

УЧЕСТАЛОСТ И ЗНАЧАЈ НОДУСНИХ МИКРОМЕТАСТАЗА КОД БОЛЕСНИКА С АДЕНОКАРЦИНОМОМ ЖЕЛУЦА

Милош БЈЕЛОВИЋ¹, Предраг ПЕШКО¹, Марјан МИЦЕВ^{2,3}, Вера ТОДОРОВИЋ³,
Горан ТРАЈКОВИЋ⁴, Дејан СТОЈАКОВ¹, Предраг САБЉАК¹

1. Центар за хирургију једњака, Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд; 2. Одељење за патолошку хистологију, Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд; 3. Лабораторија за имунохистохемију и електронску микроскопију, Институт за медицинска истраживања, Београд; 4. Институт за статистику и медицинску информатику, Медицински факултет, Косовска Митровица

КРАТАК САДРЖАЈ

Микрометастаза је микроскопски (мањи од 2 mm) депозит малигнућ ћелија који је одвојен од примарног тумора. Проспективном студијом којом су анализирани учесталост и значај окултног захватања перигастричних лимфних нодуса (ЛН) обухваћено је 26 болесника с аденокарциномом желуца и кардије стадијума *pN0* (без метастаза у регионалним ЛН). Детекција окултног захватања лимфних нодуса вршена је са хистолошких препарата бојених имунохистохемијским методом, применом антитела на цитокератин 8/18. Преваленција клинички значајног окултног захватања перигастричних ЛН (M_i^+) је присутна чак код 38,5% болесника с аденокарциномом желуца и кардије стадијума *pN0*. Од анализираних карактеристика примарног тумора на могућност процене окултног захватања перигастричних ЛН код болесника са стадијумом туморске болести *pN0* значајно утичу хистолошки градус тумора (*GH*) и присуство инвазије лимфних судова (*pL1*) у зиду желуца. Болесници са туморима хистолошког градуса *GH3* и *GH4* чешће имају окултно захваћене перигастричне ЛН од болесника са туморима *GH1* и *GH2* ($p < 0,05$). Више од 60% болесника са стадијумом *pL1* има окултно захваћене перигастричне ЛН (M_i^+).

Кључне речи: аденокарцином, желудац, лимфни нодуси, микрометастазе.

УВОД

Са напретком дијагностике открива се све већи број раних карцинома, па тако и карцинома желуца, код којих конвенционалним начином прегледа хистолошких препарата (бојених хематоксилин-еозинном) нису детектовани захваћени перигастрични лимфни нодуси (стадијум болести *pN0*). Међутим, код значајног броја болесника са стадијумом туморске болести *pN0* после потенцијално радикалне хируршке интервенције јавља се рецидив основне болести. Зиверт (*Siewert*) и сарадници [1] су међу првима у Европи ризик од настанка рецидива код ових болесника повезали са микрометастатским захватањима лимфних нодуса (ЛН). Баба (*Baba*) и сарадници [2] су у сличној студији закључили да је проценат рецидива знатно већи после ограничене (*D1*) дисекције ЛН него после радикалне или проширене радикалне (*D2/3*) дисекције ЛН, чак и у групи болесника са стадијумом *pN0*.

Микрометастаза је микроскопски (мањи од 2 mm) депозит малигнућ ћелија који је одвојен од примарног тумора. Карактерише је одсуство васкуларизације, те туморске ћелије добијају кисеоник и нутрицијенте пасивном дифузијом. Потенцијална могућност измицања имунском надзору, продор у крвне и лимфне судове и развој у макроскопску малигну болест довели су концепт микрометастаза у жижу интересовања стручне и научне јавности. Откривање микрометастаза значајно утиче на процену стадијума туморске болести, тако да је овај концепт уграђен и у нови *TNM* систем као *pN1(Mi)* [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је процена учесталости нодусних микрометастаза код болесника с аденокарциномом желуца у стадијуму туморске болести *pN0*, као и одређивање фактора од значаја за окултно захватање.

