

Savremena hirurška terapija karcinoma želuca

Stevanović Dejan¹, Mitrović Nebojša¹, Stojanović Dragoš¹, Jasarović Damir¹, Špica Vladimir¹, Pavlović Ivan², Žegarac Milan³

¹Medicinski Fakultet, Klinika za hirurgiju Kliničko bolnički centar Zemun – Beograd,

²Kliničko bolnički centar „dr Dragiša Mišović“ Klinika za hirurgiju, Beograd,

³Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Služba hirurgije, Beograd,

Apstrakt

Savremeni svetski stavovi podrazumevaju limfadenektomiju kao terapijsku proceduru koja je integralni deo radikalne hirurgije karcinoma želuca. Ona se izvodi u pokušaju da se hirurgija malignoma učini što radikalnijom. Cilj svake hirurške procedure je potpuno uklanjanje tumora i svakog tkiva koje njime može biti zahvaćeno. Težnja radikalne hirurgije je u eradicaciji maligne bolesti, a limfadenektomija bitno doprinosi ovom cilju. Limfadenekotomija kod gastričnog karcinoma podrazumeva disekciju limfnih nodusa prve, druge grupe, što se smatra standardnom limfadenektomijom D2. Pored hirurškog načina lečenja karcinoma želuca, koji je ostao dominantan, u poslednje vreme se razvijaju novi modaliteti lečenja želuca. I pored isticanja u prvi plan značaj hirurškog lečenja i sistematske limfadenektomije, kriterijumi koje je dalo Japansko udruženje za gastrični kancer od 2010g. razlikuje i druge modalitete lečenja gastričnog karcinoma. Karcinome želuca možemo tretirati: endoskopski, laparoskopski, klasičnom hirurškom resekcijonom operacijom, hemoterapijom (koja može biti preoperativna i postoperativna) i palijativnom hirurgijom. Svaki od ovih modaliteta lečenja utiče na bolji ishod bolesti pacijenata. Izbor adekvatnog tretmana pacijenta sa karcinomom želuca zavisi od stepena uznapredovalosti maligne bolesti.

Ključne reči: karcinom želuca, sistematska limfadenektomija, terapijski zlatni standard, preživljavanje

Uvod

Karcinom želuca, kao jedno od najčešćih malignih oboljenja, daje udaljene metastaze putem limfotoka, te je neophodno poznavati osnovne zakonitosti primene radikalne limfadenektomije u sklopu radikalnog hirurškog lečenja. Pojam limfadenektomije potiče još od 1951.g. kada je Mc Near prvi publikovao značaj radikalne limfadenektomije u lečenju karcinoma želuca¹. Njegov rad je bio podvrnut kritikama zbog veoma loših operativnih rezultata sa velikim brojem postoperativnih komplikacija. Nemačka škola sa kraja šezdesetih

Modern surgical treatment of gastric cancer

Stevanovic Dejan¹, Mitrovic Nebojsa¹, Stojanovic Dragoš¹, Jasarovic Damir¹, Spica Vladimir¹, Pavlovic Ivan², Zegarac Milan³

¹Faculty of Medicine, Department of Surgery, Clinical Hospital Center Zemun – Belgrade

²Clinical Hospital Center »Dr Dragisa Misovic« Surgery, Belgrade,

³Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Department of Surgery, Belgrade,

Abstract

The modern world views include lymphadenectomy as a therapeutic procedure that is an integral part of radical surgery of stomach cancer. It is performed in an attempt to make the malignant surgery more radical. The aim of any surgical procedure is complete removal of the tumor and any tissues that may be affected by it. The pursuit of radical surgery in the eradication of malignant disease, a lymphadenectomy significantly contributes to this aim. The lymphadenectomy in gastric cancer involves lymph node dissection first, second group, which is considered the standard D2 lymphadenectomy. In addition to surgical therapy of gastric cancer, which remains dominant, lately developing new modalities of treatment of stomach. Besides highlighting the fore the importance of surgical treatment and systemic lymphadenectomy, the criteria provided by the Japanese Association of gastric cancer than 2010g. knows and other modalities of treatment of gastric cancer. Gastric cancer can be treated: endoscopic, laparoscopic, conventional surgical resection surgery, chemotherapy (which may be the preoperative and postoperative) and palliative surgery. Each of these modalities of treatment influenced the better outcome of patients. The choice of patient treatment with gastric cancer depends on the degree of malignancy.

Key words: gastric cancer, systematic lymphadenectomy, the gold standard therapy, survival

i početka sedamdesetih godina ovog veka bila je mišljenja da je radikalna limfadenektomija praćena visokim mortalitetom i morbiditetom i da se stopa petogodišnjeg preživljavanja ovih bolesnika ne razlikuje od onih operisanih bez limfadenektomije². Na drugoj strani Japanski hirurzi su bezrezervno smatrali radikalnu limfadenektomiju kao neizostavnu proceduru u radikalanom lečenju, jer su njihovi rezultati pokazivali petogodišnje preživljavanje bolesnika, sa radikalnom limfadenektomijom kod uznapredovalih karcinoma, preko 30%. Savremeni svetski stavovi podrazumevaju limfadenektomiju kao terapijsku proceduru koja je integralni deo radikalne hirurgije karcinoma želuca. Ona se izvodi u pokušaju da se hirurgija malignoma učini što radikalnijom. Cilj svake hirurške procedure je potpuno uklanjanje tumora i svakog tkiva koje njime može biti zahvaćeno. Težnja radikalne hirurgije je u eradicaciji maligne bolesti, a limfadenektomija bitno doprinosi ovom cilju. Za izvođenje limfadenektomije kod karcinoma želuca neophodno je znanje o osnovama limfnog sistema želuca, koji prati tok embriogeneze želuca. Sistem limfnih sudova i limfna mreža želuca nastaju već u ranim stadijumima embriogeneze. Limfni sudovi prate rotaciju želuca u toku embrionalnog razvoja, a rezultat je složena limfna drenaža^{3,4,5,6,7}.

Savremeni pojam limfadenektomije potiče od hirurga i patologa Japanskog Istraživačkog Društva za gastrični kancer^{8,9}. Oni su na bazi studije limfne drenaže želuca, kao i na bazi ultrastrukturnih analiza limfnog sistema, izradili šemu gastrične perivisceralne drenaže i topografski raspored anatomskih grupa limfnih nodusa. Ova analiza pokazala je da, zapravo, postoje samo tri različita polja limfne drenaže želuca. Prvi, limfni drenažni sistem je duž velike i male krivine; drugi, limfni drenažni sistem je oko celijačnog trunkusa uključujući sve limfne noduse suprapankreatično, duž hepatične arterije i arterije lijenalis. Treće polje limfne drenaže obuhvata prostor oko aorte odakle limfa biva usmerena u *duktus toracikus*. Japansko udruženje za karcinom izdalo je oformljenu koncepciju limfadenektomije, kojoj se u hirurgiji karcinoma želuca pripisuje uspeh u poboljšanju rezultata hirurškog lečenja, odnosno preživljavanja. Opseg profilaktičke limfadenektomije, koja se izvodi rutinski, određuje lokalizaciju karcinoma i stadijum bolesti.

