

METASTAZELE DIN NODULII LIMFATICI ÎN CANCERUL GASTRIC ȘI RAȚIA METASTATICĂ DIN NODULII LIMFATICI

LORAND KISS¹, ROLAND KISS², CSILLA KOVÁCS³, CRISTIAN FLEȚAN⁴

^{1,2,3,4}Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: cancer gastric, noduli limfatici, stadializare

Rezumat: Identificarea de rutină și îndepărtarea nodulilor limfatici (NL) regionali este esențială în tumorile solide. Raportul dintre nodulii limfatici metastatici (N+) și cei examinați (Rația – N) – RN, a fost propus ca factor prognostic independent la pacienții cu cancere gastrice. Am analizat supraviețuirea postoperatorie la 124 pacienți cu cancere gastrice, din acest lot fiind efectuate 96 de limfografii intraoperatorii cu colorant (albastru de metilen). Stabilirea stării NL- (N,PN) s-a efectuat pe baza a două clarificări: TNM, UICC/AJCC și JSCA: (NR₀: 0%, NR₁ ≤20%, NR₂ >20%). Impactul asupra studiului și supraviețuirii din cancerul gastric rezecat cu rezecție R0 a fost comparat la nivelul lotului studiat. Lotul de 124 de bolnavi cu cancere gastrice din clinică a fost evaluat retrospectiv, intervalul studiat fiind 1998-2007. Rezultate: studiul prezent a arătat o diferență semnificativă în supraviețuire la pacienții NR1 în raport cu NR2. Analiza multivariată din studiul nostru a arătat că numai NR cu pT și gradul de diferențiere histologică G, sunt factori prognostici independenți. Prin clasificarea JSCA la pacienții cu cancer gastric, operați în intervalul 2003-2007, migrația stadială a fost prezentă în N3 (51%) din cazuri. Prin clasificare NICE/A7CC-TNM-ed a 6-a, migrația a fost absentă în lotul studiat din 1998-2007 în 15 (18%) din cazuri, iar când s-a aplicat NR, atunci acest procent a fost 14 (11%) din cazuri. Concluzie: NR este un sistem de stadializare simplu și ușor de reprodus, având semnificație prognostică foarte bună.

Keywords: gastric cancer, lymph nodes, staging.

Abstract: The routine identification and removal of regional lymph nodes (LN) in solid neoplasm is essential. The proportion between metastatic and examined lymph nodes (N-ratio) has been proposed as an independent prognostic factor in patients with gastric cancer. We analysed the postoperative survival of 124 patients with gastric cancer, having 96 intraoperative lymphography with colorant (methyl blue). For lymph nodes status (N, PN), two classifications were assigned: TNM, UICC/AJCC and the JSCA: (NR₀: 0%, NR₁ ≤20%, NR₂ >20%). The impact concerning staging and survival of patients with gastric cancer and R0 resection was compared in the study group. A total of 124 patients with gastric cancer from our institution were studied retrospectively between 1998 and 2007. Results: a significant difference in survival was seen in the patients with NR1 versus NR2. In our multivariate analysis study, only NR with pT and histologically G (grading) were found to be independent prognostic factors. With JSCA classification, in the patients with gastric cancer operated between 2000 and 2007, stage migration was present in 43 cases (51%), with the UICC/AJCC TNM classification, in the patients operated between 1998 and 2007, 15 cases (18%) and when NR was applied, stage migration was found only in 14 (11%) of cases. Conclusion: the NR is a simply reproducible staging system, with a very good prognostic significance.

INTRODUCERE

Semnificația prognostică a numărului de noduli limfatici metastatici (N+) din cancerul gastric a fost evidențiată de mai multe rapoarte și mai mulți autori au sugerat că numărul de NL-metastatici exercită un efect mult mai mare asupra supraviețuirii în raport cu nivelul topografic anatomic a NL+(1-4)