МЕТОД РАДА

У проспективну студију укључено је 26 болесника с аденокарциномом желуца и кардије стадијума *pN0* који су оперисани у Центру за хирургију једњака Института за дигестивне болести Клиничког центра Србије у Београду. Анализом су обухваћени учесталост окултног захватања перигастричних ЛН и фактори од значаја за процену окултног захватања. Откривање окултног захватања перигастричних ЛН учињено је имунохистохемијском техником употребом моноклонског антитела на цитокератин 8/18 (*NCL-C50, Novocastra, UK*), користећи високосензитивну и специфичну стрептавидин-биотин имунохистохемијску технику, у којој је стрептавидин обележен пероксидазом (*LSAB+ /HRP kit, DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA*). По сваком ЛН прегледано је најмање 10 пресека [4]. Микрозахватање ЛН је најпре класификовано по модификованој класификацији Кикучија (*Kikuchi*) и сарадника [5], и то у три групе (*G1, G2* и *G3*) (Табела 1). Због релативно малих очекиваних учесталости, извршено је сажимање група на основу података из литературе о значају појединих типова окултног захватања, и то тако што су једну

ТАБЕЛА 1. Типови окултног захватања лимфних нодуса (модификовани критеријуми према [5]).
TABLE 1. Types of occult lymph node involvement (modified according to [5]).

Тип окултног захватања лимфног нодуса Type of occult lymph node involvement	Опис Description
Градус 0 (G0) Grade 0 (G0)	Без имунореактивних туморских ћелија у лимфном нодусу Without immunoreactive tumor cells in lymph node
Градус 1 (G1) Grade 1 (G1)	Четири или мање појединачних и дискретно обојених туморских ћелија Four or less solitary tumor cells with discreet immunohistochemical staining
Градус 2 (G2) Grade 2 (G2)	Пет и више туморских ћелија или кластера дијаметра мањег од 200 μm Five or more tumor cells or clusters, with diameter less than 200 μm
Градус 3 (G3) Grade 3 (G3)	Хистолошки очигледно туморско захватање дијаметра већег од 200 μm Histologically evident tumor involvement with diameter more than 200 μm

групу (Mi^-) чинили болесници без окултног захватања и са њим које задовољава критеријум $G1$ (категиорија окултног захватања без већег клиничког значаја), док су другу групу (Mi^+) чинили болесници са окултним захватањем које задовољава критеријум $G2$ или $G3$ (категиорија значајног окултног захватања) (Табела 1) [6].

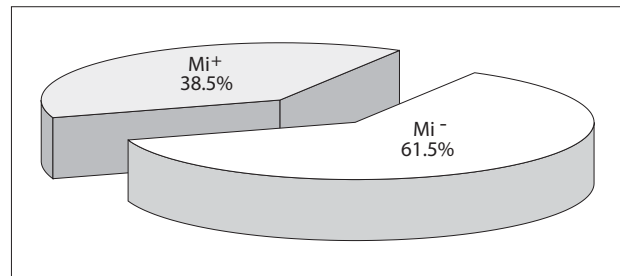
Однос полова био је 2,2:1 у корист мушког пола, а просечна старост била је 53 године (SD је 9,3 године). Окултно захватање перигастричних ЛН корелирано је са хистолошким карактеристикама примарног тумора. Значајност утицаја сваке од патохистолошких варијабли на процену окултног нодусног захватања анализирана је Фишеровим тестом тачне вероватноће и Студентовим t -тестом. Испитаници су надгледани у периоду од две године после хируршке интервенције, а функцијом преживљавања анализиран је значај окултног захватања ЛН на ток малигне болести.

РЕЗУЛТАТИ

Анализом је обухваћено 26 болесника с аденокарциномом желуца и кардије, са стадијумом туморске болести $pN0$, који је процењен на основу хистолошког прегледа рутински обојених препарата. Присуство микрометастаза у перигастричним лимфним нодусима анализирано је имунохистохемијским методом у 803 лимфна нодуса (просечно 31 ЛН по болеснику).

