

204 Splenektomi Olgusunun Analizi, Splenektomi Endikasyonları Değişiyor Mu?

Analysis Of 204 Splenectomy Cases, Do The Indications of Splenectomy Change?

Necat Almali*, Özkan Yılmaz

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Van, Türkiye

ÖZET

Giriş: Dalagın immün süreçlerdeki rolünün anlaşılması ve laparoskopik splenektominin tanımlanması splenektomi endikasyonlarının daraltılması, hematolojik endikasyonların dışında splenektomi yapılacak ise dalak koruyucu cerrahi yaklaşımların tercih edilmesine ve özellikle hematolojik hastalıklarda daha çok laparoskopik splenektominin yapılmasına yol açmıştır. Çalışmamızda yeni gelişen teknolojilerle beraber splenektomi endikasyonları ve cerrahi yaklaşımlarındaki değişiklikleri tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2010-2018 tarihleri arasında yapılan 204 splenektomi olgusu, endikasyon ve cerrahi teknik açısından retrospektif olarak incelendi

Bulgular: Travma nedeni ile 38, hematolojik hastalıklar nedeni ile 58, toplam 312 mide kanseri cerrahisinde gastrektomi ile kombine 47, mide dışı diğer abdominal malignitelerin cerrahisi ile kombine 23, kist hidatik nedeniyle 8, abse nedeni ile 6, spontan splenik kanama nedeni ile 9, massif splenomegali nedeni ile 6, kitle nedeni ile 5, gezici dalak nedeni ile 4 olguya splenektomi uygulanmıştır. Hematolojik 58 olgunun 8'inde, büyük dalak boyutu nedeni ile açık, 46'sında laparoskopik, 4'ünde laparoskopik başlangıçtan açık cerrahiye dönüşle splenektomi yapılmıştır. Diğer endikasyonlarla splenektomi yapılan 143 olguda cerrahi açık, 3 olgu laparoskopik olarak yapılmıştır.

Sonuç: Splenektominin en sık endikasyonunu oluşturan travmatik dalak laserasyonları, bu grup olgularda konservasyonun ön planda olması nedeni ile sunulan 204 olguluk seride splenektomi endikasyonumuzun % 18,6'sını oluşturmuş; hematolojik, komşu organ malignite cerrahilerine kombine splenektomiler giderek artan sayıda ve ağırlıklı olarak laparoskopik yöntemle yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dalak, Splenektomi, Laparoskopik Splenektomi

ABSTRACT

Introduction: Comprehension of the role of spleen in immune processes and definition of laparoscopic splenectomy have led to narrowing of indications of splenectomy, preferring spleen-sparing surgical approaches if splenectomy will be performed for indications other than hematological ones, and increased performing of laparoscopic splenectomy in particularly for hematological diseases. In our study, we aimed to discuss changes in surgical approaches and indications for splenectomy with emerging technologies.

Materials and Methods: 204 splenectomy cases performed between 2010-2018 in our clinic have been retrospectively studied with attention paid to indications and surgical techniques.

Results: Splenectomy was performed for 38 cases due to trauma, 58 cases due to hematological diseases, out of a total of 312 gastric cancer surgery cases, 47 combined with gastrectomy and 23 combined with surgery for other abdominal malignancies, 8 cases due to hydatid cyst, 6 cases due to abscess, 9 cases due to spontaneous splenic hemorrhage, 6 cases due to massive splenomegaly, 4 cases due to migratory spleen. Out of 58 hematological cases, open splenectomy was performed for 8 cases due to large spleen size, laparoscopic splenectomy was performed for 46 cases and 4 cases were laparoscopic surgery that later converted to open splenectomy. For cases with other indications open splenectomy was performed for 143 cases and laparoscopic for 3 cases.

Conclusion: Because conservation remains at the forefront of the traumatic splenic lacerations, the most common indications of splenectomy; this group has composed 18,6% of the presented 204 cases, hematological splenectomies and splenectomies combined with adjacent organ malignancy surgeries are with increasing numbers and predominantly performed by laparoscopic method.

