

Acta Chirurg Croat 2005; 1: 9-13

OSOBITOSTI KARCINOMA ŽELUCA U BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI
CHARACTERISTICS OF GASTRIC CANCER IN THE AGED

Matija Horžić, Mario Kopljar, Kristijan Čupurdija

SAŽETAK

Zahvaćenost limfnih čvorova tumorom jedan je od glavnih čimbenika koji utječu na preživljenje bolesnika s karcinomom želuca. Prema 5. izdanju međunarodne klasifikacije uznapređovalosti karcinoma želuca iz 1997. godine, za određivanje N stadija uznapređovalosti potrebno je odstraniti barem 16 limfnih čvorova. Poznato je međutim da veličina i broj limfnih čvorova u pojedinim anatomskim regijama ovise o konstitucijskim obilježjima bolesnika, poglavito o dobi. Nije, međutim, poznato postoji li povezanost dobi bolesnika i broja limfnih čvorova koji se standardnim kirurškim i patohistološkim metodom nalaze u reseciranim preparatima i na koji način bi to moglo utjecati na određivanje stadija uznapređovalosti tumora. U studiju je uključeno 40 bolesnika s adenokarcinomom želuca kod kojih je učinjena potencijalno kurativna resekcija želuca u razdoblju 2000.- 2002. godine. Rezultati provedenog istraživanja pokazali su da je broj odstranjenih limfnih čvorova veći kod bolesnika u dobi 65 godina i mlađih (prosječno 16,6) u odnosu na bolesnike starije od 65 godina (prosječno 14,2). Nađena je statistički značajna negativna korelacija između dobi bolesnika i broja izoliranih limfnih čvorova, te negativna korelacija između dobi bolesnika i promjera izoliranih limfnih čvorova. Rezultati ove studije ukazuju na potrebu posebne pažnje kod određivanja statusa zahvaćenih limfnih čvorova kod bolesnika s karcinomom želuca.

Cljučne riječi: *neoplazme želuca; kirurgija; dob; metastaze*

SUMMARY

Lymphatic metastases represent one of the most important factors influencing survival in patients with gastric cancer. According to the 5th revision of the international staging of gastric cancer brought in 1997, for accurate determination of nodal status at least 16 nodes need to be examined. It is known that the number and size of lymph nodes depend on anatomical region as well as constitutional characteristics of patients, especially age. However, it is not known if there is association between patient age and the number and status of lymph nodes that are harvested and examined using standard techniques and possible influence on tumor staging. This study comprised 40 patients with gastric adenocarcinoma in whom potentially curative resection was performed between 2000 and 2003. Results of this study show that the number of harvested lymph nodes is greater in patients 65 years of age and younger (16.6 lymph nodes on average) compared to patients older than 65 years (14.2 lymph nodes on average). There was statistically significant correlation between patient age and the number of harvested lymph nodes as well as negative correlation between patient age and lymph node size. Results of this study indicate the need for attention when determining nodal status of patients with gastric cancer.

Key words: *gastric neoplasms; surgery; age; metastases*

UVOD

Karcinomi želuca predstavljaju značajan medicinsko-kirurški i socijalni problem. Karcinom želuca je kod muškaraca na 4 mjestu, a kod žena na 5 mjestu među svim karcinomima. Pojavnost bolesti je najčešća u dobi oko 60 god. (1). Svake godine se u svijetu preko 600 000 ljudi umire od posljedica te bolesti koja je sada drugi primarni uzrok smrti povezan s karcinomima u svijetu (2). Kirurško liječenje predstavlja jedini način koji pruža mogućnost za eventualno izlječenje (1). Pri tome treba naglasiti da dob bolesnika, koja je nekada bila limitira-

jući faktor, danas više ne predstavlja kontraindikaciju za kirurško liječenje (3).

Jedan od glavnih čimbenika koji utječu na preživljenje je zahvaćenost limfnih čvorova tumorom (4). Danas, međutim u svijetu ne postoji jedinstven stav o potrebnom opsegu limfadenektomije kod potencijalno kurativnih resekcija želuca u svrhu liječenja karcinoma (5). Do sada objavljene randomizirane studije pokazale su nešto veće preživljenje nakon D2 limfadenektomije, ali bez uvijek jasne statističke značajnosti u odnosu na D1

Prim. Dr. sc. Matija Horžić✉, dr. med.; Mr. sc. Mario Kopljar, dr. med.; Mr. sc. Kristijan Čupurdija, dr. med.

