

# Opseg limfadenektomije u hirurškom lečenju invazivnog karcinoma želuca

Bjelović Miloš,

<sup>1</sup>Medicinski fakultet u Beogradu, Katedra hirurgije

<sup>2</sup>Klinika za digestivnu hirurgiju, Prva hirurška klinika Kliničkog centra Srbije u Beogradu

## rezime

Početak dvadesetog veka Lord Berkeley Moynihan je zaključio da suština hirurgije malignih bolesti ne predstavlja samo resekciju tumorom zahvaćenog organa, već i poznavanje anatomije limfatičnog sistema. Prisustvo limfonodalnih metastaza otkriveno je kod većine pacijenata sa invazivnim karcinomom želuca. Na osnovu opsežnog istraživanja sprovedenog u Nacionalnom centru za dijagnostiku i lečenje tumora (National Cancer Center) u Tokiju, došlo se do zaključka da je preživljavanje značajno bolje posle sistematske (D2 i D3) nego posle nesistematske (D1) limfonodalne disekcije. Takođe, ne samo da je opseg limfonodalne disekcije nezavistan prognostički parametar u lečenju karcinoma želuca, već je kalkulacijom relativnog rizika zaključeno je da je preživljavanje dva puta bolje nakon sistematske nego nakon ograničene limfonodalne disekcije.

Veoma dugo, ideja o neophodnosti limfonodalne disekcije bila je zapostavljena u zemljama Zapadne Evrope i Amerike. Međutim, zaključak drugog kongresa Međunarodnog udruženja za lečenje malignih bolesti želuca, koji je održan u Minhenu 1997 godine, bio je da sistematska limfonodalna disekcija treba da bude sastavni deo radikalnog hirurškog lečenja, te da D2 disekcija predstavlja "zlatni standard" u terapiji invazivnog karcinoma želuca. Takođe, opšte je prihvaćeno i da od D2 disekcije dokazanu korist imaju pacijenti sa N0 stadijumom bolesti, ali sa prisutnim mikrometastazama u regionalnim limfnim žlezdama, pacijenti sa N1 stadijumom bolesti i neki pacijenti sa N2 stadijumom bolesti.

U prošlosti je Japanska klasifikacija redova limfnih žlezda i opsega disekcije često pogrešno interpretirana. Tako su pod prvim redom često pogrešno podrazumevane perigastrične limfne žlezde, a pod drugim redom limfne žlezde oko celijačnog trunkusa i njego-

vih direktnih grana. Originalna N1 - 3 i D1-3 klasifikacija je bila daleko kompleksnija i zavisna od primarne lokalizacije tumora u zidu želuca.

U novom terapijskom vodiču (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines JGL) iz 2010 godine je definicija limfadenektomije značajno pojednostavljena. Tako se limfadenektomija klasifikuje kao D1, D1+ i D2, a opseg limfadenektomije direktno je vezan za opseg resekcije želuca (subtotalna ili totalna gastrektomija), nezavisno od primarne lokalizacije tumora. U novoj klasifikaciji D3 limfadenektomija se više ne pominje kao terapijska opcija, jer je dokazano da nema racionalnog opravdanja za primenu tako opsežne disekcije kada ona nema uticaja na klinički tok bolesti, niti doprinosi boljem preživljavanju.

Ključne reči: Karcinom želuca, limfonodalne metastaze, limfadenektomija

## UVOD

Početak dvadesetog veka Lord Berkeley Moynihan je u radu objavljenom u prestižnom hirurškom časopisu napisao da suština hirurgije malignih bolesti ne predstavlja samo resekciju tumorom zahvaćenog organa, već i poznavanje anatomije limfatičnog sistema<sup>1</sup>.

Brojnim studijama koje su učinjene posle prve opservacije Lorda Moynihana potvrđeno je da je limfogeno metastaziranje čest i veoma značajan način lokoregionalnog širenja karcinoma digestivnog trakta, pa i karcinoma želuca. Danas se zna da su regionalne limfne žlezde zahvaćene kod 1.5-7% tumora koji zahvataju mukozu ("m")<sup>2</sup>. Po studijama sprovedenim u Evropi, zahvatanje regionalnih limfnih žlezda je prisutno kod 4 - 12,3% submukoznih ("sm") tumora<sup>2</sup>. U Japanskim studijama, ovaj procenat je kod submukoznih karcinoma znatno veći i iznosi čak 13-30%<sup>2</sup>. Zahvaćenost regionalnih limfnih žlezda očekuje se kod više od 60% invazivnih karcinoma želuca i zavisi od veličine tumora, dubine

penetracije u zidu želuca, histološkog tipa, agresivnosti tumora i mnogo drugih parametara<sup>3</sup>.