Distribuția anatomică a NL-regionali este determinată de JSCA (5), însă numărul (N=1-16) și grupele (gr 1-3) depind de topografia și extinderea tumorii, ceea ce face ca utilizarea sa de rutină în spitalele din lume nu este raportată. De altfel, Adachi și Colob (2) au clasificat topografia și nivelul metastazelor limfatice (N+) în nivel I de NL-invadați (gr:1-6), nivel II de NL+ (intermediari, gr: 7-9) și nivel III de NL+ (NL la distanță, gr: 10-16) de la topografia tumorii. Unii autori japonezi au clasificat, că nu atât topografia anatomică (nivel I, II, III), cât

numărul total de NL+ (1-6 față de ≥7) a fost factor prognostic independent în cancerul gastric N+, deci cu invazie limfatică prezentă.(2)

Mai mulți autori au sugerat că extensia limfadenectomiei la D2 sau D3 prezintă potențial pentru o stadializare anatomopatologică mai bună, asigurând și un control regional mai bun și avantaje în supraviețuire.(6,7,8)

Gradul de eficiență curativă a limfadenectomiei rămâne neclarificată până când trialurile prospective, randomizate, nu vor confirma acest deziderat în controlul bolii și a supraviețuirii.(9,10)

În Europa și SUA, nu se practică de rutină limfadenectomie lărgită (D2,D3) cu toate ca peste 50% din pacienții rezecați de cancere gastrice, prezintă metastaze limfatice.(11,12) În sistemul TNM, numărul necesar de NL rezecați și examinați pentru stadializare adecvată este neclară,

¹Autor corespondent: Kiss Lorand, B-dul Corneliu Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, E-mail: drkisslorand@yahoo.com, Tel: +40269 215050
Articol intrat în redacție în 18.02.2013 și acceptat spre publicare în 23.04.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2013;2(2):77-81

ASPECTE CLINICE

variația fiind de la 10 la 15 sau peste 25 de NL.(13,14,15) În JSCA, se mandatează limfadenectomia extinsă în vederea clasificării stadializării pentru N.(5) Procentul de migrație stadială pentru ambele sisteme de stadializare este peste 15%.(16,17,18)

În opinia actuală, la pacienții cu cancer gastric cu intenție radicală, numărul absolut al NL-regionali metastatici (N-TNM) este cel mai important indicator pronostic.(19,20,21)

Clasificarea UICC/AJCC, folosită pe scara cea mai largă în stadializarea cancerului gastric, sugerează că cel puțin 15 NL trebuie examinați pentru afirmarea stării de N- (fără invazie metastatică), ceea ce implică faptul că disecția D1 limitată la nivelul I, grupele 1-6 perigastrice, nu poate garanta o stadializare cu o acuratețe adecvată. Cu toate acestea, limfadenectomia D1 este cea practică de rutină în Europa, ceea ce vine în confirmarea faptului că disecția D2 este evitată întrucât aceasta se asociază cu o morbiditate și mortalitate postoperatorie mai mare.(14,22-26)

Raportul dintre numărul NL-invadați (N+) și cei examinați (Rația-N), a fost recent propus în vederea identificării subgrupurilor de prognostic la pacienții cu stările N1 și N2 de boală, reducând și fenomenul de migrație stadială.(17,21,26-30)

Incidența cancerului gastric este în scădere în ultimii 30 de ani, însă boala rămâne a doua cauză de deces în cancer.(31) În prezent, intervenția chirurgicală este singura terapie cu potențial curativ în cancerul gastric. Metastazele din NL apar în faza incipientă a bolii, astfel limfadenectomia este recomandată ca o componentă a chirurgiei radicale. Lărgirea limfadenectomiei a fost controversată pentru o lungă perioadă, fără să se ajungă în prezent la un consens internațional. În 1960, chirurgii japonezi au introdus pentru prima dată procedura limfadenectomiei lărgite D2, cu ridicarea sistematică a stațiilor limfatice perigastrice (nivel I, D1, N1) și a celor din nivelul II (regionali D2, N2). În plus, au fost disecați NL periaortici din regiunea aortei abdominale proximale (D3). Această extindere (D3) s-a bazat pe faptul că 20-30% dintre pacienții cu cancer gastric invaziv (>T1) prezintă metastaze microscopice în NL paraortici.(32,33,34,35)

În studiul prezent, am evaluat retrospectiv semnificația prognostică a NR la 124 pacienți cu cancer gastric rezecate.

