

ARTIGO ORIGINAL

Efeito da quimiorradioterapia adjuvante na sobrevida global do câncer gástrico com linfadenectomia D2

Effect of adjuvant chemoradiotherapy on overall survival of gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy

Alexandre Andrade dos Anjos Jácome^{1,2}, Durval Renato Wohnrath³, Cristovam Scapulatempo Neto⁴, José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani⁵, Ana Luiza Quinto⁶, Antônio Talvane Torres de Oliveira³, Vinícius Lima Vazquez³, Gilberto Fava³, José Sebastião dos Santos⁷.

1 Departamento de Oncologia Gastrointestinal, Hospital de Câncer de Barretos

2 Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Mater Dei

3 Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo Alto, Hospital de Câncer de Barretos

4 Departamento de Patologia, Hospital de Câncer de Barretos

5 Núcleo de Apoio ao Pesquisador, Hospital de Câncer de Barretos

6 Departamento de Radioterapia, Hospital de Câncer de Barretos

7 Departamento de Cirurgia e Anatomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

➤ PALAVRA-CHAVE

Neoplasias do estômago, quimioterapia adjuvante, radioterapia adjuvante, linfadenectomia, sobrevida

■ RESUMO

Introdução: Quimiorradioterapia adjuvante (QTRT) é o tratamento padrão nos países ocidentais para pacientes com câncer gástrico submetidos à ressecção curativa. Entretanto, o estudo INT 0116 foi limitado por um tratamento cirúrgico subótimo. O papel da QTRT adjuvante no câncer gástrico com linfadenectomia D2 não está bem definido. **Métodos:** Estudo retrospectivo com pacientes com adenocarcinoma gástrico estádios II a IV sem metástases à distância, que se submeteram a ressecção curativa com linfadenectomia D2 no Hospital de Câncer de Barretos entre Janeiro 2002 e Dezembro 2007. Um grupo de pacientes recebeu QTRT adjuvante e outro grupo recebeu gastrectomia curativa sem tratamento posterior. O presente estudo comparou a sobrevida global em 3 anos dos dois tratamentos (QTRT adjuvante conforme INT 0116 versus cirurgia isolada). **Curvas de sobrevida** foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste log-rank. **Análise multivariada** dos fatores prognósticos foi realizada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade, estadiamento TNM, histologia de Laurén e QTRT adjuvante. **Resultados:** Um total de 185 pacientes foram incluídos. Um total de 104 pacientes (56%) recebeu QTRT adjuvante, e 81 recebeu cirurgia isolada. A sobrevida global em 3 anos foi 64.4% no grupo QTRT e 61.7% no grupo cirurgia isolada. (p: 0.415). Entretanto, conforme o modelo de Cox, QTRT adjuvante foi um fator prognóstico para sobrevida global em 3 anos (HR: 0.46, IC 95% 0.26 - 0.78, p: 0.005). **Conclusões:** No presente estudo, QTRT adjuvante diminuiu o risco de morte em três anos em câncer gástrico com linfadenectomia D2.

➤ KEYWORDS

stomach neoplasms, chemotherapy adjuvant, radiotherapy

■ ABSTRACT

Background: Adjuvant chemoradiotherapy (CRT) is the standard treatment in Western countries in gastric cancer patients submitted to curative resection. However, the pivotal trial INT 0116 was hampered by suboptimal surgery. The role of adjuvant CRT in gastric cancer with D2 lymphadenectomy has not been well defined. Metho-

➤ RECEBIDO: 01/03/2011 | ACEITO: 21/09/2011

**adjuvant, lymph node
 excision, survival**

ds: A retrospective study with gastric adenocarcinoma patients stage II to IV with no distant metastases, who underwent curative resection with D2 lymphadenectomy at Barretos Cancer Hospital between January 2002 and December 2007. A group of patients received adjuvant CRT and another group received curative gastrectomy with no further treatment. The present study compared the 3-year overall survival of the two treatments (adjuvant CRT according to INT 0116 versus surgery alone). Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method and compared with a log-rank test. Multivariate analysis of prognostic factors was performed by the Cox proportional hazards model adjusted for age, TNM stage, Laurén histology and adjuvant CRT. Results: A total of 185 patients were included. A total of 104 patients (56%) received adjuvant CRT, and 81 received surgery alone. The 3-year overall survival was 64.4% in the CRT group and 61.7% in the surgery alone group ($p: 0.415$). However, according to the Cox proportional hazards model, adjuvant CRT was a prognostic factor for 3-year overall survival (HR: 0.46, IC 95% 0.26 - 0.78, $p: 0.005$). Conclusions: In the present study, adjuvant CRT decreased the risk of death over three years in gastric cancer with D2 lymphadenectomy, with a meaningful hazard ratio.

■ INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é a quarta neoplasia maligna de maior incidência no mundo, representa a segunda causa de morte relacionada ao câncer e atinge com maior frequência a América Latina, o Leste Europeu, a China e o Japão^{1,2}. O câncer gástrico limitado ao estômago e aos linfonodos regionais é potencialmente curável por meio da ressecção cirúrgica. No entanto, cerca de 20 a 40% dos pacientes submetidos à cirurgia isolada apresentarão recidiva da doença em dois anos^{3,4}. Uma vez ocorrida a recidiva, não há tratamento curativo disponível e a sobrevida mediana é de seis meses aproximadamente³. Diante desses resultados desfavoráveis, na última década foram testados tratamentos adjuvantes.