### D2 DISEKCIJA PREDSTAVLJA "ZLATNI STANDARD" U LEČENJU KARCINOMA ŽELUCA

Na osnovu opsežnog istraživanja sprovedenog u Nacionalnom centru za dijagnostiku i lečenje malignih tumora (National Cancer Center) u Tokiju u periodu između 1972 i 1991 godine, došlo se do zaključka da je preživljavanje značajno bolje posle sistematske (D2 i D3) nego posle nesistematske (D1) limfonodalne disekcije<sup>4</sup>. Takođe, ne samo da je opseg limfonodalne disekcije nezavistan prognostički parametar u lečenju karcinoma želuca, već je kalkulacijom relativnog rizika zaključeno je da je preživljavanje dva puta bolje nakon sistematske, nego nakon ograničene limfonodalne disekcije (Slika 1).

Zaključak Konsenzus konferencije drugog kongresa Medjunarodnog udruženja za lečenje malignih bolesti želuca (International Gastric Cancer Association - IGCA) koji je održan u Minhenu 1997 godine, bio je da sistematska limfonodalna disekcija treba da bude sastavni deo radikalnog hirurškog lečenja, te da D2 disekcija predstavlja "zlatni standard" u terapiji invazivnog karcinoma želuca. Takođe, opšte je prihvaćeno i da od D2 disekcije dokazanu korist imaju:

- \* pacijenti sa N0 stadijumom bolesti, ali sa prisutnim mikrometastazama u regionalnim limfnim žlezdama

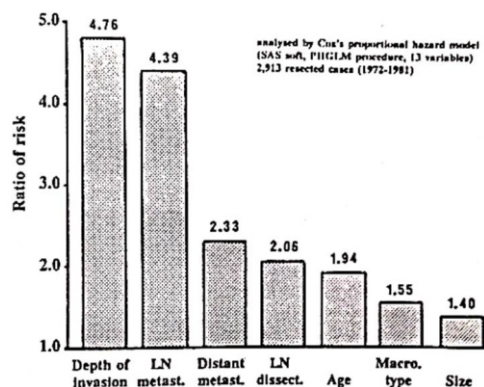
- \* pacijenti sa N1 stadijumom bolesti

- \* neki pacijenti sa N2 stadijumom bolesti

Šta su nedostaci limfadenektomije? Sistematska limfonodalna disekcija nedvosmisleno produžava trajanje operacije. Kod jednog broja pacijenata postoperativno se javlja i prolazni poremećaj crevne funkcije, zbog lezije limfatika i nerava u toku limfadenektomije u predelu celijačnog trunkusa. Oponenti limfadenektomije dugo su tvrdili da limfadenektomija značajno povećava učestalost postoperativnih komplikacija<sup>5</sup>. Međutim, danas se zna da limfadenektomija ne povećava intraoperativni gubitak krvi, niti značajno povećava intraoperativni i postoperativni morbiditet.

I pored toga što je svest o neophodnosti limfadenektomije značajno evoluirala, Paul Sugerbaker je 1999 godine izjavio da je hirurško lečenje karcinoma želuca potcenjeno, u poredjenju sa hirurškim lečenjem drugih malignih tumora digestivnog trakta u SAD. Takođe, na četvrtom sastanku Medjunarog udruženja za maligne bolesti želuca (IGCC) u New Yorku, Murray Brenan je kao predsedavajući Kongresa na otvaranju izneo podatak da je u to vreme samo 10% hirurga u SAD kao standardnu hiruršku proceduru sprovodilo radikalnu D2 disekciju.