Key Words: Spleen, Splenectomy, Laparoscopic Splenectomy

Giriş

Splenektomi, başta travma ve hematolojik hastalıklar olmak üzere genel cerrahların sıkça yaptığı ameliyatlardandır. Başlangıçta açık teknikle yapılan splenektomiler 1991 yılında laparoskopik splenektominin tanımlanması ile birlikte cerrahi teknik açısından büyük değişime uğramıştır. Splenektomi endikasyonları incelendiğinde ana başlıklar halinde; hematolojik hastalıklar, travmalar ve malignite cerrahisinin bir komponenti olarak yapılan splenektomiler sıralanabilir. Splenektomi her ne kadar cerrahların sık yaptığı bir cerrahi olsa da artık dalak mümkün olduğunca korunmaya çalışılmaktadır. Bunun nedeni de dalağın immünolojik öneminin anlaşılmasından kaynaklanmaktadır (1).

Dalak, hem hücrel hem de humoral bağışıklıkta rol alan solid bir organdır. Kan dolaşımındaki bakterilere karşı spesifik antikor yapılması, T ve B lenfositlerinin olgunlaştırılması, antikorla işaretli hücrelerin fagositozu, tuftsın ve properdin yapımı gibi immünolojik fonksiyonları vardır. Dalaktaki makrofaj ve histiyositler, antikor yada opsonik proteinle işaretli bakterileri fagosite ederek ortadan kaldırırlar. Bu nedenle organizmayı enfeksiyonlara karşı korumada önemli bir fonksiyon üstlenmiştir (1,2).

Malignite cerrahilerinden özellikle proksimal gastrik kanserlerde ve distal pankreas tümörlerinde splenektomi sıklıkla uygulanırken, hematolojik hastalıklardan ön plana çıkanlar ise İTP, herediter sferositoz ve TTP dir. Bunlar dışında ciddi bir oranda splenektomi endikasyonunu travmalar oluşturmaktadır (3).

Minimal invaziv cerrahi ve laparoskopik splenektominin gelişiminin hasta üzerine faydaları açıktır. Bu çalışmamızda dalak cerrahisinde, kliniğimizin de etkilendiği, kolaylıkla splenektomi yapma eğiliminden dalak koruyucu yaklaşıma ve açık cerrahiden laparoskopik cerrahiye yönelimi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2010-2018 yılları arasında splenektomi yapılan 204 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu olgular yaş, cinsiyet, endikasyon ve uygulanan cerrahi tekniklere göre sıralandı. Bu verilerin yıllara göre dağılımı ve değişimi incelendi. Bununla birlikte Yüzüncü Yıl Üniversitesi acil servisine başvuran ve çekilen bilgisayarlı tomografi ve/veya ultrasonografilerinde dalak yaralanması olan hastaların ve bunlardan splenektomi

uygulananlar ve konservatif yaklaşımların yıllara göre değişimi incelendi. Malignite nedeni ile splenektomi endikasyonlarının yıllara göre değişimi ve aynı zaman dilimlerinde yapılan malignite cerrahileri ile karşılaştırıldı. Çalışmamız için klinik araştırmalar etik kurulunun 04.04.2019 tarih ve 2019/07 karar numarasıyla onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz: Tanımlayıcı tipteki araştırma geriye donuk kesitsel bir araştırma olarak planlanmıştır. Belirtilen tarihler arasında dahil etme kriterlerine uyan tüm hastalar çalışmaya katılmış ve elde edilen sonuçlar tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma kategorik değişkenler için ise, frekans dağılımları ve yüzdelerle özetlenmiştir. Verilerin analizi için SPSS (IBM for Windows Versiyon 23) paket programı kullanılmış, istatistik anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

