



Uporaba računalniške analize pri načrtovanju zdravljenja zgodnjega raka želodca

Use of computer analysis in treatment planning for early gastric cancer

Jernej Mekicar, Mirko Omejc

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Avtor za dopisovanje (*Correspondence to*):

as. dr. Jernej Mekicar, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Ljubljana, E-naslov: jernej.mekicar@kclj.si

Prispelo/Received: 23. 11. 2009

Povzetek

Pri zgodnjem raku želodca je kirurško zdravljenje edini način zdravljenja. Pri odločanju o ustreznem zdravljenju mora operater poznati predoperativni stadij prizadetosti bezgavk. Za ta namen lahko uporabimo računalniško podprt ekspertni sistem za predoperativno diagnostiko zasevkov v regionalnih bezgavkah. Uporabili smo obstoječi sistem WinEstimate in razvili lastni matematični model, ki izračuna verjetnost zasevanja v regionalne bezgavke na osnovi podatkov iz podatkovne baze bolnikov, zdravljenih na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo UKC v Ljubljani med letoma 1993 in 2003. Primerjali smo oba izračuna stadija bezgavk opazovanega bolnika s pomočjo predoperativnih parametrov iz izbrane skupine bolnikov, zdravljenih na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo UKC v Ljubljani med letoma 2004 in 2005, in dejanske podatke tega bolnika. S pomočjo opazovane skupine bolnikov smo dobili 91-odstotno točnost predoperativne napovedi N0 statusa pri prvem matematičnem modelu (WinEstimate) ter 94-odstotno občutljivost in 87-odstotno specifičnost. Pri napovedi statusa N0 drugega matematičnega modela (lastni model) je bila točnost matematičnega modela 86 %, občutljivost 91 % in specifičnost 79 %. Rezultati natančnosti napovedi statusa bezgavk pri obeh matematičnih modelih so zelo visoki in dosegajo (ter v nekaterih primerih celo presegajo) rezultate dosedanjih slikovno-diagnostičnih metod. Metoda računalniško podprtega ekspertnega sistema za predoperativno diagnostiko zasevkov v regionalnih bezgavkah je z nekaterimi omejitvami uporabna pri predoperativnem odločanju o ustreznem zdravljenju bolnikov z zgodnjim rakom želodca.

Ključne besede. Rak želodca, predoperativni status bezgavk, kirurško zdravljenje, računalniško podprti ekspertni sistemi, ciljno zdravljenje.



Abstract

The optimal management of early gastric cancer should be stage-oriented, with the lymph node status as the main criterion. Nodal status can be assessed preoperatively using modern radiological imaging techniques, sentinel node biopsy, molecular or genetic markers of the tumour, and computer analysis. The aim of this study was to evaluate the feasibility and accuracy of preoperative prediction of lymph node status based on computer analysis. We used the WinEstimate computer programme, and constructed our own computer model using data of patients with gastric cancer treated in the University Medical Centre Ljubljana between 1993 and 2003. The prediction of two computer models was then tested on 110 patients treated between 2004 and 2005 in the same manner as the patients from the database. The goal of the study was to compare the lymph node status in the control group predicted by the computer programme with the real data collected postoperatively. The accuracy rate of computerized preoperative predictions of N0/N1 status with the first computer model (WinEstimate) was 91% (sensitivity 94% and specificity 87%), and with the second computer model, 86% (sensitivity 91% and specificity 79%). Accuracy rates of preoperative predictions of nodal status are very high and, with some restrictions, can be used to select stage-appropriate therapy in patients with early gastric cancer. The applicability is improved by employing this new approach with standard diagnostic methods.

Key words. Gastric cancer, preoperative lymph node status, surgery, artificial neural network, stage-appropriate surgery.

Uvod

Zgodnji rak želodca je tumorska sprememba, ki je omejena na mukozo in submukozo želodca ne glede na velikost spremembe in prizadetost regionalnih bezgavk ali hematogenih metastaz v jetrih, pljučih, kosteh ali centralnem živčnem sistemu (1-3). Endoskopsko ločimo po videzu tri tipe zgodnjega raka želodca, glede na vraščanje tumorske spremembe v želodčno steno pa ločimo dva tipa zgodnjega raka želodca: (tip I je mukozni tip zgodnjega raka, ki je omejen na sluznico želodčne stene; tip II je submukozni tip zgodnjega raka, ki že vrašča v submukozo želodčne stene). Delež zgodnjega raka želodca se po svetu zelo razlikuje. V večini držav Evropske skupnosti in Severne Amerike odkrijejo od 10 do 20 % želodčnega raka v zgodnji obliki (1-6); ta odstotek je mnogo višji na Japonskem, kjer s presejalnimi programi odkrijejo tudi do 50 % želodčnega raka v zgodnji obliki (3,7). Delež bolnikov z zgodnjim rakom želodca v Sloveniji ni natančno poznan. Znan je le delež bolnikov z zgodnjim rakom na želodcu, zdravljenih na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo UKC v Ljubljani v obdobjih od leta 1983 do 1987, od leta 1988 do 1992, ter od 1993 do 2005, ko je dosegel povprečno

vrednost 15 % (8-10). Zgodnji rak želodca se na Japonskem pojavlja predvsem v spodnji tretjini želodca, v večini držav Evropske skupnosti in pri nas pa je delež tumorskih sprememb pomaknjen proksimalno (5,11). Retrogradne analize ugotavljajo tudi upad deleža distalnih oblik ter naraščanje deleža proksimalnih oblik (12). Prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah se ob diagnozi zgodnjega raka želodca med bolniki z mukoznim (okoli 3 %) in submukoznim tipom (do 20 %) zelo razlikuje (10,12,13). Pri mukoznem tipu je 5-letno preživetje na Japonskem več kot 95 %, pri submukoznem pa 90 % (12), v državah Evropske skupnosti pa je preživetje v povprečju od 10 do 20 % slabše (14-18).