Klinika za kirurgiju, Odjel abdominalne kirurgije I, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

limfadenektomiju (5). S druge strane proširene, tj. D2 ili D3 limfadenektomije povezane su s znatno većom stopom komplikacija (6), što posebno do izražaja dolazi kod bolesnika starije životne dobi.

Prema 5. izdanju međunarodne klasifikacije uznapredovalosti karcinoma želuca iz 1997. godine, za određivanje N stadija uznapredovalosti potrebno je odstraniti barem 16 limfnih čvorova (7).

Poznato da veličina i broj limfnih čvorova u pojedinim anatomskim regijama ovise o konstitucijskim obilježjima bolesnika, poglavito o dobi i spolu (8-10). Nije, međutim, poznato postoji li povezanost dobi bolesnika i broja limfnih čvorova koji se standardnim kirurškim i patohistološkim metodama nalaze u reseciranim preparatima i na koji način bi to moglo utjecati na određivanje stadija uznapredovalosti tumora.

Cilj ove studije je analizirati kliničke i patohistološke značajke karcinoma želuca ovisno o životnoj dobi bolesnika.

BOLESNICI I METODE

U studiju je uključeno 40 bolesnika s adenokarcinomom želuca kod kojih je učinjena potencijalno kurativna resekcija želuca u razdoblju 2000.- 2002. godine. Analizom su obuhvaćeni dob, spol, najveći promjer tumora, debljina tumora, histološki tip po Laurenju (difuzni, intestinalni i miješani oblik), makroskopski izgled tumora po Borrmannu, stupanj uznapredovalosti prema TNM klasifikaciji, promjer najvećeg izoliranog limfnog čvora te posebno ukupni broj izoliranih i tumorom zahvaćenih limfnih čvorova. Od ukupnog broja bolesnika bilo je 27 muškaraca i 13 žena, prosječna dob iznosila je 62,7 godina ($SD \pm 9,47$). Bolesnici su prema životnoj dobi podijeljeni na one od 65 godina ili mlađe ($N=24$) odnosno starije ($N=16$) od 65 godina.

Kod svih bolesnika učinjena je D2 limfadenektomija, ovisno o lokalizaciji tumora. Prosječan broj izoliranih limfnih čvorova iznosio je 15,6 ($SD \pm 5,36$). Prema Laurenju klasifikaciji, u ovoj studiji bilo je 16 karcinoma intestinalnog tipa, 14 difuznog, a u 10 bolesnika radilo se o miješanom ili nediferenciranom tipu.

Analiza je provedena upotrebom neparametrijskih statističkih metoda. Usporedbe među grupama vršene su pomoću Mann-Whitney testa, a korelacije među kvantitativnim varijablama Spearmanovom korelacijom rangova. Učestalosti pojedinih obilježja usporedene su Fischerovim testom. Vrijednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnima.

REZULTATI

U mlađih od 65 godina bilo je 15 muškaraca i 9 žena, a u starijih od 65 godina 12 muškaraca i 4 žene. Nije nađena statistički značajna razlika u ove dvije grupe bolesnika s obzirom na spol ($p=0,318$).

U skupini bolesnika do 65 godina, kod 10 bolesnika radilo se o difuznom, kod 9 o intestinalnom, a kod 5 o miješanom tipu karcinoma. U skupini bolesnika starijih od 65 godina 4 bolesnika imali su difuzni, 7 intestinalni te 5 miješani tip karcinoma ($p=0,317$).

U skupini mlađih od 65 godina prosječni promjer tumora iznosio je 5,54 cm (2-12 cm), a debljina 1,8 cm (1-2,5 cm).

U skupini starijih od 65 godina prosječni promjer tumora iznosio je 7,13 cm (3-16 cm), a debljina 2,42 cm (0,5-6 cm).