Situacija ni u Evropi nije bila mnogo bolja. Početkom 21 veka Rudiger Siewert je u Nemačkoj sproveo opsežnu analizu PH protokola posle resekcije želuca zbog karcinoma. Kao kriterijum za adekvatnu hiruršku intervenciju, odnosno limfadenektomiju, označeno je odstranjivanje 15 limfnih žlezda. Nakon ove analize izdvojene su hirurške ustanove u Nemačkoj koje su radile adekvatnu limfadenektomiju u lečenju karcinoma želuca i

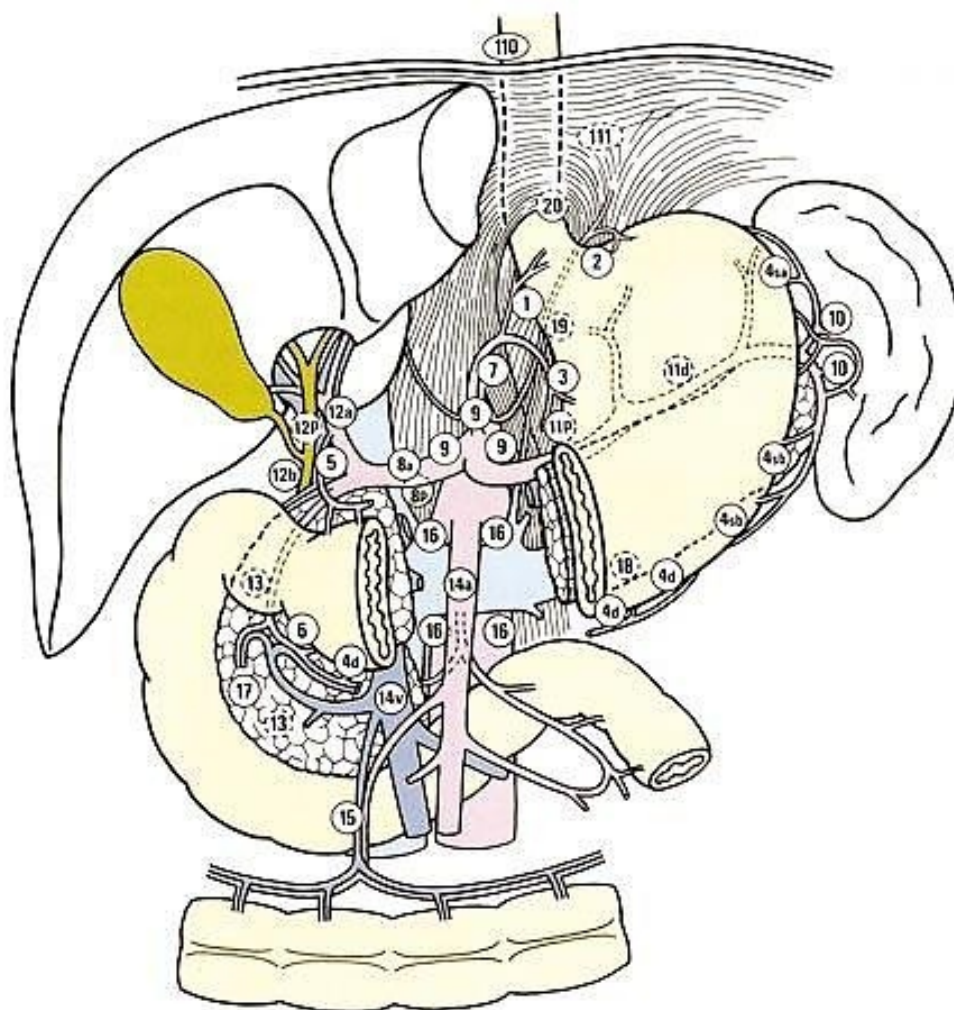


SLIKA 1  
NEZAVISNI PGORNOSTIČKI PARAMETRI KOJI DETERMINIŠU TOK BOLESTI POSLE POTENCIJALNO RADIKALNE OPERACIJE KARCINOMA ŽELUCA (Preuzeto iz Maryama K et al. *Effectiveness of systematic lymph node dissection in gastric cancer surgery* In: Nishi M et al. *Gastric cancer*. New York: Springer-Verlag; 1993<sup>4</sup>)

kojima je i dalje dozvoljeno da rade gastrektomiju u lečenju karcinoma želuca. Takođe, ustanove u kojima je radjena neadekvatna limfadenektomija (odstranjivano manje od 15 limfnih žlezda u sklopu preparata) izgubile su pravo da rade gastrektomiju u cilju lečenja karcinoma želuca.

Ni u Engleskoj situacija nije bila mnogo bolja na početku 21 veka. Shvativši razmere problema sa kojim su suočeni, Kraljevsko udruženje hirurga (Royal College of Surgeons) je nekoliko godina za redom organizovao Kurs D2 gastrektomije na kome su predavači bili eminentni stručnjaci iz Japana<sup>6</sup>.