Pri zgodnjem raku želodca je kirurško zdravljenje edini način zdravljenja. Pri operativnem posegu je potrebna radikalna odstranitev tumorskega tkiva (tako primarnega tumorja kot možnih zasevkov v regionalnih bezgavkah) (2,8,10,13). Sodoben način zdravljenja temelji na zgodnjem odkrivanju raka želodca, ustrezni kirurški tehniki glede na stadij bolezni in morebitni neoadjuvantni ali adjuvantni radiokemoterapiji. Možnosti minimalno invazivnih tehnik so močno spre-



nile način zdravljenja, predvsem zgodnjega raka želodca (14-17). Napredek endoskopske mukozne resekcije (predvsem na Japonskem) in visok odstotek zgodnjega raka želodca, ki je omejen na mukozo, je zmanjšal število večjih operativnih posegov pri teh bolnikih (18-21). Optimalno zdravljenje zgodnjega raka želodca je endoskopska mukozna resekcija pri majhnih mukoznih spremembah in laparoskopska robna ekscizija in/ali laparoskopska subtotalna gastrektomija z D1 limfadenektomijo pri večjih tumorjih. V deželah z visoko incidenco se močno uveljavlja tudi distalna subtotalna gastrektomija z ohranjajočim pilorusom in rekonstrukcija po metodi BI. Omejitev pri vseh omenjenih metodah je prisotnost metastaz v bezgavkah, ki močno vplivajo na izbiro zdravljenja. Predoperativni status bezgavk je s tem najpomembnejši dejavnik za izbor zdravljenja. Preoperativno lahko status bezgavk določimo s pomočjo različnih metod, tako slikovno-diagnostičnih kot patološko-histoloških.

Tretja metoda, ki postaja aktualna v zadnjih letih, je predoperativno določanje stadija bezgavk s pomočjo računalniške analize, ki lahko s pomočjo večje podatkovne baze bolnikov napove statistično verjetnost zasevkov v regionalnih bezgavkah pri opazovanem bolniku s pomočjo matematičnih statističnih modelov. Metoda sloni na dejstvu, da obstaja statistično dokazana verjetnost za enako oz. statistično podobno naravo širjenja raka želodca ob enakih pogojih oz. enakih vrednostih opazovanih predoperativnih parametrov. Za izračun verjetnosti potrebujemo bazo podatkov bolnikov z zbranimi predoperativnimi in pooperativnimi parametri, iz katerih s pomočjo statističnega modela izdelamo izračun. To metodo je v strokovni literaturi za področje raka na želodcu leta 1984 prvi opisal prof.dr. Keiichi Maruyama, dr. med., iz National Cancer Center Hospital v Tokiu (22-25).

Po uspešni uporabi programa WinEstimate smo se odločili za razvoj novega »lastnega« matematičnega modela, ki bi uporabljal podatke slovenskih bolnikov in bil uporaben za vsakdanjo delo pri predoperativnem odločanju za ustrezno kirurško metodo. Oba matematična modela smo uporabili za predoperativno napoved statusa regionalnih bezgavk in jih primerjali z dejanskim stanjem, najdenim po »klasični« operaciji.

Metode

V raziskavo smo vključili retrospektivno bolnike z zgodnjim rakom želodca, pri katerih je bila narejena resekcija želodca R0 z limfadenektomijo D2 ali več in pri katerih je bilo v resektatu patološko-histološko pregledanih več kot 15 bezgavk. Za matematični model izračuna verjetnosti zasevanja raka želodca v regionalne bezgavke smo uporabili računalniško podprti ekspertni sistem s podatkovno bazo, ki je vključevala podatke podatkov bolnikov, zdravljenih med letoma 1993 in 2003 na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo UKC v Ljubljani in bolnike iz računalniškega programa WinEstimate (12). V podatkovni bazi so bili vključeni vsi bolniki z rakom želodca, pri katerih je bila narejena resekcija želodca R0 (distalna subtotalna resekcija želodca ali totalna gastrektomija) z limfadenektomijo bezgavk N1 in N2 skupine (D2 limfadenektomija) in pri katerih je bilo v resektatu patološko-histološko pregledanih več kot 15 bezgavk. Z enotnim klinično-patološkim protokolom so bili prospektivno zbrani naslednji podatki: predoperativni podatki (datum prvega pregleda, anamneza, klinični status, diagnostični postopki, laboratorijski izvidi, endoskopski izvid, histološki izvid odvzete biopsije med endoskopijo), operativni podatki (datum operacije, vrsta in obseg operacije, medoperativno določen stadij TNM), rezultati patološko-histološke analize resektatov, narejenih v Pato-histološki enoti Onkološkega inštituta (dokončni patološko-histološki stadij TNM tumorja, klasifikacija tipa tumorja po Laurenovi, Mingovi, WHO in Borrmannovi klasifikaciji, histološki pregled oralnega in aboralnega resekcijskega roba, število vseh izoliranih bezgavk in število prizadetih bezgavk) in podatki o preživetju bolnikov.

Lastno podatkovno bazo smo izdelali in obdelali s pomočjo osebnega računalnika z operacijskim sistemom MS Vista in programom MS Access 2007. Za razvoj matematičnega modela smo s pomočjo statističnih metod ugotovili statistično pomembne oz. relevantne predoperativne parametre, ki vplivajo na nastanek zasevanja v regionalne bezgavke. Uporabili smo računalniški program SPSS v.15 ter s pomočjo bivariatne analize določili pomembne parametre. Vsi testi so bili izračunani neparo in s Pearsonovim korelacijskim koeficientom, Spearman's rho in



