

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Limfadenectomia ca factor de prognostic în cancerul gastric

Doctorand **Nicoleta Emilia Nicolescu**

Conducător de doctorat **Liviu Vlad**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Incidența cancerului gastric	15
2. Stadializarea cancerului gastric	17
3. Diseminarea limfatică a cancerului gastric	19
4. Drenajul limfatic al stomacului	21
5. Ganglionul santinelă	25
6. Tratamentul chirurgical	27
6.1 Cancerul gastric avansat	27
6.1.1. Rezecția gastrică	27
6.1.2. Limfadenectomia	27
6.1.2.1. Clasificarea limfadenectomiei	27
6.1.2.2. Limfadenectomia D1 versus D2	29
6.1.2.3. Limfadenectomia D2 completată cu PAND	32
6.1.2.4. Limfadenectomia D3	34
6.1.2.5. Limfadenectomia D4	35
6.1.2.6. Oportunitatea splenectomiei	35
6.2. Cancer gastric incipient (early cancer)	37
6.2.1. Rezecția gastrică	38
6.2.2. Limfadenectomia	38
7. Diseminarea limfatică - factor prognostic în cancerul gastric	39
7.1. Status ganglionar N	39
7.2. Rata ganglionilor metastazați (N ratio)	41
8. Limfadenectomia - factor de prognostic în cancerul gastric	43
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	49
2. Metodologie generală	51
3. Studiul I - Diseminarea limfatică și limfadenectomia ca factori prognostici în cancerul gastric incipient	53
3.1. Introducere	53
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	53
3.3. Material și metodă	54
3.4. Rezultate studiu I	54
3.5. Discuții	85
3.6. Concluzii	90
4. Studiul II - Diseminarea limfatică și limfadenectomia ca factori prognostici în cancerul gastric avansat	91
4.1. Introducere	91
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	91
4.3. Material și metodă	92
4.4. Rezultate studiu II	92
4.5. Discuții	140

4.6. Concluzii	150
5. Concluzii generale	153
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	157
REFERINȚE	159

CUVINTE CHEIE: cancer gastric, invazie limfatică, metastaze ganglionare, limfadenectomie, factori de pronostic, supraviețuire.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Principala cale de diseminare a cancerului gastric este cea limfatică iar acest aspect a fost descris pe larg în prima parte a tezei în mai multe capitole: Stadializarea cancerului gastric, Diseminarea limfatică a cancerului gastric, Drenajul limfatic al stomacului, Ganglionul santinelă, Tratamentul chirurgical – limfadenectomia, Diseminarea limfatică - factor prognostic în cancerul gastric, Limfadenectomia - factor de prognostic în cancerul gastric.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective

Teza de doctorat abordează un subiect destul de controversat în literatura de specialitate: extinderea limfadenectomiei și rolul acesteia în prognosticul pacienților cu cancer gastric.

Contribuția personală a constat în:

- studierea și repartitia cazurilor de cancer gastric din punct de vedere a invaziei limfatice, al numărului de ganglioni excizați și pozitivi, N-ratio și pN;
- evidențierea factorilor care cresc riscul diseminării limfatice;
- determinarea de corelații între prezența invaziei limfatice și metastazarea ganglionară, N ratio și pN;
- studiul limfadenectomiei efectuate, din punct de vedere al extensiei, a morbidității și mortalității aferente;

Obiectivul principal a studiului a constat în evidențierea rolului diseminării limfatice și a limfadenectomiei în prognosticul cancerului gastric.

2. Metodologie generală

Studiul s-a efectuat prospectiv pe un număr de 184 cazuri cu diagnosticul de cancer gastric, la care s-a practicat rezecție gastrică cu limfadenectomie, în perioada 2006-2007, la Clinica Chirurgie III - Institutul Regional de Gastroenterologie-Hepatologie, Cluj-Napoca și Institutul Oncologic Cluj Napoca. Studiul a fost început sub îndrumarea Prof. Dr. Lucian Lazar la catedra de Chirurgie Oncologică și continuat sub îndrumarea Prof. Dr. Liviu Vlad la catedra de Chirurgie. Cazuistica a fost împărțită în două loturi: lotul I care conține 14 cazuri cu early cancer și lotul II cu 170 cazuri de cancer gastric avansat.

Din protocoalele operatorii au fost obținute date despre extensia macroscopică a tumorii, prezența și localizare adenopatiei și limfadenectomiile efectuate.

Adenopatia intraoperatorie a fost raportată la localizarea anatomică a acesteia (sistemul japonez).

Stadializarea bolii s-a efectuat postoperator, pe baza examenului histopatologic al piesei de rezecție, conform sistemului TNM.

Rezultatele histopatologice au oferit date despre aspectul macroscopic, dimensiunile tumorii, clasificarea Lauren, invazia locală și limfatică, numărul ganglionilor excizați și pozitivi, G, stadializarea TNM.

Supravegherea pacienților până la începutul anului 2011, a fost destul de dificilă datorită necomplianței acestora. O parte au fost monitorizați prin controale periodice din 6 în 6 luni, efectuându-se astfel și investigațiile necesare depistării recurenței bolii. Despre ceilalți s-a aflat doar data eventualului deces.

3. Studiu I. Diseminarea limfatică și limfadenectomia ca factori prognostici în cancerul gastric incipient

Material și metodă

Lotul I include 14 pacienți diagnosticați cu early cancer, 7,6% din cazuistică. Toți au beneficiat de tratament chirurgical cu intenție de radicalitate: rezecție gastrică și limfadenectomie. Diagnosticul de cancer incipient a fost stabilit postoperator de examenul histopatologic al piesei de rezecție.

Cazurile au fost repartizate și studiate în funcție de: vârstă, sex, anemie, adenopatii intraoperatorii, dimensiunile și aspectul macroscopic (clasificarea japoneză), invazia locală, aspectul microscopic (clasificarea Lauren), G, invazia limfatică, metastazarea ganglionară, stadializarea TNM, limfadenectomia efectuată.

Între datele morfo-clinice obținute au fost efectuate numeroase corelații cu scopul determinării factorilor de risc pentru invazia limfatică și metastazarea ganglionară, a rolului diseminării limfatice și a limfadenectomiei asupra prognosticului pacienților cu cancer gastric incipient.

Rezultate

Caracterizare lot I

Invazia limfatică a fost negativă la 71% dintre pacienții cu early cancer (10 cazuri) și pozitivă la 28,6% dintre aceștia (4 cazuri).

Numărul **ganglionilor excizați** au variat între minim 3 și maxim 30 (media 14,71), iar numărul **ganglionilor pozitivi** au fost minim 0 și maxim 14 (media 2). Rata ganglionilor metastazați (**N ratio**) a fost între 0,0-53,84%. Aproape trei sferturi dintre cazuri au fost cu N ratio 0%.

Pentru o stadializare corectă **pN** în sistemul TNM este necesară histologia ≥ 15 ganglioni, în 6 cazuri (42,85%) numărul nodurilor limfatice examinate fiind < 15 . La toate aceste cazuri nu s-au evidențiat determinări secundare ganglionare iar stadializarea lor a fost pN0. Dintre cazurile ≥ 15 ganglioni excizați 4 au fost pN0 și N ratio 0%, 2 cazuri pN1 au fost cu N ratio 10,1-30%, iar 2 cazuri pN2 au fost N ratio $> 30\%$.

Examenul histopatologic a evidențiat metastaze ganglionare la 4 pacienți (28,6%), câte 2 cazuri pN1 și pN2 și 10 pacienți (71,4%) pN0.