U Japanu je situacija, kada je u pitanju dijagnostika i lečenje bila mnogo drugačija, verovatno zato što je incidenca ovog tumora bila dramatično veća nego u zemljama zapadne Evrope. U Japanu je 1962 godine osnovano nacionalno Udruženje za istraživanje karcinoma želuca (Japanese Research Society for Gastric Cancer - JRSGC), kasnije poznato pod drugim (izmenjenim) nazivom Japanese Gastric Cancer Association? (JGCA). Iste godine Udruženje je izdalo i prvu klasifikaciju karcinoma želuca po nazivom "Opšta pravila o karcinomu želuca u patologiji i hirurgiji?" (General Rules of Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology). Klasifikacija koju je objavila JGCA je bila više od jednostavnog stejdžing sistema. Ona je predstavljala kompleksan vodič kroz preoperativnu dijagnostiku, hirurško lečenje, histološku dijagnostiku, klasifikacije i određivanje stadijuma tumorske bolesti. U to vreme ni Medjunarodno udruženje za borbu protiv karcinoma (UICC) ni Američko udruženje za borbu protiv karcinoma (AJCC) nisu imali



SLIKA 2. KLASIFIKACIJA PERIGASTRIČNIH LIMFNIH ŽLEZDA ŽELUCA. Preuzeto iz „Japanese classification of gastric carcinoma: 2<sup>nd</sup> English edition“<sup>9</sup>

definisano strategiju dijagnostike, procene stadijuma bolesti, niti lečenja karcinom želuca.

Tri izdanja Japanske klasifikacije objavljena su na Engleskom jeziku, a bazirana su na 10, 12 i 13 reviziji originalne Japanske klasifikacije i to 1981, 1995 i 1998 godine<sup>7,8,9</sup>.

JGCA je izdala 2010. godine novu verziju ne samo klasifikacije (Japanese Classification of Gastric Cancer: 3<sup>rd</sup> English Edition) već i vodiča za lečenje karcinoma želuca (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines), što predstavlja prvu integrisanu reviziju oba sistema sa implementiranim svim strukturalnim promenama u oba dokumenta<sup>10,11</sup>.

Anatomski baziran N stejdžing predstavlja rezultat složenih limfografskih i limfoscintigrafskih studija, kao i studija učestalosti zahvatanja različitih LN lokalizacija, pa tako predstavlja osnov za radikalno hirurško lečenje karcinoma želuca (Slika 2).

#### PRVO I DRUGO IZDANJE JAPANSKE KLASIFIKACIJE NA ENGLLESKOM JEZIKU

Prema Japanskoj klasifikaciji iz 1995. godine (prva klasifikacija na Engleskom jeziku), limfni sistem želuca bio je podeljen u 4 reda (ešalona) limfnih žlezda N1 - N4<sup>8</sup>. Prvi red limfnih žlezda činile su perigastrične limfne žlezde, a četvrti limfne žlezde uz srednju količnu arteriju i paraaortalne limfne žlezde. Tako je i limfonodalna disekcija bila podeljena u četiri tipa disekcija D1 - D4, sa tim da je D1 disekcija označavala uklanjanje N1 reda limfnih žlezda, D2 disekcija uklanjanje N2 reda limfnih žlezda itd.

Tri godine kasnije klasifikacije je donekle promenjena<sup>9</sup>. Najvažnija izmena u klasifikaciji iz 1998. godine, u odnosu na prethodnu klasifikaciju, sa hirurškog stanovišta odnosi se na LN stejdžing (N) i sa time u vezi promenjenu klasifikaciju opsega LN disekcije (D).



Limfne žlezde više nisu svrstane u četiri reda (N1-N4), kao u prethodnoj klasifikaciji, već u tri reda (N1-N3) na osnovu detaljne studije učestalosti zahvatanja različitih LN lokalizacija i značaja disekcije različitih LN lokalizacija u lečenju karcinoma želuca različitih lokalizacija (Slika 3). Neke od grupa LN (čak i peri gastričnih), se više nisu smatrale regionalnim, već su klasifikovane (ukoliko su zahvaćene) kao udaljene metastaze. Razlog za to leži u činjenici da je njihova zahvaćenost izuzetno retka, a i kad se detektuje to je nesumnjivi znak vrlo loše prognoze. Tipičan primer bilo bi zahvatanje levih parakardijalnih LN (grupa 2) kod tumora distalnog dela želuca. Sa druge strane LN grupe 14v i 12a su često zahvaćene metastaskim tumorskim tkivom kod karcinoma distalnog dela želuca, a njihova disekcija, čak i kada su pozitivni, je udružena sa dugoročnim preživljavanjem. Te LN lokalizacije su iz N3 reda u prethodnoj klasifikaciji, prebačene u N2 red u revidiranoj klasifikaciji.

