

MİDE KARSİNOMU OLGULARINDA KÜRATİF REZEKSİYONUN ERKEN VE GEÇ SONUÇLARI *

Yılmaz ERSAN, Süphan ERTÜRK, Yusuf ÇİÇEK, Muhyittin TEMİZ, Gülen DOĞUSOY, Ahmet DİRİCAN

Background.- Despite recent advances in diagnosis and treatment, gastric carcinoma is still among the major causes of death in malignant diseases worldwide. The results of patients, whose underwent curative gastrectomy for gastric cancer at Cerrahpaşa Medical Faculty Department of General Surgery from 1989 to 1993, were analyzed, retrospectively.

Design.- Clinical characteristics were retrieved from the records of patients who underwent curative gastrectomy for gastric cancer. Pathologic characteristics were determined from a detailed review of all available histopathologic slides and reports.

Results.- One hundred fifty-four patients underwent curative resection during the study period in Cerrahpaşa Medical Faculty Department of General Surgery. Overall 5-year survival rate was 58%. The relationship between clinicopathologic variables and 5-year survival rate was evaluated by univariate and multivariate analysis. When a multivariate analysis with logistic regression of 5-year survival was performed, stage, grade, vascular/lymphatic/perineural invasion, depth of tumor invasion, levels of metastatic nodes and number of metastatic nodes emerged as the statistically significant in cases of curative resection.

Conclusion.- These results suggest that the most important role for clinicians treating gastric carcinoma should be early diagnosis and aggressive surgery, followed by detailed pathologic examination.

Ersan Y, Ertürk S, Çiçek Y, Temiz M, Doğusoy G, Dirican A. Early and late results of curative resection in cases of gastric carcinoma. Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 178-184.

Fiberoptik endoskopi, çift kontrast radyografi, BT, MRI gibi teşhisteki yeni gelişmelere, anestezi, cerrahi teknik ve operatif tedavideki ilerlemelere bağlı daha uzun süreli sürvi sonuçlarına rağmen^{1,2,3} mide karsinomu, Japonya, Kore, Hindistan, Batı Avrupa ve Latin Amerika'yı kapsayan dünyanın birçok bölgesinde hala habis hastalığa bağlı başlıca ölüm sebeplerinden biridir.⁴

1980'li yıllardan günümüze kadar mide karsinomlu hastalarda prognostik faktörleri tespit etmek amacıyla, klinik ve patolojik özelliklerin multivariate analizinin kullanıldığı, çok sayıda retrospektif araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda, sürvi neticelerinin önceden tahmini, yüksek riskli hastaların tespiti mümkün olduğu gibi, erken karsinomlu hastalardaki iyi sürvi sonuçları kadar ilerlemiş lezyonlu hastaların kötü prognozları da kanıtlanmıştır.^{5,6,7,8,9,10}

Bu çalışmanın hedefi, kliniğimiz materyaline ait küratif rezeksiyon geçirmiş mide karsinomlu hastalarda, çeşitli klinikopatolojik faktörlerin sürvi üzerindeki etkilerini yeniden gözden geçirmektir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, 1989-1993 yılları arasında 409 mide karsinomlu hasta ameliyat edildi. 154 (%37,6) hastaya küratif rezeksiyon, 124 (%30,3) hastaya palyatif rezeksiyon uygulandı. Kalan 131 (%32,1) hastaya palyatif işlemler (gastro-jejunostomi, ostomi) veya eksploratris laparotomi+biopsi uygulandı. Hastalar hakkındaki tüm bilgiler, klinik ve patoloji kayıtlarından öğrenildi. Hastaların patoloji örnekleri, çalışmaya katılan patolog tarafından yeniden incelendi ve histolojik grade, Lauren sınıflaması¹¹ ve WHO sınıflamasına¹² göre yeniden değerlendirildi.

* *Anahtar kelimeler:* Mide karsinomu. Küratif rezeksiyon; *Key words:* Gastric Carcinoma, Curative resection; *Alındığı Tarih:* 29 Nisan 2003; Prof. Dr. Yılmaz Ersan, Doç. Dr. Süphan Ertürk, Prof. Dr. Yusuf Çiçek, As. Dr. Muhyittin Temiz: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul. Prof. Dr. Gülen Doğusoy: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul. Prof. Dr. Ahmet Dirican: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı, İstanbul. *Yazışma adresi (Address):* Prof. Dr. Yılmaz Ersan, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul. <http://www.ccf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034a2.pdf>

Tümörlerin evrelendirilmesi, TNM sistemine¹³ göre yapılmıştır. Buna göre erken mide kanseri, TNM sınıflamasının T1 evresine eşdeğer kabul edildi. Makroskopik olarak tespit edilebilen tüm tümör dokusunun çıkarılabildiği ve rezeksiyon sınırlarında rezidüel tümör dokusu bilinmeyen olgular küratif rezeksiyon grubuna dahil edildi.