Тумор који захвата субсерозу (стадијум $pT2$ на основу TNM класификације), као најчешћи ентитет, имало је 17 болесника (65,4%), док је тумор стадијума $pT3$ (ширење тумора у серозу) имало пет болесника (19,2%). Четири испитаника (15,4%) су имала рани карцином. Окултно захватање је откривено код 12 испитаника (46,2%): код два болесника (7,7%) окултно захватање је било типа $G1$, код осам (30,8%) типа $G2$, а типа $G3$ код два испитаника (7,7%). Преваленција клинички значајног окултног захватања перигастричних ЛН (Mi^+) је статистички значајна, јер је присутна код чак 38,5% болесника са стадијумом туморске болести $pN0$ ($\chi^2=10,029$, $df=1$, $p<0,01$) (Графикон 1).

Од свих анализираних карактеристика примарног тумора на могућност процене окултног захватања перигастричних ЛН код болесника са стадијумом туморске болести $pN0$ значајно утичу само хистолошки градус тумора (GH) и присуство инвазије лимфних судова (стадијум $pL1$) у зиду желуца (Табела 2).



ГРАФИКОН 1. Подела болесника у односу на окултно захватање перигастричних лимфних нодуса.

GRAPH 1. Distribution of patients with and without significant occult lymph node involvement.

ла 2). Болесници са туморима $GH3$ и $GH4$ чешће имају окултно захваћене перигастричне ЛН него болесници са туморима $GH1$ и $GH2$ ($p<0,05$). Присуство инвазије лимфних судова у зиду желуца је услов за лимфогено метастазирање. Више од 60% болесника у стадијуму $pL1$ има окултно захваћене перигастричне ЛН (Mi^+), док код болесника с раним карциномом желуца није потврђено окултно захватање.

Са напредовањем дубине продора тумора кроз зид расте окултна захваћеност перигастричних ЛН, али разлика у окултном захватању ЛН код инвазивних карцинома желуца није статистички значајна ($p>0,05$). Иако је инциденција окултног нодусног захватања већа код дифузних него код интестиналних карцинома, разлика такође није статистички значајна ($p>0,05$). На различиту расподелу окултне захваћености перигастричних ЛН не утичу значајно ни макроскопски тип раста (на основу Борманове класификације), ни хистолошки тип тумора (на основу класификације Светске здравствене организације), ни присуство венске инвазије у зиду желуца (pV), ни величина тумора ($p>0,05$) (Табеле 2 и 3).

Период надгледања од две године после хируршке интервенције преживела су 22 болесника (84,6%) (Графикон 2). Анализом појединачних случајева види се да су сви болесници који су умрли у току периода надгледања били с узнапредовалим инвазивним карциномима (стадијума $pT3/4$).

ДИСКУСИЈА

Концепт микрометастаза је, и поред низа одговора, покренуо и бројна питања. И даље постоје контроверзе у вези са клиничким значајем ЛН микрометастаза, најоптималније дијагностичке технике,

ТАБЕЛА 2. Фишеров тест тачне вероватноће окултног захватања перигастричних лимфних нодуса у зависности од макроскопских и хистолошких одлика аденокарцинома желуца.**TABLE 2.** Fisher's test or precise probability of occult lymph node involvement in relation to gross morphology and microscopic appearance of gastric adenocarcinoma.

		NO (микрометастазе) NO (micrometastases)	
Класификација аденокарцинома желуца Classification of gastric adenocarcinoma		Инциденција (%) Incidence (%)	p
Борманова класификација макроскопског раста тумора Classification of Bormann based on gross morphology			
Тип 1 и 2 Types 1 and 2		0	0.47
Тип 3 и 4 Types 3 and 4		33.3	
Лоренова класификација Classification of Laurén			
Интестинални тип Intestinal type		25.0	0.12
Дифузни тип Diffuse type		61.5	
Класификација Светске здравствене организације World Health Organization classification			
Папиларни и тубуларни тип Papillary and tubular types		33.3	0.12
Муцинозни и "signet-ring cell" тип Mucinous and signet-ring cell types		83.3	
Хистолошки градус Histological grade			
Градус 1 и 2 Grades 1 and 2		12.5	<0.05
Градус 3 и 4 Grade 3 and 4		64.3	
<i>pT</i>	захваћена субсероза (<i>pT2</i>) tumor invades the subserosa	41.2	0.40
	захваћена сероза (<i>pT3</i>) tumor penetrates the serosa	60.0	
<i>pL</i>	нису захваћени лимфни судови (<i>pL0</i>) no involvement of lymphatic vessels	0	<0.05
	захваћени су лимфни судови (<i>pL1</i>) the involvement of lymphatic vessels	62.5	
<i>pV</i>	нема венске инвазије (<i>pV0</i>) no involvement of venous vessels	29.4	0.07
	присутна венска инвазија (<i>pV1</i>) the involvement of venous vessels	71.4	

