan-Meier e as diferenças foram avaliadas pelo teste de logrank. A sobrevida foi calculada a partir do dia da operação até a data do óbito, da recorrência, ou do último contato. As variáveis que afetam independentemente o prognóstico foram investigadas através de análise multivariada, usando o modelo de riscos proporcionais de Cox. Variáveis com $p < 0,100$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. O SPSS foi usado para análise estatística. Todos os testes foram bicaudais e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Um total de 270 pacientes preencheram os critérios de inclusão. A média de idade foi 63,6 anos (23-89) e 155 (57,4%) eram homens. A gastrectomia subtotal e a linfadenectomia D2 foram realizadas em 64% e 74,4%, respectivamente. A média de linfonodos ressecados foi de 37,6. O câncer gástrico precoce (restrito a mucosa e submucosa) estava presente em 54,1% dos casos. A média de tamanho do tumor foi de 3 cm (0,2-14), e o valor de corte obtido pela curva ROC foi de 3,4 cm, com acurácia de 66% (Figura 1).

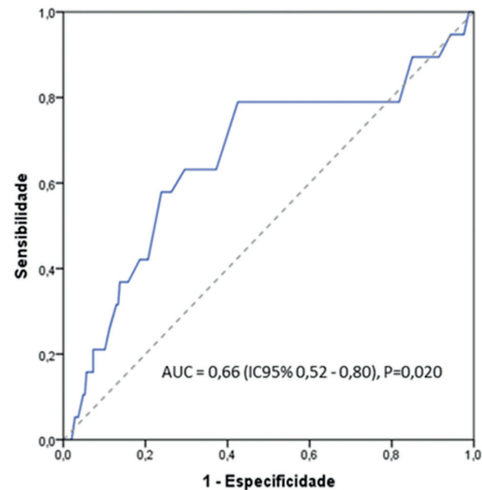


FIGURA 1 – Curva ROC para tamanho do tumor relacionado à recorrência

Em seguimento médio de 40,8 meses, 19 (7%) pacientes apresentaram recorrência da doença. As características dos grupos com e sem recorrência estão na Tabela 1.

A gastrectomia total ($p=0,002$), tamanho do tumor ($p=0,002$), presença de invasão linfática ($p=0,049$) e estadiamento pT avançado ($p=0,004$) se associaram com recorrência. Não houve diferença entre os grupos quanto ao tipo histológico, extensão da linfadenectomia e número de linfonodos ressecados.

O tempo de internação foi similar entre os grupos sem e com recorrência (10,9 e 15,4, respectivamente; $p=0,106$). Complicações maiores ocorreram em 6,3% dos casos (5,6% e 3% para os grupos sem recorrência e com recorrência, respectivamente; $p=0,107$).

Análise da sobrevida

As taxas de SLD e de SG para toda população foram de 90,9% e 74,6%, respectivamente (Figura 2).

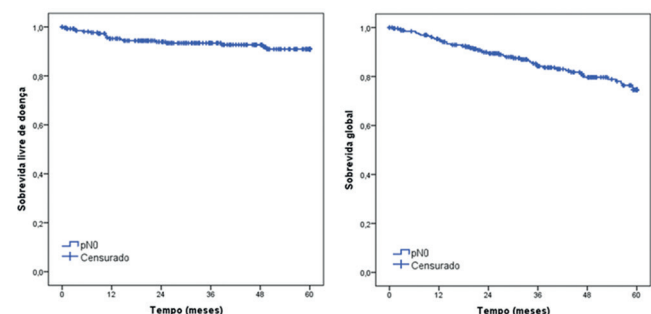


FIGURA 2 – Sobrevida livre de doença e sobrevida global dos pacientes com câncer gástrico pN0 (n=270)

Considerando a extensão da ressecção, os pacientes CG pN0 submetidos à gastrectomia total apresentaram pior SLD em comparação com a gastrectomia subtotal ($p=0,001$). Além disso, com base no ponto de corte do tamanho do tumor, lesões $\geq 3,4$ cm apresentaram sobrevida significativamente pior do que as

TABELA 1 – Características clínicas e patológicas dos pacientes com câncer gástrico pN0 com e sem recorrência da doença (n=270)

