

## CANCERUL GASTRIC OPERABIL – STANDARDE NOI ȘI VECHI ÎN TRATAMENT

CĂLIN CĂINAP<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Institutul Oncologic „I. Chiricuță” Cluj-Napoca

### Rezumat

*Cancerul gastric este la ora actuală singura neoplazie a cărei incidență este în scădere reală. Cu toate acestea, în fiecare an se diagnostichează peste 800000 de cazuri noi, din care peste 500000 vor deceda din cauza acestei boli, fapt ce situează cancerul gastric printre cele mai mortale neoplazii. S-au înregistrat progrese în ceea ce privește diagnosticul, dar nu și depistarea precoce; la ora actuală, cu excepția Japoniei, nu există programe de screening puse în aplicare în țările Uniunii Europene sau în Statele Unite. Ultimii ani au adus îmbunătățiri ale speranței de viață a acestor pacienți, prin modificări de strategie și introducerea unor tehnici noi de tratament. Singurul tratament curativ rămâne chirurgia, dar la ora actuală și-au dovedit eficiența radioterapia și chimioterapia, fiind componente esențiale ale tratamentului multimodal modern al cancerului gastric.*

**Cuvinte cheie:** cancer gastric, tratament, chirurgie, radioterapie, chimioterapie.

### OPERABLE GASTRIC CANCER – OLD AND NEW STANDARDS OF TREATMENT

#### Abstract

*Gastric cancer is currently the only neoplasia with a really decreasing incidence. Despite this fact, every year there are more than 800000 new cases, from which more than 500000 will die due to gastric cancer, which makes gastric cancer one of the most deadly neoplasias. Progress has been made regarding the diagnosis, but not in early gastric cancer diagnosis, and with Japan's exception nowadays there are no screening programs approved and functional in the European Union's countries or the United States. The last years have showed improvement in the patients' prognosis through modifications of strategy or new treatment techniques. The only curative treatment remains surgery, but today radiotherapy and chemotherapy have proved their efficiency and they are essential components of modern multimodality treatment of gastric cancer.*

**Keywords:** gastric cancer, treatment, surgery, radiotherapy, chemotherapy.

#### Introducere

Cele mai recente estimări situează cancerul gastric ca fiind între primele 5 localizări tumorale în lume (după cancerul pulmonar, sân, prostată), ca și incidență [1]. Peste 800.000 de cazuri sunt diagnosticate în fiecare an, dintre care aproximativ 500.000 vor deceda în primul an de la depistare [2]. Cancerul gastric este incriminat ca fiind pe

locul 2, ca și mortalitate legată de cancer [3].

La nivel mondial, mortalitatea prin cancer gastric a scăzut dramatic de la 35 la 100.000 locuitori la 10 la 100.000 locuitori în zilele noastre, decesele prin cancer gastric însumând 2% din totalitatea deceselor prin cancer [4].

În Europa, în anul 2006, au fost înregistrate un număr de 159.900 de cazuri noi și un număr de 118.200 de decese [4], reprezentând astfel a cincea neoplazie ca frecvență și a patra cauză de mortalitate prin cancer. GLOBOCAN, în 2008 [4], estimează incidența cancerului

Articol intrat la redacție în data de: 21.06.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 27.06.2011

Acceptat în data de: 27.06.2011

Adresa pentru corespondență: calincainap@yahoo.co.uk

gastric la femei în România la nivelul de 12,1 la 100.000 de locuitori, comparativ cu sexul masculin, de 25,2 (toate grupele de vârstă luate la un loc). Estimări ale ESMO pentru perioada 1990-1994, în comparație cu 2000-2004, relevă pentru România o tendință contrară celei europene de scădere a mortalității. Incidența pentru România este raportată la 16,75 ‰ (2646 cazuri noi/an) [6].

### Care sunt rezultatele actuale în tratamentul cancerului gastric?

La ora actuală, în cancerul gastric supraviețuirea globală rămâne modestă, spre exemplu în SUA, la 5 ani, rata supraviețuirii este 23% [7].

Estimările privind supraviețuirea la 5 ani, pe stadii, arată că în stadiul 0 – 90% dintre pacienți vor fi în viață, în stadiul I – 58-78%, în stadiul II – 34%, în stadiul III – 8-20%, iar în stadiul IV – 7% [8].