Bulgular

2010-2018 yılları arasında kliniğimizde yapılan toplam splenektomi sayısı 204'dür. Hastalar 96 erkek ve 108 kadından oluşmakta olup yaş ortalamaları 48.8 yıldır. Endikasyonlara göre hastalar gruplandırıldığında 58 hastaya (%28.4) hematolojik nedenlerle, 38 hastaya (%18.6) travma nedeniyle, yine 38 hastaya (%18.6) dalak kisti, dalak apsesi, dalak torsiyonu gibi dalağın kendine ait patolojiler nedeniyle ve 70 hastaya (%34.3) mide ve pankresa malignite cerrahilerinin bir komponenti olarak splenektomi yapıldığı görüldü (Tablo 1). Vakalar ameliyat tekniğine göre değerlendirildiğinde hematolojik nedenlerle splenektomi uygulanmış 58 olgunun 8'inde, büyük dalak boyutu nedeni ile açık, 46'sında laparoskopik, 4'ünde laparoskopik başlangıçtan açık cerrahiye dönüşle splenektomi yapıldığı, diğer endikasyonlarla splenektomi yapılan 143 olguda cerrahi açık, 3 olgu laparoskopik olarak yapıldığı görüldü.

Açık laparoskopik oranları incelendiğinde özellikle hematolojik hastalıklar nedeniyle yapılan splenektomilerin 46'sında (%79.3) ameliyat laparoskopik tamamlanmış, 4 hastada (%6.9) laparoskopik başlanmış ancak açık cerrahiye dönülmek zorunda kalmış ve 8 hastada (%13.8) doğrudan açık cerrahi ile splenektomi yapılmıştır. Diğer 3 endikasyonda ise ağırlıklı açık cerrahi uygulanmıştır. (Tablo 2)

Tartışma

Dalağın başlıca fonksiyonu, opsonize edilmiş bakteriler ve antikor kaplı hücreler gibi

Tablo 1. Gruplandırılmış endikasyonlara göre acil/ elektif oranları

Endikasyonlar		Ameliyatın Tipi(Acil/Elektif)		Total
		Acil	Elektif	
Hematolojik Hastalık	Toplam Hasta Sayısı	0	58	58
	Endikasyona Göre Acil/elektif oranı	%0,0	%100,0	%100,0
	Ameliyat Tipine Göre Endikasyon Oranı	%0,0	%43,3	%28,4
Travma	Toplam Hasta Sayısı	38	0	38
	Endikasyona Göre Acil/elektif oranı	%100,0	%0,0	%100,0
	Ameliyat Tipine Göre Endikasyon Oranı	%54,3	%0,0	%18,6
Dalak Hastalıkları	Toplam Hasta Sayısı	19	19	38
	Endikasyona Göre Acil/elektif oranı	%50,0	%50,0	%100,0
	Ameliyat Tipine Göre Endikasyon Oranı	%27,1	%14,2	%18,6
Diğer Cerrahilere Ek	Toplam Hasta Sayısı	13	57	70
	Endikasyona Göre Acil/elektif oranı	%18,6	%81,4	%100,0
	Ameliyat Tipine Göre Endikasyon Oranı	%18,6	%42,5	%34,3
Total	Toplam Hasta Sayısı	70	134	204
	Toplam Acil/elektif oranı	%34,3	%65,7	%100,0
	Toplam cerrahi(acil/elektif)	%100,0	%100,0	%100,0

partiküllerin kandan uzaklaştırılmasıdır (4). Aynı zamanda dalak, eritroid, miyeloid, megakaryositik, lenfoid ve monosit-makrofaj (yani retiküloendotelyal) sistemleri unsurlarını destekleyebilen bir hematopoietik organdır (5). Dalak, yaşlanmış kırmızı kan hücrelerini, bakterileri ve diğer parçacıkları, dolaşımdan temizlemektedir. Dalağın çıkarılması (ör. Asplenia), özellikle kapsüllenmiş organizmalarla bakteriyel sepsise duyarlı hale getirebilirken, bu işlevdeki bir artış (örn., Hipersplenizm) değişen derecelerde sitopeni ile ilişkili olabilir (6).