La toate cazurile s-a intervenit chirurgical efectuându-se rezecție gastrică cu intenție curativă și **limfadenectomie**. S-a practicat D1 la 12 pacienți (85,7%) și D1,5 (D1+ α) la 2 pacienți (14,3%).

Pentru cele 3 cazuri cu adenopatie macroscopică din stația ganglionară 1 s-a practicat D1, iar la cele 2 cazuri cu ganglioni în stație 2 s-a practicat D1,5.

Raportat la stadializarea TNM, cele 2 limfadenectomii D1,5 s-au practicat la pacienți în stadiul pIB și pII, D1 efectuându-se la toți ceilalți pacienți cu cancer gastric incipient.

Complicații postoperatorii au apărut la un singur pacient cu limfadenectomie D1,5, tratamentul conservativ fiind suficient. Nu a fost niciun deces.

Determinarea riscului invaziei limfatice

Invazia limfatică a fost mai frecventă la pacienții de sex masculin, la cei fără anemie, în prezența adenopatiei, la tumorile tip IIc și III, ≤ 2 cm, difuze, G3 și G4, care invadează submucoasa și aparțin stadiilor IB și II. Doar stadiul TNM pare să fie factor care influențează semnificativ invazia limfatică dar nici acesta nu a reprezentat factor de risc independent pentru invazia limfatică.

Determinarea riscului metastazării ganglionare

Numărul ganglionilor metastazați a fost mai mare la pacienții de sex masculin, fără anemie, cu adenopatie, cu tumori de aspect macroscopic tip IIc și microscopic de tip intestinal, cu dimensiuni > 2 cm, G3 și G4 și care invadează submucoasa. Anemia preoperatorie și invazia locală par să fie factori care

influențează la limita semnificației statistice metastazarea limfonodulară, însă doar anemia a reprezentat un factor predictiv independent (factor de protecție) pentru numărul de ganglioni metastazați

N ratio a avut valori crescute la pacienții de sex masculin, fără anemie, cu adenopatie intraoperatorie, cu tumori tip IIc (aspect macroscopic), >2 cm, de tip intestinal (clasificare Lauren), G3 și G4 și care invadează submucoasa. Anemia și gradul de diferențiere tumorală influențează semnificativ N ratio, însă doar anemia a reprezentat un factor predictiv independent (factor de protecție).

Relația dintre invazia limfatică și metastazarea ganglionară

Pacienții cu invazie limfatică au prezentat în medie $7\pm 5,09$ ganglioni pozitivi spre deosebire de cei fără invazie care au fost fără metastazare ganglionară. N ratio a fost în medie de $32\%\pm 17,83\%$ la pacienții cu invazie limfatică față de 0% pentru cei fără invazie limfatică. Diferența între cei cu vs fără invazie limfatică a fost semnificativă statistic pentru ganglionii pozitivi ($p=0.001$) și pentru N ratio ($p<0.001$).

La toți pacienții cu invazie limfatică pozitivă au fost evidențiate metastaze ganglionare fiind stadializați pN1 (50%) și pN2 (50%), cei fără invazie limfatică fiind doar în stadiul pN0 ($p=0,001$).

Supraviețuirea raportată la factorii de prognostic ai cancerul gastric

Dintre cei 14 pacienți cu early cancer au decedat 3 (21,42%). Un pacient în stadiul II a decedat la 3 luni de la intervenția chirurgicală, unul stadializat IB a decedat la 1 an și al treilea din stadiul IB a decedat după 2 ani.

La toți cei 3 pacienți cu cancer incipient care au decedat au fost evidențiate adenopatii ($p=0.02$). Pacienții cu adenopatii au avut o supraviețuire semnificativ mai redusă ($p=0,05$).

La cei 3 pacienți cu cancer incipient care au decedat invazia limfatică a fost pozitivă ($p=0.01$). A existat o diferență semnificativ statistică între supraviețuirea pacienților cu vs fără invazie limfatică ($p=0,04$).

La cei decedați au fost pozitivi în medie 4.67 ± 2.51 ganglioni vs 1.27 ± 4.2 la cei care nu au decedat.

La cei decedați valoarea N ratio a fost în medie $24,97\%\pm 12,82\%$ vs $4,89\%\pm 16,23\%$ la cei care nu au decedat ($p=0,07$). Au decedat cei 2 pacienți cu valori ale N ratio între 10-20% și 1 pacient cu N ratio >30% ($p=0.004$). Supraviețuirea cea mai bună s-a înregistrat la cei cu valoarea cea mai redusă a N ratio.

Toți pacienții cu cancer gastric incipient care au decedat au prezentat metastaze ganglionare. Două cazuri au aparținut stadiului pN1 iar un caz a fost în stadiul pN2 ($p=0,004$). Pacienții cu pN0 au avut cea mai bună supraviețuire (100% la 54 luni).

Din punct de vedere al limfadenectomiei practicate, la 2 dintre cazurile decedate s-a efectuat D1 și la un caz D1,5. Dintre cei 12 pacienți cu limfadenectomie D1 au decedat 20%, iar dintre cei 2 cu limfadenectomie D1,5 au decedat jumătate.

Tipul limfadenectomiei nu a influențat semnificativ nici decesul și nici supraviețuirea pacienților cu cancer gastric incipient.

4. Studiu II. Diseminarea limfatică și limfadenectomia ca factori prognostici în cancerul gastric avansat

Material și metodă

Lotul II cuprinde majoritatea cazurilor aflate în studiu (170, 92,4%), cu cancer gastric avansat la care s-au efectuat rezecții gastrice cu intenție de curabilitate și limfadenectomie.

Cazurile au fost repartizate și studiate în funcție de: vârstă, sex, anemie, adenopatii, dimensiunile și aspectul macroscopic (clasificarea Bormann), pT, aspectul microscopic (clasificarea Lauren), G, invazia limfatică, pN, stadializarea TNM, limfadenectomia efectuată.

Cazurile incluse în studiul limfadenectomiei au fost doar cele fără metastaze M1 (18 cazuri)

Supraviețuirea a fost determinată doar la 116 pacienți la care intervenția chirurgicală a fost curativă, fără cazurile cu metastaze și fără cele cu rezecții R1.

Splenectomia a fost efectuată în prezența invaziei locale sau/și în prezența adenopatiei arterei splenice și din hilul splenic. Pancreatectomia caudală s-a realizat datorită invaziei locale sau adenopatiei arterei splenice.

Între datele morfo-clinice obținute au fost efectuate numeroase corelații cu scopul determinării factorilor de risc pentru invazia limfatică și metastazarea ganglionară, a rolului diseminării limfatice și a limfadenectomiei asupra prognosticului pacienților cu cancer gastric avansat.

Rezultate

Caracterizare lot II

În protocoalele operatorii specificată adenopatia la 57 pacienți (33,5%), **adenopatiile** fiind descrise la 113 pacienți (66,5%). Majoritatea pacienților au prezentat adenopatii în primele două stații ganglionare: la 36 (31,85%) pacienți la nivelul stației 1, la 29 (25,66%) pacienți la nivelul stației 2 și la 32 (28,31%) pacienți, ganglionii au fost evidențiați în ambele stații ganglionare. Au fost 4 cazuri (3,53%) cu adenopatie în stația ganglionară 3, 2 cazuri (1,76%) cu ganglioni în stațiile 2 și 3 și 4 cazuri (3,53%) cu adenopatie prezentă la nivelul celor 3 stații.