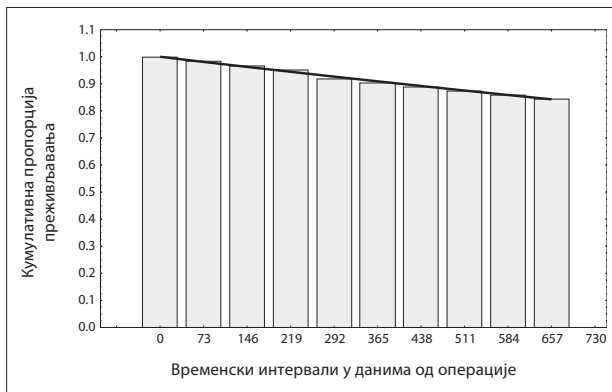
ТАБЕЛА 3. Окултно захватање перигастричних лимфних нодуса у зависности од максималног дијаметра тумора.**TABLE 3.** The occult lymph node involvement in relation to maximal tumor diameter.

	Mi⁻	Mi⁺		
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	t	p
Максимални дијаметар тумора (mm) Maximal diameter of tumor (mm)	82.6±37.5	87.6±34.9	0.834	0.41

могућности предвиђања присуства микрометастаза у регионалним ЛН на основу прегледа биопсијског материјала, као и значаја и могућности процене нодусног статуса на основу откривања микрометастаза у „стражарском” лимфном нодусу (*sentinel lymph node*). Опште је прихваћено да је бојење хематоксилин-еозином (*HE*) најмање поуздан метод у дијагностиковању микрометастатске болести. Према подацима из литературе, *HE* техником, уколико се примени преглед серијских ткивних пресека, могуће је открити микрометастазе код 20% болесника без захваћених лимфних нодуса (стадијум *pN0*) [5]. Тачност имунохистохемијских техника значајно је већа и износи око 40%, а понекад и знатно више [4, 5, 7]. Уво-

ђење метода полимеризације ланца реверзном транскриптазом (*RT-PCR*) омогућило је откривање микрометастаза код чак 60% болесника без захваћених лимфних нодуса, иако постоји могућност добијања једног броја лажних позитивних резултата узрокованих специфичном детекцијом туморских хелија које су се одвојиле од примарног тумора а нису виталне, па чине само „контаминацију” ЛН [5, 8].

У нашој студији, применом имунохистохемијских метода, окултно захватање откривено је код 12 испитаника (46,2%): код два болесника (7,7%) окултно захватање је било типа *G1*, код осам (30,8%) типа *G2* и код још два (7,7%) типа *G3*. Каи (*Cai*) и сарадници [7] су код 83 болесника са стадијумом тумор-



ГРАФИКОН 2. Функција преживљавања у периоду од две године после хируршке интервенције за болеснике код којих је анализирано окултно захватање лимфних нодуса.

GRAPH 2. Survival analysis in patients followed up two years after surgical procedure.