Prava osnova za limfadenektomiju leži u sistematskoj klasifikaciji perigasteričnih limfnih nodusa u redove i numeracija anatomskih grupa. Regionalni limfni nodusi podeljeni su u 4 grupe, prema mestu primarnog tumača. Distribucija metastaza limfnih nodusa, baziranih na histologiji, označena je sa N0-metastaza, N1, N2, N3, N4, kao metastaze u prvoj, drugoj, trećoj i četvrtoj grupi.

U globalnoj šemi svaki nodus želuca označen je brojem (tabela 1).

P O Z I C I J A	ANATOMSKA LOKALIZACIJA LGL
1	Parakardijalno desno
2	Parakardijalno levo
3	Duž male krivine želuca
4a	Duž a.gastroepiploice sin et aa.gastrices breves
4b	Duž a.gastroepiploica dextra
5	Suprapilorično
6	Infrapilorično
7	Duž a.gastrice sinistre
8	Duž a.hepatice communis
9	Oko truncusa celiacusa
10	U hilusu slezine
11	Duž a.lienalnis
12	U ligamentu hepatoduodenale
13	Retropankreatično
14	Duž a.mesenterice superior
15	Duž a.colica media
16	Paraaoortalno
17	Peripancreatično (duodenalni venac)
18	Duž donje ivice pankreasa
19	Subkardijalno duž male krivine
20	U hijatusu jednjaka
110	Donji toraklni paraezofagealni
111	Dijafragmalni

Tabela 1. Distribucija grupa limfnih žlezda prema lokalizaciji

Numerisani nodusi se dalje sistematizuju u grupe (redove), zavisno od distance u odnosu na primarni tumor. N1 uključuje perigastrične noduse, N2 intermedijernu grupu, a N3 i N4 su dinstantne grupe. Limfni nodusi menjaju grupu već prema tome na koju se lokalizaciju primarnog karcinoma odnose (tabela 2).

Lokalizacija	N 1	N 2	N 3	N 4
Proksimalna 1/3	1, 2, 3, 4	5,6,7,8,9,10,11	12,13,14	15-20,110,111
Srednja 1/3	1,3,4,5,6	2,7,8,9,10,11	12,13,14	15-20,110,111
Distalna 1/3	3,4,5,6	1,7,8,9	2,10,11,12,13,14	15-20,110,111
Ceo želudac	1,2,3,4,5,6	7,8,9,10,11	12,13,14	15-20,110,111

Tabela 2. Distribucija limfnih žlezda na osnovu primarne lokalizacije karcinoma želuca

Grupe nodusa su formirane samo prema anatomskoj lokalizaciji uz respekt savremenih saznanja o limfnoj drenaži želuca.

Limfadenektomija kod gastričnog karcinoma podrazumeva disekciju limfnih nodusa prve, druge grupe, što se smatra standardnom limfadenektomijom D2. U nekim slučajevima je potrebno disecirati i limfne noduse treće i četvrte drenažne grupe. Ova proširena limfadenektomija se zove D2 proširena ili D2+ limfadenektomija. Da bi se razumele indikacije za D2+ sistematsku limfadenektomiju neophodno je praviti razliku za karcinom proksimalne trećine želuca i karcinoma distalne polovine. Za distalni gastrični kancer D2+ limfadenektomija uključuje disekciju pozicija 13 i 14. Za karcinome proksimalnog dela želuca neophodna je disekcija nodusa cele treće grupe i sa pozicije 15 iz četvrte grupe. Radikalna limfadenektomija je indikovana kod karcinoma kardije sa obuhvatanjem prvog, drugog i trećeg reda nodusa^{10,11,12}.

Ciljevi sistematske limfadenektomije

- tačno utvrđivanje stadijuma bolesti
- postizanje veće resektabilnosti
- radikalnije odstranjenje tumorske mase
- smanjenje broja recidiva
- povećanje dužine preživljavanja.

Jedino sistematska radikalna limfadenektomija uspeva da povećava broj diseciranih nodusa, bilo nezahvaćenih ili zahvaćenih metastazama. Ovim postupcima se u visokom procentu povećava broj odstranjenih metastatski promenjenih limfnih nodusa, što omogućava pravilno određivanje stadijuma bolesti.

Prilikom ove procedure neophodno je odstraniti najmanje jedan red nodusa više od metastatski zahvaćene grupe. Da bi se utvrdio pravi stadijum N1 neophodno je odstraniti i N2 noduse i histološki utvrditi da u drugom redu nema metastaza. Krajnji cilj limfadenektomije u prošrenom vidu je sračunat na prognostičku vrednost bolesnika, prema čemu se određuje dalji terapijski postupak. Poboljšanje prognoze pre svega je primećeno kod pacijenata sa N1 metastazama, a delom i kod N2. Ekstenzivna limfadenektomija, koja elemiši više od 20 nodusa, daje bolju prognozu u poređenju sa prognozom pacijenata koji su imali manji broj diseciranih nodusa. Zbog toga je uveden koeficijent, koji je rezultat odnosa širine (broja izvađenih lim. žlezda) limfadenektomije i broja metastatski zahvaćenih limfnih žlezda (N/M indeks). Ako je koeficijent veći od 1,5, što podrazumeva da je opseg limfadenektomije veći nego broj zahvaćenih limfnih nodusa, to se smatra da će pacijent imati koristi od ove radikalne procedure. Radikalnom limfadenektomijom radikalnije se odstranjuje tumorska masa što dovodi do smanjenja broja recidiva tumora, a u prognostičkom smislu povećava se dužina preživljavanja^{13,14}.

Značaj limfadenektomije u stejdžingu karcinoma želuca

Pravilno određivanje stepena uznapredovalosti maligne bolesti od velike je vaznosti za pravilan tretman pacijenata sa karcinomom želuca. Međutim, i po ovom pitanju postoje kontraverze i dva različita sistema

stopenovanja tumora. Zapadni hirurzi koriste TNM sistem klasifikacije tumora dat od strane Američkog komiteta za kancer (AJCC), dok istočni hirurzi i Japanci koriste Japanski sistem klasifikacije koji je inaugurišan 1981. godine. TNM sistem klasifikacije u prvi plan ističe broj metastatski zahvaćenih limfnih nodusa. Američki hirurzi smatraju da je minimalan broj disekovanih limfnih nodusa 15, i da ispod tog broja ne može se napraviti adekvatan stedžing tumora želuca. Poslednja revizija TNM sistema je bila sedma po redu i urađena je 2009 godine (tabela 3,4)¹⁵.

