

„Sentinel node“ navigaciona hirurgija i mesto minimalno invazivnih hirurških tehnika u lečenju karcinoma želuca

Mitrović Nebojša

Medicinski fakultet, Klinika za hirurgiju, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd

Uvod

Novi talas u hirurgiji karcinoma digestivnog sistema pokazuje težnju za individualizacijom hirurgije tj. stvaranju dovoljno sigurne zone u selekciji najprihvatljivijeg operativnog tretmana za svakog pacijenta. Principi hirurškog lečenja menjaju se od ekstenzivne ka rezonskoj, manje radikalnoj hirurgiji zasnovanoj na bezbednosti i postoperativnom kvalitetu života pacijenta(QOL).^{1,2,3,4}

Uprkos modernizaciji dijagnostike, napretku u prevenciji i savremenom hirurškom lečenju karcinom želuca je i dalje veliki problem čovečanstva zbog velike rasprostranjenosti i kasnog prepoznavanja.

Da bi se poboljšao kvalitet života, kod bolesnika od karcinoma želuca, primenjene su razne modifikacije hirurškog tretmana u skladu sa biologijom tumora, kao što su endoskopska mukozna i submukozna resekcija tumora, klasične i laparoskopske parcijalne gastrektomije sa ograničenom limfadenektomijom^{5,6,7,8,9}

Te minimalno invazivne tehnike su doble značajnu pažnju zbog boljeg postoperativnog ishoda u poređenju sa konvencionalnim radikalnim operacijama, kao što su gastrektomije sa ekstenzivnim limfadenektomijama.^{10,11}

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 žlezdama¹² Dakle, kada ne postoji mogućnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, operacije bez limfadenektomija ili sa ograničenom limfadenektomijom bi trebale biti dovoljne za odabrane pacijente¹³

Savremeni pristup ovoj problematici podrazumeva analizu jedne ili više regionalnih limnih čvorova koji prvi primaju metastaze. Sa obzirom na varijete limfotoka, ne može se govoriti o standardnim lokalizacijama tih žlezda, u odnosu na lokalizaciju tumora u zahvaćenom organu, te je osnovni cilj savremene hirurgije upravo pronalaženje, ekstirpacija i adekvatna patohistološka analiza tih žlezda koje su nazvane limfne žlezde čuvare.

Koncept biopsije stražarećih limfnih nodusa je jedna od mogućnosti i dijagnostički alat kojim se mogu identifikovati prethodno nedetektovane metastaze u limfnim žlezdama i uticati na promenu terapijske strategije kod karcinoma želuca.⁴

Iako ne postoji dovoljno dokaza o primeni ovog koncepta za karcinom želuca, istraživanja su pokazala da SLN navigacija tokom operacije može uputiti na alternativni hirurški tretman u odnosu na konvencionalne otvorene gastrektomije, pod uslovom da su ispunjene odgovarajuće indikacije.^{30,31,32,33}

Sve ove činjenice nam ukazuju na to da biopsija stražarećih nodusa, uz adekvatnu histopatološku obradu može rezultirati još selektivnijem odredjivanju stepena radikalnosti operativnog zahvata kod karcinoma želuca.

Istorijat i razvoj ideja i tehnika

Limjni nodus „stražar“ (Sentinel lymph node, SLN) je prvi limjni nodus ili nodusi koji prima aferentnu limfну drenažu iz malignog tumora i koristi se za prikazivanje statusa ostalih limfnih nodusa u pripadajućem limfatičkom basenu. Verovatnoća da su limfne žlezde pripadajućeg basena pozitivne kada je stražareći nodus negativan iznosi <1%.²⁴

Biopsija stražarećeg nodusa danas predstavlja standardnu proceduru za određivanje stadijuma i navigaciju hirurgiju kod: melanoma, karcinoma dojke, ginekoloških i uroloških maligniteta, tireoidnih karcinoma i karcinoma pluća, na osnovu čega se selektiraju pacijenti koji mogu imati benefit od regionalne limfadenektomije i štede pacijenti sa negativnim SLN operativnog morbiditeta.^{24,25}

Kod pacijenata sa karcinomom želuca limfatičko obeležavanje sa biopsijom stražarećeg limfnog nodusa ukazuje na komplikovanost i različitost limfatičke drenaže gastrointestinalnog trakta, prisutnost aberentnih limfnih sudova, kao i veću frekventnost „skip“ metastaza nego u drugim organskim sistemima.^{26,27} Zbog toga

je ova metoda još uvek empirijska, ali u poslednjih dvanaest godina veoma zaokuplja pažnju istraživača uz optimističke preliminarne rezultate, ali i kontraverzne rasprave u vezi njene pouzdanosti.^{60,61,62}

Zbog visoke učestalosti karcinoma želuca i jednjaka u Aziji, pionirska istraživanja u oblasti obeležavanja stražarećeg limfnog nodusa su sprovedena u Japanu. Kitagawa i saradnici⁶⁰ su prvi objavili uspešno limfonomdalno obeležavanje kod karcinoma želuca i jednjaka 2000.godine.

Brz razvoj tehnika obeležavanja i biopsije stražarećeg nodusa za solidne tumore širom sveta doveo je do osnivanja International Sentinel Node Congress(ISNC). Drugi međunarodni kongres, održan je u Santa Monici, Kalifornija 2000. godine je bilo prvo veliko mesto razvoja ovog područja kod gastrointestinalnih malignih bolesti.