Invazia limfatică a fost pozitivă la 138 pacienți (81,2%).

Numărul **ganglionilor excizați** variază între minim 1 și maxim 73 (media 20,14).

Numărul **ganglionilor pozitivi** a fost minim 0 și maxim 51 (media 9,36). Doar 18,8% dintre pacienți au fost fără metastaze ganglionare.

Rata ganglionilor metastazați (**N ratio**) a fost între 0,0-100,0% (media 44,92%). Mai mult de jumătate dintre cazuri (54,9%) au fost cu N ratio >30%.

La cel puțin 50% dintre pacienți au fost excizați cel puțin 18 ganglioni, au fost pozitivi cel puțin 7 ganglioni, iar N ratio >40%.

pN - fără metastaze ganglionare (pN0) la 32 (18,8%) dintre pacienții cu cancer gastric avansat. În stadiul pN1 au fost 48 pacienți (28,2%), în stadiul pN2 au fost 51 pacienți (30,0%) iar în stadiul pN3 au fost 39 pacienți (22,9%).

La 32,9% dintre pacienți numărul ganglionilor examinați a fost <15. Există diferență semnificativă între procente de pacienți încadrați la un anumit pN între cei la care s-au excizat ≥15 ganglioni versus cei care s-au excizat <15 ganglioni.

Cazurile incluse în studiul **limfadenectomiei** au fost doar cele cu intervenție chirurgicală cu intenție de radicalitate. Din cele 170 de cazuri cu cancer gastric avansat au fost excluse cele cu metastaze M1 (18 cazuri).

La aproape trei sferturi dintre pacienți s-a practicat limfadenectomie D1, la restul pacienților efectuându-se D2 ± splenectomie ± rezecție pancreatică.

D2+splenectomie s-a efectuat dacă tumora a invadat hilul splinei sau dacă au fost depistate adenopatii în stațiile ganglionare 10 și 11. D2+splenectomie+pancreatectomie caudală s-a practicat când au fost depistate adenopatii la nivelul hilului splenic și/sau arterei splenice sau invazie locală în capsula pancreatică.

D1 s-a practicat pentru 90% dintre cancerelor gastrice cu adenopatie în stația ganglionară 1, pentru jumătate dintre cele cu adenopatie în stațiile 1+2 și 2, pentru trei sferturi dintre cele cu ganglioni prezenți la nivelul tuturor stațiilor ganglionare și pentru toate cazurile cu adenopatie în stațiile 3 sau 2+3.

D2±splenectomie±pancreatectomie, s-au practicat pentru jumătate dintre tumorile cu adenopatie localizate în stațiile ganglionare 1+2 sau 2.

Prin D1 s-au excizat în medie 18,6±10,25 ganglioni (minim 3, maxim 67) iar prin D2 media ganglionilor excizați a fost de 24,05±14,10 (minim 4, maxim 73), diferența având semnificație statistică.

D1 s-au efectuat mai ales pentru tumorile pN0 și pN1. D2 completate sau nu cu splenectomie și rezecții pancreatice au fost mai des efectuate la cazurile pN2 și pN3.

Pentru tumorile stadializate pIB, pII, pIIIA, pIIIB s-au practicat în special D1. Pentru aproape jumătate dintre tumorile pIV s-au efectuat D2 completate sau nu cu splenectomie sau rezecție pancreatică.

Morbiditate în funcție de extinderea limfadenectomiei a fost la limita semnificației statistice: D2+splenectomie - 31,3%, D2+splenectomie+pancreatectomie - 25%, D1 - 12,2% și D2 - 0%. Există diferență semnificativă între tipurile de limfadenectomie și în ceea ce privește producerea unei anumite complicații.

Mortalitatea a fost mai mare după D2 (5,12%) decât după D1 (3,53%). La toți pacienții cu D2 care au decedat postoperator, limfadenectomia a fost completată cu splenectomie.

Determinarea riscului invaziei limfatice

Pacienții care au prezentat invazie limfatică au avut o vârstă semnificativ mai redusă comparativ cu cei fără invazie limfatică (p=0,05).

Cele două sexe au fost relativ egal afectate de invazia limfatică.

Invazia limfatică a fost mai rară la pacienții cu anemie față de cei fără anemie (p=0,03). Anemia pare să ofere o oarecare protecție împotriva invaziei limfatice la pacienții cu cancer gastric.

Nu s-a evidențiat diferență semnificativă statistic între diferitele localizări în ceea ce privește prezența invaziei limfatice.

Invazia limfatică a fost mai frecventă la pacienții cu adenopatii intraoperatorii decât la cei fără.

Incidența invaziei limfatice a fost mare la toate tumorile indiferent de tipul Bormann.

Invazia limfatică a fost întâlnită mai frecvent la tumorile mixte, apoi la cele de tip difuz, fiind mai rară, dar totuși într-un procent ridicat și la cele de tip intestinal.

Invazia limfatică a fost des evidențiată la tumorile G3 și G4 decât la cele G1 și G2.

Invazia limfatică a crescut paralel cu invazia tumorii în peretele gastric, fiind pozitivă la aproape toate tumorile pT3 și la toate tumorile pT4 ($p=0,001$).

Invazia limfatică a lipsit la toate tumorile din stadiul pIB (0%) dar a fost prezentă la toate tumorile din stadiul pIIIA, pIIIB și pIV (100%) ($p<0,001$).

Utilizând analiza univariată, dintre factorii de risc, vârsta, anemia, pT și stadiul TNM reprezintă variabile care contribuie semnificativ la predicția invaziei limfatice. Doar prezența stadiului TNM I sau II, respectiv prezența anemiei au fost factori predictivi independenți și protectivi contra apariției invaziei limfatice.

Determinarea riscului metastazării ganglionare

La femei metastazarea ganglionară a fost mai frecventă decât la bărbați, media ganglionilor pozitivi fiind de $10,53\pm 10,85$ față de $8,75\pm 8,89$. Și numărul maxim de ganglioni pozitivi a fost mai mare la femei față de bărbați (51 ganglioni vs 37 ganglioni). N ratio a avut valori aproape egale la cele două sexe. Numărul cazurilor repartizate unui anumit stadiu pN a fost aproximativ egal indiferent de sexul pacienților, excepție face doar pN2 unde numărul bărbaților este aproape dublu față de al femeilor.

Anemia nu pare să influențeze metastazarea ganglionară.

Numărul ganglionilor pozitivi a fost mai mare și aproximativ egal pentru tumorile localizate în 1/3 superioară, 1/3 medie și 1/3 inferioară+medie față de tumorile din 1/3 inferioară sau cele difuze ($p=0,04$). Și N ratio a fost aproape aceeași pentru tumorile din 1/3 superioară, 1/3 medie și 1/3 inferioară+medie fiind mai mare decât cele din 1/3 inferioară sau cele difuze.

Numărul ganglionilor pozitivi a fost mai mare la pacienții cu adenopatie intraoperatorii ($p=0,005$). N ratio a fost aproximativ egal indiferent de prezența sau absența adenopatiei. Mai mult de jumătate dintre cazurile fără adenopatie au fost stadializate pN0 și pN1 spre deosebire de cele cu adenopatie dintre care marea majoritate au aparținut stadiilor pN2 și pN3 ($p=0,003$).

Numărul și rata cea mai mare de ganglioni metastazați au fost evidențiate la tumorile tipul IV și la cele de tipul III (clasificarea Bormann). Atât numărul ganglionilor pozitivi ($p<0,05$) cât și N ratio ($p<0,05$) a diferit semnificativ în funcție de tipul macroscopic.