Primarni tumor (T)
T0: bez evidencije o primarnom tumoru
Tis: Carcinoma in situ: intraepitelijani tumor bez podataka o probijanju lamine propriae
T1a: Tumor zahvata laminu propiru
T1b: Tumor infiltrše submucosu
T2: Tumor infiltrše muscularis propria ili subcerozu
T2a: Tumor infiltrše muscularis propria
T2b: Tumor infiltrše subserosu
T3: Tumor penetrira serosu (visceral peritoneum) bez zahvatanja lokalnih struktura
T4: Tumor infiltrše okolne strukture
Regionalni limfni nodusi (N)
N0: bez regionalnih limfnih metastaza
N1: 1-2 metastatski promenjena limfna nodusa
N2: 3-6 metastatski promenjena limfana nodusa
N3a: 7-15 metastatski promenjena limfna ndusa
N3b: preko 16 metastatski promenjenih limfnih nodusa
Udaljene metastaze(M)
M0: bez udaljenih metastaza
M1 : sa udaljenim metastazama

Tabela 3. TNM sistem AJCC Staging System for Gastric Cancer 7th Edition 2009

Stadijum	TNM parametri
0	T0, N0, M0
IA	T1a, N0,M0
IB	T1b, T2, M0
	T2a, N0, M0
	T2b, N0, M0
II	T1, N2, M0
	T2a, N1, M0
	T2b, N1, M0
	T3, N0, M0
IIIA	T2a, N2, M0
	T2b, N2, M0
	T3, N1, M0
	T4, N0, M0
IIIB	T3, N2, M0
IV	T4, N1, M0
	T4, N2, M0
	T4, N3, M0
	T1, N3, M0
	T2, N3, M0
	T3, N3, M0
	Bilo koji T, bilo koji N, M1

Tabela 4. TNM sistem klasifikacije od 2009 godine.

Japanski sistem klasifikacije ističe u prvi plan značaj tumorske invazije zida želuca (posebno seroze), kao i značaj sistematske limfadenektomije. Bez uradjene adekvatne disekcije limfnih nodusa I,II, III ili čak IV drenažne grupe ne može se govoriti o adekvatnom stepenovanju tumora želuca. Poslednja revizija japanskog sistema uradjena je 2010 godine.(tabela 5.)¹⁶.

Stadijum	Peritonealne metastaze	Jetrine metastaze	Lgl metastaze drenažne grupe	Invazija seroze
I	P0	H0	N (-)	PS (-)
II	P0	H0	N1 (+)	ss
III	P0	H0	N2 (+)	se
IV	P1 P2 P3	H1 H2 H3	N3 i N4 (+)	si, sci

Skraćenice : ss- subseroza, se- seroza, si i sci- infiltracija seroze po površini i okolnih organa.

Tabela 5. Japanski sistem klasifikacije na osnovu konačnog HP nalaza

Iz datih tabela se vidi da su i Zapadni hirurzi priznali značaj disekcije limfnih nodusa na konačnu prognozu bolesti. Bez sistematske disekcije limfnih žlezda moguće je da dođe do neadekvatnog stepena radikaliteta operacije što će za posledicu imati brzi lokalni recidiv bolesti i limfogene metastaze^{17,18}.

Japanski hirurzi su u poslednjim smernicama od 2010 godine, žečeći da pomire 2 suprotstavljene škole, istakli da je kod manje uznapredovalih karcinoma stadijuma T1 moguće uraditi D1 limfadenektomiju. U ostalim slučajevima, kod uznapredovalih tumora, potrebno je raditi najmanje D2 limfadenektomiju kao standarnu proceduru. Istovremeno kod unapredovalih stadijuma II i III potrebno je pored izvedene radikalne hirurške operacije dati i adjuvantnu hemoterapiju¹⁷. Kod pacijenata u IV stadijumu bolesti treba kombinovati palijativnu hirurgiju sa hemoterapijom i radioterapijom uz neizvestan ishod bolesti¹⁷.

Vrste limfadenektomija

Od uvođena termina limfadenektomija šezdesetih godina ovog veka ovaj termin je označavao različite procedure po svom obimu. Otuda i potiče veliki broj naziva koji se tada nalazio u svakodnevnoj praksi, a koji je dovodio do zabuna: bazična, obična, standardna, ekstenzivna limfadenektomija. Od 1981.g. Japansko udruženje za kancer definisalo je osnovne oblike limfandektomija indeksom radikalnosti (R) saglasno sa obimom limfadenektomije. U poslednje vreme ovaj indeks je zamenjen nazivom disekcija (D), tako da sada u svakodnevnoj proksi poznajemo četiri tipa limfadenektomija: D1, D2,D2+, D3 .

D1 limfadenektomija – (obična,peritumorska ili bazična) limfadenektomija podrazumeva uklanjanje perigasteričnih limfnih nodusa sa preperatom želuca u celini. Ove limfne žlezde obeležene su brojevima od 1 do 6. Sama D1 limfadenektomija nema značaja u određivanju stadijuma maligne bolesti. Nodusi sekundarne i tercijerne drenažne grupe nisu obuhvaćeni ovim peritumorskim tipom limfadenektomije.

D2 limfadenektomija – (regionalna ili standardna) limfadenektomija se nadovezuje na D1 i zahteva uklanjanje druge drenažne grupe za datu lokalizaciju tumora. U većini centara ova metoda se smatra standarnom limfadenektomijom u hirurgiji gastričnog karcinoma.

D2 proširena (D2+) limfadenektomija se najčešće izvodi u većini svetskih cenatara i podrazumava posred klasične D2 limfadenektomije disekciju i određenih grupa limfnih nodusa treće i četvrte grupe koji u visokom procentu daju metastaze u ove udualjene drenažne grupe zavisno od lokalizacije i stepena diferencijacije tumora želuca.

D3 limfadenektomija - (ekstenzivna) podrazumava uklanjanje limfnih nodusa prve, druge i treće drenažne grupe. D3 limfadenektomija se ne izvodi rutinski u svakoj instituciji, ali u poslednje vreme postoji tendencija širenja ove procedure u sve više centara u svetu. Većina autora ovu proceduru izvodi nakon resekcije distalnog pankreasa kada se dobija dobar pristup limfnoj drenaži oko aorte i levog renalnog hilusa kod uznapredovalih karcinoma III i IV stadijuma. U novije vreme neki hirurzi u Japanu se zalažu za maksimalnu

limfadenektomiju koja obuhvata uklanjanje sve četiri drenažne grupe lim.nodus. Ova procedura sa za sada izvodi za mali broj indikacija i to najčešće prilikom postojanja veoma uznapredovalog karcinoma želuca.