Rezultatele modeste sunt în principal datorate prezentării pacienților în stare avansată în momentul diagnosticului, doar 25-40% fiind în stadiu localizat [8]. Lipsa unui program de screening în majoritatea țărilor poate să influențeze rezultatele obținute: în Japonia depistarea bolii se face în stadii incipiente și datele de supraviețuire sunt superioare [9].

Cancerul gastric este caracterizat prin recăderi locoregionale și la distanță. **Reșutele locoregionale** depind de stadiul T și N și survin majoritatea în primii 2 ani de la chirurgie, lucru demonstrat de un studiu pe 1172 pacienți [10]. La vârstnicii cu tumori mari, tipul infiltrativ sau difuz, localizarea proximală a tumorii, chirurgie de tip gastrectomie subtotală, este predominantă reșuta locoregională [11].

Peste 50% dintre pacienții operați vor avea reșută locoregională, ceea ce subliniază importanța integrării în tratamentul cancerului gastric a unor terapii complementare.

Prezența metastazelor este raportată pe serii de autopsii ca fiind de >50%, ficatul fiind interesat în peste 30% din cazuri chiar la prezentare, peritoneul fiind pozitiv la 30-43% din pacienți [6]. Metastazele pulmonare sunt mai rar întâlnite - 10% din cazuri [7]. La vârstnici și la tumori de dimensiuni mari predomină reșuta la distanță (pe cale hematogenă) [11].

În studiile publicate, riscul de reșută peritoneală a fost dependent de sexul feminin, stadiul T tumoral, prezentarea distală și histologia difuză a cancerului gastric [12].

Un studiu din Korea, pe 2328 pacienți, a arătat că reșuta peritoneală la cei operați radical este cea mai frecventă, 45,9% și precoce (debut sub 2 ani), factorii predictivi fiind invazia seroasă și cea limfatică [13]. Alți factori independenți au fost vârsta tânără, tipul histologic infiltrativ sau difuz.

### 1) Tratamentul chirurgical al cancerului gastric

Tratamentul chirurgical în cancerul gastric este singurul tratament curativ față de care există un consens general asupra rolului său în ameliorarea rezultatelor generale în această localizare tumorală [14].

Tratamentul chirurgical este constituit practic din două etape: una legată de tumora primitivă gastrică (gastrectomia) și una legată de excizia ganglionilor perigastrici (limfadenectomia), ținta finală fiind reprezentată de obținerea unei rezecții fără reziduu tumoral - R0.

#### „Early gastric cancer”

Deși nu este o abordare universal acceptată, cancerele gastrice incipiente sunt rezecate endoscopic. Recomandările actuale sunt pentru tumori < 2 cm, G1 de malignitate, care nu sunt ulcerate [14]. La ora actuală, nu există trialuri randomizate care să certifice siguranța unei astfel de abordări – nivel de evidență III B [15].

#### Gastrectomie pe cale clasică sau pe cale laparoscopică?

Modalitatea de efectuare a gastrectomiei a fost comparată în câteva trialuri randomizate: mortalitatea, morbiditatea și numărul de ganglioni excizați a fost similar între cele două grupe [16,17]. Standardul actual este gastrectomia prin laparotomie mediană. Laparoscopia cu citologie peritoneală este indicată pentru eliminarea carcinomatozei oculte la cei considerați potențial operabili - stadiile I B-III [14]. Metaanaliza publicată a arătat că se poate efectua în siguranță din punct de vedere oncologic, dar este cu o durată mai mare a operației în cazul intervenției laparoscopice [14,18].

#### Gastrectomie totală sau subtotală?

Răspunsul pare să fie în funcție de localizarea tumorii și de extensia sa - stadiul bolii [14]. Cel mai important aspect este realizarea rezecției R0 (fără rest tumoral). În general, pentru tumorile proximale se recomandă gastrectomia totală, în timp ce pentru tumorile distale gastrectomia subtotală poate fi practică, dacă se asigură o margine de siguranță de minim 5 cm sub polul tumoral [16,19]. Între cele două tipuri de gastrectomii, pentru cancerele antrale, datele comunicate din trialurile randomizate nu arată diferențe în ceea ce privește supraviețuirea [16,20].