Tumorile difuze au metastazat ganglionar mai frecvent decât cele de tip mixt sau intestinal. N ratio a fost mai mare la tumorile mixte, urmat de cele difuze și cele de tip intestinal. Tumorile difuze au predominat în stadiile pN2 și pN3, mai mult de jumătate dintre cele de tip intestinal au fost în stadiile pN0 și pN1, iar jumătate dintre tumorile mixte au fost pN2 ($p=0,02$).

Numărul și rata metastazelor ganglionare au fost crescute la tumorile G4 și G3 ($p<0,05$, respectiv $p=0,05$). Tumorile G1 și G2 au fost stadializate mai frecvent pN0 și pN1 spre deosebire de tumorile G3 și G4 care au predominat în stadiile pN2 și pN3.

Invazia locală a determinat creșterea numărului ganglionilor pozitivi și a N ratio ($p<0,001$). Majoritatea tumorilor pT2 au fost stadializate ca pN0 și pN1, majoritatea tumorilor pT3 au fost pN2 și pN3, iar dintre tumorile pT4, majoritatea au fost în stadiul pN3 ($p<0,001$).

Utilizând regresia multiplă, prezența adenopatiilor macroscopice, localizarea tumorii, aspectul macroscopic (clasificarea Bormann) și stadiul TNM au fost factori independenți de risc pentru predicția numărului de ganglioni pozitivi.

Analiza multivariată pentru N ratio arată că localizarea tumorii, aspectul macroscopic (clasificarea Bormann) și stadiul TNM au reprezentat factori independenți de risc pentru predicția ratei de metastazare ganglionară.

Analiza multivariată pentru pN arată că vârsta, lipsa adenopatiilor, tip Lauren difuz și pT3 au reprezentat factori independenți de predicție pentru stadializarea pN. Vârsta și lipsa adenopatiilor au fost factori protectivi.

Relația dintre invazia limfatică și metastazarea ganglionară

Media ganglionilor pozitivi la pacienții cu invazie limfatică a fost de $11,51\pm 9,43$ față de $0,06\pm 0,35$ la pacienții fără invazie limfatică ($p<0,001$).

N ratio a avut o medie de $55,24\%\pm 31,81\%$ la cei cu invazie limfatică pozitivă în comparație cu $0,41\%\pm 2,35$ la cei fără invazie limfatică ($p<0,001$).

Niciunul dintre pacienții pN0 nu au avut invazie limfatică. Toate tumorile clasificate pN1, pN2 și pN3 (100%) au prezentat invazie limfatică pozitivă ($p<0,001$).

Relația dintre numărul ganglionilor excizați, N ratio și pN

Pentru o stadializare corectă a determinării metastazelor ganglionare este necesară analiză histopatologică a ≥ 15 ganglioni, în 56 cazuri (32,9%) numărul acestora fiind < 15 . Dintre aceștia 26,78% (15 cazuri) au fost în stadiul pN0, 39,78% (22 cazuri) în pN1, 32,14% (18 cazuri) în stadiul pN2 și 1,78% (1 caz) în pN3. A existat diferență intens semnificativă între procentele pacienților încadrați la un anumit pN cei la cei care s-au excizat ≥ 15 ganglioni versus cei care s-au excizat < 15 ganglioni ($p < 0.001$).

La pacienții cu < 15 ganglioni disecați, din punct de vedere al ratei de metastazare ganglionară, la pacienții pN0, N ratio a fost 0%. Dintre cei pN1 54,5% au fost cu N ratio 10,1-30% și 45% au fost cu N ratio $> 30\%$. Marea majoritate dintre pacienții pN2 au avut $> 30\%$ ganglioni metastazați restul fiind cu N ratio 10,1-30%. La toți pacienții stadializați pN3, N ratio a fost $> 30\%$. La cazurile cu < 15 ganglioni excizați relația dintre pN și N ratio a fost intens semnificativă statistic ($p < 0.001$).

Supraviețuirea raportată la factorii de prognostic ai cancerul gastric

Adenopatia a influențat la limita semnificației statistice decesul ($p = 0.07$). Nu a existat o diferență semnificativă statistic între supraviețuirea pacienților cu vs fără adenopatie.

Au decedat 63,6% dintre cei cu invazie limfatică spre deosebire de 32,1% dintre cei fără invazie limfatică ($p = 0.003$). Pacienții fără invazie limfatică au supraviețuit mai mult.

Decesul și supraviețuirea nu au fost influențate statistic de către numărul ganglionilor excizați, cu toate că cei cu număr mai mare de ganglioni excizați au trăit mai mult.

Decesul pacienților cu cancer gastric avansat a fost semnificativ influențat de numărul ganglionilor pozitivi ($p = 0.002$), de N ratio ($p = 0.04$) și de stadializarea pN ($p = 0.003$).

Supraviețuirea pacienților cu cancer gastric avansat a fost semnificativ mai bună la cei cu număr redus de ganglioni pozitivi ($p = 0,004$), cu N ratio scăzut ($p = 0,07$) și cu stadiul pN cât mai mici ($p = 0,01$).

Nu a existat diferență semnificativă între proporția celor decedați la cei cu D1 vs D2 (\pm splenectomie și pancreatectomie) dar s-a observat o îmbunătățire a supraviețuirii după D2 față de D1 (16,3% vs 13,7%).

La pacienții cu D2+splenectomie±pancreatectomie decesul a fost mai frecvent decât la pacienții cu D2 sau D1 diferența fiind semnificativă statistic. Efectuarea splenectomiei±pancreatectomie în completarea D2 a scăzut supraviețuirea.

La pacienții cu invazie limfatică, supraviețuirea a fost mai bună după D2 în comparație cu D1. La cei fără invazie limfatică supraviețuirea a fost mai bună după D1 față de D2, diferența fiind la limita semnificației statistice ($p = 0,08$).

Supraviețuirea pacienților cu cancer gastric avansat indiferent de prezența metastazelor ganglionare a fost mai bună dacă a fost efectuată limfadenectomie D2. La cei fără ganglioni pozitivi, D2 a influențat semnificativ prognosticul ($p = 0,01$).

5. Concluzii generale

1. Majoritatea cazurilor aflate în studiu (92,4%) au fost diagnosticate cu cancer gastric avansat, doar 7,6% din cazuri fiind cu early cancer.
2. Invazia limfatică a fost pozitivă la 29% dintre pacienții cu early cancer și la 81,2% dintre cei cu cancer avansat.
3. Media ganglionilor excizați a fost de 14,71, la cazurile cu early cancer și de 20,14 la cazurile cu cancer avansat.
4. Media ganglionilor pozitivi a fost de 2 la pacienții cu early cancer și de 9,36 la cei cu cancer avansat.
5. Media N ratio a fost de 9,19% pentru early cancer și de 44,92% pentru cancerul avansat.
6. Metastazele ganglionare au fost depistate la 28,6% dintre pacienții cu early cancer față de 81,2% dintre cei cu cancer avansat.
7. Adenopatiile au fost descrise la 35,7% dintre cazurile cu early cancer și la 66,5% dintre cei cu cancer avansat.
8. Indiferent de stadiul bolii, invazia limfatică, număr ganglioni pozitivi și N ratio sunt mai frecvente la tumori de dimensiuni crescute, care au invadat submucoasa, difuze, slab diferențiate și nediferențiate, cu adenopatie intraoperatorie.
9. Anemia a reprezentat un factor predictiv independent (factor de protecție) pentru diseminarea limfatică în cancerul gastric incipient.
10. Decesul a fost semnificativ mai frecvent la pacienții cu adenopatie macroscopică, invazie limfatică, la cei cu număr și o rată crescută de ganglioni metastazați, stadiu avansat (pN și TNM).