Kao standardna operacija danas se koristi procedura kategorije D2, a u sve većem broju svetskih centara sve se više uključuje i ekstenzivna procedura D3. Od autora do autora D2 resekcija uključuje limfadenektomiju od pozicije 1 do pozicije 13 i kao takva se standardno prikazuje. D3 limfadenektomija obuhvata grupe nodusa od 1 do 16. Kod uznapredovalog karcinoma kod kog je D2 operacija u ranijem periodu smatrana zadovoljavajućom u današnje vreme operativne procedure se kreću ka D3, naročito za karcinome proksimalne trećine želuca. Ovi karcinomi se ponašaju kao tumori retropertoneuma i veoma lako urastaju u okolne strukture. Težnja da se maksimalno uklone primarni i sekundarni limfnii nodusi kod karcinoma želuca je esencijalni deo kurativne hirurgije. Ovim postupcima bitno se povećava broj disekovanih limfnih nodusa sa većim brojem disekovanih metastatski promenjenih lim.nodus. Prisutvo metastaza u N3 i N4 bitno smanjuje šansu za preživljavanje, te se stope petogodišnjeg preživljavanja kreću od 8 do 25%. Brojni autopsijski podaci ukazuju da se lokalni recidivi u limfnim nodusima daleko češće javljaju kod operativnih procedura manjih po opsegu (D1 i D2) nego u bolesnika koji su podvrgnuti D3 limfadenktomiji. Ni ova grupa bolesnika nije ipak poštedenja postoperativnih recidiva, samo što kod nje dominira pojava recidiva po pertoneumu i jetri. Povećan obim resekcije može uvećati stepen kurabilnosti operacije. Ovo je posebno važno za karcinome odmaklog stadijuma koji se u momentu incijalne eksploracije, na bazi markoskopskih saznanja, procenjuju kao resekabilni. Izvođenjem radikalne limfadenektomije daje se doprinos u broju potencijalno kurabilnih operacija^{19,20,25,26}.

Radikalna sistematska limfadenktomija podrazumeva uklanjanje svih nodusa u bloku sa želucem i perigastričnim strukturama bez obzira na veličinu. Analiza patoloških preperata pokazuje upadljivo veći prosečan broj nodusa u kancerskom prepratu, nego što se to može postići u toku operativnog rada. Broj odsranih nodusa na operaciji zavisi od širine limfadenektomije i razlikuje se od autora do autora. Hirurzi koji se duže vremena bave ovom procedurom navode da se broj nodusa kreće od 20 do 30 po preparatu. Tom prilikom se ističe da se metastaze u oko 60% slučajeva nalaze u limfnim nodusima koji su ispod 3 mm u prečniku. Ovo govori u prilog da su manji nodusi dominantniji nosioci metastaza u odnosu na veće, što sa svoje strane potvrđuje opravdanost radikalne disekcije nodusa. Klasična histološka obrada preparata u većoj meri može dovesti do lažno negativnih rezultata.

Tek imunohistohemijskim analizama možemo biti sigurni da li se radi o metastazi u limfnim nodusima ili ne.^{21,22,23} Ove činjenice opravdavaju manji broj izolovanih limfnih žlezda u resekovanim preparatima pacijenata u našoj zemlji, koji retko prelazi 15²⁴.

Sistematska limfadenektomija, koja se radi u sklopu totalne ili subtotalne gastrektomije, je velika operacija i praćena je različitim oblicima komplikacija. Broj komplikacija se vremenom smanjuje kako se hirurška tehnika usavršava, a mere reanimacije i postoperativne nege proširuju. Iskustva japanskih hirurga pokazuju da izvođenje radikalne limfadenktomije ne dovodi do povećanja postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Oni ističu da mortalitet i morbititet nisu uzrok limfadenektomije već gastrektomije same po sebi.

Iako radikalna limfadenekomija zahteva dodatno vreme i veći gubitak krvi, ona se ne dovodi u vezu sa značajnijim komplikacijama^{25,27,28}. Po nekim sudijama ipak postoji veći broj komplikacija kod pacijenata kod kojih je rađena radikalna limfadenktomija. Tu se pre svega navode: limfatične i pankreatične fistule, krvarenja, aneurizme hepatičke arterije i apsesi u subfrenijumu. Povrede prilikom radikalne procedure se takođe češće dešavaju i to: povrede hepatične arterije, medijalne količne arterije i vene, vene porte i arterije i vene lijenalisa²⁶.

Ovi podaci se ne podudaraju sa japanskim naučnicima gde je broj komplikacija zanemarljiv. Po nekim analizama hirurga iz Južne Afrike²⁹ limfadenektomija produžava operativno vreme, povećava broj operativnih dana ležanja u bolnici i gubitak krvi. Analizrajući ovakve rezultate treba imati u vidu da se u Japanu veliki broj pacijenata operiše u ranom stadijumu bolesti, da je visok procenat mladih pacijenata i da se svi centri drže visoko standardizovane uniformne tehnike. U našoj zemlji, nasuprot tome, bolesnici dolaze u visokom procentu u uznapredovalim stadijumima bolest, većinom su starije životne dobi sa udruženim oboljenima i u većini centara se dosta luta u operativnoj tehnici izvođenja radikalne limfadenektomije što je sve udruženo sa visokom stopom mortaliteta i mobdibiliteta^{29,49,50}.

Nivoi kurabilnosti radikalnih operativnih procedura

Na bazi velikog iskustava u izvođenju limfadenektomije i na bazi kurabilnih doprinosa japanske strategije lečenja karcinoma želuca definišu se sledeći novoi kurativnosti radikalnih operativnih procedura³⁰:

1. Apsolutno kurativna operacija (R0) je definisana kao resekcionala procedura kojom se kompletno uklanja primarni tumor i potencijalne metastaze u limfnim nodusima. Ovaj kvalitet operacije podrazumeva resekciju bez metastaza u jetri i pertoneumu uz odsustvo maligniteta na linijama resekcije od najmanje 0,5 cm. Dubina invazije ne sme biti ekstenzivnija od S2. Broj pozitivnih nodusa mora biti manji od obima limfadenektomije. Ovo se najčešće postiže radikalnom limfadenektomijom D2+ sa oko 30 do 40 izvađenih limfnih nodusa.

2. Relativno kurativna operacija (R1) podrazumeva sve elemente iz nivoa apsolutno kurativne sem što se dozvoljava da broj odstranjenih limfnih nodusa može biti približan ili jednak broju pozitivnih (N = R).

3. Relativno nekurativna operacija (R2) je procedura kojom je moguće kompletno odstranjivanje karcinoma (metastatski nodusi, peritonelane diseminacije), iako kriterijumi za kurativnu resekciju nisu ispunjeni.

4. Apsolutno nekurativna operacija podrazumeva da je nemoguće ispuniti kriterijum za relativno nekurativnu proceduru, odnosno da nakon operacije jasno zaostaje kancerska rezidua, po bilo kojem parametru.