Variáveis	Não recorrência n=251 (%)	Recorrência n=19 (%)	P
Gênero			0,662
Masculino	145 (57,8)	10 (52,6)	
Feminino	106 (42,2)	9 (47,4)	
Idade (anos)			0,144
Média (DP)	63,9 (12,5)	59,6 (12,7)	
Hemoglobina (g/dl)			0,667
Média (DP)	13,2 (9,4)	12,1 (1,7)	
Albumina (g/dl)			0,560
Média (DP)	4,1 (0,6)	4,0 (0,5)	
Relação neutrófilo/linfócito			0,487
Média (DP)	2,54 (1,90)	2,20 (0,87)	
Comorbidades (Charlson-Deyo)			0,820
0	165 (65,7)	12 (63,2)	
≥1	86 (34,3)	7 (36,8)	
Classificação ASA			1,0
I / II	203 (80,9)	16 (84,2)	
III / IV	48 (19,1)	3 (15,8)	
Ressecção			0,002
Subtotal	167 (66,5)	6 (31,6)	
Total	84 (33,5)	13 (68,4)	
Linfadenectomia			0,276
D1	62 (24,7)	7 (36,8)	
D2	189 (75,3)	12 (63,2)	
Tamanho do tumor (cm)			0,002
<3,4	141 (57,1)	4 (21,1)	
≥3,4	106 (42,9)	15 (78,9)	
Tipo histológico de Lauren			0,144
Intestinal	161 (64,1)	9 (47,4)	
Difuso/misto	90 (35,9)	10 (52,6)	
Grau histológico			0,499
Bem/moderadamente diferenciado	139 (55,4)	9 (47,4)	
Pouco diferenciado	112 (44,6)	10 (52,6)	
Invasão linfática			0,049
Não	197 (78,5)	11 (57,9)	
Sim	54 (21,5)	8 (42,1)	
Invasão venosa			0,726
Não	218 (86,9)	16 (84,2)	
Sim	33 (13,1)	3 (15,8)	
Invasão perineural			0,139
Não	201 (80,1)	12 (63,2)	
Sim	50 (19,9)	7 (36,8)	
Estadiamento pT			0,004
pT1	142 (56,6)	4 (21,1)	
pT2	40 (15,9)	3 (15,8)	
pT3	55 (21,9)	8 (42,1)	
pT4	14 (5,6)	4 (21,1)	
Número de linfonodos ressecados			0,585
Média (DP)	37,8 (18,5)	35,4 (22,6)	
Número de linfonodos			0,401
<25	57 (22,7)	6 (31,6)	
>25	194 (77,3)	13 (68,4)	
Número de linfonodos			0,085
<16	21 (8,4)	4 (21,1)	
>16	230 (91,6)	15 (78,9)	
Estadiamento pTNM			0,002
I	181 (72,1)	6 (31,6)	
II	64 (25,5)	11 (57,9)	
III	6 (2,4)	2 (10,5)	

DP=desvio padrão; ASA=American Society of Anesthesiologists; os valores de p em negrito são estatisticamente significativos

lesões menores (p=0,002). A SLD também foi pior conforme o estágio pTNM, (p<0,001, Figura 3).

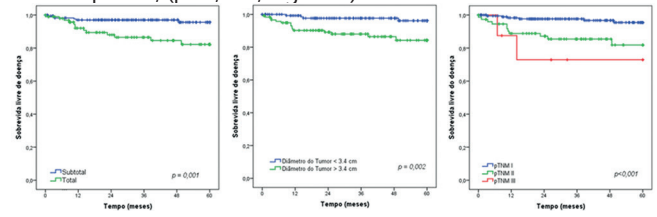


FIGURA 3 – Sobrevida livre de doença de acordo com a extensão da operação, tamanho do tumor e pTNM

Na análise multivariada, a gastrectomia total, o tamanho tumoral ≥3,4 cm, pT avançado e <16 linfonodos ressecados, foram fatores de risco independentes de pior SLD (Tabela 2).

TABELA 2 – Análises univariada e multivariada para sobrevida livre de doença em pacientes com câncer gástrico pN0

Sobrevida livre de doença Variáveis	Univariada			Multivariada		
	HR	95%IC	p	HR	95%IC	p
Masculino (vs. feminino)	0,82	0,33 – 2,03	0,671	-	-	-
Idade ≥65 anos (vs. <)	0,59	0,23 – 1,50	0,269	-	-	-
Gastrectomia total (vs. subtotal)	4,23	1,61 – 11,13	0,004	3,63	1,37 – 9,59	0,009
Tipo difuso/misto (vs. intestinal)	1,91	0,78 – 4,71	0,157	-	-	-
Lesão ≥3,4 cm (vs. <)	4,95	1,64 – 14,94	0,005	3,50	1,51 – 16,58	0,040
pT3/T4 (vs. pT1/T2)	4,31	1,69 – 10,95	0,002	3,65	1,26 – 10,55	0,017
<16 LNs (vs. ≥16)	2,78	0,92 – 8,40	0,069	5,01	1,51 – 16,58	0,008

IC=intervalo de confiança; HR=hazard ratio; LN=linfonodos; as variáveis com p<0,100 foram incluídas na análise multivariada; os valores de p estatisticamente significativos estão em negrito

DISCUSSÃO

Após a gastrectomia com intenção curativa, os pacientes com CG pN0 têm bom prognóstico, mesmo se fossem N+ antes de eventual terapia neoadjuvante^{2,21}. Para aqueles com estadiamento avançado (lesões T3-4), a terapia adjuvante é indicada, mas isso não é usualmente recomendado para os demais e alguns irão recidivar. Ao identificar esse subgrupo de pacientes, podemos intensificar o acompanhamento e/ou encaminhá-los para o tratamento adjuvante ou estudos de adjuvância, esperando prolongar sua sobrevida. Além do pT^{3,7,15}, a linfadenectomia inadequada^{3,15}, baixo número de linfonodos examinados^{11,12,14,26}, histologia difusa^{16,25} e invasões linfática ou neural^{6,13,14,16,30} foram correlacionados com recorrência.