Probabilitatea de a obține o rezecție R0 este dependentă de stadiul T: pT1 are o rezecabilitate R0 de 98,2%, pT2 – 86,7%, pT3 – 59,7%, pT4 – 40,6% [21].

#### Ganglionul sentinelă în cancerul gastric

Ideea ganglionului sentinelă nu este nouă – identificat fie cu martor radioactiv sau colorat sau ambele variante – ea este deja aplicată în clinică, fiind deja un standard în cazul cancerului mamar sau a melanomului malign. În ceea ce privește cancerul gastric lucrurile nu sunt încă clare. Există studii care recomandă efectuarea acestei tehnici în cazurile de „early gastric cancer”, cu rezerva că o obstrucție limfatică determinată chiar de tumora gastrică poate falsifica examinarea. De aceea, recomandările actuale

recomandă excluderea de la această tehnică a cazurilor cu confirmare clinică a adenopatiilor sau stadiile avansate ce pot avea „skip metastaze” în 10-15% din cazuri [20].

### ***Ce tip de limfadenectomie este indicată în chirurgia cancerului gastric?***

Limfadenectomia – cât trebuie să fie de extinsă – este un subiect de dezbatere încă extrem de activ. Singurul consens este în sensul că o rezecție D0 (fără adenopatii excizate) este suboptimală din punct de vedere oncologic. Recomandările ESMO susțin necesitatea evidării a unui număr de cel puțin 15 ganglioni în decursul operației. [14].

Marii susținători ai limfadenectomiei extinse sunt japonezii, astfel că o rezecție D2 este considerată standard în Japonia – rezultatele foarte bune publicate fiind multe dintre ele pe loturi retrospective [16,20]. Trialurile efectuate în Europa nu au reușit să regăsească aceleași rezultate. Trialurile britanic [22] și danez [22,23] nu regăsesc avantaje de supraviețuire, ci un plus de morbiditate și mortalitate pentru rezecția D2. Splenectomia, pancreatectomia, vârsta peste 70 de ani a pacienților, anulează eventualul beneficiu prin excesul de morbiditate și mortalitate [24]. Splenectomia contribuie la morbiditate cu un risc relativ de 2.16, iar pancreatectomia cu 3.34 [14,24], de aceea ele vor fi evitate în măsura în care situația intraoperatorie o permite, rezecția lor fiind indicată doar dacă există o invazie directă [14]. Un studiu american extrem de interesant a arătat că pentru fiecare 10 ganglioni excizați aportul adus la supraviețuire este de 7.6% [26,27,28]. O metaanaliză publicată recent a arătat că rezecția D1 are avantajul unui risc scăzut de fistule la nivelul anastomozelor, iar supraviețuirea este identică [18].

## **2) Radioterapia în cancerul gastric operat radical**

Chirurgia, oricât de extins ar fi efectuată, nu reușește să elimine reșeta locală, care, chiar în condițiile unei rezecții D2, rămâne cu o rată de recidivă locală importantă: riscul de recidivă locală fiind estimat, la 5 ani, la 43% pentru rezecția D1 și la 37% pentru D2 în trialul danez [23,27]. Date furnizate de studii pe autopsii relevă cifre și mai alarmante pentru recidive, de până la 80-93% [29]. Rezultatele generale în tratamentul cancerului gastric în SUA rămân modeste, cu supraviețuiri la 5 ani de ordinul a 20-30% [29]. Este evidentă necesitatea completării radicalității actului chirurgical, în încercarea de a îmbunătăți rezultatele pe termen lung. Acest lucru a revenit radioterapiei, care, ca și chirurgia, este un tratament locoregional.

### ***Radioterapia postoperatorie***

Aplicată singură, a fost studiată în relativ puține trialuri. Primul a fost British Cancer Stomach Group, care a comparat chirurgia versus chirurgie + radioterapie adjuvantă sau chirurgie singură. 40% dintre pacienți au avut o operație suboptimală cu reziduu tumoral, în aceste con-

diții radioterapia nu a adus avantaj în supraviețuire, dar se remarcă o reducere semnificativă a riscului de recidivă locală de la 27%, în lotul cu chirurgie singură, la 10%, chiar în condițiile în care doza de radioterapie a fost suboptimală [6]. Metaanaliza publicată [30] confirmă avantajul în supraviețuire în urma administrării radioterapiei la pacienții operați.