Hastaların geç evre sonuçları, takip muayeneleri veya telefonla öğrenildi. Küratif rezeksiyon yapılan 33 hastaya ulaşılamadı. Ayrıca 5 hastanın nüks dışı sebeplerle (2'si kalp yetmezliği, 2'si koroner enfarktüsü ve 1'i suicid) vefat ettikleri öğrenildi. Uzun evreli takip sonuçlarının değerlendirilmesinde, ulaşılamayan ve nüks dışı sebeplerle vefat edenler dikkate alınmamıştır.

İstatistiksel değerlendirme: Bivariate değerlendirme olarak değişkenler arası ilişkiler spearman korelasyon katsayısı ile yorumlandı. Gruplar arası farklılıklar, Chi-square(χ^2) testi ile denetlendi.¹⁴ Anlamli değişkenlerin etkinlik düzeyleri OR (Odds Ratiol) açıklanmıştır. Multivariate (çok değişkenli) çözümlemede logistic regression analizi kullanılarak bağımsız predictor değişkenler saptanmıştır. Sürvi analizinde Kaplan-Meier ve Log-Rank testleri kullanılmıştır.¹⁵

BULGULAR

Küratif rezeksiyonlar grubunda hastalığın en sık olarak görüldüğü yaş grubu, 66 (%44,8) hastanın mevcut olduğu 7. dekattır. En genç hasta 25, en yaşlı hasta 88 yaşındadır. Yaş ortalaması 61,7'dir. Hastaların 93'ü (%60,4) erkek, 61'i (%39,5) kadın olup, erkek/kadın oranı 1,5/1'dir.

Tümörler 84 (%54,5) olguda antrum, 34 (%22) olguda korpus, 29 (%18,8) olguda kardial, 7 (%4,5) olguda tüm mide lokalizasyonlu. 3 hasta, daha önce peptik ülser sebebiyle distal subtotal gastrektomi geçirmiş ve tümör, kalan mide güdüğünde ortaya çıkmıştı. 2 hastada karsinom iki ayrı odakta tespit edildi.

Yapılan ameliyatlar Tablo I'de gösterilmiştir. 56 (%53,8) küratif rezeksiyon olgusunda splenektomide uygulanmıştır. Splenektomi yapılan küratif rezeksiyonların 6'ında (%10,7) distal gastrektomi, 8'inde (%14,2) proksimal gastrektomi, 42'inde (%75) total gastrektomi uygulanmıştır. Küratif rezeksiyon olgularının 18'inde (11, 7) distal özofajektomi de yapılmıştır.

Distal özofajektomi, küratif rezeksiyonların 13'ünde (%72,2) proksimal gastrektomi ile, 5'inde de (%27,7) total gastrektomi ile birlikte uygulanmıştır. Ayrıca komşu organ invazyonu sebebiyle 2 hastada distal veya kaudal pankreatektomi uygulanmıştır.

Tablo I. Hastalara uygulanan ameliyatlar

Cerrahi Tedavi	Hasta Sayısı	%
Subtotal Distal Gastrektomi	84	54,5
Subtotal Proksimal Gastrektomi	16	10,3
Total Gastrektomi	51	33,1
Lokal Eksizyon	3	1,9
Toplam	154	

Ameliyat tarihinden itibaren 1 ay içinde vefat edenler cerrahi mortalite kapsamına alınmıştır. Cerrahi mortalite 11 (%7) olarak bulunmuştur. Cerrahi mortalite kapsamındaki küratif rezeksiyon olgularının 6'ında (%54,5) N₁, 5'inde (%49,4) N₂ seviyesinde lenf nodülü disseksiyonu, 10'unda (%90,9) splenektomi ile birlikte, proksimal veya total gastrektomi uygulanmıştır. Splenektomi ile birlikte proksimal veya total gastrektomi yapılanlarda cerrahi mortalite yüksek bulunmuştur. Cerrahi mortalite sebepleri; fistül/sepsis (3 hasta), KOAH (2 hasta), serebral emboli (2 hasta), subaraknoid kanama (1 hasta), kalp yetmezliği (2 hasta), koroner enfarktüs (1 hasta) olarak belirlenmiştir.