Na ovom kongresu je bilo samo četiri referata na temu gastrointestinalnog sentinel nodalnog obeležavanja^{33,63,64,65}

Samo 2 godine kasnije, na Trećem Međunarodnom Sentinel Node kongresu, održanom u Yokohami, Japan, došlo je do velikog porasta u broju predavanja vezanih za gastrointestinalne tumore, uključujući i 78 radova koji predstavljaju istraživanje o karcinomu jednjaka(14 referata), želuca(41 referat), debelog creva(21 referat) i karcinomu analnog kanala(2 referata), iz 10 različitih zemljama.

Time je dodatno naglašena korisnost limfatičnog obeležavanja za tačno određivanje stadijuma karcinoma gastrointestinalnog trakta.¹⁸

Primena ove tehnike, naročito kod ranih karcinoma želuca, dovila je do upotrebe ograničenih resekcija sa selektivnim limfadenektomijama kod bolesnika bez metastaza u stražarećim nodusima. To je drastično promenilo paradigmu operacija karcinoma želuca od radikalne limfadenektomije u minimalno invazivnu hirurgiju želuca.

Postoje različite metode i tehnike mapiranja stražarskih limfnih nodusa kod karcinoma želuca:

- a) preoperativna endoskopska injekcija boje ili radioaktivnog obeleživača^{56,37,32}
- b) intraoperativno endoskopsko ubrizgavanje^{67,68},
- c) intraoperativna subserozna/submucozna injekcija boje^{28,65} .(Slika 1.)



Slika 1. Intraoperativna subserozna/submucozna injekcija boje

Na početku je korišćena samo vitalna boja, peri ili intratumorskog aplikacijom. submukozno/subserozno ubrizgavanje vitalne boje (Patent blue V, Isosulfan blue, Metilen blue, Indocyanine green), u dozama od 0,1 do 0,8(mean 0,5ml) po injekciji^{56,61}.

Narednih godina otpočelo se sa metodom limfoscintografije u obeležavanju stražarečih nodusa davanjem radiokoloida. Kitagawa⁵⁶, Mori⁶⁹ i Parisi⁷⁰ koriste preoperativnu endoskopsko obeležavanje radioaktivnim koloidom. Miwa⁶⁸, Mori⁶⁹, Nimura⁶⁷ i Osaka⁷¹ koriste endoskopsko instiliranje boje, a Bilchik⁶⁵, Hiratsuka⁷² i Lamont⁷³ koristi intraoperativnu(otvorenu) subseroznu injekciju boje. Aikou i saradnici³² koristi injekciju radioaktivnog koloida u kombinaciji sa plavom bojom. Idealni radiokoloid mora biti sastavljen od čestica dovoljno malih da bi mogao da prolazi kroz limfatike, a dovoljno veliki da se zadrže u limfnom nodusu⁵⁶. Do sada najviše korišćeni agensi imaju u svojoj osnovi Tc 99m sa poluživotom od 6 sati, što omogućava brz prođor u limfatike posle aplikacije. Optimalne doze radioaktivnosti krežu se od 22 do 37 MBq po injekciji^{74,75}.

Najnovije studije su pokazale da se najbolji rezultati postižu kombinacijom vitalne boje i limfoscintigrafije⁷⁶, mada se istraživanja kreću u pravcu sve učestalijeg korišćenja fluorescentne indocijanin zelene (Indocyanine green fluorescence) koja se detektuje uz pomoć infracrvenog elektronskog endoskopa(IREE) ili fotodinamičkog sistema(PDE system)^{67,77,78} (Slika 2.).



Slika 2. Komplet za primenu intravitalnih boja prilikom mapiranja

Dosadašnji radovi ukazuju na veliku uspešnost sentinel limfonodalne biopsije(96,3-100%) kod karcinoma želuca, kao i njenu visoku senzitivnost (82,2-100%) i specifičnost(100%) u dijagnostici limfonodalnog statusa.^{4,18,24,29,41,42} Lokalizacija stražarećih nodusa uglavnom je perigastrična, njihova korelacija sa dubinom invazije zida želuca i lokalizacijom karcinoma visoka, a frekvencija skip metastaza, naročito u slučajevima T1 i T2 stadijuma veoma niska.^{28,29,31,41,42} Istraživanja ukazuju i na diskrepancu od 10% do 60% izmedju standardnih histopatoloških analiza i imunohistohemijskih(IHC) i RT-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction) metoda u utvrđivanju prisutnosti limfonodalnih metastaza.^{25,26}

Brojne patološke tehnike se koriste u cilju što preciznijeg prikazivanja limfonodalnog statusa: alkoholna odmašćivanja, multiple tkivne sekcije, imunohistohemija i RT-PCR.

Tehnike patološkog ultrastažiranja limfnih žlezda nisu praktično primenjive za sve limfne noduse koji se odstranjuju, jer su vremenski i materijalno zahtevne, tako da je SLN- biopsija u tom slučaju metoda izbora.^{79,80}

Fokusiran pregled sentinel nodusa omogućava patologu dijagnostikovanje mikrometastaza koje bi bile propuštene konvencionalnim histopatološkim evaluacijama.