Tako je radikalna D2 limfonodala disekcija (limfadenektomija) za karcinom distalnog želuca podrazumevala uklanjanje perigastričnih limfnih žlezda (bez grupa 2, 4sa i 4sb), žlezda u predelu celijačnog trunkusa, hepatične arterije i početnog dela slezinske arterije, ali i limfnih žlezda u hepatoduodenalnom ligamentu. Sa druge strane, D2 disekcija za karcinom proksimalnog želuca podrazumevala je uklanjanje perigastričnih limfnih žlezda (bez grupe 5), žlezda u predelu celijačnog trunkusa, hepatične i slezinske arterije, kao i uklanjanje limfnih žlezda u predelu hilusa slezine.

Time je standardna D2 disekcija optimizovana, a D3 disekcija označena kao "investigational treatment" jer nije bilo čvrstih medicinskih dokaza da proširena disekcija (opsežnija od D2) ima pozitivan uticaj na preživljavanje pacijenata sa karcinomom želuca.

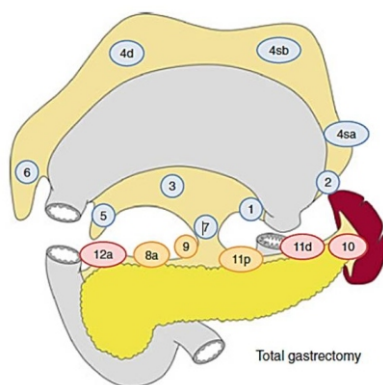
#### JAPANSKA KLASIFIKACIJE I VODIČA ZA LEČENJE KARCINOMA ŽELUCA IZ 2010.

U revidiranoj klasifikaciji iz 2010 godine zaključeno je da se Japanska klasifikacija redova (ešalona) limfnih žlezda i opsega disekcije često pogrešno interpretira<sup>10</sup>. Tako su pod prvim redom (N1) često pogešno podrazumevane perigastrične limfne žlezde, a pod drugim (N2) limfne žlezde oko celijačnog trunkusa i njegovih direktnih grana. Originalna N1-3 i D1 - 3 klasifikacija je bila daleko kompleksnija i zavisila je od primarne lokalizacije tumora. Na primer, leva parakardijalna žlezda (grupa 2) bila je klasifikovana kao N1 red kod tumora proksimalne trećine želuca, N3 kod tumora srednje trećine želuca, a kao M (metastaza) kod tumora distalne trećine želuca. Ovakav koncept bio je prilično kompleksan i ne samo da je zbunjivao hirurge, već kod jednog broja tumora nije bilo moguće precizno kategorisati primarnu lokalizaciju, pa tako ni pravi opseg limfadenektomije.

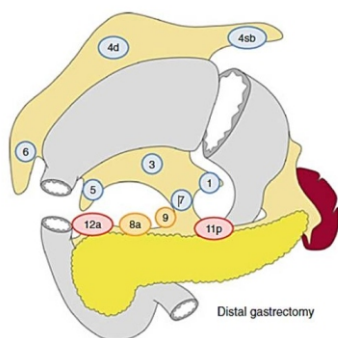
U novom terapijskom vodiču (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines- JGL) iz 2010 godine je definicija limfadenektomije značajno pojednostavljena<sup>11</sup>. Tako se limfadenektomija klasifikuje kao D1, D1+ i D2, a opseg limfadenektomije direktno je vezan za opseg resekcije