ске болести $pT3N0$ помоћу имунохистохемијске технике открили окултно захватање ЛН код 65% ЛН првог и другог реда. Кикић и сарадници [5] су истом дијагностичком техником открили окултно захватање перигастричних ЛН код 43,2% болесника с инвазивним карциномом желуца у стадијуму $pN0$, а Ишида (*Ishida*) и сарадници [4] код 40%. Разлике приказане у литератури у откривању окултног захватања ЛН код болесника с инвазивним карциномом желуца у стадијуму $pN0$ највише су условљене различитим стадијумом болести, јер су у групи болесника Ишиде и Кикића и њихових сарадника [4, 5] и у нашој групи болесника анализирани они са хетерогеним типовима инвазивних карцинома желуца (стадијума туморске болести $pT2-4$), док су Каи и сарадници [7] анализирали само болеснике са стадијумом $pT3$ туморске болести, којих је у нашој групи испитаника било мање од 20%. Међутим, аутори се слажу да је преваленција клинички значајног окултног захватања перигастричних ЛН (Mi^+) статистички значајна, будући да је присутна у великом проценту код болесника у стадијуму $pN0$, што их сврстава у pN^+ болеснике.

Испитујући могућност преоперационе процене микрометастатског захватања регионалних ЛН, Натсугое (*Natsugoe*) и сарадници [9] су установили да експресија E -кадерина и α -катенина корелира са присуством ЛН микрометастаза. Кашимура (*Kashimura*) и сарадници [10] су показали да код раних карцинома желуца, поред биолошких одлика тумора, и опсег субмукозне инвазије корелира са присуством ЛН микрометастаза. У анализу преоперационе процене микрометастатског захватања регионалних ЛН у нашој студији укључене су макроскопске и хистолошке одлике примарног тумора. Од свих анализираних карактеристика на могућност процене окултног захватања перигастричних ЛН код болесника са стадијумом $pN0$ значајно утичу хистолошки градус тумора (GH) и инвазија лимфних судова у зиду желуца (стадијум $pL1$). Болесници са туморима $GH3$ и $GH4$ чешће имају окултно захваћене перигастричне ЛН него болесници са туморима $GH1$ и $GH2$. Каи и сарадници [7] такође наводе да је процена окултног захватања ЛН зависна од хистолошког градуса тумора, али у прогностичке факторе убрајају и величину тумора. У на-

шој групи испитаника више од 60% болесника са стадијумом $pL1$ имало је окултно захваћене перигастричне ЛН (Mi^+). Кашимура и сарадници [10] у прогностичке факторе убрајају лимфатичну инвазију и дубину продора тумора, а Каи и сарадници [11] и величину тумора и макроскопски тип раста, с напоменом да су ове студије ограничене на ране, субмукозне карциноме. У нашој студији, код болесника с раним карциномом желуца није потврђено окултно захватање перигастричних ЛН, што је у складу са нашим ранијим истраживањима [12]. У студијама које обрађују окултно захватање перигастричних ЛН код субмукозних карцинома желуца инциденција окултног захватања је 16-23,4% [4, 10, 13]. Одсуство окултног захватања у нашој групи испитаника може се објаснити малим бројем анализираних раних карцинома желуца. Са напредовањем дубине продора тумора кроз зид расте окултна захваћеност перигастричних ЛН, али та разлика није статистички значајна. За разлику од прогностичких фактора издвојених у нашој групи болесника, Кикић и сарадници [5] налазе да окултно захватање ЛН зависи од величине тумора, дубине инвазије и венске инвазије, а Ишида и сарадници [4] у прогностичке факторе убрајају и хистолошки тип тумора, наводећи да је инциденција окултног захватања чешћа код дифузних карцинома.

Бројне су студије које издвајају микрометастазе ЛН као независни прогностички параметар код болесника са карциномом желуца [4, 7, 13]. Међутим, један број студија (међу којима је и студија Националног центра за рак из Токија) указао је на чињеницу да присуство микрометастаза не утиче на преживљавање болесника с инвазивним карциномом желуца. Зиверт и сарадници [1] сматрају да микрометастазе немају клинички значај ни у случају евидентног захватања перигастричних ЛН потврђеног на препаратима обојеним HE . Почетна неслагања најпре су решена увођењем супкласификације окултног захватања ЛН на микрометастазе (*micrometastases*) и микрозахватање (*microinvolvement*) [7]. Микрометастазе представљају кластере туморских ћелија с реакцијом околних строма, док микрозахватање представља појединачне туморске ћелије или групе туморских ћелија без реакције околних строма. Концепт окултног захватања ЛН, који је доказан у бројним студијама, сада је озбиљно доведен у питање најновијим истраживањима која истичу значај микрозахватања парааортних лимфних нодуса [14]. Изгледа да један број туморских ћелија које не узрокују реакцију строма у регионалном ЛН успева да измакне имунском надзору организма. Могуће објашњење овог феномена је да, осим реакције строма, и укупан број туморских ћелија у регионалним ЛН (које чине микрозахватање), као и однос целуларности тумора и броја тих ћелија могу играти значајну улогу у процени судбине окултног микрозахватања ЛН и прогнози болесника са карциномом желуца.