11. Supraviețuire a fost mai bună la pacienții fără adenopatie, fără invazie limfatică, la care s-au excizat mai mulți ganglioni, cu număr redus de ganglioni pozitivi și cu o rată scăzută a N ratio.
12. La majoritate pacienților s-a practicat limfadenectomie D1. La pacienții cu early cancer s-au efectuat D1 (85,7%) și D1,5 (D1+ α) (14,3%). La pacienții cu cancer avansat, aproape trei sferturi au fost cu D1, iar ceilalți cu D2 \pm cu splenectomie sau/și rezecție pancreatică.
13. La cazurile cu early cancer, complicații postoperatorii, au apărut la un singur pacient iar mortalitatea înregistrată a fost zero.
14. La cazurile cu cancer avansat morbiditatea a fost mai mare pentru D2+splenectomie - 31,3% și D2+splenectomie+pancreatectomie - 25% și mai mică pentru D1 - 12,2% și D2 - 0%, cu diferență semnificativă între tipurile de limfadenectomie în ceea ce privește producerea unei anumite complicații.
15. La pacienții cu cancer avansat mortalitatea a fost mai mare după D2 (5,12%) decât după D1 (3,53%). La toți pacienții cu D2 care au decedat postoperator, limfadenectomia a fost completată cu splenectomie.
16. Limfadenectomia efectuată nu a influențat semnificativ decesul sau supraviețuirea pacienților cu cancer incipient.
17. La pacienții cu cancer avansat nu a existat diferență semnificativă între proporția celor decedați la cei cu D1 vs D2 (54.2% vs 60.6%). Decesul pacienților cu D2 completată cu splenectomie cu/fără pancreatectomie s-a produs mai frecvent decât la pacienții cu D2 sau D1.
18. Supraviețuirea la 54 luni pentru pacienții cu cancer avansat a fost ușor îmbunătățită după D2 (16,3%) față de D1 (13,7%), diferența nefiind semnificativă.
19. Efectuarea splenectomiei și pancreatectomiei în completarea D2 a scăzut supraviețuirea.
20. Supraviețuire la 54 luni a pacienților cu invazie limfatică a fost mai bună dacă s-a practicat D2, dar la pacienții fără invazie limfatică prognosticul a fost mai bun după D1.
21. Supraviețuire pacienților cu cancer avansat indiferent de prezența ganglionilor pozitivi a fost mai bună după D2, aceasta influențând semnificativ supraviețuirea pacienților fără metastaze ganglionare.
22. Supraviețuirea a scăzut paralel cu creșterea stadiului.
23. Rezultatele studiului au arătat că în cancerul gastric, indiferent de stadiu, diseminarea limfatică afectează negativ prognosticul, supraviețuirea fiind mai bună la pacienții fără invazie limfatică și fără adenopatie, la cei cu număr mic de ganglioni pozitivi și N ratio scăzută, cu un stadiu pN și TNM cât mai incipient.
24. Excizia unui număr cât mai mare de ganglioni și o limfadenectomie mai extinsă îmbunătățesc prognosticul pacienților cu cancer gastric avansat la care s-a efectuat un tratament chirurgical R0.

PhD THESIS ABSTRACT

Lymphadenectomy as a prognosis factor for gastric cancer

PhD student **Nicoleta Emilia Nicolescu**

Mentor **Liviu Vlad**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	11
ACTUAL STATE OF THE ART	
1. Gastric cancer incidence	15
2. Gastric cancer staging	17
3. Lymphatic dissemination of gastric cancer	19
4. Lymphatic drainage of the stomach	21
5. Sentinel lymph node	25
6. Surgical treatment	27
6.1 Advanced gastric cancer	27
6.1.1. Gastric resection	27
6.1.2. Lymphadenectomy	27
6.1.2.1. Classification of lymphadenectomy	27
6.1.2.2. D1 versus D2 lymphadenectomy	29
6.1.2.3. D2 lymphadenectomy plus PAND	32
6.1.2.4. D3 lymphadenectomy	34
6.1.2.5. D4 lymphadenectomy	35
6.1.2.6. Opportunity of splenectomy	35
6.2. Early gastric cancer	37
6.2.1. Gastric resection	38
6.2.2. Lymphadenectomy	38
7. Lymphatic dissemination – prognosis factor in gastric cancer	39
7.1. N – lymph node status	39
7.2. Rate of lymph node metastasis (N ratio)	41
8. Lymphadenectomy – prognosis factor in gastric cancer	43
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work hypothesis/objectives	49
2. General methodology	51
3. 1st study – Lymphatic dissemination and lymphadenectomy as prognostic factors in early gastric cancer	53
3.1. Introduction	53
3.2. Work hypothesis/objectives	53
3.3. Material and method	54
3.4. 1 st study results	54
3.5. Discussion	85
3.6. Conclusions	90
4. 2nd study - Lymphatic dissemination and lymphadenectomy as prognostic factors in advanced gastric cancer	91
4.1. Introduction	91
4.2. Work hypothesis/objectives	91
4.3. Material and method	92
4.4. 2 nd study results	92
4.5. Discussion	140

4.6. Conclusions	150
5. General conclusions	153
6. Originality and innovative contributions of the thesis	157
REFERENCES	159

Key words: gastric cancer, lymphatic invasion, lymph node metastasis, lymphadenectomy, prognosis factors, survival.

ACTUAL STATE OF THE ART

Gastric cancer disseminates mainly via the lymphatic route; this subject is described extensively in the first part of the thesis, in several chapters: Gastric cancer staging, Lymphatic dissemination of gastric cancer, Lymphatic drainage of the stomach, Sentinel lymph node, Surgical treatment – lymphadenectomy, Lymphatic dissemination as a prognostic factor in gastric cancer, Lymphadenectomy – as a prognostic factor in gastric cancer.

PERSONAL CONTRIBUTION

1. Work hypothesis/objectives

The PhD thesis deals with a rather controversial subject in literature: the extension of lymphadenectomy and its role in the prognosis of gastric cancer patients.

The personal contribution resided in:

- studying and classifying gastric cancer cases depending on lymphatic invasion, number of excised positive lymph nodes, N-ratio and pN;
- identifying the factors leading to an increased lymphatic dissemination;
- determining the correlations between the presence of lymphatic invasion and lymph node metastasis, N ratio and pN;
- studying lymphadenectomies from the point of view of extension and ensuing morbidity and mortality, respectively.

The main objective of the study was to establish the role of lymphatic dissemination and lymphadenectomy in the prognosis of gastric cancer.

2. General methodology

The study was performed prospectively on 184 cases diagnosed with gastric cancer, treated with gastric resection with lymphadenectomy in the 3rd Surgical Clinic – The Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj Napoca. The study was initiated under the supervision of Professor Lucian Lazar, PhD, from the Oncological Surgery Department and continued under the supervision of Professor Liviu Vlad, PhD, from the Surgery Department. The patients were divided into two groups: group I included 14 cases diagnosed with early cancer, and group II, including 170 cases of advanced gastric cancer.

Data on the macroscopic extension of the tumor, the presence and location of lymph nodes and the performed lymphadenectomies were obtained from the surgical protocols.

The adenopathies found intraoperatively were reported at their anatomical location (according to the Japanese system)

The staging of disease was performed postoperatively, according to the TNM system, based on the pathological examination of the resection piece.