Prognostički značaj sistematske limfadenektomije

Dužina preživljavanja pacijenata, koji su podvrgnuti radikalnim hirurškim zahvatima, ostala je jedino meroilo ispravnosti izvođenja limfadenktomija u lečenju karcinoma želuca. Pored terapijskih efekata, radikalna limfadenktomija mora pokazivati i profilaktičke efekte. Japanska istraživanja ukazuju da se samo sistematskom limfadenktomijom tipa može postići veći procenat kurativnih operacija. Japanski autori takođe ističu bolje preživljavanje bolesnika, kod kojih je radena D3 limfadenktomija, nego D2. Većina evropskih autora i dalje je mišljenja da nema statistički značajne razlike u preživljavanju sa primenom D3 i D2 limfadenktomije, ukoliko se uzajamno kompariraju^{25,26}.

Da bi opravdali opravdanost radikalne limfadenektomije japanski naučnici u prvi plan ističu broj limfnih nodusa koji su disekovani tokom ovih hirurških procedura. Istraživanja pokazuju veći broj disekovanih nodusa po pacijentu nego što je to slučaj sa standardnim procedurama. Ovi pacijenti su praćeni i imaju bolje rezultate u preživljavanju nego što je to slučaj sa nelimfadenktomiranim pacijentima. Broj nodusa, koji su disekovani, kod ovih bolesnika se kreće preko 40. U do sada, u našim uslovima, objavljinim radovima broj limfnih nodusa koji su disekovani prilikom radikalnih procedura ne prelazi broj od 30. Ovo se pre svega pripisuje neadekvatnoj tehnici patohistološke verifikacije u našim uslovima, koja ne može identifikovati limfne noduse manje od 4 mm^{24,26}.

Iako je evidentno da ekstenzivna disekcija limfnih nodusa poboljšava rezultate lečenja gastričnog karcinoma u svim segmentima ostaje nejasno da li rezultati postaju bolji zato što je disekcija ekstenzivnija ili je to rezultat rane dijagnostike karcinoma.

Kod pacijenata koji su u uznapredovalim fazama bolesti sa udaljenim metastazama u limfnim žlezdamama urađena je u jednoj grupi pacijenata limfadenktomija tipa D1 ili D2, dok su u drugoj grupi bili pacijenti sa limfadenktomijom tipa D3. U obe grupe je utvrđena peritonealna metastaza kao glavni uzrok recidiva. U ovakvim slučajevima ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju između dve grupe pacijenata, jer je veoma mala verovatnoća da će što ekstenzivnija limfadenktomija sprečiti nastanak recidiva tumora. Peritonealne metastaze potiču ne samo od kancerskih ćelija koje su se rasute po pertonealnoj duplji sa seroze želuca, već takođe, i od onih kancerskih ćelija koje su rasute od metastatski lediranih limfnih nodusa. Incidencija metastaza u limfnim nodusima grupe 3, ni u kom slučaju nije veća kod pacijenata koji su podvrgnuti terapijskoj resekciji gastričnog karcinoma i zbog toga pacijenti sa metastazama u grupi 3 limfnih nodusa imaju generalno lošu prognozu. Pacijenata sa metastazama u grupi 3 lim.nodusima ima oko 12% i njihovo petogodišnje preživljavanje je oko 26 %. Najbolju prognozu imaju bolesnici kod kojih je rađena radikalna limfadenektomija D3 i koji su imali udaljene metastaze u lim.nodusima hepatoduodenlanog ligamenta koji su disekovani. Disekcija limfnih nodusa u hepatoduodenlanom ligamentu, može biti dakle od terapiskog značaja, ali je disekcija retropankreatičnih i nodusa u korenju mezenterijuma od manje koristi. Takođe slabiju prognostičku vrednost

imaju limfni nodusi grupe 3 koji su odstranjeni tokom operacije, a makroskopski nisu primećeni tokom operacije kao maligno promenjeni^{30,31}.

Pregled elektronskim mikroskopom peritoneuma, kod tumora koji su zahvatili serozu, ponekad otkriva, da maligne ćelije zahvataju submezotelijalno tkivo pod slikom početne peritonealne metastaze. Citološkim pregledom pri peritonealnoj lavaži, primećene su u 20% pacijenata intraperitonealne slobodne maligne ćelije.³² Ovi pacijent imaju lošu prognozu. Nameće se logična pretpostavka da, pošto su peritonealne metastaze van domašaja hirurških mera, i disekcija limfnih nodusa je od limitirane vrednosti u tretmanu odmaklog gastričnog karcinoma sa seroznom invazijom. Kod tumora želuca u ovom stadijumu predviđanje limfogenog širenja je mnogo teže i neizvesnije, te je nepohodan i veći obim limfadenektomije³².

Istraživanja kineskih naučnika od 1980. do 2003 godine na 567 slučajeva radikalno lečenih karcinoma želuca, uglavnom u invazivnom stadijumu, ukazuju da je D3 operacija najčešće korišćena i da su D2 i D3 operacije bile uglavnom kurativne. Petogodišnje preživljavanje za grupu kurativnih pacijenata sa limfadenektomijom D1 iznosilo je 29%, za D2 33,9% i za D3 47,6%. U grupi nekurativnih pacijenta preživljavanje kod limfadenektomije D1 je bilo 0% kao i u D2 dok je u grupi pacijenata sa D3 limfadenektomijom petogodišnje preživljavanje iznosilo 8,9%. Kod nekurativnih resekcija D1 limfadenktomije uslovile su prognostički loše rezultate, dok je limfadenktomija D3 imala prognostički bolje rezultate od limfadenktomije D2 u obe grupe pacijenata. Radi bolje procene terapijskog uspeha limfadenktomija D2 i D3 komparirani su tumori istog stadijuma. U stadijumu I, u kojem nema pozitivnih nodusa, niti evidentne serozne invazije, limfadenktomije D2 i D3 dale su skoro identične procente preživljavanja (D2 84,6% i D3 85,7%). S druge strane u stadijumu II i III, u kome su metastaze u limfnim nodusima i serozna invazija u različitom stepenu bili prisutni, D3 je imala veće petogodišnje preživljavanje nego D2 (II stepen: D2 39,2% i D3 51,9%; III stadijum: D2 12,5% i D3 27,1%). Na krajnje rezultate gastrektomija zbog karcinoma želuca veoma bitno utiče serozna invazija i histološka potvrda nodalnih metastaza. Znatne razlike među njima bile su prisutne između D2 (21,5%) i D3 (55,3%) u slučajevima bez serozne invazije ili sa blagom seroznom invazijom³³.