U skupini mlađih od 65 godina, prosječno je odstranjeno 16,6 limfnih čvorova (8-26). Prosječan broj tumorom zahvaćenih limfnih čvorova iznosio je 6,6 (0-25). Prosječna veličina najvećeg izoliranog limfnog čvora bila je 1,4 cm (0,5-2,2 cm). Postotak zahvaćenosti limfnih čvorova tumorom (omjer broja tumorom zahvaćenih i ukupnog broja izoliranih limfnih čvorova) iznosio je prosječno 40,6% (0-100).

U skupini starijih od 65 godina, prosječno je odstranjeno 14,2 limfna čvora (5-24). Prosječan broj tumorom zahvaćenih limfnih čvorova iznosio je 6,4 (0-20). Prosječna veličina najvećeg izoliranog limfnog čvora bila je 0,98 cm (0,3-3 cm). Postotak zahvaćenosti limfnih čvorova tumorom iznosio je prosječno 44,7% (0-100).

Usporedbom navedenih obilježja nisu nađene statistički značajne razlike između ove dvije dobne skupine (tablica 1).

Analizom korelacije dobi te promjera i debljine tumora, broja izoliranih limfnih čvorova, tumorom zahvaćenih limfnih čvorova i veličine najvećeg limfnog čvora nađena je statistički značajna negativna korelacija između dobi i ukupnog broja izoliranih limfnih čvorova ($p=0,031$) (tablica 2).

U grupi bolesnika dobi od 65 godina i mlađih, nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između dobi i promjera tumora ($p=0,027$) te između dobi i postotka zahvaćenosti limfnih čvorova ($p=0,041$) (tablica 3). U grupi starijih od 65 godina, nađena je statistički značajna negativna korelacija između dobi i debljine tumora ($p=0,008$) (tablica 4).

RASPRAVA

Karcinom želuca drugi je po učestalosti uzrok smrti od zloćudnih bolesti u svijetu i predstavlja značajni zdravstveni i ekonomski problem (1, 2). Kirurško liječenje danas predstavlja jedini terapijski pristup koji pruža šansu za izlječenje (1). Još početkom prošlog stoljeća postalo je jasno da kirurgija zloćudne bolesti ne bi trebala biti samo kirurgija tumorom zahvaćenih organa, već da se odstranjivanjem regionalnih limfnih čvorova ujedno odstranjuju i postojeće metastaze i prekidaju

putovi limfne drenaže, čime se može umanjiti mogućnost daljnjeg rasapa bolesti. Međutim, opsežne limfadenektomije povezane su često s većom učestalosti komplikacija (11).

Danas u svijetu ne postoji jedinstveni stav o najpogodnijem opsegu limfadenektomije kod bolesnika s karcinomom želuca (5, 11). Djelomično su razlog tome i različiti klasifikacijski sustavi određivanja stupnja uznapredovalosti karcinoma želuca, koji mogu otežati uspoređivanje rezultata liječenja u raznim centrima (4, 12). Godine 1997. donesena je 5. revizija TNM klasifikacije stupnja uznapredovalosti tumora prema kojoj se stadij tumora određuje i prema broju pozitivnih limfnih čvorova (4, 7). Obzirom da se N3 stadij definira kao tumor s preko 15 zahvaćenih regionalnim limfnih čvorova, proizlazi da je za točno klasificiranje uznapredovalosti karcinoma želuca potrebno kirurški odstraniti i histološki pregledato najmanje 16 limfnih čvorova. Poznato je da broj i veličina limfnih čvorova u pojedinim anatomskim regijama pokazuju izrazitu varijabilnost, poglavito ovisno o dobi i spolu (8-10). Prema nekim autorima, analizom na anatomskim preparatima je pokazano da se broj perigastričnih limfnih čvorova povećava s dobi, dok se veličina limfnih čvorova