The pathological results provided data on the macroscopic aspect, tumor size, Lauren classification, local and lymphatic classification, the number of lymph nodes, the number of excised positive lymph nodes, G, TNM staging.

The patients' follow-up until the beginning of year 2011 was rather difficult due to low compliance. Some were followed up every 6 months, when investigations designed to identify disease recurrence were also performed. On the rest of the patients we only found the date of their death.

3. The first study. Lymphatic dissemination and lymphadenectomy as prognostic factors in early gastric cancer

Material and method

The 1st group included 14 patients, 7.6% of the cases, diagnosed with early cancer. All received surgical treatment with radical intent: gastric resection and lymphadenectomy. The early cancer diagnosis was established postoperatively on the pathological examination of the resection piece.

The cases were classified and studied according to: age, sex, anemia, intraoperative adenopathies, size and macroscopic aspect (Japanese classification), local invasion, microscopic aspect (Lauren classification), G, lymphatic invasion, lymph node metastasis, TNM staging and the performed lymphadenectomy.

Several correlations were made between the morphological and clinical data gathered in order to identify the risk factors for lymphatic invasion and lymph node metastasis, the role of lymphatic dissemination and lymphadenectomy on the prognosis of patients with early gastric cancer.

Results

Characteristics of group I

Lymphatic invasion was negative in 71% of the early cancer patients (10 cases) and positive in 28.6% of patients (4 cases).

The number of **excised lymph nodes** varied between 3 and 30 (mean 14.71), and the number of **positive lymph nodes** varied between 0 and 14 (mean 2). The rate of metastasized lymph nodes (**N ratio**) ranged between 0.0-53.84%. Almost three quarters of the cases had a 0% N ratio.

Histological results of ≥ 15 lymph nodes is necessary for a correct **pN** staging in the TNM system; in 6 cases (42.85%), the number of examined lymph nodes was < 15 . In these cases, no lymph node metastasis was found and their stage was pN0. Of the cases with ≥ 15 excised lymph nodes, 4 had pN0 staging and N ratio 0%, 2 pN1 cases had 10.1-30% N ratio, and 2 pN2 cases had a $> 30\%$ N ratio.

The pathological examination revealed lymph node metastases in 4 patients (28.6%), 2 cases pN1 2 cases pN2, respectively, while 10 patients (71.4%) were pN0.

All cases received surgical treatment: gastric resection with curative intent and **lymphadenectomy**. The types of resection were as follows: D1 in 12 patients (85.7%) and D1.5 (D1+ α) in 2 patients (14.3%).

A D1 resection was chosen for the 3 cases with macroscopic adenopathy in lymph node station 1 and a D 1.5 resection for the 2 cases with lymph nodes in station 2.

In what concerns the TNM staging, the 2 D1.5 lymphadenectomies were performed in patients in stages pIB and pII, respectively, while D1 resection was performed in all the other early gastric cancer patients.

Postoperative complications occurred in only one patient with D1.5 lymphadenectomy, but resolved with just conservative treatment. No deaths were recorded.

Determining the risk of lymphatic invasion

Lymphatic invasion was more frequent in male patients, in those without anemia, in patients with adenopathies, in type IIc and III tumors, ≤ 2 cm in size, diffuse, G3 and G4, invading the submucosa and belonging to stages IB and II. The TNM stage appeared to be the only factor significantly influencing the lymphatic invasion but it was not an independent risk factor for lymphatic invasion.

Determining the risk of lymph node metastasis

The number of metastatic lymph nodes was higher in male patients, without anemia, with adenopathy, having macroscopic type IIc tumors and intestinal-type tumors, > 2 cm in size, G3 and G4 tumors, invading the submucosa. Preoperative anemia and local invasion appeared to be factors

influencing lymph node metastasizing at the limit of statistical significance, but anemia alone was found to be an independent predictive factor (protective factor) of the number of metastasized lymph nodes.

The N ratio had high values in male patients, without anemia, with intraoperative adenopathy, having type IIc tumors (macroscopic aspect), >2 cm in size, of intestinal type (Lauren classification), G3 and G4, invading the submucosa. The anemia and the grade of tumor differentiation significantly influenced the N ratio, but anemia alone proved an independent predictive factor (protective factor).

The relationship between lymphatic invasion and lymph node metastasis

The patients with lymphatic invasion had a mean of 7 ± 5.09 positive lymph nodes, as opposed to those without invasion, who did not have lymph node metastases. The N ratio was $32\% \pm 17.83\%$ in patients with lymphatic invasion, as opposed to 0% in those without lymphatic invasion. The difference between those with and those without lymphatic invasion was statistically significant for positive lymph nodes ($p=0.001$) and for the N ratio ($p<0.001$).

Lymph node metastases were found in all patients with positive lymphatic invasion; they were therefore staged as pN1 (50%) and pN2 (50%), those without lymphatic invasion belonging to the pN0 stage ($p=0.001$).

Survival in accordance to the prognosis factors for gastric cancer

Of the 14 patients with early gastric cancer, 3 died (21.42%). One patient in stage II died 3 months after surgery, another one, staged IB, died after 1 year and a third, in stage IB, deceased 2 years after surgery.

Adenopathies were found in all 3 early cancer patients who died ($p=0.02$). Patients with adenopathies had a significantly lower survival ($p=0.05$).

All 3 early cancer patients who died had positive lymphatic invasion ($p=0.01$). There was a statistically significant difference in survival between patients with vs. those without lymphatic invasion ($p=0.04$).

The positive lymph node rate was 4.67 ± 2.51 in the patients who died vs. 1.27 ± 4.2 in those who survived.

The N ratio was $24.97\% \pm 12.82\%$ in patients who died vs. $4.89\% \pm 16.23\%$ in those who survived ($p=0.07$). The two patients with N ratio values between 10-20% and 1 patient with N ratio >30% died ($p=0.004$). The better survival rate was recorded in patients with lower N ratios.

All patients with early gastric cancer who died had lymph node metastasis. Two cases were staged as pN1 and one case as pN2 ($p=0.004$). Patients in pN0 stage had the best survival rate (100% at 54 months).

In what concerns the type of lymphadenectomy chosen, D1 was performed in two of the cases and D1.5 in one case that died, respectively. Of the 12 patients with D1 lymphadenectomy, 20% deceased and of the two with D1.5 lymphadenectomy, one deceased.

The type of lymphadenectomy did not influence significantly the death or survival of early gastric cancer.

4. The second study. Lymphatic dissemination and lymphadenectomy as prognostic factors in advanced gastric cancer

Material and method

The second group included the majority of cases taken into study (170 – 92.4%), having advanced gastric cancer; the therapy of these patients was gastric resection with curative intent and lymphadenectomy.

The cases were divided in studied according to: age, sex, anemia, the presence, size and macroscopic aspect of adenopathies (Bormann classification), pT, microscopic aspect (Lauren classification), G, lymphatic invasion, pN, TNM staging, the type of lymphadenectomy performed.

The cases included in the lymphadenectomy study were only those without M1 metastases (18 cases).

Survival was recorded only in 116 patients with curative surgery, excluding the cases with metastases and those with R1 resections.

Splenectomy was performed in the presence of local invasion and/or of adenopathies of the splenic artery and splenic hilum. Caudal pancreatectomy was chosen in the face of local invasion or splenic artery adenopathy.