Splenektomi cerrahların değişik endikasyonlarla sık yaptığı ameliyatlardandır. Dalak cerrahisinde son yüzyılda yaşanan iki önemli olay vardır. Birincisi Morris ve Bullock tarafından 1919'da splenektominin enfeksiyona duyarlılığı artıracaklarını ileri sürülmesi, King ve Schumacker'in 1952'de bunu belgelemeleridir(7,8). İkincisi ise 1991 yılında ilk laparoskopik splenektominin tanımlanması olmuştur(9). İlki dalak koruyucu yaklaşımın gelişmesine ve daha çok konservatif tedavilerin uygulanmaya başlamasına neden olmuştur. İkincisi ise minimal invaziv cerrahinin önünü açmış ve

özellikle hematolojik hastalıklarda konvansiyonel cerrahilerden daha çok Laparoskopik splenektominin yapılmasına neden olmuştur.

Kliniğimizde de özellikle dalağın hematolojik hastalıklarında yapılan toplam 58 splenektominin 8 inde (%13.8) dalak boyutunun aşırı büyük olması sebebiyle açık cerrahi yapılmış olup, geriye kalan 50 hasta da laparoskopik başlanmış ve 46'sında (%79.3) işlem laparoskopik olarak tamamlanmıştır.

Splenektominin endikasyonları oldukça genişler ana başlıklar halinde sayıldığında bunlar; hematolojik nedenler, travmalar, dalağın kendine ait hastalıkları ve malignite cerrahisinin bir parçası olarak yapılan splenektomiler sayılabilir.

Travmalar splenektominin sık yapıldığı endikasyonlardandır bunun nedeni de Dalağın künt batın travmalarında en çok yaralanan organlardan biri olmasıdır. Travmalarda hayati tehlike arz eden kanamaların teşhisi ve hızlı yönetimi birincil hedeftir. Fonksiyonel dalak dokusunun korunması ise ikincil hedeftir (10).

Dalak koruyucu yaklaşım travmalarda da uygulanmaya çalışılmıştır. Başlangıçta dalak

Tablo 2. Gruplandırılmış endikasyonlara göre Açık cerrahi/laparoskopik cerrahi oranları

Endikasyon		Ameliyatın Tipi(lap/açık)			Total
		Açık	Laparoskopik	Lap → Açık	
Hematolojik Hastalık	Toplam Hasta Sayısı	8	46	4	58
	Endikasyona Göre Ameliyat Tipi Oranları	%13,8	%79,3	%6,9	%100,0
	Ameliyat Tipine Göre Endikasyon Oranları	%5,3	%93,9	%100,0	%28,4
Travma	Toplam Hasta Sayısı	38	0	0	38
	Endikasyona Göre Ameliyat Tipi Oranları	%100,0	%0,0	%0,0	%100,0
	Ameliyat Tipine Göre Endikasyon Oranları	%25,2	%0,0	%0,0	%18,6
Dalak Hastalıkları	3 Toplam Hasta Sayısı	36	2	0	38
	Endikasyona Göre Ameliyat Tipi Oranları	%94,7	%5,3	%0,0	%100,0
	Ameliyat Tipine Göre Endikasyon Oranları	%23,8	%4,1	%0,0	%18,6
Diğer Cerrahlere Ek	4 Toplam Hasta Sayısı	69	1	0	70
	Endikasyona Göre Ameliyat Tipi Oranları	%98,6	%1,4	%0,0	%100,0
	Ameliyat Tipine Göre Endikasyon Oranları	%45,7	%2,0	%0,0	%34,3
Total	Toplam Hasta Sayısı	151	49	4	204
	Toplam Ameliyat Tipi Oranları	%74,0	%24,0	%2,0	%100,0
	tip(lap/açık)	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0
			153,245	,000	

koruyucu yöntem olarak splenorafi ve kısmi splenektomi benimsenmişken günümüzde nonoperatif yöntemler öne çıkmıştır (11).

Burada sorulması gereken soru hangi hastalarda konservatif kalınmalı hangi hastalar cerrahiye aday olmalıdır. Hemodinamik instabilite, yaygın peritonit veya cerrahi girişim gerektiren diğer karın içi yaralanmalara sahip hastalarda nonoperatif tedavi uygun değildir (12). Grade 3 ve üzeri splenik yaralanmalar, aktif kontrast ekstravazasyonu ve geniş hemoperitoneum, nonoperatif tedavinin diğer kontrendikasyonlarıdır (13).