Kendall's tau-b. Vse neodvisne predoperativne parametre, ki so dosegli vrednost $P \leq 0,2$, smo vključili v multivariatno analizo. V multivariatni analizi, kjer je bil nastanek zasevkov v regionalnih bezgavkah odvisna spremenljivka, smo uporabili logistično regresijo z metodo vzvratne posamezne eliminacije (t.i. backward stepwise elimination selection). Za statistično pomembne smo upoštevali parametre z vrednostjo $P < 0,05$. Matematični model smo izdelali s pomočjo programa MS Access 2007, ki smo ga že uporabili pri obdelavi podatkovne baze. Model izračuna je slonel na dveh korakih. V prvem koraku je program iz baze podatkov glede na vstavljene predoperativne parametre opazovanega bolnika izbral enake bolnike ter izračunal statistično povprečje statusa bezgavk. Ta vrednost je služila kot osnova v drugem delu izračuna. V drugem koraku se je glede na predhodno določene statistično pomembne dejavnike za nastanek zasevkov in njihove izračunane vrednosti koeficienta tveganja vrednost statističnega izračuna zvišala ali znižala. Izbranim predoperativnim dejavnikom smo glede na njihov izračunani faktor tveganja za nastanek zasevkov določili številčno vrednost, ki se je prištela rezultatu iz prvega dela izračuna. S pomočjo določitve najmanjše vrednosti lažno pozitivnih in lažno negativnih rezultatov smo določili mejno vrednost seštevka (rezultatov prvega in drugega koraka v matematičnem modelu) za napoved verjetnosti zasevkov z največjo točnostjo. Rezultat programa je bila napoved statusa bezgavk opazovanega bolnika v skladu s klasifikacijo TNM (12).

Matematična modela smo uporabili pri skupini bolnikov, zdravljenih po enakih merilih, kot so bolniki iz podatkovne baze. Bolniki so bili zdravljeni na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo UKC v Ljubljani med letoma 2004 in 2005 z enakim klinično-patološkim protokolom. Rezultate napovedi matematičnega modela posameznih opazovanih bolnikov smo primerjali z dejanskim patološko-histološkim izvidom statusa bezgavk, ki ga je opredelil patolog. Točnost tako pridobljenih rezultatov izračuna verjetnosti zasevanja s pomočjo matematičnega modela smo ocenili s pomočjo Bayesovega teorema. Prav tako smo vse predoperativne parametre podatkovne baze in opazovane skupine statistično obdelali in med seboj primerjali. Atributivne spremenljivke smo s pomočjo kontingenčnih

tabel med seboj primerjali s testom hi-kvadrat, povprečne vrednosti numeričnih spremenljivk pa s t-testom oziroma analizo variance. Relevantnost izbranih predoperativnih parametrov smo ovrednotili z logistično regresijo. Za statistično značilne smo vrednotili razlike, pri katerih je bil $P < 0,05$. Pri tem smo uporabili računalniški program SPSS v.15.

Rezultati

V bazi podatkov računalniškega programa Win-Estimate v2.5, ki smo ga uporabili v prvem matematičnem modelu, se nahaja 4302 bolnikov, ki ustrezajo izbranim merilom. Od tega je 1746 bolnikov (40,6 %) z zgodnjim rakom želodca in 2556 bolnikov (59,4 %) z napredovalim rakom želodca. Povprečna starost bolnikov je bila $59,8 \pm 8,7$ let, razmerje moški : ženske pa 1,53:1. Na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo UKC v Ljubljani je bilo v obdobju od 1. 1. 1993 do 31. 12. 2005 zaradi raka želodca operativno zdravljenih 1074 bolnikov, od tega je 763 bolnikov ustrezalo izbranim merilom. Bolnike, ki so bili zdravljeni v letih med 1993 in 2003, smo vključili v podatkovno bazo v drugem matematičnem modelu. Bolniki, zdravljeni med letoma 2004 in 2005, so služili kot opazovana skupina, na kateri smo preizkušali natančnost napovedi zasevanja v regionalne bezgavke pri obeh matematičnih modelih. V drugi bazi podatkov je tako bilo 653 bolnikov, od tega 175 bolnikov (26,8 %) z zgodnjim rakom želodca in 478 bolnikov (73,2 %) z napredovalim rakom želodca. Povprečna starost bolnikov je bila $64,2 \pm 9,7$ let, razmerje moški : ženske pa 1,62:1. V opazovani skupini je bilo 27 bolnikov (24,5 %) z zgodnjim rakom želodca in 83 bolnikov (75,5 %) z napredovalim rakom želodca. Povprečna starost bolnikov je bila $68,8 \pm 9,8$ let, razmerje moški : ženske pa 1,05:1. Povprečno število pregledanih bezgavk je bilo v prvi podatkovni bazi 28, v drugi podatkovni bazi 22 in v opazovani skupini 24, z razponom od 15 do 92 pregledanih bezgavk.

Statistična analiza podatkov, prikazanih v Tabeli 1, pokaže, da so skupine med seboj statistično različne v primeru globine tumorske invazije in tipa operativnega posega ($P < 0,05$), podobne pa v primeru umestitve primarnega tumorja in statusa bezgavk ($P > 0,05$). Statistično razliko med skupinami lahko pripišemo večjemu številu



zgodnjega raka želodca in drugačni operativni tehniki v podatkovni bazi prvega matematičnega modela. Bazo sestavljajo japonski bolniki z visokim odstotkom zgodnjih rakov želodca in s podatki nekaterih bolnikov iz starejšega obdobja, ko se je proksimalna subtotalna resekcija še izvajala. Ker se pri izračunu matematičnega modela bolniki iz obeh podatkovnih baz in opazovani bolnik izenačijo v vseh parametrih med seboj, ta statistična različnost skupin ne vpliva na rezultate izračuna. Opravili smo bivariatno analizo odvisnosti nastanka zasevkov v regionalne bezgavke od posameznih parametrov. Rezultati analize so prikazani v Tabeli 2.

Vse parametre, ki so pri univariatni analizi pokazali statistično verjetnost, manjšo od 0,2, smo vključili v multivariatno analizo. V multivariatni analizi,

kjer je bil nastanek zasevkov v regionalnih bezgavkah odvisna spremenljivka, smo uporabili logistično regresijo z metodo vzvratne posamezne eliminacije (t.i. backward stepwise elimination selection). Rezultati analize so predstavljeni v Tabeli 3.

Neodvisne predoperativne parametre, ki so v multivariatni analizi pokazali statistično značilno verjetnost za nastanek zasevkov, smo vključili v lastni matematični model. Oba matematična modela smo uporabili na opazovani skupini in rezultat primerjali z dokončnim pooperativnim patološko-histološkim stadijem bezgavk, ki ga je določil patolog na osnovi kirurškega resektata. S pomočjo Bayesovega teorema smo izračunali točnost uporabljenih modelov; rezultati so prikazani v Tabeli 4.