Grupa LN	Lokalizacija limfnih nodusa (LN)
Grupa 1	Parakardijalno desno
Grupa 2	Parakardijalno levo
Grupa 3	Duž male krivine
Grupa 4a	U gastrospleničnom ligamentu
Grupa 4sb	Uz levu gastroepiploičnu arteriju
Grupa 4d	Uz desnu gastroepiploičnu arteriju
Grupa 5	Suprapilorične žlezde
Grupa 6	Infrapilorične žlezde
Grupa 7	Uz levu gastričnu arteriju
Grupa 8a	Duž prednje strane zajedničke hepatične arterije
Grupa 8p	Duž zadnje strane zajedničke hepatične arterije
Grupa 9	Uz celijačni trunkus
Grupa 10	U hilusu slezine
Grupa 11p	Uz početni deo slezinske arterije
Grupa 11d	Uz distalni deo slezinske arterije
Grupa 12a	Duž hepatične arterije u hepatoduodenalnom ligmanetu
Grupa 12b	Duž zajedničkog žučovoda u hepatoduodenalnom ligamentu
Grupa 12p	Duž portne vene u hepatoduodenalnom ligamentu
Grupa 13	Retropankreatične žlezde
Grupa 14v	Uz gornju mezenteričnu venu
Grupa 14a	Uz gornju mezenteričnu arteriju
Grupa 15	Uz srednju količinu arteriju
Grupa 16a1	Paraaortalne žlezde, u hijatusu aorte
Grupa 16a2	Paraaortalne žlezde, od nivoa gornje ivice celijačnog trunkusa do donje ivice leve renalne vene
Grupa 16b1	Paraaortalne žlezde, od donje ivice leve renalne vene do gornje ivice donje mezenterične arterije
Grupa 16b2	Paraaortalne žlezde, od gornje ivice donje mezenterične arterije do bifurkacije aorte
Grupa 17	Uz prednju stranu glave pankreasa
Grupa 18	Uz donju ivicu pankreasa
Grupa 19	Ispod dijafragme
Grupa 20	U hiatusu jednjaka
Grupa 110	Uz distalni deo torakalnog jednjaka
Grupa 111	Iznad dijafragme
Grupa 112	U zadnjem medijastinumu

SLIKA 3. KLASIFIKACIJA PERIGASTRIČNIH LIMFNIH ŽLEZDA. Preuzeto iz "Japanese classification of gastric carcinoma: 2<sup>nd</sup> English edition"



SLIKA 4  
OPSEG LIMFADENEKTOMIJE U SKLOPU TOTALNE  
DISTALNE GASTREKTOMIJE. Preuzeto iz *Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010*<sup>11</sup>



SLIKA 5  
OPSEG LIMFADENEKTOMIJE U SKLOPU SUBTOTALNE  
DISTALNE GASTREKTOMIJE. Preuzeto iz *Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010*<sup>11</sup>

želuca (subtotalna ili totalna gastrektomija), nezavisno od primarne lokalizacije tumora. U toj klasifikaciji D3 limfadenektomija se ne pominje kao terapijska opcija, jer je na osnovu rezultata randomizirane kontrolisane studije sprovedene u Japanu (studija objavljena u *N Engl J Med* 2008. godine) dokazano da nema racionalnog opravdanja za primenu tako opsežne disekcije kada ona nema uticaja na klinički tok bolesti, niti doprinosi boljem preživljavanju<sup>12</sup>. Očekivanja JGCA su da ovako pojednostavljena klasifikacija može biti od koristi u standardizaciji procedure i postizanju boljih rezultata lečenja.

#### Resekciona margina

Nekada je na opseg resekcije želuca uticao tip tumora (intestinalni ili difuzni) i način rasta (ekspanzivni ili infiltrativni). U novoj JGCA klasifikaciji histološki tip

tumora nema značaja u izboru tipa resekcije<sup>11</sup>. Subtotalna distalna gastrektomija indikovana je kod invazivnih tumora sa:

- \* ekspanzivnim tipom rasta (Tip 1 i 2) kada postoji proksimalna resekciona margina od najmanje 3cm
- \* infiltrativnim tipom rasta (Tip 3 i 4) kada postoji proksimalna resekciona margina od najmanje 5cm

Kada ovo pravilo nije moguće adekvatno implementirati, neophodno je resekcionu liniju proveriti intraoperativnim PH pregledom (pregled ex-tempore). Za tumore koji infiltrišu jednjak, nije neophodno poštovati proksimalnu marginu od 5cm, ali je resekcionu liniju neophodno proveriti intraoperativnim PH pregledom. Kod T1 tumora, resekciona margina mora biti najmanje 2cm.

#### Opseg resekcije želuca

Za invazivne tumore želuca optimalna resekciona procedura podrazumeva subtotalnu distalnu ili totalnu gastrektomiju. Distalna gastrektomija indikovana je kada je ispoštovana proksimalna resekciona margina<sup>11</sup>.

Totalna gastrektomija sa splenektomijom indikovana je kod tumora želuca na velikoj krivini i pozitivnih limfnih žlezda u grupi 4sb, čak i kada je tumor moguće ukloniti distalnom subtotalnom gastrektomijom.