Em nossa coorte, a recorrência ocorreu em 7% da população estudada e, além da invasão linfática e do pT, a gastrectomia total e lesões ≥3,4 cm também se correlacionaram com recidiva. Tumores maiores requerem gastrectomia total mais frequentemente, portanto o tipo de operação deve ser considerado nesse contexto. O tamanho do tumor tem sido descrito como preditor de prognóstico no CG; no entanto, não há consenso sobre o valor de corte^{17,27,31}.

A invasão linfática é considerada característica de alto risco⁹, de modo que a terapia adjuvante pode ser recomendada para pacientes com estágio pT2N0^{12,15,19}. Em sua presença, aconselha-se fortemente a investigação adicional dos linfonodos ressecados, com cortes adicionais e análise imunohistoquímica^{6,13,22}.

O baixo número de linfonodos ressecados (<16) foi mais frequente no grupo de recorrência (8,4% vs. 21,1%), porém sem significância, provavelmente devido ao baixo número de pacientes com recidiva. Na análise multivariada, foi o fator de risco independente mais importante para pior sobrevida livre de doença (HR=5).

As principais limitações deste estudo são sua natureza

retrospectiva e o baixo número de pacientes com recidiva. No entanto, para avaliar o real impacto dos fatores estudados, procedimentos paliativos, ressecções R1/2 e pacientes estágio IV não foram incluídos. A contagem de linfonodos também foi alta, certificando que o tratamento realizado foi adequado.

Além disso, os dados ocidentais disponíveis sobre recorrência em pacientes com CG pN0 são muito pobres⁴; portanto, estes resultados fornecem mais evidências para ajudar a orientar a decisão terapêutica na população estudada.

CONCLUSÃO

Em pacientes ocidentais com CG pN0 submetidos à gastrectomia com intenção curativa, o número de linfonodos < 16, status pT3-4, tumor ≥ 3,4 cm, gastrectomia total e presença de invasão linfática são fatores de risco para recorrência de doença.