U 2000. godini, objavljena je prvi put serija patološke procene stražarećih limfnih nodusa u odnosu na ostale limfne noduse od strane Wiese-a i saradnika.⁸¹ Limfonodalne metastaze su otkrivene u 45% od 82 bolesnika. Ove metastaze su otkrivene u 25% od 152 sentinel limfna čvora, za razliku od 5,4% od 1123 non-sentinel limfnih čvorova.

Mnogostepena serijska sekcija samo za stražareće limfne noduse poboljšala je otkrivanje mikrometastaza. Tako je ovom histopatološkom tehnikom kod 330 u početku negativnih limfnih žlezda, samo kod prvih 25 uzastopnih pacijenata, dala je 0,6% dodatno pozitivnih limfnih nodusa. To potvrđuje korist biopsije stražarećih nodusa, jer se može postići deodatna promena stadijuma bolesti (ultrastaging) samo na osnovu pregleda sentinel limfnih čvorova u odnosu na sve limfne žlezde odstranjene sa preparatom.¹⁸

Razni molekularni markeri se trenutno razvijaju kao prognostički faktori kod gastrointestinalih malignih bolesti. U budućnosti, korelacija tih faktora sa statusom stražarećih limfnih žlezda izrazito će povećati naše razumevanje bioloških osobina jedinstvenih za stražareće limfne noduse.

Prognostičke implikacije mikrometastaza kod gastrointestinalih malignih bolesti su raspravljenе^{82,83}, ali još uvek ne postoje podaci o prognostičkom značaju stražarećih limfnih nodusa kod gastrointestinalih maligniteta. Odredjivanje značajnosti ove tehnike obeležavanja kod gastrointestinalih maligniteta, putem multi-centričnih studija je predložila American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)¹⁸.

Dalja ispitivanja i ocenjivanje prognostičkih parametara primarnog tumora, sa statusom sentinel limfnih nodusa može nam omogućiti da se identifikuju oni pacijenti koji bi uistinu imali faktore rizika za udaljenu bolest.

Tehnike obeležavanja i biopsije stražarečih limfnih nodusa kod GIT maligniteta, treba da identifikuju one bolesnike čija je bolest stvarno lokalizovana (bez metastaza u limfnim žlezdama, na osnovu IHC ili RT-PCR testova) i na taj način modifikuju način lečenja i primenu adjuvantne terapije.

Minimalno invazivne operativne procedure za karcinom želuca

Uvodjenje laparoskopske hirurgije kasnih 1980.-ih, omogućilo je različite opcije u polju gastrointestinalne hirurgije. Kombinacija biopsije stražarečeg limfnog nodusa i laparoskopske hirurgije omogućava uspostavljanje novog, minimalno invazivnog pristupa. To se naročito odnosi na rani karcinom želuca, kod koga je fenomen preskačućih metastaza veoma redak i kod koga je SLN navigaciona hirurgija laparoskopskom tehnikom već našla svoje mesto u onkološkom smislu.^{4,28,29,30}

Laparoskopska hirurgija za karcinom želuca još uvek nije priznata u svetu jednako kao laparoskopska hirurgija za karcinome kolona. Međutim, u Aziji, naročito u Japanu je veoma popularna i već predstavlja standard u lečenju ranih karcinoma želuca a od kasnih 1990-tih se koriste i u tretmanu uznapredovalog karcinoma želuca.⁸²

Prednosti laparoskopskih procedura su manja trauma i postoperativni bolovi, manja kompromitacija plućnih funkcija, manji broj komplikacija, ranije uspostavljanje digestivnih funkcija kao i kraći boravak u bolnici. Laparoskopska hirurgija za karcinom želuca je terapijska opcija između endoskopske mukozne i submukozne resekcije (EMR i ESR) za superficijalni karcinom i konvencionalne otvorene hirurgije.

Prvu laparoskopsku distalnu gastrektomiju publikovali su Kitano i saradnici 1994. god.⁸³ i kategorizovali sve laparoskopske resekcije želuca u zavisnosti od stepena limfadenektomije na:

1. Laparoskopska lokalna resekcija bez limfonodalne disekcije
 - a) LWR (laparoskopska "wedge" resekcija)
 - b) IGMR (intragastrična mukozna resekcija)
2. Laparoskopske distalne gastrektomije sa limfonodalnom disekcijom(LADG)
 - a) D1+α – perigastrična LN disekcija
 - b) D1+β - perigastrična LN disekcija kao i duž a.hepatice communis
3. Laparoskopska gastrektomija sa ekstenzivnom limfadenektomijom(D2)

Japansko društvo za endoskopsku hirurgiju (JSES) je objavilo da je u periodu od 1991.god. do 2001.god u Japanu 4552 pacijenta podvrgnuto laparoskopskoj hirurgiji za karcinom želuca a da 75% svih laparoskopskih procedura otpada na LADG.⁸⁴

Development of laparoscopic gastrectomy			
Year	First author	Operation	Report
1994	Kitano S [3]	Laparoscopy-assisted Billroth-I gastrectomy (LADG)	Surg Endosc Laparosc Percutan Tech
1995	Watson DI [6]	Laparoscopic Billroth-II gastrectomy	Br J Surg
	Uyama I [7]	Laparoscopy-assisted proximal gastrectomy	Surg Laparosc Endosc
1997	Taniguchi S [8]	Laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy	Surg Laparosc Endosc
1999	Uyama I [9]	Laparoscopic total gastrectomy (D2) (for advanced cancer)	Gastric Cancer
	Ohki J [10]	Hand-assisted laparoscopic distal gastrectomy	Surg Endosc
	Kitano S [11]	Laparoscopy-assisted proximal gastrectomy, reconstruction by gastric tube	Surg Today
2001	Goh PM [12]	Laparoscopic radical gastrectomy (D2) (for advanced cancer)	Surg Endosc Laparosc Percutan Tech
	Uyama I [13]	Laparoscopic side-to-side esophagogastostomy after proximal gastrectomy	Gastric Cancer
2002	Mochiki E [14]	Laparoscopically assisted total gastrectomy with jejunal interposition	Surg Endosc

Tabela 1. Istorijat laparoskopskih gastrektomija(Kitano S, Shiraishi N. Minimally invasive surgery for gastric tumors.Surg Clin N Am 2005;85:151-164.)