Opseg limfadenektomije u sklopu totalne gastrektomije (Slika 4)<sup>11</sup>:

D1 disekcija podrazumeva disekciju LN1- 7

D1disekcija podrazumeva D1 disekciju + LN 8a, 9, 11p

D2 disekcija podrazumeva D1 disekciju + LN 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a

Kod tumora proksimalnog dela želuca koji zahvataju distalni jednjak, uklanjanje LN grupe 110 sastavni je deo D1+ limfadenektomije, a D2 uklanjanje i grupa 19, 20, 110 i 111.

Opseg limfadenektomije u sklopu subtotalne distalne gastrektomije (Slika 5)<sup>11</sup>:

D1 disekcija podrazumeva disekciju LN 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7

D1+ disekcija podrazumeva D1 disekciju + LN 8a, 9

D2 disekcija podrazumeva D1 disekciju + LN 8a, 9, 10, 11p, 12a

U principu, D1 i D1+ limfadenektomija indikovana je kod cT1, N0 tumora, a D2 kod cN+ ili cT2-4 tumora. Pošto je veoma često teško precizno odrediti cT i N stadijum bolesti D2 limfadenektomija je indikovana kad god postoji osnovana sumnja da se radi o invazivnom i/ili N+ tumoru.

#### Kombinovana splenektomija

Značaj splenektomije u radikalnom hirurškom lečenju uznapredovalog karcinoma želuca dugo je bio predmet debata. Kao odgovor na ovaj složeni i još uvek nerešeni problem čekaju se rezultati randomizirane kontrolisane studije iz NCC u Tokiju<sup>13</sup>. Trenutni stav je da je splenektomija, sa ciljem kompletnog uklanjanja limfnih žlezda grupe 10 indikovana kod pacijenata sa potencijalno kurabilnim invazivnim (T2-T4) karcinomom proksimalnog dela želuca koji je lokalizovan na velikoj krivini<sup>11</sup>.

## D2+ limfadenektomija

Limfadenektomija D2+ kategoriše se kao nestandardna. Na osnovu rezultata randomizirane kontrolisane studije JCOG 9501 sprovedene u Japanu, došlo se do zaključka da profilaktička paraaortalna limfadenektomija (PAND) nema značaja u lečenju uznapredovalog karcinoma želuca<sup>12</sup>. Nezavisno od toga da li se paraaortalnom limfadenektomijom može postići potencijalna R0 resekcija, preživljavanje pacijenata sa uznapredovalom fazom bolesti je ograničeno.

Disekcija grupe 14v u lečenju karcinoma distalnog dela želuca je i dalje predmet debata. U prethodnoj reviziji Japanske klasifikacije disekcija grupe 14v bila je standardni deo D2 disekcije, ali to više nije slučaj. Medjutim, od disekcije ove grupe korist mogu imati pacijenti sa pozitivnim limfnim žlezdama u grupi 6.

## ZAKLJUČAK

Anatomski baziran N stejdžing predstavlja rezultat složenih limfografskih i limfoscintigrafskih studija, kao i studija učestalosti zahvatanja različitih LN lokalizacija kod karcinoma želuca, pa tako predstavlja osnov za radikalno hirurško lečenje karcinoma želuca. Opseg disekcije limfnih žlezda (D) odgovara anatomskoj klasifikaciji limfnih žlezda u grupe (N). Tako D1 disekcija označavala uklanjanje N1 reda limfnih žlezda, D2 disekcija uklanjanje N2 reda limfnih žlezda itd.

Do 1998 godine perigastrične limfne žlezde su svrstane u četiri reda (N1-N4), a opseg disekcije D1-D4. Na osnovu naknadne analize učestalosti zahvatanja različitih LN lokalizacija i značaja disekcije različitih LN lokalizacija u lečenju karcinoma želuca, 1998 godine je klasifikacija revidirana. Od 1998 godine se limfne žlezde grupišu u tri reda (N1-N3), a opseg disekcije sledstveno tome klasifikuje kao D1-D3. I u revidiranoj klasifikaciji N i D su u direktnoj zavisnosti od primarne lokalizacije tumora u zidu želuca.

Koncept u kome je pripadnosti grupa limfnih žlezda N stadijumu zavisila od lokalizacije tumora u zidu želuca je bio prilično kompleksan i ne samo da je zbunjivao hirurge, već kod jednog broja tumora nije bilo moguće precizno kategorisati primarnu lokalizaciju, pa tako ni pravi opseg limfadenektomije.