Tabela 1

Primerjava bolnikov iz podatkovnih baz prvega in drugega matematičnega modela in opazovane skupine glede na umestitev primarnega tumorja, T in N status ter tip operativnega posega, ki je bil opravljen.

Parameter	Podatkovna baza 1. matematičnega modela	Podatkovna baza 2. matematičnega modela	Opazovana skupina
Število bolnikov	4302	653	110
Umestitev primarnega tumorja			
Zgornja tretjina	830 (19,3 %)	154(23,6 %)	27(24,5 %)
Srednja tretjina	1845 (42,9 %)	172(26,4 %)	28(25,5 %)
Spodnja tretjina	1627(37,8 %)	327(50,0 %)	55(50,0 %)
Globina tumorske invazije (T)			
pT1	1746 (40,6 %)	175(26,8 %)	27(24,5 %)
pT2	729 (16,9 %)	262(40,1 %)	44(40,0 %)
pT3	1231 (28,6 %)	187(28,6 %)	37(33,6 %)
pT4	596 (12,9 %)	29(4,5 %)	2(1,9 %)
Status bezgavk (N)			
pN0	2250 (52,3 %)	284(43,5 %)	47(42,7 %)
pN1	698 (16,1 %)	205(31,4 %)	30(27,3 %)
pN2	944 (21,9 %)	95(14,5 %)	21(19,1 %)
pN3	410 (9,5 %)	69(10,6 %)	12(10,9 %)
Tip operativne resekcije (gastrektomije)			
Proksimalna subtotalna	258 (6 %)	0	0
Distalna subtotalna	2968 (69 %)	351(53,8 %)	58(52,7 %)
Totalna	1076 (25 %)	302(46,2 %)	52(47,3 %)



Tabela 2

Rezultati bivariatne analize vpliva različnih predoperativnih parametrov na nastanek zasevkov v regionalnih bezgavkah pri raku želodca – izpis iz programa SPSS 15.

Parameter	Pearson correlation coefficient Pearsonov korelacijski koeficient	Spearman's rho correlation coefficient Spearmanov rho korelacijski koeficient
Starost	Pearson Correlation	<0.2
	Sig. (2-tailed)	<0.2
Spol		Correlation Coefficient
		Sig. (2-tailed)
Krvna skupina		Correlation Coefficient
		Sig. (2-tailed)
Histološki tip tumorja		Correlation Coefficient
		Sig. (2-tailed)
Umestitev tumorja		Correlation Coefficient
		Sig. (2-tailed)
Infiltracija tumorja	Pearson Correlation	,377
	Sig. (2-tailed)	,0001
Borrmann klasifikacija		Correlation Coefficient
		Sig. (2-tailed)
WHO klasifikacija		Correlation Coefficient
		Sig. (2-tailed)
Ming klasifikacija		Correlation Coefficient
		Sig. (2-tailed)
Gradus tumorja		Correlation Coefficient
		Sig. (2-tailed)
Premer tumorja	Pearson Correlation	,327
	Sig. (2-tailed)	,0001
Lauren klasifikacija		Correlation Coefficient
		Sig. (2-tailed)

Tabela 3

Rezultati multivariatne analize odvisnosti napovednih parametrov za nastanek zasevkov v regionalne bezgavke pri raku želodca – izpis iz programa SPSS 15.

Statistična metoda izračuna ANOVA(g)

Model 1	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	4711,430	11	428,312	10,426	,000(a)
Residual	9449,070	230	41,083		
Total	14160,500	241			

a Napovedni parameter: krvna skupina, histološki tip tumorja, gradus tumorja, umestitev tumorja, infiltracija tumorja, premer tumorja, klasifikacija tumorja po Borrmannu, WHO klasifikacija, Lauren klasifikacija in Ming klasifikacija

g Odvisna spremenljivka: zasevanje v regionalne bezgavke



Koeficienti (a)

Model I	Nestandardizirani koeficienti		Standardizirani koeficienti	t	
	B	Std. Error	Beta	B	Sig.
(Konstanta)	-7,838	2,352		-3,332	,001
Infiltracija tumorja	3,587	,657	,402	5,458	,000
Borrman klasifikacija	,567	,271	,125	2,095	,037
Gradus tumorja	1,047	,315	,187	3,328	,001
Histološki tip tumorja	,284	,144	,132	1,977	,049
Premer tumorja	,346	,147	,163	2,351	,020

a Odvisna spremenljivka: zasevanje v regionalne bezgavke

* Napovedne vrednosti ostalih parametrov niso dosegle značilne vrednosti

Tabela 4

Rezultati napovedne vrednosti zasevanja zgodnjega raka želodca v regionalne bezgavke s pomočjo predoperativnih parametrov (makroskopski tip tumorja, globina invazije tumorja v steno želodca, premer tumorja, histološki tip in gradus tumorja) ob uporabi matematičnega modela WinEstimate in lastnega modela (število bolnikov 27).

Parameter	Občutljivost	Specifičnost	Pozitivna napovedna vrednost	Negativna napovedna vrednost	Točnost napovedi
Napoved statusa N0 – WinEstimate	0,94	0,87	0,91	0,91	0,91
Napoved statusa N0 – lastni model	0,91	0,79	0,86	0,85	0,86