Kliniğimizde 2010-2018 yılları arasında 38 hastada travma nedeni ile splenektomi yapılmış 6 hastada da konservatif tedaviler uygulanmıştır. Konservatif tedavi uygulanan hastalarda ek bir cerrahi, girişime ihtiyaç olmadan taburculukları yapılmıştır. Splenektomi yapılan 38 vakanın 7 si penetran 31 adeti ise künt batın travması nedeniyle yapılmıştır. Bayhan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 56 künt batın travmasına bağlı dalak yaralanması

olan hasta incelenmiş, Bu hastaların 29'una cerrahi uygulanmış 27'sin de konservatif tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Sonuç olarak her iki grupta mortalitede farklılık saptanmamıştır (14).

Bir diğer majör splenektomi endikasyonu ise hematolojik hastalıklardır. Bazı patolojik durumlarda, dalak fonksiyonlarını yerine getiremez ve hatta hematopoetik elemanların destrüksiyonuna yol açar. Bu nedenle hematolojik hastalıkların tanısında ve tedavisinde terapötik amaçlı olarak splenektomi yapılmaktadır. Sutherland ve Burghard 1910 yılında ilk olarak herediter sferositoz tedavisinde ve Kaznelson 1916 yılında idiopatik trombositopenik purpura tedavisinde tanımlamışlardır (15,16).

Günümüzde hematolojik hastalıklardan en fazla splenektomi endikasyonu oluşturan hastalık immün trombositopenik purpura (ITP). Girgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematolojik nedenle splenektomi yapılan 115 hastanın %56 'sında nedenin ITP olduğu saptanmıştır (17). Görkem ve arkadaşlarının yapmış oldukları

çalışmada ise hematolojik nedenlerle splenektomi yapılanların %70.4'nün endikasyonu İTP olarak saptanmış. Bizim çalışmamızda hematolojik nedenli splenektomiler toplam 58 adet olup bunun %82.7 si İTP (48 adet) olarak saptanmış olup literatüre göre hafif yüksek olarak saptanmıştır (18).

Mide kanserlerin de splenektomi ekollere göre değişiklik göstermektedir. Japon ekolünde geniş lenfadenektomi önerilmekte ve buna distal pankreatektomi ve splenektominin de eklenmesini önermektedirler. Ayrıca dalak hilusunda ve splenik arter trasesinde lenf nodu varlığını da splenektomi endikasyonu olarak ortaya koymaktadırlar (19).

Ancak yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada geniş lenfadenektominin ve splenopankreatektominin uzun dönem izlemde surveye bir katkısının olmadığını aksine yüksek mortalite ve morbiditeye neden olduğunu göstermiştir (20,21)

Bizim kliniğimizde yapılan 312 total gastrektomi olgusundan sadece 47 tanesine splenektomi ve/veya distal pankreatektomi yapıldı. Aynı seride 12 olguda da diseksiyon sırasında iatrojenik arter ve/veya ven yaralanması nedeniyle splenektomi yapıldı. Bunun dışında distal pankreas tümörü, böbrek tümörü ve kolon tümörlerinin dalağa invazyonu nedeniyle 15 olguda splenektomi yapıldı. Tüm bu olgular dışında dalak apsesi, dalak paraziter kistleri, dalak torsiyonları gibi dalağın kendine ait patolojilere bağlı sıklıkla splenektomiler yapılmaktadır (3). Bizim kliniğimizde de son 8 yılda toplam 38 hastaya bu nedenlerden dolayı splenektomi yapıldı.