Indikacije za laparoskopske lokalne resekcije bez limfonodalne disekcije su rani želudačni karcinomi bez limfonodalnih metastaza koji zbog veličine nisu kandidati za endoskopsku mukoznu resekciju (EMR). Takodje, prema Ogami i saradnicima⁸⁵ LWR je indikovana kod mukoznih karcinoma po tipu elevacione lezije manje od 25 mm ili depresione lezije manje od 15mm, bez ulceracije koje se nalaze na prednjem zidu, velikoj ili maloj krivini, dok je IGMR koja je tehnički zahtevnija indikovana za promene na zadnjem zidu i u blizini pilorusa i kardije.

Evaluation of laparoscopic local resection for cancer

First author	Report	Cases (LWR/IGMR)	Advantage of LWR
Ohgami M.	Nippon Geka Gakkai Zasshi (2000) [4]	93/18 (case)	No major complication Sufficient surgical margin Recurrence in two cases
Shimizu S.	J Am Coll Surg (2003) [21]	20/4 (case)	Detailed histological examination Faster postoperative recovery Fewer complications
Kobayashi T.	Surg Endosc Laparosc Percutan Tech (2003) [22]	11/7 (case)	Curative operation Safe procedures

Tabela 2. Prikaz rezultata laparoskopskih lokalnih resekcija za želudačni karcinom (Kitano S, Shiraishi N. Minimally invasive surgery for gastric tumors. Surg Clin N Am 2005;85:151-164.)

Indikacije za laparoskopski potpomognute distalne gastrektomije (LADG) kod karcinoma želuca još uvek su kontraverzne. Omote i saradnici su pronašli da kod tumora manjih od 3 cm čija submukozna invazija je manja od 300um nema limfonodalnih metastaza.⁸⁶

Oizumi⁸⁷ i Fujii⁸⁸ su pronašli da nema metastaza kod bolesnika koji imaju submukozna tumor manji od 1 cm promera. Hyung²⁴¹ je predložio da D2 disekcija bude indikovana za diferentovane submukozne karcinome manje od 2,5 cm i nediferentovane karcinome manje od 1,5cm. Yasuda i sar.⁹⁰ su pokazali da submukozni karcinom želuca veličine od 1 do 4 cm daje limfonodalne metastaze ali veoma retko ekstragastrično, pa su zaključili da je D1α optimalna disekcija za submukozni karcinom.

JGCA je definisala optimalni nivo disekcije za rani karcinom želuca na temelju preoperativne dijagnostike karcinoma želuca kao:

D1 + α - mukozni karcinom za koga nije indikovana EMR i za histološki diferentovane submukozne karcinome manje od 1,5cm u promeru.

D1 + β - za submukozna karcinom bez preoperativno dijagnostikovanih metastaza limfnih čvorova (N0) za koje D1+α nije indikovana kao i za rani karcinom manji od 2,0 cm u promeru sa preoperativno dijagnostikovanim perigastričnim metastazama u limfnim čvorovima (N1), D2 - za rani N1 karcinom, veći od 2,0 cm u promeru, rani N2 karcinom i uznapredovali karcinom želuca.

Postoje tri tipa laparoskopskih gastrektomija:

1. totalna laparoskopska procedura
2. laparoskopski asistirana procedura
3. rukom asistirana laparoskopska procedura

Laparoskopski asistirana gastrektomija je najpopularnija jer se kompletan resecirani preparat odstranjuje kroz minimalnu laparotomiju što tehnički olakšava proceduru.

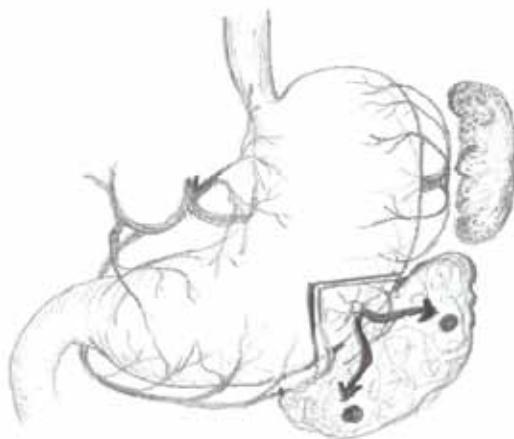
U Azijskim zemljama LADG je najfrekventnije korišćena procedura u kombinaciji sa D1α disekcijom kod 67% bolesnika i D2 disekcijom kod 23%.