smanjuje (9). Postoje, međutim, i suprotna zapažanja, prema kojima se broj limfnih čvorova s dobi smanjuje uz porast veličine (13). Ultrazvučnim pregledima pojedinih anatomskih regija ustanovljeno je da je broj limfnih čvorova znatno veći kod zdravih ispitanika mlađe životne dobi (20-39 godina), a da se s porastom životne dobi broj limfnih čvorova koji se mogu prikazati značajno smanjuje (10). Također, u istoj studiji je pokazano da je u dobnoj grupi 20-39 godina veličina limfnih čvorova manja u odnosu na veličinu limfnih čvorova zdravih ispitanika starijih od 40 godina (10). Rezultati provedenog istraživanja pokazali su da je broj odstranjenih limfnih čvorova veći kod bolesnika u dobi 65 godina i mladih (prosječno 16,6) u odnosu na bolesnike starije od 65 godina (prosječno 14,2) (tablica 1). Premda, obzirom na broj bolesnika uključenih u studiju, ova razlika nije statistički značajna, analizom korelacije dobi bolesnika s brojem izoliranih limfnih čvorova pokazana je statistički značajna negativna korelacija ($r=-0,35$, $p=0,031$).

Kada su rezultati analizirani posebno u dvije dobne grupe, nađena je kod bolesnika do 65 godina starosti granično statistički značajna negativna korelacija između dobi bolesnika i broja izoliranih limfnih čvorova

Tablica 1. Usporedba pojedinih obilježja primarnog tumora i opsega limfadenektomije u grupama bolesnika od 65 godina i mladih te onih starijih od 65 godina

	Dob ≤ 65 godina					Dob > 65 godina					p
	Mean	Median	Min	Max	SD	Mean	Median	Min	Max	SD	
Promjer tumora (cm)	5.54	4.00	2.0	12.0	2.96	7.13	6.00	3.0	16.0	4.02	0.257
Debljina tumora (cm)	1.83	2.00	1.0	2.5	0.53	2.42	2.10	0.5	6.0	1.46	0.307
Broj izoliranih l.č.	16.59	16.50	8.0	26.0	5.00	14.19	13.50	5.0	24.0	5.68	0.231
Broj zahvaćenih l.č. tumorom	6.57	4.00	0.0	25.0	7.10	6.38	5.50	0.0	20.0	6.66	0.976
Promjer najvećeg l.č.	1.14	1.00	0.5	2.2	0.60	0.98	0.75	0.3	3.0	0.81	0.321
Postotak zahvaćenosti l.č. tumorom	0.41	0.33	0.0	1.0	0.38	0.45	0.56	0.0	1.0	0.39	0.818

l.č. = limfni čvor; Mean = srednja vrijednost; Median = središnja vrijednost po raspodjeli; Min = najmanja vrijednost; Max = najveća vrijednost; SD = standardna devijacija; p = razina statističke značajnosti.

Tablica 2. Prikaz korelacije dobi bolesnika i pojedinih obilježja tumora i limfadenektomije

		Spearman	p
Dob (godine)	Promjer tumora (cm)	0.2841	0.088
Dob (godine)	Debljina tumora (cm)	-0.0227	0.927
Dob (godine)	Broj izoliranih l.č.	-0.3503	0.031
Dob (godine)	Broj zahvaćenih l.č. tumorom	0.1332	0.432
Dob (godine)	Promjer najvećeg l.č.	-0.1819	0.406
Dob (godine)	Postotak zahvaćenosti l.č. tumorom	0.2050	0.224

l.č. = limfni čvor; Spearman = koeficijent korelacije; p = razina statističke značajnosti.

va, te pozitivne korelacije između dobi i broja tumorom zahvaćenih limfnih čvorova odnosno postotka tumorom zahvaćenih limfnih čvorova.

U dobnoj grupi preko 65 godina starosti, nađene su negativne korelacije između dobi bolesnika i broja izoliranih odnosno tumorom zahvaćenih limfnih čvorova. Usporedbom najvećeg promjera i debljine primarnog tumora želuca između naveden dvije skupine bolesnika prema dobi, nisu nađene statistički značajne razlike, premda su karcinomi u bolesnika u dobnoj grupi do 65 godina bili u prosjeku 1,6 cm manji i 0,6 cm tanji. Također, analizom korelacije nije pokazana statistički značajna korelacija između dobi bolesnika i promjera odnosno debljine primarnog tumora želuca (tablice 2, 3, 4). Međutim, kada su analizirani promjer i debljina primarnog tumora posebno u grupama bolesnika podijeljenih prema dobi, nađena je kod bo-

lesnika do 65 godina starosti statistički značajna korelacija između dobi bolesnika i promjera tumora. S druge strane, kod bolesnika starijih od 65 godina, nađena je negativna korelacija između dobi bolesnika i promjera tumora te statistički značajna negativna korelacija između dobi i debljine tumora.