Sonuç olarak splenektomi cerrahların sık yaptığı cerrahilerden olsa da günümüzde ağırlıkla hematolojik hastalıklar da yapılmakta ve malignite cerrahisinin bir komponenti olarak yapılan splenektomiler azalmaktadır. Yine travma nedeniyle meydana gelen dalak yaralanmalarında konservatif yaklaşımlar artmaktadır. Yapılan splenektomilerde de laparoskopik yöntemlerin ağırlığı artmaktadır. Splenektominin en sık endikasyonunu oluşturan travmatik dalak laserasyonları, bu grup olgularda konservasyonun ön planda olması nedeni ile sunulan 204 olguluk seride splenektomi endikasyonumuzun %18.6'sını oluşturmuş; hematolojik, komşu organ malignite cerrahilerine kombine splenektomiler giderek artan sayıda ve ağırlıklı olarak laparoskopik yöntemle yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Balagué C, Targarona EM, Cerdán G, Novell J, Montero O, Bendahan G, et al. Long-term outcome after laparoscopic splenectomy related to hematologic diagnosis. *Surg Endosc* 2004; 18(8): 1283-1287.
2. Durakbasa CU, Timur C, Sehiralti V, Mutus M, Tosyali N, Yoruk A. Pediatric splenectomy for hematological diseases:outcome analysis. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(8): 635-639.
3. F. Charle Brunnicardi. Schwartz Cerrahinin İlkeleri. M.Mahir Özmen Editors. Dalak. 10. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2016; 1423-1448.
4. Buffet PA, Milon G, Brousse V, et al. Ex vivo perfusion of human spleens maintains clearing and processing functions. *Blood* 2006; 107(9): 3745-3752.
5. Wilkins BS. The spleen. *Br J Haematol* 2002; 117:265.
6. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol* 2012; 158(1): 16-29.
7. Morris DH, Bullock FD. The importance of the spleen in resistance to infection. *Ann Surg* 1919; 70(5): 513-521.
8. King H, Schumacker HB. Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 1952; 136(2): 239-242.
9. Delaitre B, Maignien B. Laparoscopic splenectomy. One case. *Presse Med* 1991; 20(44): 2263.
10. Schroepel TJ, Croce MA. Diagnosis and management of blunt abdominal solid organ injury. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(4): 399-404.
11. Cogbill TH, Moore EE, Jurkovich GJ, Morris JA, Mucha P Jr, Shackford SR, et al. Nonoperative management of blunt splenic trauma: a multicenter experience. *J Trauma* 1989; 29(10): 1312-1317.
12. Stassen NA, Bhullar I, Cheng JD, Crandall M, Friese R, Guillaumondegui O, et al. Nonoperative management of blunt hepatic injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73(5 Suppl 4): 288-293.
13. Olthof DC, Joosse P, van der Vlies CH, de Haan RJ, Goslings JC. Prognostic factors for failure of nonoperative management in adults with blunt splenic injury: a systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(2): 546-557.
14. Zülfü B, Sezgin Z, Mehmet E, Cüneyt K, Turgay Ş. Comparison of the Clinical Outcome of Nonoperative Management and Surgical Treatment of Blunt Splenic Trauma. *Dicle Tıp Dergisi* 2016; 43(1): 117-121.
15. Balague C, Targarona E.M, Cerdan G, Novell J, Montero O, Bendahan G, et al. Longterm outcome after laparoscopic splenectomy related

- to hematological diagnosis. Surg. Endosc 2004; 18(8): 1283-1287.
16. Coad J.E, Matutes E, Catovsky D. Splenectomy in lymphoproliferative disorders: A report of 70 cases and review of the literature. Leuk. Lymphoma 1993; 10(4-5): 245-264.
 17. Girgin S, Gedik E, Baç B, Taçyıldız H. Benign hematolojik hastalıklarda splenektomi sonuçlarımız. Akademik Acil Tıp Dergisi 2008; 4(7): 42-45.
 18. Manolya G, Memiş A, Engin K, Piltan B, ve ark. Hematolojik hastalıklarda splenektomi; tek merkez deneyimi. Journal of Experimental and Clinical Medicine 2012; 29(4): 276-279.
 19. Okajima K, Isozaki H. Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. World Journal of Surgery 1995; 19(4): 537-540.
 20. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 1999; 340(12): 908-914.
 21. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. 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(11): 2069-2077.