Tümörlerin makroskopik tip ve lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir. En sıklıkla karşılaşılan tümör lokalizasyonu 84 (%54,5) olgu ile antrum, en sık tespit edilen makroskopi ise 61 (%39,6) olgu ile vejetan tipidir. Küratif mide rezeksiyonlarında erken gastrik kanser (EGC) 9 (%5,8) olguda tespit edilmiştir. Bunların 5'i Tis (Carcinoma in situ), 4'ü T₁'dir. Japanese Research Society for Gastric Cancer'in¹⁶ tanımlamasına uygun olarak EGC'lerin, 6'sı depressed (Tip-III), 2'si protruded (Tip-II), 1'i flat (Tip-I) tipidir.

Tablo II. Küratif mide rezeksiyonu olgularında patolojik tip ve lokalizasyonlarına göre mide karsinomu olgularının dağılımı

Makroskopik Tip	Tümör Lokalizasyonu							
	Antrum		Korpus		Kardia		Tüm Mide	
	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%
Vejetan	34	40,4	9	26,4	17	58,6	1	14,3
İnfiltratif	13	15,6	10	29,4	5	17,2	4	57,1
Ülseratif	17	20,2	4	10,7	4	13,7	-	-
Ülseroinfiltratif	20	24	11	32,3	3	10,3	2	28,5
Toplam	84		34		29		7	

Tablo III. Küratif Rezeksiyon olgularında, mikroskopik patolojik tiplerin tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı

Makroskopik Tip	Tümör Lokalizasyonu							
	Antrum		Korpus		Kardia		Tüm Mide	
	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%
Lauren sınıflaması								
İntestinal Tip	47	55,9	12	35,2	16	55,1	1	14,3
Diffüz Tip	26	30,9	15	44,1	11	37,9	6	85,7
Sınıflandırılmayanlar	11	13,1	7	20,5	2	6,8	-	-
Toplam	84		34		29		7	
WHO sınıflaması								
Adenokarsinom	51	60,7	15	44,1	18	62	1	14,3
Müsinöz	14	16,6	4	11,7	2	6,8	-	-
İndifferansiye	10	11,9	8	23,5	6	20,6	3	42,8
Taşlı yüzük hücreli	7	8,3	5	14,7	2	6,8	3	42,8
Adenosauamöz	2	2,3	2	5,8	1	3,4	-	-
Toplam	84		34		29		7	

Lauren sınıflamasına¹¹ göre, antrum ve kardial lokalizasyonlarında intestinal tipin, korpus ve tüm mide lokalizasyonlarında diffüz tipin çoğunlukta olduğu anlaşılmıştır. WHO sınıflamasına¹² göre tüm mideyi tutan tümörler hariçindeki lokalizasyonlarda adeno karsinom tipinin çoğunlukta olduğu anlaşılmıştır (Tablo III).

Hastaların 93'ü (%60,3) erkek, 61'i (%39,6) kadındır. Tüm hastalarda ortalama sürvi 57,3 ay, 5 yıllık sürvi %58'dir. Erkek hastalarda ortalama sürvi 54,5 ay, 5 yıllık sürvi %51,8, kadın hastalarda ortalama sürvi 61,1 ay, 5 yıllık sürvi %66,6'dır. Çeşitli klinik ve patolojik

faktörlerin sürvi üzerine etkileri aylık ortalama sürvi ve 5 yıllık sürvi hesapları yapılarak araştırılmıştır. Ayrıca bu faktörlerin sürvi üzerine etkileri istatistik analizleri yapılarak değerlendirilmiştir. Univariate değerlendirmede stage, grade, vasküler/lenfatik/perinöral invazyon, tümör penetrasyon derecesi, metastatik nodül seviyesi ve metastatik nodül sayısı anlamlı bulunmuştur. Logistic regression testi kullanılarak yapılan multivariate değerlendirmede, stage, grade, lenfatik/perinöral invazyon, tümör penetrasyon derecesi, metastatik nodül seviyesi ve sayısı çok anlamlı, vasküler invazyon ise anlamlı olarak saptanmıştır (Tablo IV).