Кикић и сарадници [5] су извршили категоризацију окултног захватања ЛН која је данас, уз мале модификације, најшире прихваћена и за сада успева да помири све контроверзе у вези с окултним захватањем ЛН. У тој класификацији категорија $G1$ означава присуство појединачних туморских ћелија у ЛН које

су лимфном струјом тек доспеле у ЛН (*single cell*), док G2 категорија означава иницијацију пролиферације малигнућ хелија у ЛН, при чему је туморска зона промера мањег од 200 μm (*cluster*). Категорија G3 се односи на хистолошки евидентне микрометастазе промера од 200 μm до 2 *mm*. Фелбаум (*Fellbaum*) и сарадници [6] су проширили критеријуме значајности окултног захватања које су поставили Кикићи и сарадници са G2 и G3 категорије на присуство више од три канцерске хелије по пресеку ЛН код најмање 10% прегледаних ЛН. И даље није познато колико је времена потребно и који је то критичан моменат који иницира пролиферацију појединачних хелија у ЛН, нити да ли појединачне хелије могу мигрирати и колонизирати у друге, удаљене органе.

У нашој групи болесници су надгледани током две године после хируршке интервенције. Овај период су преживела 22 испитаника (84,6%). Мали број испитаника и релативно кратак период надгледања није дозвољавао супстракциону анализу преживљавања у зависности од различитих фактора ризика. Анализом појединачних случајева види се да су сви болесници који су умрли у току периода надгледања били с узнатредовалим инвазивним карциномима (стадијума *pT3/4*). Поред нозолошких проблема, све више аутора сматра да је проблем различите интерпретације клиничког значаја окултног захватања ЛН код карцинома желуца значајно узрокован малим бројем анализираних случаја и ограниченим периодом надгледања [5]. Зато је данас значај окултног захватања перигастричних ЛН ограничен на две основне области: дефинисање критеријума за ограничену хируршку интервенцију код болесника с раним (субмукозним) карциномима на основу прецизне анализе захватања „стражарских” лимфних нодуса и дефинисање болесника у стадијуму *pN0* с окултним захватањем перигастричних лимфних нодуса који су евентуални кандидати за постоперационо адјувантно лечење.

ЗАКЉУЧАК

Око 40% болесника с аденокарциномом желуца и кардије, класификованих као стадијум *pN0* традиционалним начином прегледа ЛН, има нодусне микрометастазе уколико се примени специфично имунохистохемијско бојење хистолошких препарата. Због високе учесталости микрометастаза, специфична детекција микрометастатског захватања перигастричних лимфних нодуса треба да буде саставни део прегледа помоћу ресекције добијеног материјала код болесника код којих рутинским прегледом препарата (обојених хематоксилином и еозином) нису утврђене метастазе у регионалним лимфним нодусима.