Several correlations were made between the morphological and clinical data gathered in order to identify the risk factors for lymphatic invasion and lymph node metastasis, the role of lymphatic dissemination and lymphadenectomy on the prognosis of patients with advanced gastric cancer.

Results

Characteristics of the 2nd group

In the surgical protocols, we found adenopathies in 113 cases (66.5%). Most patients had adenopathies in the first two lymph node stations: in station 1, 36 (31.85%) patients, in station 2, 29 (25.66%) patients and in both stations, 32 (28.31%) patients. Four cases (3.53%) had adenopathies in lymph node station 3, 2 cases (1.76%) in stations 2 and 3 and 4 cases (3.53%) in all three stations.

Lymphatic invasion was positive in 138 patients (81.2%).

The number of **excised lymph nodes** varied between 1 and 73 (mean 20.14).

The number of **positive lymph nodes** ranged between 0 and 51 (mean 9.36). Only 18.8% of patients had no lymph node metastases.

The rate of metastasized lymph nodes (**N ratio**) ranged between 0-100% (mean 44.92%). More than half of the cases (54.9%) had an >30% N ratio.

At least 18 lymph nodes were excised in more than half of the patients; of these at least 7 lymph nodes were positive and the N ratio was >40%.

pN – there were no lymph node metastases (pN0) in 32 (18.8%) of the patients with advanced gastric cancer. We recorded 48 (28.2%) patients in the pN1 stage, 51 patients (30.0%) in the pN2 and 39 patients (22.9%) in the pN3 stage.

In 32.9% of patients, the number of examined lymph nodes was <15. We found significant differences for each pN stage between the groups of patients with ≥15 excised lymph nodes vs. that of patients with <15 excised lymph nodes.

The cases included in the **lymphadenectomy study** were only the ones with surgical therapy with radical intent. The cases with M1 metastases (18 patients) were excluded from the 170 cases with advanced gastric cancer.

A D1 lymphadenectomy was performed in almost three quarters of the patients; the rest of the patients had D2 ± splenectomy ± pancreatic resection.

D2 + splenectomy was chosen in case the tumor had invaded the splenic hilum or if adenopathies were found in the lymph nodes stations 10 and 11. D2 + splenectomy + caudal pancreatectomy was the surgery of choice when finding adenopathies in the splenic hilum and/or the splenic artery or local invasion in the pancreatic capsule.

D1 was performed in 90% of the gastric cancers with adenopathies in lymph node station 1, for half of those with adenopathies in stations 1+2 and 2, for 75% of those with adenopathies in all stations and in all cases with adenopathies in stations 3 or 2+3.

D2 ± splenectomy ± pancreatectomy was performed for half of the tumors with adenopathies in stations 1+2 or 2.

When using D1, a mean of 18.6±10.25 lymph nodes were excised (range 3 - 67) and a mean of 24.05±14.10 (range 4 - 73) when using D2 resection, the difference reaching statistical significance.

D1 resection was performed especially for pN0 and pN1 tumors. For the pN2 and pN3 cases, the D2 resections were sometimes completed with splenectomies and pancreatic resections.

D1 resections were especially chosen for tumors staged as pIB, pII, pIIIA and pIIIB. D2 resections, sometimes completed with splenectomies or pancreatic resections, were performed for almost half of the pIV tumors.

The difference in morbidity depending on the extension of lymphadenectomy reached the limit of statistical significance: D2 + splenectomy – 31.3%, D2 + splenectomy + pancreatectomy - 25%, D1 – 12.2% and D2 - 0%. We found significant differences between the types of lymphadenectomies in what concerns the occurrence of certain complications.

The mortality was higher in case of D2 (5.12%) than D1 resections (3.53%). In all patients having deceased after D2 surgery, the lymphadenectomy had been completed with splenectomy.

Determining the risk of lymphatic invasion

The patients who had lymphatic invasion were significantly younger than those without (p=0.05).

The two sexes were relatively equally affected by lymphatic invasion.

Lymphatic invasion occurred more frequently in patients without anemia than in those who had anemia (p=0.03). Anemia appeared to confer a certain degree of protection against lymphatic invasion in patients with gastric cancer.

We did not find a statistically significant difference between the various locations, from the point of view of the lymphatic invasion.

Lymphatic invasion occurred more frequently in patients with adenopathies found during surgery than in those without.

The incidence of lymphatic invasions was high in all tumors, regardless of Bormann type.

Lymphatic invasion was recorded more often in mixed tumors, followed by diffuse-type tumors; in the intestinal-type tumors lymphatic invasion was rarer, but still occurred frequently.

Lymphatic invasion was more frequently identified in G3 and G4 tumors than in G1 and G2 ones.

The extent of lymphatic invasion was found to increase alongside the tumor invasion in the gastric wall; consequently, it was positive in almost all pT3 tumors and in all pT4 tumors ($p=0.001$).

No tumors staged as pIB (0%) had lymphatic invasion; however, it was present in all tumors belonging to stages pIIIA, pIIIB and pIV (100%) ($p<0.001$).

In univariate analysis, age, the presence of anemia, the pT and TNM staging were, among the risk factors, the variables with significant contribution in predicting lymphatic invasion. TNM stages I and II and the presence of anemia were found to be the only independent factors predictive and protective against lymphatic invasion.

Determining the risk of lymph node metastasis

In women, lymph node metastasis is more frequent than in men, the mean of positive lymph nodes being 10.53 ± 10.85 as opposed to 8.75 ± 8.89 , respectively. Furthermore, the maximum number of positive lymph nodes was higher in women than in men (51 vs. 37 lymph nodes). The N ratio was almost equal in the two sexes. The number of cases belonging to a certain pN stage was almost the same, regardless of sex, with the exception of the pN2 stage, where the number of males was double compared to that of female patients.

Anemia did not appear to influence lymph node metastasis.

The N ratio was almost the same for the tumors of the upper, medium and lower+medium third of the stomach and higher than that of the tumors of the lower third or the diffuse tumors ($p=0.04$).

The number of positive lymph nodes was higher in patients with adenopathies found during surgery ($p=0.005$). The N ratio was approximately the same regardless whether the adenopathies were present or not. More than half of the cases without adenopathy were staged as pN0 and pN1, as opposed to those with adenopathies found intraoperatively, of which the majority belonged to stages pN2 and pN3 ($p=0.003$).

The type III and IV tumors (according to Bormann's classification) yielded the highest number and rate of metastasized lymph nodes. Both the number of positive lymph nodes ($p<0.05$) and the N ratio ($p<0.05$) varied significantly according to the macroscopic type.

Diffuse tumors metastasized more frequently than the mixed or intestinal-type ones. The N ratio was higher in mixed tumors, followed by the diffuse and intestinal tumors. The diffuse tumors were predominant in stages pN2 and pN3, with more than half of intestinal tumors in stages pN0 and pN1, and half of the mixed tumors in the pN2 stage ($p=0.02$).

The G3 and G4 tumors yielded a higher number and rate of lymph node metastasis ($p<0.05$ and $p=0.05$, respectively). The G1 and G2 tumors were more frequently staged as pN0 and pN1, as opposed to G3 and G4 tumors, in which stages pN2 and pN3 predominated.

Local invasion led to an increase in the number of positive lymph nodes and in N ratio ($p<0.001$). The majority of pT2 tumors were staged as pN0 and pN1, most of the pT3 tumors were pN2 and pN3, and most of pT4 tumors belonged to stage pN3 ($p<0.001$).

In multiple regression, the presence of macroscopic adenopathies, the tumor location, the macroscopic aspect (Bormann classification) and the TNM stage were found to be independent risk factors for the prediction of the number of positive lymph nodes.