### ***Doza de iradiere***

Cancerul gastric este un cancer radiosensibil [6]. Doza care trebuie administrată în aceste cazuri necesită o atenție deosebită, generată de organele adiacente stomacului, care inerent se vor afla în calea fasciculului de radioterapie. Acestea au o doză maximă tolerată inferioară dozei necesare pentru sterilizare tumorală (exemplu intestinul subțire – maxim 40 Gy). Deși există trialuri care au utilizat doze mari – 60 Gy [6], în general doza utilizată azi standard este derivată din studiul INT 0116 și, anume, 45 Gy în 25 de fracțiuni pe patul tumoral preoperator și adenopatiile regionale [30].

### ***Radioterapia intraoperatorie (IORT), Radioterapia cu intensitate modulată (IMRT)***

În momentul de față, atât radioterapia preoperatorie, IORT, cât și IMRT, nu sunt tehnici de iradiere standard în tratamentul cancerului gastric [6,30].

## **3) Chimioterapia în cancerul gastric operat radical**

Având în vedere istoria naturală a cancerului gastric, grevată de probabilitatea mare de metastazare, s-a studiat intens rolul potențial al chimioterapiei. Strategiile de administrare au fost variate: preoperator, postoperator, perioperator (pre și postoperator), intraperitoneal, mono sau polichimioterapii.

### ***Chimioterapia perioperatorie***

Trialul britanic MAGIC [31], precum și experiența franceză [32], confirmă pentru prima dată aportul semnificativ al chimioterapiei singure în ameliorarea supraviețuirii pacienților cu cancer gastric operabil. În ceea ce privește chimioterapia perioperatorie, este dificil de interpretat care componentă are rolul cel mare în ameliorarea rezultatelor: pre sau postoperatorie sau ambele. Regimul utilizat (farmorubicină 50 mg/m<sup>2</sup>/zi 1+ cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>/zi 1 + 5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/zi 21 zile) a fost adoptat ca și standard în special în Regatul Unit. Xeloda – prodrog al 5FU – demonstrat echivalent al 5FU în boala avansată sau metastatică este preferat de majoritatea clinicienilor, astfel încât regimul actual în administrare perioperatorie este ECX [14,33].

### ***Chimioterapia preoperatorie***

Are rolul de „downstaging” tumoral, mai ales pentru cancerle avansate locoregional, cu toate că doar 30-40% dintre pacienți au șansa să răspundă la chimioterapia neoadjuvantă. Newmann a demonstrat reducerea procentuală a stadiului T3 de la 89% la 16%, fără creșterea morbidității [34], lucru nedemonstrat de danezi [35].

### ***Chimioterapia postoperatorie***

Rolul chimioterapiei adjuvante rămâne unul controversat, trialurile publicate fiind în general cu un număr insuficient de pacienți, iar schemele de tratament heterogene, pentru a atinge pragul de semnificație statistică. Metanalizele au rezultate contradictorii, iar unele nu au avut pentru studii statistice datele individuale ale pacienților. Hermans [34], Earle și Maroun [35], Panzini [36] regăsesc un beneficiu estimat pentru chimioterapie de 4%. Zhao [37] nu regăsește decât un minim avantaj în favoarea chimioterapiei adjuvante, posibil datorat heterogenității populației incluse în trialuri sau a schemelor de chimioterapie administrate. Se pare că amplitudinea avantajului administrării chimioterapiei în adjuvant este mai mare la populațiile din Asia, comparativ cu restul lumii [14]. Schema de chimioterapie administrată trebuie să fie pe bază de 5FU [38].

### ***Chimioterapie preoperatorie versus postoperatorie?***

Roth, pe un trial ce a cuprins 69 de pacienți, a arătat că, administrată preoperator, chimioterapia poate fi administrată la doze mai mari și fără exces de complicații postchirurgie (75% dintre pacienți au efectuat chimioterapia neoadjuvantă, comparativ cu 34% în situație adjuvantă) [39].