Radovi Koge³⁴ ukazuju na seriju od 367 bolesnika sa karcinomom želuca sa značajnim porastom broja D2 i D3 limfadenktomija u odnosu na period sedamdesetih godina ovog veka. U ovoj analitičkoj studiji ne nalazi se bitna razlika između D2 i D3 limfadenktomije niti kod bolesnika sa N0 i N1 u pogledu petogodišnjeg preživljavanja, a navodi se mala razlika između limfadenktomija D2 i D3 kod bolesnika sa N2 metastazama. Preživljavanje u grupi D3 iznosi 34,7%, a za D2 31,2%. S obzirom da disekcija grupe 3 limfnih nodusa ne ulazi u D2 limfadenktomiju, učestalost metastaza u grupi 3 (N3) bila je najbitnija za pacijente sa D3 resekcijom. Većina pacijenata sa metastazama u N3 umire unutar prve godine posle operacije. Većina pacijenta koji su umrli unutar 5 godina je dobila revidiv. Preživljavanje bolesnika sa D3 resekcijom bitno je određeno učestalošću metastaza iz trećeg reda. (lim.nodusi 11 incidencija metastaza 36,8%; preživljavanje 30%; limf.nodusi 12 incidencija metastaza 68,4% preživljavanje 30,7; limf.nodusi grupa 13 incidencija metastaza 42,1% preživljavanje 0%). Radikalna disekcija limfnih nodusa bitno je ograničena kod ekstenzivne serozne invazije i peritonealne diseminacije, jer su onda i nodusi mogući izvor peritonealne diseminacije. Pacijenti sa pozitivnim nodusima grupe 3 imaju lošu prognozu, te i pri niskoj incidenci od 11,2% preživljavanje u ovoj grupi iznosi 26,3%. Ispitivanje Soga³⁵ od 1988.g. ukazuju da veliki broj bolesnika sa N3 metastazama na poziciji 12, unutar 5 godina razvija recidive što upućuje na značaj optimalne ekstenzivne nodalne disekcije. Obavezna disekcija nodusa duž *lig.hepatoduodenale*, bez obzira na lokalizaciju primarne kancerske lezije, ima ne samo profilaktičku već i terapijsku vrednost.

Na kraju treba istaći da je Japansko udruženje za kancer preporučilo da se D1 limfadenktomija preduzima obično kod visoko rizičnih hirurških pacijenata sa ranim mukoznim karcinomom kod kojih je incidencija pozitivnih nodusa N1 3-7%¹⁷.

Terapijski modaliteti lečenja karcinoma želuca

Operativno rešavanje karcinoma želuca je svakako osnovni terapijski postupak u lečenju ovog oboljenja. Dugo godina suverena metoda za hirurško rešavanje tumora želuca bila je totalna ili subtotalna gastrektomija sa obilnom disekcijom okolnih struktura. No, saznanja da rano limfogeno širenje ovog malignoma postoji

i u stadijumu kada postoji samo invazija mukoze i da širenje malignoma submukoznim putem ne mora biti u skladu sa veličinom tumora i njegovim karakteristikama bitno su promenila ova stanovišta. U poslednje vreme preovladava stanovište da ovakvi opsežni operativni postupci sa disekcijom okolnih struktura ne doprinose radikalnosti operacije. Japanski stručnjaci su shvatili da nije bitana opsežna resekcija, koliko je značajna disekcija okolnih limfnih nodusa koja proistiće iz rane diseminacije malignoma putem limfotoka¹⁷.

Pored hirurškog načina lečenja karcinoma želuca, koji je ostao dominantan, u poslednje vreme se razviju novi modaliteti lečenja želuca. Mi smo, do sada, isticali u prvi plan značaj hirurškog lečenja i sistemske limfadenektomije, ali kriterijumi koje je dalo Japansko udruženje za gastrični kancer od 2010g. razlikuje i druge modalitete lečenja gastričnog karcinoma^{17,49}. Karcinome želuca možemo tretirati:

- Endoskopski
- Laparoskopski
- Klasičnom hirurškom resepcionom operacijom
- Hemoterapijom (koja može biti preoperativna i postoperativna)
- Palijativnom hirurgijom

Endoskopska operacija može biti mukozna ili submukozna disekcija tumora zavisno od stepena tumorske infiltracije zida. Tumori koji se tretiraju ovom metodom su u T1a stadijumu i nisu veći od 2 cm u prečniku. Istovremeno, stepen diferentovanosti tumora je veoma bitan parametar za indikovanje ove procedure. Samo pacijenti kod kojih je histopatološkom analizom utvrđeno da se radi od dobro diferetovanom intra ili submukoznom gastričnom tumoru imaju indikaciju za endoskopsku resekciju tumora. Operacija se izvodi uz pomoć ultrazvučnog noža i dobro opremljenog endoskopskog lanca. Operacija je moguća samo kod pacijenata bez vidljivih metastaza u limfnim žlezdama.

Po sada dostupnim podacima, u ovom stadijumu tumorske invazije zida, postoji veoma niska zahvaćenost limfnih nodusa od samo 1-3%³⁶.

U poslednjih desetak godina došlo je do nagle ekspanzije laparoskopskih operacija karcinoma želuca. Poštovanje osnovnih onkoloških principa radikalne hirurgije karcinoma želuca je u početku ograničavalo ove operativne procedure na manje uznapredovale tumorske procese. Hirurškim treningom i usvajanjem nove hirurške tehnike operacija širio se i broj operativnih zahavata i na tumore II i III stadijuma. U ovom trenutku u Japanu se 20% operacija gastričnog karcinoma tretira laparoskopski. Početni rezultati petogodišnjeg praćenja pacijenata daju zadovoljavajuće rezultate^{37,38,49}.

Klasičan-otvoren hirurški princip je, za sada, i dalje dominantan u odosu na druge modalitete lečenja. Principi koji se koriste u otvorenoj radikalnoj hirurgiji želuca prenose se i na laparoskopsku hirurgiju želuca. Spektar klasičnih hirurških postupaka je širok i hirurzi se odlučuju na različite procedure zavisno od stepena uznapredovalosti i diferentovanosti gastričnog karcinoma. Najčešće primenjivane operativne procedure u hirurgi želuca su: totalna gastrektomija, subtotalna gastrektomija, proksimalna gastrektomija, pilorus prezervirajuća gastrektomija, lokalna resekcija i palijativna by-pass hirurgija (gastro-enetro anastomoza). U odbiru tipa operacije veoma je bitno zadovoljiti dovoljno bezbedne ivice resekcije. Kod tumora T1 stadijuma 2 cm od vidljivog kraja tumorske infiltracije su dovoljna za bezbednu resepcionu liniju. Kod tumora T2 i većeg stepena infiltracije zida, ukoliko se radi o dobro diferetovanom tumoru 3 cm je zadovoljavajuća granična vrednost za sekekcionu liniju. Ukoliko se radi o uznapredovalim tumorima slabijeg stepena diferentovanosti dovoljno bezbedno rastojanje od ivice tumorske infiltracije je 5 cm. Odstupanje od ovih pravila je potrebno kod karcinoma na velikoj krivini želuca u njenom srednjem delu ukoliko je zahvaćena limfna grupa limfnih nodusa 4sb, kada se preporučuje totalna gastrektomije bez obzira što bi se mogla uraditi i subtotalna gastrektomija na osnovu bezbedne reseckione linije (ref 17). Pilorus prezervirajuća gastrektomija se preporučuje samo u slučajevima tumora srednje trećine želuca kod kojih od distalne granice tumora do pilorusa ima najmanje 4 cm. Najčešće promenjivana rekonstruktivna operativna procedura, posle radikalnih gastričnih operacija, je izolovana Y-Roux vijuga koja je i po poslednjim preporukama Japanskog udruženja operacija izbora.