Razprava

Predoperativni status bezgavk je poleg lege in velikosti tumorja najpomembnejši dejavnik pri izbiri zdravljenja zgodnjega raka želodca. Predoperativno lahko status bezgavk določimo s pomočjo različnih metod, tako slikovno-diagnostičnih kot patološko-histoloških. Prva metoda je določanje s pomočjo sodobnih radioloških preiskav. Radiološke metode transabdominalnega ultrazvoka (UZ), endoskopskega ultrazvoka (EUZ), računalniške tomografije (CT) in magnetne resonance (MRI) imajo natančnost od 40 do 90 % (26-29). Verjetnost zasevanja raka v regionalne bezgavke lahko vse opisane metode napovejo glede na velikost bezgavk. Omejitve radioloških metod tako temeljijo na ločljivosti same metode in lažno pozitivnih rezultatih, ki se lahko pojavi-

jo v primeru vnetih bezgavk. Trans-abdominalni UZ lahko le v redkih primerih prikaže bezgavke, ki so takrat zaradi bolezenskega procesa močno povečane, in za predoperativno določanje stadija bolezni ni primeren (26,27). Čeprav je CT nenadomestljiv pri ugotavljanju ascitesa, večje adenopatije in večjih visceralnih zasevkov, je natančnost pri določanju stadija raka želodca omejena (pri napredovalem raku želodca do 70 %, pri zgodnjem raku želodca pa samo 44 %) (29-32). Zasevke v regionalnih bezgavkah CT prikaže le na osnovi velikosti bezgavk (vnete bezgavke so lahko povečane in brez zasevkov, nepovečane bezgavke lahko vsebujejo mikro zasevke), zaradi česar je občutljivost določanja statusa bezgavk N1 ali N2 v omenjenih raziskavah zelo nizka in dosega od 24 do 43 % (specifičnost pa je skoraj 100 %). Tehnični napredek je z uporabo spiralnih CT

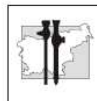


naprav, z intravenoznim kontrastnim medijem in peroralno uporabo 600 do 800 ml vode kot negativnega kontrastnega medija zvišal skupno natančnost določanja stadija bolezni. Kljub temu je CT omejen pri odkrivanju peritonealne razširitve bolezni, jetrnih zasevkov in bezgavk, ki so manjši od 5 mm. Če povzamemo navedene omejitve CT preiskave, je pri določanju lokoregionalnega stadija bolezni boljši EUZ (pri določanju penetracije tumorja skozi steno želodca, ovrednotenju razširjanja tumorja v regionalne bezgavke ob mali ali veliki krivini želodca ter mediastinalnih ali paraaortalnih bezgavk). EUZ je edina slikovno-diagnostična metoda, s katero lahko prikazemo pet plasti želodčne stene, s čimer lahko določimo status T z 68- do 92-odstotno natančnostjo (29,33-35). Značilnosti patoloških bezgavk pri EUZ preiskavi so okrogla oblika, hipoehogeni videz in velikost nad 1 cm. V raziskavah, ki so primerjale natančnost predoperativnega statusa N, določenega z EUZ, in operativnega izvida, je bila občutljivost pri določanju statusa N0 od 60 do 100 %, pri statusu N1 pa od 40 do 66 %. Diagnostična natančnost predoperativnega določanja N statusa s pomočjo EUZ je tako med 60 in 70 %. EUZ ob tem omogoča še aspiracijo majhnih količin ascitesa za citološko preiskavo ter EUZ vodeno tankoigelnno biopsijo patoloških bezgavk. Zaradi vsega naštetega je EUZ boljši od CT preiskave pri določanju lokoregionalnega stadija bolezni. Podobno kot EUZ omogoča tudi MRI preiskava diferenciacijo želodčne stene iz različnih plasti, vendar ta pri ločevanju subserozne od serozne plasti stene ni tako natančna, zato je določanje T2 in T3 statusa primarnega tumorja težje. Z razvojem natančnejših MRI naprav in tehnik preiskav bo najverjetneje ta težava v prihodnosti rešena. Enako kot pri CT imamo tudi pri MRI preiskavi težave pri ugotavljanju peritonealne razširitve bolezni, jetrnih zasevkov in patoloških bezgavk, manjših od 5 mm. Če upoštevamo te omejitve, je natančnost predoperativnega določanja stadija raka želodca s pomočjo MRI od 60 do 75 % pri statusu T, od 50 do 60 % pri statusu N in od 75 do 90 % pri statusu M (36-39). Ob uporabi MRI, ojačanega s ferumoxtran 10, je natančnost določanja statusa N lahko celo 94 % (40). Pri določanju infiltracije želodčne stene je MRI boljši od EUZ, pri določanju T1 in N statusa bolezni pa je boljši EUZ.

Druga metoda predoperativnega določanja statusa bezgavk je metoda varovalne bezgavke (SN) (41). SN metoda se je uveljavila predvsem pri zgodnjem raku želodca, pri katerem se v večini primerov tumor razširi le v eno skupino bezgavk (mednje sodi tudi varovalna bezgavka). V večini raziskav zgodnjega raka želodca je bila varovalna bezgavka določena z natančnostjo do 95 % (42-44), pri napredovalem raku želodca pa je bila natančnost največ 85 % (45-48). Glavna pomanjkljivost te metode je v tem, da ni predoperativna, temveč medoperativna metoda, za kar je potrebna dobra organiziranost multidisciplinarnе ekipe, ne moremo pa zanemariti tudi ekonomskega vidika takšne kirurgije v manjših bolnišnicah. Informacija o statusu varovalne bezgavke ne določa celotnega statusa bezgavk: pri zgodnjem raku želodca je ta status lahko podoben realnemu statusu bezgavk, pri napredovalem raku želodca pa je glede na zapleteni način limfne drenaže težko določljiv. Do sedaj še ni bila objavljena nobena raziskava, ki bi primerjala uspešnost zdravljenja bolnikov s pomočjo metode SN (pri določanju statusa bezgavk in uporabo te informacije pri odločanju o primernem zdravljenju raka želodca) s klasičnim pristopom z ustrezno gastrektomijo in D2 limfadenektomijo. Tako sama metoda ne more služiti pri predoperativnem načrtovanju operativne metode ali neoadjuvatne radiokemoterapije.

Tretja metoda so histo-morfološke značilnosti tumorja, odvzete med histološko preiskavo, in molekularno-genetski markerji raka želodca, ki naj bi napovedali obnašanje tumorja. Objavljenih je mnogo raziskav, vendar nikjer markerji napovedi izida niso bili uporabljeni v vsakdanji klinični praksi (49-54). Delno lahko napovejo verjetnost za dolgoročno preživetje ali recidiv, samega statusa bezgavk in s tem uporabne informacije za način zdravljenja pa ne morejo podati.

V začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja se je uporaba računalniško podprtih ekspertnih sistemov počasi uveljavljala v biologiji in medicini. Ob uporabi računalniške tehnologije je bilo mogoče zapletene biološke sisteme simulirati in napovedati končni rezultat. Četrta metoda predoperativnega določanja stadija bezgavk temelji na uporabi matematičnih modelov, s pomočjo katerih izračunavamo verjetnosti zasevanja raka



želodca v regionalne bezgavke. Zasevanje raka želodca je zaradi zapletenega limfatičnega sistema in nepredvidljivega obnašanja tumorja nemogoče točno napovedati le na osnovi velikosti in umestitve tumorja, zato je za izračun potrebno uporabiti večje število parametrov in večjo podatkovno bazo. Na podlagi multivariatne analize smo ugotovili, da vsi predoperativni parametri niso enako pomembni za napoved zasevanja v regionalne bezgavke. Nekateri parametri imajo visok koeficient tveganja (infiltracija tumorja, premer tumorja, histološki gradus tumorja), nekateri manjšega (Borrmanova makroskopska klasifikacija, histološki tip tumorja). Analiza je potrdila tudi dejstvo, da nekateri parametri nimajo nobenega vpliva na zasevanje raka želodca v regionalne bezgavke. Ti parametri so bili nato vključeni v izračun v matematičnem modelu. S pomočjo opazovane skupine bolnikov smo dobili 91 % točnost predoperativne napovedi statusa N0 pri prvem matematičnem modelu (WinEstimate) ter 94 % občutljivost in 87 % specifičnost. Pri napovedi statusa N0 drugega matematičnega modela (lastni model) je bila točnost matematičnega modela 86 %, občutljivost 91 % in specifičnost 79 %. Rezultati točnosti napovedi statusa bezgavk so pri obeh matematičnih modelih zelo visoki in presegajo rezultate, pridobljene s pomočjo radioloških metod. Ker matematični model temelji na statistični podobnosti vedenja tumorja, tehnična opremljenost radiološkega tima ne vpliva na njihov rezultat. Pri uporabi matematičnih modelov prav tako ne potrebujemo dodatnih diagnostičnih preiskav ali tehnik. Ocenimo jih predoperativno, zaradi ocene statusa T tumorja pa temeljijo tudi na natančnosti radioloških metod. Predoperativno lahko status T določimo samo s pomočjo EUZ, CT ali MRI z večjo ali manjšo natančnostjo. Ob največji natančnosti (in tudi dosegljivosti ter preprostosti preiskave) je EUZ najboljša metoda. Ker določitev statusa T s pomočjo radioloških preiskav ne dosega 100 % točnosti, vsebuje že osnovni matematični model napako v izračunu. Ta netočnost ni enaka netočnosti pri radiološki preiskavi. Ob upoštevanju predoperativnih parametrov, ki so osnova izračuna v matematičnem modelu, lahko netočnost zmanjšamo. Nenatančnost radiološke določitve statusa T lahko zmanjšamo z oceno napovedi statusa bezgavk z manjšo ali večjo vrednostjo statusa T in se glede na ostale značilnosti tu-

morja, klinični status ter morebitne spremljevalne bolezni bolnika odločimo za verjetnejši status. Poudariti je potrebno, da je metoda SN medoperativna metoda, pri kateri je potreben multidisciplinarni pristop in da ocenjuje status bezgavk posredno preko statusa bezgavke SN. Zato metode SN pri predoperativnem načrtovanju zdravljenja ne moremo uporabiti. V raziskavi, ki jo je opravil Bollschweiler s sodelavci, so matematični model izboljšali s vključitvijo statusa medoperativno odvzetih ključnih skupin bezgavk, ki so jih upoštevali kot bezgavke SN (55). Ta metoda je združitev obeh metod, SN metode in matematičnega modela. Točnost napovedi statusa bezgavk je bila 93 %, pri uporabi samo matematičnega modela pa 79 %. Ker metoda temelji na medoperativni informaciji statusa ključnih skupin bezgavk, je ne moremo uporabiti pri predoperativnem načrtovanju zdravljenja. Metoda, ki jo je uporabil Bollschweiler s sodelavci, nakazuje način izboljšanja matematične napovedi z vključitvijo novih parametrov, kot so histo-morfološke in molekularno-genetske značilnosti tumorja, histološki status bezgavk SN ter nove radiološke metode in tehnike preiskav. S tem lahko metodo matematičnega modela napovedi statusa bezgavk uvrstimo med pomožna orodja predoperativne diagnostike, ki pomagajo pri odločanju o načinu zdravljenja za posameznega bolnika. S tem imamo na voljo uporabo ciljane terapije, ki je odvisna od stadija bolezni.

Zaključek

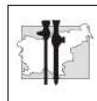
Uporabnost predoperativnega določanja statusa bezgavk s pomočjo računalniško podprtega ekspertnega sistema vidimo kot dopolnilo pri predoperativnem odločanju o izbiri zdravljenja bolnikov z zgodnjim rakom želodca. Pri teh bolnikih je verjetnost zasevanja v regionalne bezgavke majhna, vendar je kirurška terapija pri bolnikih brez zasevkov in bolnikih z zasevki različna. Radiološke metode niso dovolj natančne pri napovedi pravega statusa bezgavk, metoda SN pa ima v manjših bolnišnicah (z manjšim številom bolnikov) manjšo natančnost kot v objavljenih študijah. Matematična metoda lahko izboljša predoperativno oceno statusa bezgavk in nam z večjo natančnostjo usmerja potek zdravljenja. Vendar je potrebno tudi takšno informacijo o računalniško določenem statusu bezgavk v poteku



zdravljenja preverjati in jo po potrebi dopoljevati. Velik problem predstavljajo predvsem lažno negativni bolniki, ki ob zanašanju le na napoved matematičnega modela ne bi prejeli ustreznega zdravljenja. Zato je potrebno natančnost napovedi povečati in zmanjšati odstotek lažno negativnih bolnikov. Prav tako moramo nadaljnje ukrepe zdravljenja usmerjati glede na patološko-histološki izvid resektata in sprejete smernice zdravljenja zgodnjega raka želodca z endoskopsko mukozektomijo (in ne le na osnovi predhodne matematične napovedi). Za popolno izvedbo metode pa bi bilo potrebno izvesti prospektivno študijo.