Kurabilnost LADG procedura je diskutovana u okviru resepcionih margina i broja diseciranih limfnih žlezda. Weber i saradinici⁹¹ su našli slobodne resekcione linije od tumora kod 12 slučajeva posle laparoskopskih procedura. Adachi⁹⁰ publikuje da su proksimalne margine resekcije na istoj visini kod laparoskopske i klasične distalne gastrektomije(LAGD6,2cm vs DG 6,0cm)

Mnoge komparativne studije broja diseciranih limfnih žlezda su pronašle da nema razlike izmedju LAGD sa D1α i DG sa D1 limfadenektomijom. Takodje, Miura⁹³ je pokazao da LADG sa D2 disekcijom daje suficijentan broj limfnih žlezda za adekvatanu TNM klasifikaciju(više od 15LN) kod 86% pacijenata i sugerisao da se LAGD može koristiti i za uznapredovali karcinom želuca. Histološki nalazi ukazuju da je LAGD kurativna procedura za rani karcinom želuca kao i otvorena gastrektomija.⁸²

Kako izabrati najoptimalniji i najracionalniji tretman za svakog bolesnika sa karcinomom želuca?

Ključne reči terapije karcinoma u 21. veku su minimalno invazivna hirurgija i individualizovan tretman za svakog bolesnika.¹³ Profilaktička ekstenzivna limfadenektomija (D2), utvrđena je u Japanu, kao zlatni standard za terapiju karcinoma želuca, sa ciljem da se pokriju sva potencijalna mesta metastaza i pruži jedina mogućnost izlečenja.⁶⁰ Univerzalna primena opsežne limfadenektomije i njeni benefiti nisu svuda prihvaćeni.¹⁷ Još uvek se vodi debata izmedju Istoka i Zapada koliko ekstenzivna limfadenektomija treba da bude za karcinom želuca.²⁸ Studije se uglavnom bave procenom morbiditeta i mortaliteta izazvanih stepenom limfadenektomije a nema prospективnih randomiziranih studija koje bi pokazale superiornost stepena limfadenektomije.^{15,16,17,93,94}



Slika 3. Wedge resekcija za karcinom želuca

Istraživači iz Japana favorizuju opsežnu disekciju limfatika (D2,D3) dok studije sa Zapada nisu utvrstile prednost limfadenektomije iznad D1.⁹⁵ Nekoliko studija, uključujući i meta-analize poredile su D1 i D2 resekciju limfatika i zaključile da D2 resekcija nije pokazala nikakav benefit u smislu dužine preživljavanja a bila je povezana sa većim morbiditetom.^{17,96,97} Međutim, neke studije su pokazale da se nakon manje modifikacije D2 disekcije, javlja sličan broj komplikacija kao i kod D1 disekcije.⁹⁶

Iako se profilaktička radikalna hirurgija za pacijente koji nemaju metastaze u limfnim čvorovima smatra za prilično agresivan pristup lečenju, teškoće u preoperativnom dijagnostikovanju mikrometastaza u limfnim nodusima su glavni razlog zašto se ona standardno koristi.⁶⁰

Kontroverza povodom opsega disekcije limfatika je dodatno zakomplikovana time što su istraživači iz Japana, koji favorizuju opsežniju limfadenektomiju, upravo promovisali tehniku biopsije stražarećeg nodusa u cilju ograničavanja opsega resekcije limfatika kod odabranih pacijenata.⁹⁶ Idealno bi bilo kada bi se na osnovu precizno odredjenog stadijuma bolesti intraoperativno, sa sigurnošću mogli razvrstati bolesnici za radikalne, minimalno invazivne i palijativne hirurške procedure..

Ukoliko bi koncept sentinel nodusa bio validan za karcinom želuca, mogla bi da se obavlja selektivna limfadenektomija fokusirana na ispitivanje sentinel nodusa koja bi u isto vreme omogućila precizno određivanje stadijuma tumora i efikasan hirurški tretman sa minimalnom invazivnošću.⁶⁰

Biopsija stražarećeg limfnog nodusa i precizna patološka analiza bi doveli do izmenjene resekcije i opsežnije disekcije limfnih nodusa samo kod pacijenata sa pozitivnim sentinel nodusima. Rezultati pojedinih studija koji su podržali validnost SLNB koncepta kod ranog karcinoma želuca (cT1, N0) su bila povod za dve prospektivne multicentrične istraživanja koja se sada sprovode u Japanu i koja bi trebalo da dokažu značaj ove tehnike.

Prema krivulji učenja, za učešće u ovim ispitivanjima je neophodno uspešno mapiranje 30 slučajeva.⁹⁵

Prema iskustvima Japanaca, istraživači iz Evrope i SAD istražuju na koji način bi SLNB tehnologija mogla da se koristi u populaciji njihovih bolesnika sa karcinomom želuca, koji dolaze sa značajno više zahvaćenih nodusa. Iako je SLNB postala deo izmenjene paradigme u tretmanu ranog karcinoma želuca u Japanu, njegova primena u populaciji pacijenata sa uznapredovalom bolešću je manje jasna. U budućnosti, usavršavanje tehnika za detekciju karcinoma, u zemljama u kojima većina pacijenata dolazi sa limfonodalnim metastazama omogućiće ranije otkrivanje maligniteta i samim tim, benefit za veći broj bolesnika.