U novom terapijskom vodiču (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines JGL) iz 2010 godine je definicija limfadenektomije značajno pojednostavljena. Tako se limfadenektomija klasifikuje kao D1, D1+ i D2, a opseg limfadenektomije direktno je vezan za opseg resekcije želuca (subtotalna ili totalna gastrektomija), nezavisno od primarne lokalizacije tumora. D3 limfadenektomija se ne pominje kao terapijska opcija, jer je na osnovu rezultata randomizirane kontrolisane studije sprovedene u Japanu dokazano da nema racionalnog opravdanja za primenu tako opsežne disekcije kada ona nema uticaja na klinički tok bolesti, niti doprinosi boljem preživljavanju.

Opseg limfadenektomije u sklopu totalne gastrektomije:

D1 disekcija podrazumeva disekciju LN1- 7

D1 disekcija podrazumeva D1 disekciju + LN 8a, 9, 11p  
D2 disekcija podrazumeva D1 disekciju + LN 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a

Opseg limfadenektomije u sklopu distalne gastrektomije:

D1 disekcija podrazumeva disekciju LN 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7

D1+ disekcija podrazumeva D1 disekciju + LN 8a, 9

D2 disekcija podrazumeva D1 disekciju + LN 8a, 9, 10, 11p, 12a

## SUMMARY

### EXTENT OF LYMPH NODE DISSECTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF THE INVASIVE GASTRIC CANCER

At the beginning of the twentieth century Lord Berkeley Moynihan stated that the surgery of the malignant disease is not the surgery of organs, it is the anatomy of the lymphatic system. Indeed, lymph node metastases are present in vast majority of patients with invasive gastric cancer. According to the data from National Cancer Center in Tokyo, extent of the lymph node dissection is important prognostic factor in the treatment of invasive gastric cancer, and patients treated by systematic lymph node dissection have almost twice as good a survival rate as those treated by inadequate lymph node dissection.

For a long time idea of radical lymph node dissection was neglected in Western Europe and United States. But, the conclusion of the Second Conference of the International Gastric Cancer Association held in Munich in 1997 was that the D2 dissection should be a "golden standard" in the surgical treatment of the gastric cancer. The benefit from D2 dissection should have N0 patients with micrometastases, N1 patients, and some of N2 patients.

For a long time it was generally misbelieved that the first group nodes are equal to the perigastric nodes and the second group along the celiac artery and its branches. In addition, the dissections of these lymph nodes were misinterpreted as D1 and D2, respectively. However, the original definitions of N1?3 and D1?3 were far more complex and in the direct correlation to the primary tumor localization.

In the new Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines published in 2010, the definition of lymph node dissection has been simplified. Extent of the lymph node dissection was classified in D1, D1+, and D2, and related to the extent of the gastric resection (total or distal gastrectomy), regardless of the tumor location. Since the treatment with D3 lymphadenectomy does not improve the survival rate in curable gastric cancer, it is no longer defined.

Key words: gastric cancer; lymph node metastasis; lymph node dissection

## BIBLIOGRAFIJA

1. Moynihan GBA. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1908;6:463-6.
2. Hirota T, Ming C, Itabashi M. Pathology of early gastric cancer In: Nishi M, Ishikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E eds. *Gastric cancer*. New York: Springer Verlag; 1993:66-87
3. Okajima K, Isozaki H. Principles of Surgical Treatment In: Nishi M, Ishikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E eds. *Gastric cancer*. New York: Springer Verlag; 1993:280-292
4. Maryama K, Sasako M, Kinoshita T, Okajima K. Effectiveness of systematic lymph node dissection in gastric cancer surgery In: Nishi M, Ishikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E eds. *Gastric cancer*. New York: Springer Verlag; 1993:293-305
5. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):908-14.
6. Hardwick RH. D2 gastrectomy course, The Royal College of Surgeons of England, February 13-15, 2002. *Gastric Cancer*. 2002 5:244-45
7. Kajitani T. Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg*. 1981;11:127-45.
8. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. 1st English edition. Tokyo: Kanehara;1995.
9. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 2nd English edition. *Gastric Cancer*. 1998;1:10-24.
10. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-112
11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-23.
12. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:453-62
13. Sano T, Yamamoto S, Sasako M. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32:363-4.