ЗАХВАЛНИЦА

Рад је урађен у оквиру пројекта „Регулаторни пептиди, цитокини и фактори раста неуроендокрино-мунолошке осовине у онтогенези, онкогенези и инфламацији дигестивног тракта” (Пројекат 1752), којег у склопу „Основних истраживања” финансира Министарство за науку, технологију и развој Републике Србије за истраживачки период 2002–2004. године.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Bottcher K, Roder JD, Muller J, et al. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg* 1996; 83:1144-7.
2. 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.
3. Hermanek P, Wittekind C. News of TNM and its use for classification of gastric Cancer. *World J Surg* 1995; 19:491-5.
4. Ishida K, Katsuyama T, Sugiyama A, Kawasaki S. Immunohistochemical evaluation of lymph node micrometastases from gastric carcinomas. *Cancer* 1997; 79:1069-76.
5. 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.
6. Fellbaum C, Kestlmeier R, Busch R, Bottcher K, Siewert JR, Hoffer H. Prognostic relevance of microcarcinosis („microinvolvement”) in lymph nodes in gastric cancer. In: Siewert JR, Roder JD, editors. *Progress in gastric cancer research*. Monduzzi Editore, Bologna, 1997; 235-6.
7. Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N, Sakatani T. Clinicopathological value of immunohistochemical detection of occult involvement in pT3N0 gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999; 2:95-100.
8. Kell MR, Winter DC, O'Sullivan GO, Shanahan F, Redmond HP. Biological behaviour and clinical implications of micrometastases. *Br J Surg* 2000; 87:1629-39.
9. Natsugoe S, Aikou T, Shimada M, Yoshinaka H, Takao S, Shimazu H, et al. Occult lymph node metastasis in gastric cancer with submucosal invasion. *Surg Today* 1994; 24:870-5.
10. Kashimura H, Ajioka Y, Watanabe H, Nishikura K, Iiri T, Asakura H. Risk factors for nodal micrometastasis of submucosal gastric carcinoma: assessment of indications for endoscopic treatment. *Gastric Cancer* 1999; 2:33-9.
11. Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. *Surgery* 2000; 127:32-9.
12. Bjelović M. Značaj splenektomije i disekcije limfnih nodusa uz stablo slezinske arterije u radikalnom hirurškom lečenju karcinoma želuca različitih lokalizacija. *Doktorska disertacija*. Medicinski fakultet, Beograd 2002.
13. Maehara Y, Oshiro T, Endo K, Baba H, Oda S, Ichiyoshi Y, et al. Clinical significance of occult micrometastasis lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. *Surgery* 1996; 119:397-402.
14. Natsugoe S, Nakashima S, Matsumoto M, Nakajo A, Miyazono F, Kijima F, et al. Paraaortic lymph node micrometastasis and tumor cell microinvolvement in advanced gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 1999; 2:179-185.

EVALUENCE AND IMPORTANCE OF NODAL MICROMETASTASIS IN PATIENTS WITH GASTRIC ADENOCARCINOMA

Milos BJELOVIC¹, Predrag PESKO¹, Marjan MICEV^{2,3}, Vera TODOROVIC³,
Goran TRAJKOVIC⁴, Dejan STOJAKOV¹, Predrag SABLJAK¹

1. Department of Esophagogastric Surgery, Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
2. Department of Pathology, Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
3. Laboratory for Immunohistochemistry and Electron Microscopy, Institute of Medical Research, Belgrade;
4. Institute for Statistics and Medical Informatics, University School of Medicine, Kosovska Mitrovica

ABSTRACT

Micrometastasis is a microscopic (less than 2 mm) deposit of malignant cells separated from the primary tumor. The incidence and importance of occult perigastric lymph node involvement were analyzed in 26 pN0 patients using the prospective method. The occult lymph node involvement was detected by immunohistochemical method using the anticytokeratin 8/18 antibody. Prevalence of clinically significant occult lymph node involvement (Mi+) was statistically significant, and found in 38.5% of pN0 patients. Out of tumor characteristics analyzed as possible predictors of occult lymph node involvement, the histological grade (GH) and the involvement of lymphatic vessels within gastric wall (pL1) had significant effect on the respective evaluation. The patients with histological grade 3 and 4 had occult lymph node involvement more often than those with grade 1 and 2 ($p < 0.05$). More than 60% of pL1 patients had occult lymph node involvement LN (Mi+). Due to

high prevalence of micrometastatic lymph node involvement, detection with specific immunohistochemical or molecular biology techniques should be a part of routine specimen examination in patients with pN0 gastric cancer.

Key words: adenocarcinoma, stomach, lymph nodes, micrometastasis.

Miloš BJELOVIĆ
Centar za hirurgiju jednjaka
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 07 15 / lokal 117
Faks: 011 351 03 77
E-mail: bjelovic@eunet.yu