Literatura

1. Seto Y, Shimoyama S, Kitayama J, Mafune K, Kaminishi M, Aikou T, Arai K, Ohta K, Nashimoto A, Honda I, Yamagishi H, Yamamura Y. Lymph node metastasis and preoperative diagnosis of depth of invasion in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001; 4: 34-8
2. Juvan R. Prognostični pomen števila prizadetih bezgavk pri bolnikih z rakom želodca, pri katerih je bila narejena R0 resekcija želodca [magistrska naloga]. Ljubljana: MF-Univerza v Ljubljani; 1996
3. Farley D, Donohue J. Early gastric cancer. *Surgical Clinics of North America*, 1992; 72: 401-19
4. Maruyama M, Takeshita K, Endo M, Deakin M, Moossa AR. Clinicopathological study of gastric carcinoma in high- and low-mortality countries: Comparison between Japan and the United States. *Gastric cancer* 1998; 1: 64-70
5. Sue-Ling HM. Detection and treatment of early gastric cancer in the West. *Gastric cancer* 1998; 1: 8-9
6. Moreaux J, Bougara J. Early Gastric Cancer. A 25-Year Surgical Experience. *Ann Surg* 1993; 217: 347-55
7. Fuji M, Sasaki J, Nakajima T. State of the art in the treatment of gastric cancer: From the 71st Japanese Gastric Cancer Congress 1999; 2: 151-7
8. Omejc M, Juvan R, Wahl M, Jelenc F, Repše S. Rezultati operativnega zdravljenja raka želodca – naša kazuistika iz obdobja 1988-1992. V: Repše S ed. *Kirurgija želodca-Zbornik simpozija*; Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola 1995: 145-51
9. Omejc M, Repše S, Jelenc F, Cimerman M, Bitenc M, Jerman J, Lamovec A, Jutersek A, Herbst F. Einfluss des Magenkarzinomtyps nach Lauren auf die Prognose nach potentiell Kurativer resektion. *Acta Chirurgica Austriaca* 1994; 26: 155-9
10. Repše A. Napovedni dejavniki za prizadetost regionalnih bezgavk pri bolnikih z zgodnjim rakom želodca [magistrska naloga]. Ljubljana: MF-Univerza v Ljubljani; 2000
11. Gris K; McFadden D. Gastric cancer: three decades of surgical management. *Am Surg* 1998; 64: 930-3
12. Siewert J, Kelsen D, Maruyama K. *Diagnosis and Treatment. An Interactive Training Program. Windows Version. CD-ROM.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. pp. 23
13. Seto Y, Shimoyama S, Kitayama J, Mafune K, Kaminishi M, Aikou T, Arai K, Ohta K, Nashimoto A, Honda I, Yamagishi H, Yamamura Y. Lymph node metastasis and preoperative diagnosis of depth of invasion in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001; 4: 34-8
14. Lee WJ, Wang W, Chen TC, Chen JC, Ser KH. Totally laparoscopic radical BII gastrectomy for the treatment of gastric cancer: a comparison with open surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008;18(4): 369-74
15. Ziqiang W, Feng Q, Zhimin C, Miao W, Lian Q, Huaxing L, Peiwu Y. Comparison of laparoscopically assisted and open radical distal gastrectomy with extended lymphadenectomy for gastric cancer management. *Surg Endosc* 2006; 20(11): 1738-43
16. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Scandroglio I, Ferrari GC, Di Lernia S, Costanzi A, Pauna J, de Martini P. Total and subtotal laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21(1): 21-7
17. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Ferrari GC, Forgione A, Costanzi A, Magistro C, Pauna J, Di Lernia S, Citterio D, Brambilla C. Outcomes and survival after laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. Analysis on 65 patients operated on by conventional or robot-assisted minimal access procedures. *Eur J Surg Oncol* 2008;35(3):281-8.
18. Li H, Lu P, Lu Y, Liu CG, Xu HM, Wang SB, Chen JQ. Predictive factors for lymph node metastasis in poorly differentiated early gastric cancer and their impact on the surgical strategy. *World J Gastroenterol* 2008;14(26): 4222-6
19. Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, Chen J, Choi SH, Noh SH. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2004;85(4): 181-5; discussion 186
20. Abe N, Mori T, Takeuchi H, Yoshida T, Ohki A, Ueki H, Yanagida O, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y. Laparoscopic lymph node dissection after endoscopic submucosal dissection: a novel and minimally invasive approach to treating