### ***Chimioterapia intraperitoneală***

De multe ori, chiar după rezecții chirurgicale extinse, într-un interval de timp scurt apare reșta peritoneală, datorită micrometastazelor peritoneale care nu pot fi evidențiate în lavajul peritoneal. Din acest motiv, s-a avansat ideea administrării chimioterapiei imediat intraoperator. Într-o metaanaliză recent publicată [40], Yan, pe 10 trialuri randomizate, a demonstrat un avantaj de supraviețuire pentru chimioterapia intraperitoneală cu hipertermie, cu prețul unor complicații mai importante: neutropenie și abcese abdominale. Chimioterapia intraperitoneală are un mare dezavantaj și, anume, penetrabilitatea limitată la nivelul peritoneului, de aceea este eficientă doar pe reziduu minim postoperator.

### ***Există limită de vârstă pentru tratamentul chimioterapic?***

Trumper [41], pe 1000 de pacienți cu cancer esogastric avansate locoregional, incluși în 3 trialuri randomizate prospective, nu regăsește diferențe semnificative între grupele de vârstă sub și peste 70 de ani, în ceea ce privește toxicitatea, rata de răspuns sau supraviețuirea.

### **4) Asociația radio - chimioterapie**

Radioterapia este un tratament locoregional, chimioterapia acționează mai mult asupra micrometastazelor la distanță, dar are și rol radiosensibilizant, astfel încât asocierea lor a fost următorul pas logic în încercarea de ameliorare a rezultatelor în cancerul gastric. Primele studii publicate [42] nu au regăsit însă avantaje în supraviețuire, ci doar în controlul local.

Cel mai mare studiu rămâne U.S. Intergroup 0116, care a demonstrat pentru prima dată un avantaj de supraviețuire pentru radiochimioterapia adjuvantă [43]. Pe un număr de 556 de pacienți operați, a fost administrat un prim ciclu de chimioterapie 5FU 425 mg/mp/zi + ac folinic 20 mg/mp/zi 5 zile, urmat apoi de radioterapie 45 Gy cu 1.8 Gy pe fracțiune 5 săptămâni asociat 4 zile la debutul radioterapiei și 3 zile la finalul ei, cu perfuzie de 5FU și acid folinic în aceleași doze. Tratamentul se termină cu încă 2 cicluri de 5FU și acid folinic de 5 zile, la 28 de zile fiecare. Supraviețuirea la 3 ani a fost superioară în brațul cu chimioradioterapie 50%, versus 40% în brațul cu chirurgie singură, la 5 ani, 40% versus 28.4%, avantaj care a fost confirmat și la congresul ASCO din 2009 [42]. Controlul local a fost ameliorat 29%, față de 19%. Multiple critici au fost aduse acestui trial, printre care două par a fi cele mai importante și, anume, că 54% din pacienți au avut o chirurgie suboptimală (rezecție D0), iar chimioterapia administrată este considerată a fi de generație depășită. Cu toate aceste „scăderi”, asociația radiochimioterapie pare să suplinească aceste neajunsuri și să aducă beneficii de supraviețuire și control local. Au fost studiate subgrupele de pacienți: sex, tip histologic, rasă, stadiu T și N, tip rezecție D – beneficiile au fost demonstrate în toate aceste subcategorii, cu excepția tipului histologic difuz și sexului feminin [42]. Această asociere a radioterapiei cu chimioterapia a fost adoptată ca și standard în Statele Unite, dar nu și în Europa, din cauza toxicităților tardive abdominale [14].

### ***Asociația radio – chimioterapie versus radioterapie sau chimioterapie monoterapie***

Radioterapia singură, comparată cu radiochimioterapia, este inferioară în termeni de supraviețuire globală [44]. Asociația chimioterapiei cu radioterapia este superioară chimioterapiei singure, sub aspectul supraviețuirii la 4 ani, 18% versus 4% [45].

Există studii care au cercetat care ar fi necesarul optim de utilizare a radioterapiei în tumorile gastrointestinale, iar rezultatele arată că în cazul cancerului gastric cel puțin 68% dintre pacienți necesită radioterapie [44].

**În concluzie,** cancerul gastric rămâne una din localizările redutabile, ce necesită un tratament multidisciplinar, în care chirurgia rămâne singurul tratament curabil, dar care trebuie completat cu radioterapie și chimioterapie, singurele care pot ameliora șansele de supraviețuire ale pacienților.