Tablo IV. Küratif rezeksiyon olgularında klinikopatolojik faktörlerin sağkalım ile bağlantısı

Prognostik Faktör	Hasta Sayısı (%)	Ortalama Sağkalım (ay)	5 Yıllık Sağkalım	p Değeri
Yaş				
<40	6 (3,9)	50,6	50	AD
40-49/50-59/60-69	18(11,7)/34(22)/66(42,8)	60,1/62/50,6	60/66,6/48,2	AD
>70	30(19,5)	56,9	62,9	
Cins				
Erkek/Kadın	93(60,3)/61(39,6)	54,5/61,1	51,8/66,6	AD
Tümör Lokalizasyonu				
Kardia/Korpus	29(18,8)/34(22)	50,7/61,8	40/73,3	AD
Antrum/Tüm mide	84(54,5)/7(4,5)	64,5/24,6	67,6/0	
Evre				
I/II	18(11,7)/42(27,3)	81,4/72,9	88,2/81,6	0,000
III/IV	85(55,1)/9(5,8)	47,4/27,1	41,9/3,7	
Komşu organ invazyonu				
Var/Yok	20(12,9)/134(87)	36,3/52,2	30,7/60,1	AD
Grade				
I/II	26(16,8)/51(33,1)	75,5/5/64	75/66,6	0,029
III/IV	76(49,3)/1(0,6)	48/0	43,9/0	
Makroskopik Tip				
Fungatif/İnfiltratif	61(39,6)/32(20,7)	56/51,6	54,9/58,6	AD
Ülseratif/Ülseroinfiltran	25(16,2)/36(23,4)	60,7/48,3	58,3/59,3	
Lauren Sınıflaması				
İntestinal/Diffüz	77(50)/77(50)	61/54,6	61,7/52,9	AD
WHO Sınıflaması				
Adeno Ca/Müsinöz	85(55,8)/20(12,9)	63,9/59,4	72,1/44,4	AD
Taşlı yüzük h./İndiffe.	17(11)/27(17,5)	50,6/53,8	72,4/45,8	
Adenosquamöz	5(2,6)	68,6	50	
Vasküler İnvazyon				
Var/Yok	23(14,9)/131(60,7)	45,3/60,7	31,5/60,6	0,004
Lenfatik İnvazyon				
Var/Yok	124(80,5)/30(19,4)	51,6/83,7	48,1/89,3	0,000
Perinöral İnvazyon				
Var/Yok	94(61)/60(38,9)	50,8/66,8	43,5/76,4	0,00008
Tümör Penetrasyonu				
T ₁ /T ₂	9(5,8)/29(18,8)	86,5/68,1	100/76	0,009
T ₃ /T ₄	99(64,2)/17(11)	54,7/39,4	52,8/23	
Metastatik Nodül Seviyesi				
N0/N1/N2	44(28,5)/70(45,4)/40(25,9)	75,7/58,1/32,6	85/59,3/18,7	0,000
Metastatik Nodül Sayısı				
0/1-4/5	46(29,8)/51(33,1)/57(37)	76,9/56,9/45,1	85/60/32,6	0,000
Ameliyat				
Proksimal gastrektomi	16(10,3)	58,3	50	AD
Distal Gastrektomi	87(56,4)	60,4	62,1	
Total Gastrektomi	51(33,1)	47,5	45,6	
Splenektomi				
Var/Yok	56(36,3)/98(63,6)	45,2/59,6	45,2/68,2	AD

TARTIŞMA

1970'lerden günümüze kadar geçen sürede, cerrahi mortalitenin düştüğü gözlenmektedir. Evre ile prognoz arasında bir bağlantı olmadığını ileri sürenler varsa da¹⁸, çoğu otörler sürviyi tayin eden en önemli faktörün hastalık evresi olduğundan hem fikirdirler.^{5,19} Bizim olgularımızda da Stage-I'lerde ortalama sürvi 81,4 ay, 5 yıllık sürvi %88,2, Stage-IV'lerde ortalama sürvi 27,1 ay, 5 yıllık sürvi %3,7'dir.

Tümör penetrasyon derinliğinin sürviyi etkilediğini savunanlar çoğunluktadır.^{3,5,20,21} Ancak ne stage ne tümör penetrasyon derinliğinin prognozu etkilemediğini savunanlarda vardır.¹⁸ Bizim olgularımızda da tümör penetrasyon derinliğinin sürviyi ileri derecede etkilediği tespit edilmiştir.