- early-stage gastric cancer. *Am J Surg* 2005; 190(3): 496-503
21. Nakahara K, Tsuruta O, Tateishi H, Arima N, Takeda J, Toyonaga A, Sata M. Extended indication criteria for endoscopic mucosal resection of early gastric cancer with special reference to lymph node metastasis--examination by multivariate analysis. *Kurume Med J* 2004; 51(1): 9-14
 22. Kampschoer G, Maruyama K, Velde van de C, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K. Computer analysis in making preoperative decisions: a rational approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. *Br J Surg* 1989; 76: 905-8
 23. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher A, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, Siewert J. Preoperative assessment of lymph node metastases in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. *Br J Surg* 1992; 79: 156-60
 24. Guadagni S, Manzoni G, Catarci M, Valenti M, Amicucci G, Bernardinis G, Cordiano C, Carboni M, Maruyama K. Evaluation of the Maruyama computer program accuracy for preoperative estimation of the lymph node metastases from gastric cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1551-8.
 25. Omejc M, Mekicar J. Role of computer analysis in gastric cancer surgery: evaluation of the WinEstimate v. 2.5 computer program. *World J Surg* 2004; 28(1): 59-62
 26. Liao SR, Dai Y, Huo L, Yan K, Zhang L, Zhang H, Gao W, Chen MH. Transabdominal ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10(23): 3399-404
 27. Lim JH, Ko YT, Lee DH. Transabdominal US staging of gastric cancer. *Abdom Imaging* 1994; 19: 527-31
 28. Xi WD, Zhao C, Ren GS. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 254-7
 29. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydrodynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol*. 2000; 10(12): 1877-85
 30. Takao M, Fukuda T, Iwanaga S, et al. Gastric cancer: evaluation of triphasic spiral CT and radiologic-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 288
 31. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, et al: Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with his to pathological staging. *Gut* 1997; 41: 314
 32. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Assessment of gastric cancer: value of breathhold technique and two-phase spiral CT. *Eur Radiol* 1999; 9(1): 68-72
 33. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007 May 20;25(15): 2107-16
 34. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000;14(10): 951-4
 35. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(1): 43-7
 36. Palmowski M, Grenacher L, Kuntz C, Heye T, Dux M. Magnetic resonance imaging for local staging of gastric carcinoma: results of an in vitro study. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30(6): 896-902
 37. Kato M, Saji S, Kanematsu M, Fukada D, Miya K, Umemoto T, Kunieda K, Sugiyama Y, Takao H, Kawaguchi Y, Takagi Y, Kondo H, Hoshi H. Detection of lymph-node metastases in patients with gastric carcinoma: comparison of three MR imaging pulse sequences. *Abdom Imaging* 2000; 25(1): 25-9
 38. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(6): 1551-7. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol* 2000 175(2): 556
 39. Costanzi A, Di Cesare E, Guadagni S, Masciocchi C, De Bernardinis G, Maurizi Enrici R. Gastric adenocarcinoma: magnetic resonance versus surgical staging. *Radiol Med (Torino)*. 1996; 92(6): 726-30
 40. Tatsumi Y, Tanigawa N, Nishimura H, Nomura E, Mabuchi H, Matsuki M, Narabayashi I. Preoperative diagnosis of lymph node metastases in gastric cancer by magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10. *Gastric Cancer* 2006; 9(2): 120-8
 41. Ryu KW, Lee JH, Kim HS, Kim YW, Choi IJ, Bae JM.: Prediction of lymph nodes metastasis by sentinel node biopsy in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 895-9
 42. Ichikura T, Chochi K, Sugawara H, Yaguchi Y, Sakamoto N, Takahata R, Kosuda S, Mochizuki H.: Individualized surgery for early gastric cancer guided by sentinel node biopsy. *Surgery* 2006; 139: 501-7



43. Gretschel S, Bembenek A, Ulmer Ch, Hunerbein M, Markwardt J, Schneider U, Schlag PM.: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in gastric cancer. *Chirurg* 2003; 74: 132-8
44. Zulfikaroglu B, Koc M, Ozmen MM, Kucuk NO, Ozalp N, Aras G.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy using radioactive tracer in gastric cancer. *Surgery* 2005; 138(5): 899-904
45. Ozmen MM, Ozmen F, Zulfikaroglu B. Lymph nodes in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98(6): 476-81. Review.
46. Morita D, Tsuda H, Ichikura T, Kimura M, Aida S, Kosuda S, Inazawa J, Mochizuki H, Matsubara O. Analysis of sentinel node involvement in gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(9): 1046-52
47. Kim MC, Kim HH, Jung GJ, Lee JH, Choi SR, Kang DY, Roh MS, Jeong JS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using 99mTc tin colloid in gastric cancer. *Ann Surg* 2004; 239(3): 383-7
48. Kim MC, Jung GJ, Lee JH, Choi SR, Kang DY, Roh MS, Jeong JS. Sentinel lymph node biopsy with 99mTc tin-colloid in patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003; 50 Suppl 2:ccxiv-ccxv.
49. Teramoto K, Tada M, Tamoto E, Abe M, Kawakami A, Komuro K, Matsunaga A, Shindoh G, Takada M, Murakawa K, Kanai M, Kobayashi N, Fujiwara Y, Nishimura N, Shirata K, Takahishi T, Ishizu A, Ikeda H, Hamada J, Kondo S, Katoh H, Moriuchi T, Yoshiki T. Prediction of lymphatic invasion/lymph node metastasis, recurrence, and survival in patients with gastric cancer by cDNA array-based expression profiling. *J Surg Res* 2005; 124(2): 225-36
50. Motoori M, Takemasa I, Yano M, Saito S, Miyata H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Yasuda T, Doki Y, Kurokawa Y, Ueno N, Oba S, Ishii S, Monden M, Kato K. Prediction of recurrence in advanced gastric cancer patients after curative resection by gene expression profiling. *Int J Cancer* 2005; 114(6): 963-8
51. Mukai M, Sato S, Komatsu N, Kimura T, Ninomiya H, Kawada M, Nakasaki H, Ogoshi K, Makuuchi H. Accuracy of criteria for predicting recurrence and metastasis in stage II and III gastric cancer patients with lymph node metastasis. *Oncol Rep* 2004; 12(1): 63-6
52. Mukai M, Sato S, Kimura T, Komatsu N, Ninomiya H, Nakasaki H, Ogoshi K, Makuuchi H. Criteria for predicting the recurrence and metastasis of stage I and II gastric cancer without lymph node metastasis. *Oncol Rep* 2004; 12(1): 59-62
53. Kitadai Y, Kodama M, Cho S, Kuroda T, Ochiuni T, Kimura S, Tanaka S, Matsumura S, Yasui W, Chayama K. Quantitative analysis of lymphangiogenic markers for predicting metastasis of human gastric carcinoma to lymph nodes. *Int J Cancer* 2005; 115(3): 388-92
54. Choi JH, Oh YH, Park YW, Baik HK, Lee YY, Kim IS. Correlation of vascular endothelial growth factor-D expression and VEGFR-3-positive vessel density with lymph node metastasis in gastric carcinoma. *J Korean Med Sci* 2008; 23(4): 592-7
55. Bollschweiler EH, Monig SP, Hensler K, Baldus SE, Maruyama K, Holscher AH. Artificial neural network for prediction of lymph node metastases in gastric cancer: a phase II diagnostic study. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(5): 506-11