SCOP

Scopul studiului nostru a fost de a valida valoarea prognostică a Rației N, comparând-o cu sistemele tradiționale de prognostic și de a vedea dacă Rația N are pondere prognostică la pacienții cu limfadenectomie limitată la D1.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

În acest studiu au fost incluși 124 de pacienți cu cancer gastric, admiși în intervalul 1998-2007. La 100 de bolnavi s-a realizat limfadenectomia D1 și la 24 de bolnavi s-a realizat limfadenectomia D2, pe baza criteriilor JSCA și a recomandărilor UICC.

Cu scop comparativ am încadrat pacienții prin 3 sisteme de stadializare:

- JSCA: p0, pn1, pn2, pn3;
- UICC/AJCC/TNM: pN0, pN1, pN2, pN3;
- NR: NR0(rație 0%), NR1(rație ≤20%), NR2(rație>20%).

Clasificarea stării nodulilor limfatici:

Cei 124 pacienți au fost împărțiți în două grupe pe baza numărului de NL examinați.

Grupa 1 a cuprins 98 de bolnavi cu mai puțin de 15 NL și 26 de bolnavi cu peste 15 NL au fost în grupa 2.

Implicarea NL a fost clasificată pe baza clasificării UICC/AJCC TNM 1997 (N0: fără metastaze, N1: 1-6 NL+, N2:

7-15 NL+, N3: >15 NL+ metastatici) și pe baza JRSC din 1981(n0=fără NL+, n1=NL+ în grupa N1, n2=NL+ în grupa N2, n3=NL+ în grupa N3).

Numărul mediu de NL+ a fost de 50 (limite 10±11).

Rația-N:

În analiza supraviețuirii și a migrației stadiale, parametrul NR a fost găsit cel mai apropiat testului log-rank. A fost corelat procesul de migrație stadială pentru fiecare sistem de stadializare: pentru această evaluare au fost luați în considerare numai NL-perigastrici (stațiile N1 din limfadenectomiile D1).

Analiza statistică:

Supraviețuirea generală (SG) și intervalul de confidențialitate (IC) 95% au fost determinate folosind estimarea Kaplan – Meier (cit 16).

Au fost analizate: vârsta <70 ani, >70 ani, topografia tumorii, tipul de rezecție chirurgicală, Categoria T (T1: invazie minoră, submucoasă; față de T2: invazie musculară proprie sau subseroasă; față de T3: seroasă; și față de T4: infiltrare extragastrică), gradul G: G1 față de G2,G3,G4, tipul Lauren, topografia NL+(n0, n1, n2, n3), numărul NL+ (TNM: N0 / N1 / N2 / N3), Rația N (raportul) dintre NL+ și NL-examinați (NR0 / NR2 / NR3).

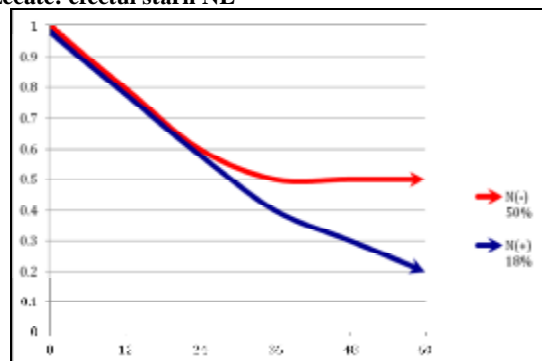
Pentru analiza matematică a supraviețuirii a fost folosit modelul proporțional Cox.(36,37) Valoarea p<0.05 a fost considerată semnificativă, iar pentru NR calcularea s-a realizat prin coeficientul de corelare Pearson.

REZULTATE

Clasificarea N și elementele pentru supraviețuire:

Pentru toți cei 124 de pacienți, supraviețuirea la 5 ani a fost de 28%, la cei cu N(-) a fost de 50%, iar la cei cu N(+) în proporție de 18% (P<0.0001) figura nr. 1.

Figura nr. 1. Supraviețuirea pacienților în cancerul gastric rezecate: efectul stării NL



În tabelul nr. 1 sunt redată datele clinice, histopatologice, a celor 124 de pacienți studiați precum și supraviețuirea la 5 ani.

În acest studiu, diametrul tumorii, gradul G, pT, tumora reziduală și stadiul TNM au fost cei mai importanți factori independenți de prognostic.