U ovom trenutku, mapiranje stražarećih nodusa može bezbedno da se koristi u populaciji koja ima nisku incidencu karcinoma želuca ali u kombinaciji sa standardnom disekcijom limfatika. Fokusirano patološko ispitivanje može da se obavlja na stražarećim limfnim nodusima, kao i na preostalim limfnim nodusima, sa ciljem da se ispita prognostički značaj mikrometastaza i preciznost tehnike mapiranja. Ovaj pristup može da pomogne da se razjasni prognostički značaj mikrometastaza bez kliničkih posledica u vidu potencijalnog smanjenja stadijuma zbog ograničenog opsega limfadenektomije u populaciji pacijenata koji većinom dolaze sa uznapredovalom bolešću.

Mogućnosti koje pruža biopsija stražarećih nodusa u tačnjem određivanju stadijuma karcinoma želuca su izazov za novu minimalno invazivnu hirurgiju^{60,82,83,85,89,97}

Kombinacija laparoskopske hirurgije i mapiranja limfatika bi omogućila uspostavljanje novog minimalno invazivnog pristupa. Na primer, superficialni karcinomi želuca bez metastaza u limfnim nodusima (što je potvrđeno mapiranjem sentinel nodusa i intraoperativnim patohistološkim ispitivanjem) bi mogli da se tretiraju laparoskopskom "wedge" resekcijom umesto gastrektomijom sa D2 limfadenektomijom.⁶³ Indikacije za laparoskopski pristup za gastrointestinalne karcinome, relativno ranog stadijuma bi mogle bezbedno da se prošire usmeravanjem na sentinel noduse.

Verujemo da biopsija stražarećih nodusa kod karcinoma želuca može identifikovati limfonodalnu zahaćnost bez dodatnog povećanja vremena, troškova i morbiditeta primarne hirurške procedure. Ova tehnika može biti od benefita za hirurga i bolesnika u planiranju ekstenzivnosti limfonodalne disekcije kod karcinoma želuca. Očekujemo da će ova tehnika smanjiti učestalost komplikacija, skratiti boravak u bolnici, i poboljšati postoperativni kvalitet života.

Literatura

1. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H, Kameyama M, Sasaki Y, Kabuto T, Ishiguro S, Imaoka S, Koyama H. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001; 129: 335-340
2. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 604-608
3. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 178-182
4. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, Natsugoe S, Terashima M, Murakami N, Fujimura T, Sakamoto J, Aikou T, and Kitajima M. Prospective multicenter trial of sentinel node mapping for gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings* 2009; 27: 4518
5. Hiki N, Kaminishi M. Pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer surgery--open and laparoscopic approaches. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390:442-7.

6. Otani Y, Furukawa T, Kitagawa Y, Yoshida M, Saikawa Y, Kubota T, et al. New method of laparoscopy-assisted functionpreserving surgery for early gastric cancer: vagus-sparing segmental gastrectomy under sentinel node navigation. *J Am Coll Surg* 2004;198:1026-31.
7. Ishikawa K, Arita T, Ninomiya S, Bandoh T, Shiraishi N, Kitano S. Outcome of segmental gastrectomy versus distal gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg* 2007;31:2204-7.
8. Park do J, Lee HJ, Jung HC, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World J Surg* 2008;32:1029-36.
9. Katai H, Sano T, Fukagawa T, Shinohara H, Sasako M. Prospective study of proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Br J Surg* 2003;90:850-3.
10. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. 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
11. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2008;248:721-7.
12. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Akiyama H. Appropriate lymph node dissection for early gastric cancer based on lymph node metastases. *Surgery* 2001;129:153-7.
13. Hyung WJ, Kim S Y, Lim J S, Kim M J, Noh S H, Kim K W. Preoperative Imaging of Sentinel Lymph Nodes in Gastric Cancer Using CT Lymphography. *Yonsei Med J* 2010, 51(3):407-413.
14. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol*, 1987; 22(133): 63-68
15. Maruyama K, Miwa K. Japanese staging system for gastric cancer. Evaluation and documentation of tumor extension. *Scand J Gastroenterol*, 1987; 22(133): 22-26
16. Roder JD, Bottcher K, Siewert R. et al. German gastric carcinoma study group. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of German gastric carcinoma study 1992. *Cancer*, 1993; 72:2089-2097
17. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasko M et al.: Extended lymphnode dissection for gastric cancer. Deutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999;340:908-914
18. Saha S. Adrian G. Bilchik A. Kitagawa Y. Historical Review of lymphatic mapping in gastrointestinal malignancies. *Annals of surgical oncology*. II(3):245-249
19. Matsumoto M, Natsugoe S, Ishigami S et al. Rapid immunohistochemical detection of lymph node micrometastasis during operation for upper gastrointestinal carcinoma. *Br J Surg* 2003, 90:563-566
20. Ajisaka H, Miwa K. Micrometastases in sentinel nodes of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2003 aug 18;89(4):676-80.
21. Moynihan BG. A Review of a series operations for cancer of the stomach. *Br Med J*. 1906 Feb 17;(2355):370-373.
22. Moynihan BG. Early diagnosis and treatment of cancer of the stomach. *Br Med J*. 1909 Apr 3;1(2518):830-834
23. Borgstein P, Sybren M. Historical perspective of lymphatic tumour spread and the emergence of sentinel node concept. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(2):85-95.
24. Gipponi M, Solari N, Di Somma FC, et al. New fields of application of the sentinel lymph node biopsy in the pathologic staging of solid neoplasms: review of literature and surgical perspectives. *J Surg Oncol*. 2004 mar;85(3):171-9.
25. Gipponi M. Clinical applications of sentinel lymph/node biopsy for the staging and treatment of solid neoplasms. *Minerva chir*. 2005 Aug;60(5):217-33.