### **Bibliografie**

1. Plummer M, Franceschi S, Muñoz N. Epidemiology of gastric cancer. IARC Sci Publ., 2004, 157: 311-326.
2. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer. Principle & Practice of Oncology. Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2008, 39: 1045-1079.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World



J Gastroenterol. 2006, 12(3): 354-362

4. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=642>

5. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 1994, 44(1): 7-26.

6. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. Ann Oncol. 2010, 21(6): 1323-1360.

7. Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. World J Gastroenterol. 2006, 12(10): 1511-1520.

8. Reis Lag EM, Kosary CL. SEER Cancer Statistic Review 1975-2002. Bethesda, MD: National cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2002/posted>.

9. Gunderson LL. Gastric cancer patterns of relapse resection. Semin Radiat Oncol 2002; 12: 150-161.

10. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. Ann Surg. 2004, 240(5): 808-816.

11. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. Br J Surg. 2000, 87(2): 236-242.

12. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. Ann Surg. 2005, 241(2): 232-237.

13. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report - a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). Ann Surg. 2010, 251(3): 417-420.

14. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010, 21 Suppl 5: v50-54.

15. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD004276. DOI: 10.1002/14651858.CD004276.pub3

16. Bozzetti F, Bignami P, Baratti D, Mancino G. Principles of oncologic radicality in the surgical treatment of gastric carcinoma. Ann Ital Chir. 2001, 72(1): 19-26.

17. De Manzoni G, Verlato G, Roviello F, Di Leo A, Marrelli D, Morgagni P et al. Subtotal versus total gastrectomy for T3 adenocarcinoma of the antrum. Gastric Cancer. 2003, 6(4): 237-242.

18. Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. Surg Endosc. 2008, 22(8): 1781-1789.

19. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. Ann Surg. 1998, 228(4): 449-461.

20. Kitagawa Y, Fujii H, Kumai K, Kubota T, Otani Y, Saikawa Y, et al. Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer: A paradigm shift of surgical management. J Surg Oncol. 2005, 90(3): 147-152.

21. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M, et al. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? Eur J Cancer. 1998, 34(10): 1480-1489.

22. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph

node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. J Clin Oncol. 2005, 23(28): 7114-7124.

23. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. Lancet. 1995, 345(8952): 745-748.

24. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) - report on 370 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998, 42(5): 929-934.

25. Skandaraman AR, Lynch AC, Mackay JR, Ngan S, Heriot AG. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. Ann Surg Oncol. 2009, 16(3): 735-744.

26. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with paraaortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 2008, 359(5): 453-462.

27. Songun IPH, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol. 2010, 11(5): 439-449.

28. Kodera E, Fujiwara M, Ito Y, Ohashi N, Nakayama G, Koike M et al. Radical surgery for gastric carcinoma: it is not an issue of whether to perform D1 or D2. Dissect as many lymph nodes as possible and you will be rewarded. Acta Chir Belg. 2009, 109(1): 27-35.

29. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. Lancet. 2009, 374(9688): 477-490.

30. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2009, 92(2): 176-183.

31. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006, 355(1): 11-20.

32. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011, 29(13): 1715-1721.

33. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009, 20(9): 1529-1534.

34. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohya S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 1993, 11(8): 1441-1447.

35. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer. 1999, 35(7): 1059-1064.

36. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. Tumori. 2002, 88(1): 21-27.

37. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest.* 2008, 26(3): 317-325.
38. Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 2010, 303(17): 1729-1737.
39. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol.*, 2007, 25(22): 3217-3223.
40. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007, 14(10): 2702-2713.
41. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hawkins R, Seymour M et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer.* 2006, 42(7): 827-834.
42. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 2009, 27: 15s
43. Orditura M, Martinelli E, Galizia G, Vitiello F, Fasano M, Muto P, et al. Chemoradiotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer. *Ann Oncol.* 2007, 18 Suppl 6: vi133-135.
44. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, Buyse M, Pector JC, Gignoux M, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in respectable gastric cancer. A randomized trial of gastrointestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol.* 1989, 15(6): 535-543.
45. Delaney G, Barton M, Jacob S. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gastrointestinal carcinoma: a review of the evidence. *Cancer.* 2004, 101(4): 657-670.