Clasificarea Lauren este importantă pentru supraviețuire, pacienții cu tipul intestinal având o supraviețuire mai ridicată procentual. Procentul de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu stadializare UICC AJCC pN a fost de 46% în pN1 și de 18% în pN2.

În clasificarea prin NR bazată pe clasificarea pN, supraviețuirea la 5 ani a fost de 39% pentru NR1 și 18% pentru NR2.

Atât grupul NR1, cât și NR2 din sistemul de clasificare bazat pe raportul N, diferențiază pacienții incluși în categoriile de prognostic din clasificările JSCA și TNM (tabelul nr. 2).

ASPECTE CLINICE

Tabelul nr. 1. Date asupra aspectelor clinice și histopatologice a 124 de bolnavi, supraviețuirea la 5 ani

		Cazuri n=124	Supraviețuirea la 5 ani (%)	SE	P
Diametrul tumorii	≤4,0 mm	44	46	4,5	<0.0001
	≥4,0 mm	80	30	5,1	
Tipul Lauren	Difuz	48	36	5,2	0.049
	Intestinal	76	48	5,4	
Gradul de diferențiere	G1-2	34	50	6,9	<0.0001
	G3	90	39	4,5	
Tumără reziduală (R)	R0	90	49	3,7	<0.0001
	R1-2	34	15	6,7	
AJCC/TNM	N0	12	50	5	<0.0001
	N1	76	46	8,2	
	N2	76	18	-	
NR	NR0	14	50	5,0	<0.0001
	NR1	76	39	-	
	NR2	40	18	4,7	

Tabelul nr. 2. Distribuția NR conform sistemelor de stadializare TNM și JSCA pentru N

		NR	
		NR1	NR2
TNM	N1	38	9
	N2	6	12
	N3	-	-
7GCA	N1	28	11
	N2	12	24
	N3	-	-

Privind supraviețuirea, am observat o diferență statistică semnificativă dintre pacienții cu stadii diferite de NR (pentru pacienții n1 NR1/NR2 $p < 0,0001$, pentru n2 NR1/NR2 este un $p = 0,002$) privind stadializarea pN (pentru n1 NR1/NR2 este un $p = 0,014$).

În analiza multivariată, incluzând factorii de prognostic, NR, pT și gradul G, au fost găsiți factori de prognostic independenți.

Nu s-a putut demonstra o corelație între numărul total de noduli limfatici recoltați și NR ($r = 0,07$; $p = 0,3$), însă a existat o corelare între numărul N+ și NR ($r = 0,8$; $p < 0,0001$).

DISCUȚII

Studiul prezent confirmă valoarea prognostică independentă a NR-ului, împreună cu factorii tradiționali de prognostic și extinderea limfadenectomiei (≤ 15 NL sau ≥ 15 NL). Mai multe sisteme de stadializare realizate pentru metastazele din nodulii limfatici țin seama de nivelul și numărul de noduli limfatici pozitivi (N+) în realizarea analizelor variate și cele mai importante informații privind starea NL- au fost determinate și identificate folosind analiza multivariată. (38,39,40)

Rezultatele indică o scădere semnificativă a supraviețuirii în cazul în care mai mult de un nodul limfatic este metastatic de la nivelul N2. (40)

Analiza multivariată confirmă faptul că procentul de supraviețuire a fost influențat în mod semnificativ de nivelul anatomic de noduli limfatici invadați, de numărul total al N+, numărul N+ din nivelul I (N1) și de numărul N+ din nivelul N2.

Analiza multivariată a clarificat că numărul nodulilor limfatici metastatici (N+) de la nivelul N1 și N2 a fost cel mai

important factor prognostic la pacienții cu cancer gastric în stadiul N+. (41,42,43)

Studiile recente au demonstrat că Clasificarea TNM(UICC/AJCC), bazată pe numărul total de NL-metastatici, este un sistem de stadializare mai bun decât cel al japonezilor, acesta din urmă bazându-se pe nivelul anatomic al metastazelor nodulilor limfatici. (44)

Eficacitatea disecției limfatice în cancerul gastric este controversată. (45,46,47)