REFERÊNCIAS

- Alani JA, In H, Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8th edition. Stomach. Springer 2017; 17:203-220.
- Andreollo NA, Drizlionoks E, Terciotti JV, Coelho NJS, Ferrer JAP, Carvalheira JBC, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy after subtotal or total gastrectomy and D2 lymphadenectomy increases survival in advanced gastric cancer? ABCD, arq. bras. cir. dig. [online]. 2019, vol.32, n.4 [cited 2020-07-29], e1464. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202019000400303&lng=en&nrm=iso>.
- Baiocchi GL, Molfino S, Baronchelli C, Giacomuzzi S, Marrelli D, Morgagni P, et al. Recurrence in node-negative advanced gastric cancer. Novel findings from an in-depth pathological analysis of prognostic factors from a multicentric series. World J Gastroenterol. 2017 Dec 7;23(45):8000-8007.
- Baiocchi GL, Tiberio GA, Minicozzi AM, Morgagni P, Marrelli D, Bruno L, et al. A multicentric Western analysis of prognostic factors in advanced node-negative gastric cancer patients. Ann Surg. 2010 Jul;252(1):70-3.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
- Dias AR, Pereira MA, Mello ES, Zilberstein B, Ceconello I, Ribeiro Junior U. Carnoy's solution increases the number of examined lymph nodes following gastrectomy for adenocarcinoma: a randomized trial. Gastric Cancer. 2016 Jan;19(1):136-42.
- Dias AR, Pereira MA, Oliveira RJ, Ramos MFKP, Szor DJ, Ribeiro U, et al. Multivisceral resection vs standard gastrectomy for gastric adenocarcinoma. J Surg Oncol. 2020 Apr;212(5):840-847.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004 Aug;240(2):205-13.
- Figueroa GM, Csendes A, Carrillo K, Danilla S, Lanzarini E, Braghetto I, et al. Introduction of the new lymphoparietal index for gastric cancer patients. Arq Bras Cir Dig. 2019;32(2):e1441 <https://doi.org/10.1590/0102-672020190001e1441>.
- GLOBOCAN 2019. Stomach cancer incidence and mortality worldwide. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>. Accessed: January 26 2020.
- He H, Shen Z, Wang X, Qin J, Sun Y, Qin X. Survival benefit of greater number of lymph nodes dissection for advanced node-negative gastric cancer patients following radical gastrectomy. Jpn J Clin Oncol. 2016 Jan;46(1):63-70.
- Huang JY, Xing YN, Wang X, Wang ZN, Hou WB, Yin SC, Xu YY, Zhu Z, Xu HM. The Prognosis Value of Lymphatic Vessel Invasion in pN0 Gastric Cancer Patients with Insufficient Examined Lymph Nodes. J Gastrointest Surg. 2020 Feb;24(2):299-306.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver.4). Gastric Cancer. 2017 Jan;20(1):1-19.
- Jiao XG, Deng JY, Zhang RP, Wu LL, Wang L, Liu HG, Hao XS, Liang H. Prognostic value of number of examined lymph nodes in patients with node-negative gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014 Apr 7;20(13):3640-8.
- Lee JH, Kim MG, Jung MS, Kwon SJ. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. World J Surg. 2015 Mar;39(3):732-9.
- Lee IS, Yook JH, Kim TH, Kim HS, Kim KC, Oh ST, et al. Prognostic factors and recurrence pattern in node-negative advanced gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2013 Feb;39(2):136-40.
- Liang Y, Liu L, Xie X, Xia L, Meng J, Xu R, et al. Tumor Size Improves the Accuracy of the Prognostic Prediction of Lymph Node-Negative Gastric Cancer. J Surg Res. 2019 Aug;240:89-96.
- Maehara Y, Oshiro T, Endo K, Baba H, Oda S, Ichiyoshi Y, et al. Clinical significance of occult micrometastasis lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. Surgery. 1996 Apr;119(4):397-402.
- National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer (Version 1.2020). Available at: https://www.nccn.org/professional/physician_gls/pdf/gastric_blocks.pdf Accessed: May 25, 2020.
- Norero E, Quezada JL, Cerda J, Ceroni M, Martinezi C, Mejia R, et al. Risk factors for severe postoperative complications after gastrectomy for gastric and esophagogastric junction cancer. Arq Bras Cir Dig 2019;32(4):e1473. <https://doi.org/10.1590/0102-672020190001e1473>. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202019000400307&lng=en&nrm=iso.
- Pereira MA, Ramos MFKP, Dias AR, Cardili L, Ribeiro RRE, Charruf AZ, et al. Lymph node regression after neoadjuvant chemotherapy: A predictor of survival in gastric cancer. J Surg Oncol. 2020 Apr;121(5):795-803.
- 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. 2018 Jan;22(1):23-31.
- Pereira MA, Ramos MFKP, Dias AR, Yagi OK, Faraj SF, Zilberstein B, et al. Detection of occult lymph node tumor cells in node-negative gastric cancer patients. Arq Bras Cir Dig. 2017 Jan-Mar;30(1):30-4.
- Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Carcinoma of the Stomach. CAP Laboratory Accreditation Program Protocol Required. Available from: https://webapps.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2014/Stomach_14Protocol_3300.pdf. Accessed: January 25 2020.
- Ramos MFKP, Pereira MA, Charruf AZ, Dias AR, Castria TB, Barchi LC, et al. Conversion therapy for gastric cancer: expanding the treatment possibilities. ABCD Arq Bras Cir Dig 2019;32(2):e14352. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202019000200304&lng=en&nrm=iso.
- Wang J, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ. Prognostic significance of intraoperative chemotherapy and extensive lymphadenectomy in patients with node-negative gastric cancer. J Surg Oncol. 2012 Mar 15;105(4):400-4.
- Xu M, Huang CM, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, et al. Does tumor size improve the accuracy of prognostic predictions in node-negative gastric cancer (pT1-4aN0M0 stage)? PLoS One. 2014 Jul 8;9(7):e101061. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0101061>.
- Xue Q, Wang XN, Deng JY, Zhang RP, Liang H. Effects of extended lymphadenectomy and postoperative chemotherapy on node-negative gastric cancer. World J Gastroenterol. 2013 Sep 7;19(33):5551-6.
- Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Inomata M, Takeuchi H, Kitano SI. Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer. Ann Surg Oncol 2002; Oct;9(8):771-4.
- Yonemura Y, Endo Y, Hayashi I, Kawamura T, Yun HY, Bandou E. Proliferative activity of micrometastases in the lymph nodes of patients with gastric cancer. Br J Surg. 2007 Jun;94(6):731-6.
- Zhao LY, Chen XL, Wang YG, Xin Y, Zhang WH, Wang YS, et al. A new predictive model combined of tumor size, lymph nodes count and lymphovascular invasion for survival prognosis in patients with lymph node-negative gastric cancer. Oncotarget. 2016 Nov 1;7(44):72300-72310. <https://www.oncotarget.com/article/11035/text/>.