26. Miwa K, Kinami S, Ajisaka H, et al. Lymphatic basin dissection and function-preserving limited gastrectomy for early-stage gastric carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 2005 Apr;106(4):280-5.
27. Moenig SP, Luebke T, baldus SE, et al. Feasibility of sentinel node concept in gastric carcinoma: clinicopathological analysis of gastric cancer with solitary lymph node metastases. *Anticancer Res*. 2005 Mar-Apr;25(2B):1349-52.
28. Song X, Wang L, Chen W, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gastric cancer. *Am J Surg*. 2004 Feb;187(2):270-3
29. Miwa K, Fujimura T, Fushida S, et al. Sentinel node navigation surgery in early-stage gastric carcinoma: a limited gastric resection with lymphatic basin dissection in sentinel node negative patients. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 2003 Nov;104(11):785-8.
30. Ajisaka H, Miwa K. Micrometastases in sentinel nodes of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2003 aug 18;89(4):676-80.
31. Hayashi H, Ochiai T, Mori M, et al. Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye and gamma probe-guided techniques. *J Am Coll Surg*. 2003 jan;196(1):68-74.
32. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S, Hokita S, Baba M, Tako S. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):90S-3.
33. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubo A, Kitajima M. Current status and future prospects of sentinel node navigational surgery for gastrointestinal cancers. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):242S-4.
34. Osborne MP, Rosenbaum-Smith SM. The historic background of lymphatic mapping. In: Cody HS III, ed. *Sentinel Lymph Node Biopsy*. London: Martin Dunitz Ltd, 2002:3-10.
35. Weinberg J, Greaney EM. Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1950;90:561-7.
36. Sherman AI, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953;6:1238-40.
37. Kim MC, Kim HH, Jung GJ, Lee JH, Choi SR, Kang DY, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using 99mTc tin colloid in gastric cancer. *Ann Surg* 2004;239:383-7
38. Chen S, Iddings MD, Scheri PR, Bilchik JA. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Analysis: Current Concepts and Applications. *CA Cancer J Clin* 2006;56:292-309.
39. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991; 37:441
40. Gourtsoyannis N, et al. Role of conventional radiology in the diagnosis and staging of gastrointestinal neoplasms. *Seminars in Surgical Oncology* 2001; 20:91-108
41. Kitagawa Y, Kubota T, Ando N, et al. Sentinel node navigation for esophageal, gastric and colorectal cancer in: Grunberg MS ed Program/Proceedings. American Society of Clinical Oncology. Thirty-Seventh Annual Meeting, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2001;20/2,2280/p132b.
42. Radovanovic D, Mitrovic N, Stevanovic D, et al. Clinical application of sentinel lymph node biopsy for staging, treatment and prognosis of colon and gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2009 nov-dec;vol 56(96)1606-1611.
43. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH: Observations on a Sentinel Node in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
44. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
45. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.

46. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther GM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer using a gamma probe. *Ann Surg* 1994; 220:391-401.
47. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalisation of sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-40.
48. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998; 133(3):288-92.
49. Golubovic A, Guduric B, Srbovan D. Biopsija sentinel zlezda kod karcinoma dojke. *Med Pregl* 2000; 53(1-2):29-37.
50. Saha S, Ganatra BK, Gauthier J, et al. Localization of sentinel lymph node in colon cancer. A feasibility study. *SSO 50th Annual Cancer Symposium* 1997;80:54.
51. Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, et al. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:389-95.
52. Kelemen PR, van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998;133:288-92.
53. de Hullu JA, Doting ME, Piers DA, et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998;39:1381-5.
54. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. The sentinel lymph node concept in prostate cancer - first results of gamma probeguided sentinel lymph node identification. *Eur Urol* 1999;36:595-600.
55. Little AG, Dehoyos A, Kirgan DM, et al. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:220-4.
56. Kitagawa Y, Fugii H, Mukai M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80:1799-809.
57. Keshtgar MR, Amin A, Taylor I, et al. The sentinel node in anal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:113-4.
58. Tsioulias G, Wood T, Morton D, et al. Lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes upstage gastrointestinal neoplasms. *Arch Surg* 2000;135:926-32.
59. Kane JM III, Kahlenberg MS, Rodriguez-Bigas MA, et al. Intraoperative hepatic lymphatic mapping in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Am Surg* 2002;68:745-50.
60. Kitagawa Y, Kitajima M. Gastrointestinal Cancer and Sentinel Node Navigation Surgery. *J.Surg.Oncol.*2002;79:188-193.
61. Thorn M. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: is the method applicable to patients with colorectal and gastric cancer ? *Eur J Surg* 2000;166:755-8.
62. Wood TF, Saha S, Morton DL, et al. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: in vivo, ex vivo and laparoscopic techniques. *Ann Surg Oncol* 2001;8:150-7.
63. Kitagawa Y, Ohgami M, Fujii H, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel and minimally invasive approach. *Ann Surg Oncol* 2001;8:86-9S.
64. Saha S, Bilchik A, Wiese D, et al. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique – a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2001;8:94-8S.
65. Bilchik AJ, Saha S, Tsioulias GJ, et al. Aberrant drainage and missed micrometastases: the value of lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes in gastrointestinal neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2001;8:82-5S.
66. Rabin I, Chikman B, Halpern Z, Wassermann I, et al. Sentinel Node Mapping for Gastric Cancer. *IMAJ* 2006;8:40-43.
67. Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N, et al. Infrared ray endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patient with gastric cancer. *Br J Surg* 2004;91:575-9.