The multivariate analysis performed for the N ratio showed that tumor location, macroscopic aspect (Bormann's classification) and TNM stage were independent risk factors for the prediction of the lymph node metastasis rate.

The multivariate analysis performed for pN revealed age, the lack of adenopathies, the diffuse Lauren type and the pT3 tumors to be independent predictive factors of the pN stage. Age and the lack of adenopathies were protective factors.

The relationship between lymphatic invasion and lymph node metastasis

The mean of positive lymph nodes in patients with lymphatic invasion was 11.51 ± 9.43 as compared to 0.06 ± 0.35 , in patients without lymphatic invasion ($p<0.001$).

The N ratio had a mean of 55.24%±31.81% in patients with positive lymphatic invasion, as compared to 0.41%±2.35 in those without ($p<0.001$).

None of the pN0 patients had lymphatic invasion. All pN1, pN2 and pN3 tumors (100%) had positive lymphatic invasion ($p<0.001$).

The relationship between the number of excised lymph nodes, the N ratio and pN

The pathological examination of ≥ 15 lymph nodes is required in order to perform a correct staging of lymph node metastases; however, the number of examined lymph nodes was <15 in 56 cases (32.9%). Of these, 26.78% (15 cases) were staged pN0, 39.78% (22 cases) as pN1, 32.14% (18 cases) as pN2 and 1.78% (1 case) as pN3. A statistically significant difference was found between the percentages of patients belonging to a certain stage, depending on whether more or less than 15 lymph nodes had been excised ($p<0.001$).

In patients with <15 dissected lymph nodes, depending on the rate of lymph node metastasis, the N ratio was 0% in pN0 patients. Of the pN1 cases, 54.5% had 10.1-30% N ratio and 45% had a $>30\%$ N ratio. The great majority of pN2 patients had $>30\%$ metastasized lymph nodes, the rest having an N ratio between 10.1-30%. The N ratio was $>30\%$ in all patients staged pN3. In cases where <15 lymph nodes were excised, the relationship between the pN stage and the N ratio had a high statistical significance ($p<0.001$).

The survival rate depending on the prognostic factors of gastric cancer

The presence of adenopathies influenced the survival at the limit of statistical significance ($p=0.07$). There was no statistically significant difference between the survival of patients with or without adenopathies.

We recorded 63.6% deaths among the patients with lymphatic invasion, as opposed to the 32,1% deaths in the group without lymphatic invasion ($p=0.003$). It is apparent that the patients without lymphatic invasion had a better survival.

The survival rate was not influenced significantly by the number of excised lymph nodes, although the patients with more excised lymph nodes were found to have a better survival.

The survival rate of advanced gastric cancer patients was significantly influenced by the number of positive lymph nodes found ($p=0.002$), by the N ratio ($p=0.04$) and by the pN staging ($p=0.003$).

The survival of patients with advanced gastric cancer was significantly better in patients with few positive lymph nodes ($p=0.004$), low N ratio ($p=0.07$) and lower pN stages ($p=0.01$).

There was no significant difference between the numbers of deaths in the groups operated by D1 vs. D2 resection (\pm splenectomy and pancreatectomy); however, we did record a better survival in the D2 than in the D1 group (16.3% vs. 13.7%).

More deaths were recorded in the group of patients treated with D2 + splenectomy \pm pancreatectomy than in the groups of patients treated with either D2 or D1, the difference reaching statistical significance. Adding splenectomy \pm pancreatectomy to D2 was found to decrease survival.

In patients with lymphatic invasion, the survival was better when D2 rather than D1 was used. Conversely, in patients without lymphatic invasion, D1 yielded better survival than D2, the difference being at the limit of statistical significance ($p=0.08$).

The survival of patients with advanced gastric cancer, regardless of metastases, was better when D2 lymphadenectomy was performed. In patients without positive lymph nodes, D2 had a significant influence on the prognosis ($p=0.01$).

5. General conclusions

1. Most of the cases taken into study (92.4%) were diagnosed with advanced gastric cancer, with only 7.6% of cases having early cancer.
2. Lymphatic invasion was positive in 29% of the patients with early cancer and in 81.2% of those with advanced cancer.
3. The mean number of excised lymph nodes was 14.71 in early cancer cases and 20.14 in advanced cancer cases.
4. We found a mean of 3 positive lymph nodes in the early cancer group and of 9.36 in the advanced cancer group.
5. The mean N ratio was 9.19% for early cancer and 44.92% for advanced cancer.
6. Lymph node metastases were found in 28.6% of the early cancer patients as opposed to 81.2% in the advanced cancer group.

7. Adenopathies were described in 35.7% of the early cancer cases and in 66.5% of the advanced cancer patients.
8. Regardless of disease stage, the lymphatic invasion, number of positive lymph nodes and N ratio are higher in large, diffuse tumors, invading the submucosa, either low or undifferentiated tumors, with adenopathies found intraoperatively.
9. Anemia was found to be an independent predictive factor (protective factor) for lymphatic dissemination in early gastric cancer.
10. More patients died in the group with macroscopic adenopathy, lymphatic invasion, with higher numbers and rates of metastasized lymph nodes and a more advanced stage of disease (both pN and TNM).
11. We found a better survival rate in patients without adenopathy or lymphatic invasion, where more lymph nodes had been excised, having a lower number of positive lymph nodes and a lower N ratio.
12. D1 lymphadenectomy was performed in most patients. In early cancer patients, D1 was performed in 85.7% and D1.5 (D1+ α) in 14.3%. In patients with advanced cancer, almost three quarters were operated using the D1 resection, while for the rest D2 \pm splenectomy and/or pancreatic resection was chosen.
13. In early cancer cases, postoperative complications occurred in just one patient and the recorded mortality was zero.
14. In advanced cancer cases, we recorded a higher morbidity for D2 + splenectomy – 31.3% of cases, and for D2 + splenectomy + pancreatectomy - 25%, and a lower morbidity rate in D1 – 12.2% and D2 - 0%, with a significant difference between the types of lymphadenectomies in relation to the occurrence of a certain complication.
15. We recorded a higher mortality in the advanced cancer group following D2 (5.12%) than D1 (3.53%). In all D2 patients who died after the operation, splenectomy had been added to the lymphadenectomy.
16. The type of lymphadenectomy did not influence significantly the survival rate of patients with early cancer.
17. No significant difference was found in the advanced cancer group between the proportions of deaths following D1 vs. D2 (54.2% vs. 60.6%). More deaths occurred after D2 + splenectomy with/without pancreatectomy than after D2 or D1.
18. The 54 month-survival was slightly better in advanced cancer patients treated with D2 (16.3%) than with D1 (13.7%), but without statistical significance.
19. Adding splenectomy and pancreatectomy to D2 decreased the survival rate.
20. The 54 month-survival of patients with lymphatic invasion was better following D2 resection and better after D1 in patients without lymphatic invasion.
21. The survival of advanced cancer patients regardless of the presence of positive lymph nodes was better following D2; this type of resection had a significant influence on the survival of patients without lymph node metastases.
22. The survival rate decreased alongside the increase in stage.
23. The results of the study showed that in gastric cancer, regardless of stage, the lymphatic dissemination has a negative effect on prognosis; survival was better in patients without lymphatic dissemination and without adenopathy, in those with fewer positive lymph nodes and a lower N ratio, pN and TNM stage.
24. The excision of more lymph nodes and a more extensive lymphadenectomy improve the prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with R0 surgery.