Stadializarea japoneză (JSCA) este considerată de către chirurgii vestici și de către anatomopatologii din SUA și Europa, prea complicată pentru uzul clinic, pe de altă parte sistemele UICC/AJCC TNM, deși sunt ușor de reprodus, pot fi influențate de chirurg prin modul în care efectuează limfadenectomia și de examinarea histopatologică. (48,49)

Ambele sisteme de stadializare implică fenomene de migrație într-un procent semnificativ de cazuri. (16,17)

Rația nodulilor limfatici (RN) se consideră a fi un factor prognostic important în cancerul gastric după rezecția cu intenție curativă, fiind propusă ca o alternativă în stadializarea nodulilor limfatici, cu scopul de a diminua procentul de migrație stadială. (16,17,46)

Mai multe studii publicate compară impactul prognostic și procentul de migrație stadială a clasificării ganglionare JSCA și UICC/AJCC cu RN în cancerul gastric rezecabil cu intenție curativă. Datele noastre în consens cu alte studii indică faptul că RN este un parametru prognostic solid în cursul rezecției din cancerul gastric.

Analiza multivariată prin curba de regresie Cox a tuturor celor trei clasificări a nodulilor limfatici a arătat că numai RN are valoare prognostică ($p = 0,0002$), datele noastre fiind în concordanță cu cele publicate în studiile europene, japoneze și americane. (50,51)

Datele publicate de Wagner și Colob în concordanță cu studiul nostru prin limfografie in vivo și ex vivo, au arătat că numărul nodulilor limfatici perigastrici și celiaci prezintă o varietate anatomică mare. (52)

Unele studii au arătat existența unei relații directe între RN și numărul de NL-metastatici, însă aceste corelări nu există între RN și numărul total de NL-recoltați. În prezent nu se cunoaște prin ce se identifică RN ca factor de prognostic independent. Propunerile lui Bando și Colob (17) sugerează că RN poate reflecta interacțiunea dintre mecanismul de apărare imună (agresivitatea tumorii, numărul de N+) și numărul total de NL disecați.

Unele studii observă o supraviețuire mai bună în prezența unui număr mare de NL-rezecați, explicația fiind dată de introducerea conceptului de migrație stadială.

Chirurgii japonezi disecă în mod obișnuit cât mai mulți NL cu puțință, pe când în spitalele vestice, limfadenectomia D2±D3 nu este practică de rutină.

CONCLUZII

Un avantaj mare al limfadenectomiei lărgite (> 15 NL) este îmbunătățirea stadializării bolii, acest fapt fiind important atunci când pentru supraviețuire se compară diferite serii. Limfadenectomia este singurul factor prognostic care poate fi influențat de chirurg. Impactul prognostic al RN este puțin influențat de numărul de NL-disecați și de bagajul limfatic individual. RN poate fi considerat un sistem de stadializare simplu, ușor reproductibil în diferite instituții.

REFERINȚE

- Okusa T, Nakane Y, Boku T, Takada H, Yamamura M, Hioki K. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for