68. Miwa K. Optimal nodal dissection for early gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2001;102:484-9.
69. Mori M, Ochiai T, Hayashi H, et al. Identification of sentinel lymph nodes for gastric carcinomas using blue dye or radio-labeled tracer. 4th International Gastric Cancer Congress. 2001. Abstract #206.
70. Parisi V, Cremona F, Battista Rossi G, et al. The role of sentinel node in gastric cancer 4th International Gastric Cancer Congress. 2001. Abstract #005:28
71. Dragović M. Operativna hirurgija. Medicinska knjiga, Beograd, 1989;646-676
72. Osaka H, Yashiro M, Sawada T, et al. RT-PCR detection of gastric cancer cells in sentinel lymph nodes. 4th International Gastric Cancer Congress. 2001. Abstract #383:430
73. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, et al. Is sentinel node biopsy feasible for T1-2 gastric cancer? 4th International Gastric Cancer Congress. 2001. Abstract #006:29.
74. Lamont JP, McCarty TM, Kuhn JA. Sentinel lymph node biopsy in early gastric cancer. 4th International Gastric Cancer Congress. 2001. Abstract #527-575.
75. Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T. Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92(11):2868-74.
76. Pellizo MR, Boschin IM, Toniato A. The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2001, 121(3):421-4.
77. Clarce D, Mansel R. Sentinel node biopsy in breast cancer. *EJSO* 2001;27:4-8.
78. Miyashiro I, Miyoshi N, Hiratsuka M, et al. Detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging: comparison with infrared imaging. *Ann Surg Oncol*.2008;15:1640-3.
79. Kusano M, Tajima Y, Yamazaki K, et al. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging: a new method for sentinel node navigation surgery in gastrointestinal cancer. *Dig Surg*.2008;25:103-8.
80. Ischii K, Kinami S, Funaki K, Fujihita H et al. Detection of sentinel and non sentinel lymph node micrometastasis by complete serial sectioning and immunohistochemical analysis for gastric cancer. *Journal of experimental and clinical Cancer Research* 2008;27:7.
81. Matsumotto M, Natsugoe S, Ishigami S et al. Rapid immunohistochemical detection of lymph node micrometastasis during operation for upper gastrointestinal carcinoma. *Br J Surg* 2003, 90:563-566.
82. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994;4:146-8.
83. Japan Society for Endoscopic Surgery. Nationwide survey on endoscopic surgery in Japan. *Journal of Japan Society Endoscopic Surgery* 2002;7:479-567.
84. Ohgami M, Otani Y, Furukawa T, et al. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: eight years experience. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2000;101:539-45.
85. Omote K, Mai M, Mizoguchi M, et al. Degree of submucosal invasion of early carcinoma and risk for lymph node metastasis: consideration limiting of applicability for endoscopic resection (in Japanese, with abstract in English). *Stomach Intest* 1997;32:49-55.
86. Oizumi H, Matsuda T, Fukase K, et al. Endoscopic resection for early gastric cancer: the actual procedure and clinical evaluation (in Japanese, with abstract in English).
87. Stomach Intest 1991;26:289-300.
88. Fujii K, Okajima K, Isozaki H, et al. A clinicopathological study on the indications of limited surgery for submucosal gastric cancer (in Japanese, with abstract in English). *Jpn J Gastroenterol Surg* 1998;31:2055-62.

89. Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, et al. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2004;85:181–5.
90. Yasuda K, Shiraishi N, Adachi Y, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy for malignant lymphoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11:372–4.
91. Adachi Y, Shiraishi N, Shiromizu A, et al. Laparoscopy-assisted Billroth gastrectomy compared with conventional open gastrectomy. *Arch Surg* 2000;135:806–10.
92. Weber KJ, Reyes CD, Gagner M, et al. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for malignant disease. *Surg Endosc* 2003;17:968–71.
93. Miura S, Kodera Y, Fujiwara M, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection: a critical reappraisal from the viewpoint of lymph node retrieval. *J Am Coll Surg* 2004;198:933–8.
94. Baba H, Maehara Y, Inutsuka S, Takeuchi H, Oshiro T, Adachi Y, et al. Effectiveness of extended lymphadenectomy in noncurative gastrectomy. *Am J Surg* 1995; 169:261-4.
95. Kikuchi Y, Tsuchiya A, Ando Y, Yoshida T, Takenosita S. Immunohistochemical detection of lymph node microinvolvement in node negative gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999;2:173-8.
96. Iddings D M, Bilchik A. Gastric Carcinoma: Applying the Sentinel Node Paradigm to Improve the Understanding of Metastatic Patterns and Possible Role of Selective Lymphadenectomy. *Ann surg Oncol* 2007;14(9):2432-2434.
97. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90:1727-32.
98. Asakuma M, Cahill R A, Lee S W, Nomura E, Tanigawa N. NOTES: The question for minimal resection and sentinel node in early cancer. *World J Gastrointest Surg* 2010;2(6):203-206

Primljen 23. XII 2011.

Revidiran 10. I 2012.

Prihváćen 28. I 2012.