Hemoterapija se različito tretira u Zapadnim zemljama i Zemljama dalekog istoka. U Americi i zapadnoj Evropi hemoterapija je obavezna i u sklopu je onkoloških protokola za lečenje karcinoma želuca. Hemoterapija se primenjuje preoperativno kao neoadjuvantna hemoterapija koja za cilj ima da spreči lokalni recidiv bolesti, limfogeno metastaziranje i obezbedi «downstaging» uznapredovalog karcinoma želuca. Postoperativno

hemoterapija se koristi kao adjuvantna hemoterapija koja, po do sada uradjenim studijama, dovodi do boljih petogodišnjih rezultata preživljavanja pacijenata, nego što je to slučaj kod pacijenata koji su imali uradjenu samo hiruršku proceduru. Ovde treba istaći da se u Zapadnim zemljama najčešće izvodi resekcionalna hirurška procedura sa liminiranim nivoim sistemskog limfadenektomije D1 i adjuvantne hemoterapije dovodi do smanjenja broja limfogenih metastaza^{39,40,42}. Kod japanskih onkoloških protokola hemoterapija se najčešće sprovodi kod pacijenata kod kojih je uradjena relativno ili apsolutno nekurativna operativna procedura R2 kod veoma unapredovalih tumora II, IIIa i IIIb stadijuma, kao i kod pacijenata sa recidivom maligne bolesti. Ova terapija ima za cilj smanjenje mogućnosti nastanka lokalnog recidiva i limfogenih metastazama, dok kod recidiva bolesti dolazi do smanjenja tumorske mase.⁴¹ (ref 41). Kod pacijenata kod kojih je operacija proglašena inoperabilnom sa prisustvom pertonelnih metastaza, davanje hemoterapije je pokazalo veoma limitirane rezultate i produženje života pacijenata od 6 do 13 meseci prosečno⁴³. Kod japanskih hirurga kod kojih je D2 sistematska limfadenektomija standardna operativna procedura, a u velikoj meri se izvode i radikalnije operacije tipa D2+ i D3 limfadenektomija, davanje hemoterapije nije imalo veći uticaj na produženje života pacijenata sa manje unapredovalim karcinom želuca⁴¹. U adjuvantnoj hemoterapiji kod karcinoma želuca kao prva linija odbrane se koristi: 5-florouraci (FU), cisplatin ili S-1. Kombinacije cisplatina i S-1 sa irinotekanom nije dala značajno bolje rezultate u odnosu na pacijente koji su samo primali 5-FU, cisplatin ili S-1. Kombinacija cisplatina i S-2 je moguća samo u slučajevima kada nema gastrične opstrukcije tumorom. U ostalim slučajevima se prima samostalna terapija ovim hemoterapeuticima^{44,45,46}. Kod peritonealnih metastaza kao drugi nivo odbrane davana je adjuvantna terapija kombinacijom metotreksata i 5-FU, ali bez signifikantno boljih rezultata u odnosu na samostalno dobijanje 5-FU⁴⁷. U Japanu je najrasprostranjeni davanje S-1, koje počinje 6 nedelja posle operacije karcinoma želuca u II, IIIa i III b stadijumu i traje narednih 6 nedelja. U prvih 4 nedelje S-1 se daje u oralnoj dozi od 80mg/m², dok se preostale 2 nedelje terapije izvode u toku prve postoperativne godine⁴⁸.

Zaključak

Hirurški i onkološki principi u terapiji karcinoma želuca bazirani su na saznanjima o načinima i putevima metastaziranja. Radikalni hirurški zahvat koji podrazumeva gastrektomiju odredjenog tipa sa ekstenzivnom limfadenektomijom, je jedina terapijska mogućnost koja bolesniku sa karcinomom želuca pruža šansu za izlečenje ili duže preživljavanje. Limfadenektomija je terapijska procedura i integralni deo kurabilne hirurgije karcinoma želuca, koji je prihvaćen u svetu, mada se o njenom opsegu još uvek raspravlja. Japanski hirurzi su u poslednjim smernicama od 2010 godine, žečeći da pomire 2 suprotstavljene škole, istakli da je kod manje uznapredovalih karcinoma stadijuma T1 moguće uraditi D1 limfadenektomiju. U ostalim slučajevima, kod uznapredovalih tumora, potrebno je raditi najmanje D2 limfadenektomiju kao standardnu proceduru – «zlatni standard». Prepostavke za usvajanje ograničene limfadenektomije za rani želudačni karcinom, su da je regionalna ili sistemska limfadenektomija prikladna za klinički sumnjive ili patološki dokazane metastaze u regionalnim limfnim žljezdama¹⁷. Dakle, kada ne postoji mogućnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, operacije bez limfadenektomije ili sa ograničenom limfadenektomijom bi trebale biti dovoljne za odabrane pacijente^{16,17,49,50}.

Literatura

1. Mc Near G, Vandenberg H. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for cure of stomach cancer. Annals of Surgery. 1951; 134: 2–7.
2. Gilbertsen V. Results of treatment of stomach cancer: An appraisal of effort for more extensive surgery and report of 1983 cases. Cancer. 1969; 23: 1305–8.
3. Maruyama K, Gunven P. Lymph node metastasis of gastric cancer. Am Surg. 1990; 210 (5): 596–602.

4. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analysis. *Scand J Gastroenterology*. 1987; 22: 63- 68.
5. Noguchi Y, Imada T. Radical surgery for gastric cancer.A review of the Japanese experience.*Cancer*. 1989; 64: 253 – 262
6. Soga J, Ohiamax A. Statistical evaluation of advancement in gastric cancer surgery with special reference to the significance of lymphadenectomy for cure. *World J.Surgery*.1988; 12: 398 – 405.
7. Iriyama K, Asakawa T, Koike H. et al. Is extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of the stomach ? *Arch of Surgery*.1989; 124: 309 – 11.
8. Japanese Research Society Commitee on Phistopathological Classification for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology.Part II. *Jpn J Surg*. 1981;11:140–145.
9. Japanise Research Society for Gastric Cancer: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I . Clinical klassifications. *Jpn J Surg*. 1981;11: 127-239..
10. Deng J, Liang H, Sun D, Pan Y, Liu Y, Wang D. Extended lymphadenectomy improvement of overall survival of gastric cancer patients with perigastric node metastasis. *Langenbecks Arch Surg*. 2011 Jun;396(5):615-23
11. Wang Z, Chen JQ, Cao YF. Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 7;16(9):1138-49.
12. Ielpo B, Pernaute AS, Elia S, Buonomo OC, Valladares LD, Aguirre EP, Petrella G, Garcia AT. Impact of number and site of lymph node invasion on survival of adenocarcinoma of esophagogastric junction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 May;10(5):704-8.
13. Putchakayala K, Difronzo LA.D2 lymph node dissection improves staging inpatients with gastric adenocarcinoma. *Am Surg*. 2011 Oct;77(10):1326-9.
14. Saka M, Morita S, Fukagawa T, Katai H. Present and future status of gastric cancer surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Mar;41(3):307-13.
15. AJCC (American Joint Committee on Cancer) *Cancer Staging Manual*, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. 73-77.
16. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-12
17. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14:113-23
18. Takeshi S, Takashi A. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer* (2011); 14:97–100
19. Aikou T, Natsugoe S, Hokita S. Extended gastric surgery: is paraaortic lymph node dissection essential for advanced gastric cancer?.*Gan To Kagaku Ryoho*.1998 Mar;25(4):498-503.
20. Sun D, Gong R, Wu H. Do patients with pN0 gastric cancer benefit from prophylactic extended lymphadenectomy? *Surg Oncol*. 2012 Mar;21(1):7-11.
21. Griniatsos J, Yiannakopoulou E, Gakiopoulou H. Et al. Clinical implications of the histologically and immunohisto- chemically detected solitary lymph node metastases in gastric cancer. *Scand J Surg*. 2011;100(3):174-80.
22. Walter B, Probst A, Märkl B, Wagner T, Anthuber M, Messmann H. Fulminant metastatic spread in a patient with an early gastric cancer. *Endoscopy*. 2009 Oct;41(10):907-9.
23. Lemmens VE, Dassen AE, van der Wurff AA, Coebergh JW, Bosscha K. Lymph node examination among patients with gastric cancer: variation between departments of pathology and prognostic impact of lymph node ratio. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Jun;37(6):488-96.
24. Stevanović D, Radovanović D, Pavlović I, Mitrović N, Vuković M, Radojević D. Importance of extensive lymphadenectomy in relation to the extent of metastatic lymph node involvement in patients with gastric carcinoma surgery. *Med Pregl*. 2003 Sep-Oct;56(9-10):451-6.

25. Roviello F, Pedrazzani C, Marrelli D, Di Leo A, Caruso S, Giacopuzzi S, Corso G, de Manzoni G. Super-extended (D3) lymphadenectomy in advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2010 May;36(5):439-46.
26. Wan Y, Pan Y, Liu Y, Wang Z, Ye J, Huang S. Lymph node metastasis and the extent of lymph node dissection for gastric cancer: report of 326 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2000 Oct;38(10):752-5.
27. Zilberman B, da Costa Martins B, Jacob CE, Bresciani C, Lopasso FP, de Cleva R, Pinto Junior PE, Junior UR, Perez RO, Gama-Rodrigues J. Complications of gastrectomy with lymphadenectomy in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2004;7(4):254-9.
28. Persiani R, Antonacci V, Biondi A, Rausei S, La Greca A, Zoccali M, Ciccoritti L, D'Ugo D. Determinants of surgical morbidity in gastric cancer treatment. *J Am Coll Surg.* 2008 Jul;207(1):13-9.
29. Stevanović D, Radovanović D, Pavlović I, Mitrović N. Effect of systematic lymphadenectomy on postoperative mortality and morbidity in patients with gastric cancer. *Med Pregl.* 2004 Jul-Aug;57(7-8):381-5.
30. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, Nakai K, Iiyama H, Sato M, Okumura S, Yamamichi K, Hioki K. Histopathological grading does not affect survival after R0 surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Sep;28(6):633-6.
31. Bittorf BR, Günther F, Merkel S, Horbach T, Hohenberger W, Günther K. D3 versus D2 dissection in stomach carcinoma. A case-control study of postoperative morbidity, survival and early oncologic outcome. *Chirurg.* 2002 Apr;73(4):336-47.
32. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Peritoneal washing cytology. Prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potential curative resection. *J Surg Oncol.* 1999; 72 (2): 60 –4.
33. Zhang H, Liu C, Wu D, Meng Y, Song R, Lu P, Wang S. Does D3 surgery offer a better survival outcome compared to D1 surgery for gastric cancer? A result based on a hospital population of two decades as taking D2 surgery for reference. *BMC Cancer.* 2010 Jun 20;10:308.
34. Koga S, Kishimoto S. Clinical and pathologic evaluation of patient recurrence of gastric cancer than 5 years prospectively. *Am J Surg.* 1978; 136: 317 – 322.
35. Soga J, Ohiamax A. Statistical evaluation of advancement in gastric cancer surgery with special reference to the significance of lymphadenectomy for cure. *World J.Surgery.* 1988; 12: 398 – 405.
36. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009;12: 148–52.
37. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2005;241: 2132–237.
38. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, et al. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery.* 2002;131(1 Suppl):306–11.
39. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725–30.
40. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11–20.
41. Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, et al. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg.* 2007;94:1468–76.
42. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol.* 2006;24:3953–8.
44. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomized comparison of fluorouracil, epoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with best supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer.* 1995;71: 587–91.
45. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:215–21.

46. Boku N, Yamamoto S, Shirao K, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase3 study. Lancet Oncol. 2009;10:1063–9.
47. Narahara H, Iishi H, Imamura H, et al. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). Gastric Cancer. 2011;14:72–80.
49. Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion (5-FUci) versus methotrexate and 5-FU sequential (MF) in gastric cancer with peritoneal metastasis: JCOG 0106. Proc Am Soc Clin Oncol. 2009;27: 4545.
50. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007;357:1810–20.
51. Mitrovic N, Radovanovic D, Stevanovic D, Jasarovic D, Stojanovic D, Ilic G. Sentinel lymph node – role in the gastrointestinal malignancy. Materia medica. Septembar 2010;26(3)101-109.
52. Radovanovic D, Mitrovic N, Stevanovic D, Pavlovic I, Jasarovic D. Clinical application of sentinel lymph node biopsy for staging, treatment and prognosis of colon and gastric cancer. Hepatogastroenterology 2009;56:1606-1611.

Primljen 23. XII 2011.

Revidiran 10. I 2012.

Prihvaćen 28. I 2012.