Mide karsinomu için küratif rezeksiyon geçiren 529 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir seride, lenfatik ve/veya kapiller mikroinvazyonun sürvi yönünden önemli olduğu tespit edildi.²² Mide karsinomu için küratif rezeksiyon geçirmiş 396 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir araştırmada lenfatik mikroinvazyonun 5 yıllık sürviyi etkileyen en önemli faktörler olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca erken mide karsinomlarının bulunduğu bu seride, bu faktörlerin biyolojik olarak daha aktif bir tümörün potansiyel marker'i olarak da erken bulgu olabileceği ileri sürülmüştür.²³ Başka bir araştırmada, küratif rezeksiyon geçirmiş 178 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve lenfatik ve/veya kapiller mikroinvazyonun, 5 yıllık sürviyi etkileyen en önemli faktörler olduğu anlaşılmıştır. Bir başka araştırmada, prognostik faktör olarak lenf nodülleri metastazı ile birlikte perinöral invazyon dikkati çekmiştir.²⁴ Bizim araştırmamızda da multivariate analiz sonucunda, sürviyi etkileyen bağımsız prediktör olarak lenfatik ve periöral invazyon çok anlamlı, vasküler invazyon anlamlı bulunmuştur.

Karşı görüşte olanlar bulunmasına rağmen^{19,25,26}, lenf nodüllerinde metastaz mevcudiyetinin önemli prognostik faktör olması sebebiyle genişletilmiş lenf nodülü disseksiyonu yapılmasını savunanlar çoğunluktadır.^{6,27-32} Yapılan bir araştırmada rutin histolojik muayene

ne ile metastaz bulunamayan lenf nodüllerinden bir kısmında immunohistolojik muayene ile mikrometastaz tespit edilmiş bu nedenle her küratif rezeksiyon yapılan mide karsinomu olgusunda genişletilmiş lenf nodülü disseksiyonunun rutin bir işlem olması gerektiği savunulmuştur.³³ Bizim olgularımızda da multivariate analiz sonunda gerek metastatik nodül seviyesi gerek metastatik nodül sayısı, sürviyi etkileyen faktörler olarak çok anlamlı bulunmuştur. Küratif rezeksiyon uygulanan mide karsinomu olgularında splenektominin, yalnız veya distal pankreatektomi ile birlikte rutin cerrahi işleme dahil edilmesinin peroperatif morbidite ve mortaliteyi arttırdığını, sürviyi etkilemediğini savunanlar çoğunluktadır.^{21,25,34,35} Bizim olgularımızda da, rutin cerrahi işlem ile birlikte splenektomi uygulanmasının (distal pankreatektomi ile birlikte veya değil) cerrahi morbidite ve mortaliteyi arttırdığı, buna karşılık, sürviyi etkilemediği anlaşılmıştır.

ÖZET

Tanı ve tedavide son gelişmelere rağmen dünyada gastrik karsinoma hala malign hastalıklardan ölümlerin ana sebepleri arasında yer alır. Bu çalışmada 1989-1993 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda gastrik karsinoma nedeniyle küratif gastrektomi uygulanan hastaların sonuçları retrospektif olarak analize edilmiştir.

154 hastaya küratif rezeksiyon yapıldı. Beş yıllık ortalama sürvi %58'dir.