- carcinoma. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1990;170:488-494.
2. Adachi Y, Kamakura T. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *The British Journal of Surgery*. 1994;81:414-416.
 3. De Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *The British Journal of Surgery*. 1996;83:1604-1607.
 4. Cheong JH, Hyung WJ, Shen JG, Song C. The N ratio predicts recurrence and poor prognosis in patients with node-positive early gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13:377-385.
 5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition - Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 1998;1:10-24.
 6. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study. 1992 Chirurgische Klinik, Technischen Universität München, Germany. *Cancer*. 1993;72:2089-2097.
 7. Yokota T, Ishiyama S, Saito T. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. Dept. of Gastroenterological Surgery, Sendai National Hospital, Sendai, Japan.
 8. Kodera Y, Schwarz RE, Nakao A. Extended lymph node dissection in gastric carcinoma: where do we stand after the Dutch and British randomized trials? *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;195:855-864.
 9. Cuschieri A, Weeden S. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *British Journal of Cancer*. 1999;79:1522-1530.
 10. Bonenkamp JJ, Hermans J. Extended Lymph-Node Dissection for Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:908-914.
 11. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218:583-592.
 12. Hundhal SA, Menck HR, Mansour EG, Winchester DP. The national cancer data base report on gastric carcinoma. *Cancer*. 1997;80:2333-2341.
 13. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ. Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Annals of Surgery*. 1998;228:449-461.
 14. Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roignot P, et al. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? *Cancer*. 2002;94:2862-2866.
 15. Lee HK, Yang HK, Kim WH, et al. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg*. 2001;88:1408-1412.
 16. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1077-1085.
 17. Bando E, Yonemura Y, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9:775-784.
 18. Xi Wang X, Wan F, Wang JJ. A Common Misuse of Stepwise Regression in Studies of Ratio of Metastatic Lymph Nodes for Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15:1805-1806.
 19. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *The Lancet*. 362, 305-312.
 20. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005;241:17-29.
 21. Siewert JR, Stein HJ, Roder J. *Chirurgie Berlin-London* cap. V; 2010.
 22. Sobin LH, Wittekind CH. *International Union Against Cancer (UICC):TNM Classification of Malignant Tumors* 5th ed. New York: John Wiley & Sons; 1997.
 23. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
 24. Wanebo HJ, Kennedy BJ. Gastric Cancer: Does lymph node dissection alter the survival? *J Am Coll Surg*. 1996;183:616-624.
 25. Jansen EP, Boot H, Verheij M, et al. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4509-4517.
 26. Siewert JR. *Surgical Oncology*, Ed. Springer-Verlag-Berlin; 2011.
 27. Bunt AMG, Hermans J, Smit VTHBM, et al. Surgical/pathologic-stage migration confronts comparisons of gastric cancer survival rate between Japan and Western countries. *J Clin Oncol*. 1995;13:19-25.
 28. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:27-34.
 29. Hyung WJ, Noh SH, Yoo CH, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer. *World J Surg*. 2002;26:323-329.
 30. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM classification? *J Surg Oncol*. 1998;69:15-20.
 31. Jemal A, Siegel R, et al. *Cancer J Clin*. 2006;56:106-130.
 32. Kunisaki C, Shimada H, et al. Significance of para-aortic LN-dissection in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2635-2642.
 33. Higgins JPT, Green G Editors. *Cochrane Handbook for systematic review of interventions*, UK Wiley; 2006.
 34. Degiuli M, Sasako M, et al. Morbidity and mortality after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2004;30:303-308.
 35. Kulig J, Popiela T. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer. *The American journal of surgery* 2007;193:10-15.
 36. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, et al. Clinical impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer. *Anticancer Res*. 2005;25:1369-1376.
 37. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005;241:27-39.
 38. Roukos DH, Lorenz M. Distal gastric cancer and extensive surgery. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:719-726.
 39. Yoshikawa T, Sasako M, Sano T. Stage migration caused by D2 dissection with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery*. 2006;93:1526-1529.
 40. Jakab F, Baranyai L. Lymphadenectomy in gastrointestinal surgery for malignancy. *Acta Chir Hung*. 2007;36:141-142.
 41. Wu CW, Chang IS. Complications following D3 gastrectomy. *World J Surg*. 2006;30:12-16.
 42. Wu CW, Hsiung CA. Stage migration influences on stage-specific survival comparison between D1 and D3 gastric cancer surgeries. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:153-7.

43. Hartgrink HH, van de Velde CJH. Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2004;21:2069-2077.
44. Roder JD, Böttcher K. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. *Cancer.* 1998;82:621-631.
45. Higashi H, Natsugoe S. Distribution of Lymph Node Metastasis Including Micrometastasis in Gastric Cancer with Submucosal Invasion. *World Journal of Surgery.* 2003;27:455-459.
46. Kunisaki C, Akiyama H. Surgical outcomes for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Journal of the American College of Surgeons.* 2005;200:15-19.
47. Kunisaki C, Shimada H. Appropriate lymph node dissection for early gastric cancer based on lymph node metastases. *Surgery.* 2001;129:153-157.
48. Peter A. Davisa, Takeshi Sano. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2001;40:77-94.
49. Sayegh ME, Sano T. TNM and Japanese staging systems for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2004;7:140-148.
50. Cuschieri A, Weeden S et al. Optimal locoregional treatment of gastric cancer. *Br J Cancer.* 1991;79:1522-1540.
51. Jansen EP, Boot H. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:4509-4511.
52. Wagner PK. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg.* 1991;78:825-7.