S obzirom da se limfadenektomija danas smatra glavnom karikom u kirurškom liječenju karcinoma želuca, rezultati ove studije ukazuju na potrebu minucioznog prepariranja i temeljite limfadenektomije svih drenažnih područja. Kao što su pokazali rezultati ove studije, broj izoliranih limfnih čvorova smanjuje se s porastom dobi bolesnika, što uz istovremenu pojavu smanjivanja veličine limfnih čvorova s porastom dobi zahtijeva posebnu pažnju prilikom određivanja stadija zahvaćenosti limfnih čvorova kod bolesnika s karcinomom želuca.

Tablica 3. Prikaz korelacije dobi bolesnika i pojedinih obilježja tumora i limfadenektomije kod bolesnika od 65 godina i mlađih.

		Spearman	p
Dob (godine)	Promjer tumora (cm)	0.4812	0.027
Dob (godine)	Debljina tumora (cm)	0.0000	1.000
Dob (godine)	Broj izoliranih l.č.	-0.4093	0.059
Dob (godine)	Broj zahvaćenih l.č. tumorom	0.4263	0.054
Dob (godine)	Promjer najvećeg l.č.	0.3744	0.208
Dob (godine)	Postotak zahvaćenosti l.č. tumorom	0.4498	0.041

l.č. = limfni čvor; Spearman = koeficijent korelacije; p = razina statističke značajnosti.

Tablica 4. Prikaz korelacije dobi bolesnika i pojedinih obilježja tumora i limfadenektomije kod bolesnika starijih od 65 godina.

		Spearman	p
Dob (godine)	Promjer tumora (cm)	-0.1886	0.484
Dob (godine)	Debljina tumora (cm)	-0.7785	0.008
Dob (godine)	Broj izoliranih l.č.	-0.2978	0.263
Dob (godine)	Broj zahvaćenih l.č. tumorom	-0.0399	0.884
Dob (godine)	Promjer najvećeg l.č.	-0.5356	0.111
Dob (godine)	Postotak zahvaćenosti l.č. tumorom	0.0844	0.756

l.č. = limfni čvor; Spearman = koeficijent korelacije; p = razina statističke značajnosti.

LITERATURA

1. Bowles MJ, Benjamin IS. ABC of the upper gastrointestinal tract: Cancer of the stomach and pancreas. *BMJ* 2001; 323:1413-6.
2. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83:18-29.
3. Wu YL, Yu JX, Xu B. Safe major abdominal operations: hepatectomy, gastrectomy and pancreaticoduodenectomy in elder patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10:1995-7.
4. Ichikawa D, Kurioka H, Ueshima Y i sur. Prognostic value of lymph node staging in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:301-4.
5. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H i sur. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069-77. Epub 04 Apr 13.
6. Ichikawa D, Kurioka H, Yamaguchi T i sur. Postoperative complications following gastrectomy for gastric cancer during the last decade. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:613-7.
7. Omejc M, Juvan R, Jelenc F, Repse S. Lymph node metastases in gastric cancer: correlation between new and old UICC TNM classification. *Int Surg* 2001; 86:14-9.
8. Misnik WP. Sex and age changes of the axillary lymphatic nodes in adult people (author's transl). *Anat Anz* 1980; 147:100-6.
9. Revazov VS, Tsoi OG. Sex, constitutional, and age characteristics of the anatomy of regional gastric lymph nodes in adult humans. *Arkh Anat Gistol Embriol* 1980; 79:55-9.
10. Ying M, Ahuja A, Brook F. Sonographic appearances of cervical lymph nodes: variations by age and sex. *J Clin Ultrasound* 2002; 30:1-11.
11. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90:1727-32.
12. Celen O, Yildirim E, Gulben K, Berberoglu U. Prediction of survival in gastric carcinoma related to lymph node grading by the new American Joint Committee on Cancer/Union International Contre le Cancer System or the Japanese system. *Eur J Surg Suppl* 2003:33-9.
13. Sapin MR. Individual and age variability of the anatomy and topography of the human lymph nodes. *Arkh Anat Gistol Embriol* 1989; 96:20-31.