Klinikopatolojik parametreler ile 5 yıllık sağkalım oranı arasındaki ilişki tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile değerlendirildi. Beş yıllık sağ kalımın logistik regresyonu çok değişkenli analizlerle yapıldığında, stage, grade, vasküler/lenfatikli/perinöral invazyon, tümör invazyonu derinliği, metastatik lenf nodları seviyesi ve sayısı çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda sonuçlar, gastrik karsinomada klinisyenlere düşen en önemli görevin erken tanı koyma ve agresif cerrahi ile tedavinin yapılması gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Holdstock G, Bruce S: Endoscopy and gastric cancer. *Gut*, 1981; 22: 673-676.
2. Sakita T: Study on early gastric cancer throughout Japan. *Gastrointest Endosc*, 1983; 25: 317-43.
3. Akoh JA, Sedgwick DM, Macintyre IMC: Improving results in the treatment of gastric carcinoma: An 11-year audit. *Br J Surg*, 1991; 78: 349-51.
4. Carrea P: Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Award Lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res*, 1992; 52: 6733-6740.
5. Nakamura K, Ueyama T, Yao T: Pathology and prognosis of gastric carcinoma. *Cancer*, 1992; 70: 1080-87.
6. Roder J, Böttcher K, Siewert R, Busch R, Hermanek P: Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer*, 1993; 72: 2089-97.
7. Msika S, Chastoma C, Houry S, Lacaine F, Huguier M: Lymph node involvement as the only prognostic factor in curative resected gastric carcinoma: A multivariate analysis. *World J Surg*, 1989; 13: 118-23.
8. Michelassi F, Takanishi DM, Pantalone D et al: Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery*, 1994; 116: 804-10.
9. Shiu MH, Moore E, Samders M et al: Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma: a retrospective multivariate analysis. *Arch Surg*, 1987; 122: 1347-51.
10. Moriguchi S, Kamakura T, Odaka T et al: Clinical features of the differentiated and undifferentiated types of advanced gastric carcinoma: Univariate and multivariate analyses. *J Surg. Oncol*, 1991; 48: 202-4.
11. Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinomas. An attempt at histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49.
12. Hamilton SR, Aaltonen L: A pathology and genetics of tumours of digestive system. World Health Organisation(WHO): Classification of tumors, Lyon IARC Press: 2000: 38
13. Hermanek P, Sobin LH: UICC.TNM Classification of malignant tumors, 4 th ed. 2 nd rev. Berlin: Soringer. 1982
14. Mantel H: Chi-square tests with one degree of freedom: Extension of the Mantel-Haenzel procedure. *JAMA*, 1963; 58: 609-16.
15. Kaplan E, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc*, 1958: 53457-81.
16. Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology: Clinical classification. *Jpn J Surgery*, 1981; 11: 127-135.
17. Macintyre IMC, Akoh JA: Improving survival in gastric cancer: review of operative mortality in English language publications from 1970. *Br J.Surg*, 1991; 78: 773-78.
18. Oka M, Yoshino S, Hazama S, Shimoda K, Suzuki M: Prognostic significance of regional lymph node reaction after curative resection of advanced gastric cancer. *Br J Surg*, 1992; 79: 1091-94.
19. Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE, Søreide O: Norwegian multicenter study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric cancers. *Br J Surg*, 1993; 80: 475-478.
20. Ovaska J, Kruuna O, Saario I, Schröder T, Lempinen T: Surgical treatment of gastric carcinoma. *The Am J Surg*, 1989; 158: 467-471.
21. Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, Takahashi I: Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric cancer: Univariate and multivariate analysis. *Cancer*, 1991; 67: 3006-9.
22. Gabbert H.E, Meier S, Gerharz CD, Hommel G: Neue histomorphologische Prognoseparameter beim Magencarcinom. *Der Chirurg*, 1992; 63: 647-655.
23. Maehara Y, Orita H, Okuyama T: Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J. Surg*, 1992; 79: 245-7.
24. Tanaka A, Watanabe T, Okura K, Yasutomi T: Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer*, 1994; 73: 550-5.
25. Adachi Y, Kamakura T, Mori M, Maehara Y: Role of lymph node dissection and splenectomy in node positive gastric carcinoma. *Surgery*, 1994; 116: 837-41.
26. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP: Gastric carcinoma: Does lymph node dissection alter survival? *J Am Coll Surg*, 1996; 183: 616-624.
27. Gall FP, Hermanek P: Die systematische erweiterte lymphknoten dissektion in der kurativen therapie des magencarcinomas. *Der Chirurg*, 1993; 64: 1024-31.
28. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, Matsusaka T: Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg*, 1981; 5: 241-248.
29. Viste A, Suanes K, Janssen CW, Mantmann M: Prognostic significance of radical lymphadenectomy in curative resections for gastric cancer. *Eur J Surg*, 1994; 160: 497-502.
30. Arak A, Kull K: Factors influencing survival of patients after radical surgery for gastric cancer. A regional study

- of 406 patients over a 10-year period. *Acta Oncol* 1994; 33: 913-920.
31. Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A, Laterza E: Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg*, 1996; 83: 1604-1607.
 32. Lee WJ, Hsu FC, Shun CT, Lee PH, Yu S.C: Surgical treatment of gastric carcinoma: The role of lymph node dissection. *J Formus Med Assoc*, 1995; 94: 221-7.
 33. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Busch R, Böttcher K, Roder JD: Benefits of D₂ lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN₀ and pN₁ lymph node metastases. *Br J Surg*, 1996; 83: 1144-47.
 34. Griffith JP, Sue Ling HM, Martin I, Dixon MF: Preservation surgery for gastric cancer. *Gut*, 1995; 36: 684-90.
 35. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP: Role of splenectomy in gastric cancer surgery: Adverse effect of elective splenectomy on long-term survival. *J Am Coll Surg*, 1997; 185: 177-184.