Em 2001, a partir dos resultados do estudo INT 0116, a quimiorradioterapia adjuvante com 5-fluorouracil passou a ser uma abordagem amplamente aceita nos países ocidentais por demonstrar ganho significativo em sobrevida global⁵. No entanto, o estudo foi contestado porque apenas 10% da população estudada foi submetida à linfadenectomia D2, considerada um procedimento que diminui o risco de recidiva loco-regional e o risco de morte relacionada ao câncer gástrico^{5,6}.

A presença de doença residual em linfonodos não disseminados, o que pode ser medido através de um estimador quantitativo denominado índice de Maruyama, mostra-se

como um fator prognóstico independente em pacientes portadores de câncer gástrico⁷⁻⁹. A adição da radioterapia ao tratamento adjuvante pode ser uma estratégia útil em pacientes submetidos a disseções mais limitadas, com maior risco de doença residual microscópica loco-regional. Em pacientes tratados com disseções mais amplas, a radioterapia pode não acrescentar benefício em sobrevida, podendo, inclusive, ter efeito deletério ao aumentar a toxicidade do tratamento^{5, 10-12}.

Recentemente, novos dados reforçaram a hipótese de que os pacientes portadores de câncer gástrico beneficiam-se de quimioterapia adjuvante¹³. Ainda não há um consenso sobre o regime terapêutico a ser empregado. Quimioterapia perioperatória ou adjuvante, isoladamente, mostraram-se eficazes^{14, 15}. Nesses ensaios clínicos, a linfadenectomia D2 foi o procedimento cirúrgico predominante. Esse estudo tem o objetivo de avaliar a influência da quimiorradioterapia adjuvante na sobrevida global de pacientes portadores de câncer gástrico submetidos exclusivamente à linfadenectomia D2.

■ MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico ou de junção esôfagogástrica, estádios II a IV sem metástases à distância, de acordo com a classificação da American Joint Committee on Cancer 6ª edição, submetidos à ressecção curativa e linfadenectomia D2 no Hospital de Câncer de Barretos (Barretos, São Paulo, Brasil) entre janeiro de 2002 a dezembro de 2007.

O tratamento cirúrgico consistiu na ressecção da lesão com margens livres e linfadenectomia D2, sem esplenectomia e pancreatocomia caudal. O procedimento foi realizado por uma única equipe de cirurgiões oncológicos com treinamento em cirurgia do aparelho digestivo.

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Alexandre Andrade dos Anjos Jácome

Departamento de Oncologia Clínica

Hospital Mater Dei

Avenida Barbacena, 1057

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil CEP 30190-131

Tel: 31 33399022 / 31 83257974 Fax: 31 33399022

Email: jacome@usp.br

A indicação de quimiorradioterapia ou cirurgia isolada foi baseada em julgamento clínico da equipe de oncologistas composta por cirurgiões oncológicos, oncologistas clínicos e radioterapeutas.

O tratamento adjuvante consistiu de cinco ciclos de 5-fluorouracil e leucovorin (425 mg/m² e 20 mg/m²), respectivamente, intravenoso, durante 05 dias, a cada 28 dias, associado à radioterapia concomitante aos ciclos dois e três, conforme estudo INT 0116 5. Nos ciclos dois e três, a dose do 5-fluorouracil foi reduzida para 400 mg/m². A dose total de radioterapia foi 45 Gy, em 25 frações, durante cinco dias da semana.

A técnica de radioterapia foi realizada em campos incluindo leito tumoral, áreas de anastomose e linfonodos perigástricos, celíacos, paraaórticos, esplênicos, hepatoduodenais e pancreatoduodenais. Nos tumores da junção esôfagogástrica e das porções proximais do estômago, o campo era ampliado proximalmente em 3 a 5 cm com o objetivo de incluir o esôfago distal e parte do hemidiafragma esquerdo, assim como nódulos paracárdicos e paraesofágicos. Foram utilizados campos AP e PA, na técnica convencional, com acelerador linear de 6 MV ou cobalto. A área cardíaca foi protegida através de blocos e pelo menos 2/3 de um dos rins foram poupados de irradiação.

Após o término do tratamento, os pacientes foram acompanhados por meio de anamnese, exame físico, exames laboratoriais (hemograma, função hepática e função renal) e radiografia de tórax a cada três meses nos primeiros dois anos de seguimento, a cada quatro meses no terceiro ano e a cada seis meses a partir do quarto ano, com ultrasonografia abdominal a cada quatro meses nos primeiros dois anos e a cada seis meses a partir do terceiro ano. A Tomografia Computadorizada, a Ressonância Nuclear Magnética e a Endoscopia Digestiva Alta foram empregadas mediante indicação clínica.

O diagnóstico de recidiva foi baseado nos achados de exame físico e exames complementares realizados conforme o calendário descrito e descreve todos os sítios diagnosticados ao longo da evolução clínica do paciente. As recidivas no sítio cirúrgico, na anastomose e nos linfonodos regionais foram consideradas loco-regionais. Os implantes peritoneais ou ascite sem outra causa evidente foram considerados sinais de recidiva peritoneal. As recidivas sistêmicas foram consideradas caso houvesse surgimento de metástases à distância, inclusive em linfonodos retroperitoneais.

O estudo comparou a sobrevida global em 3 anos do grupo de pacientes submetidos à quimiorradioterapia adjuvante (GC + QTRT) com o grupo de pacientes submetidos à cirurgia isolada (GC), as taxas e os sítios de recidiva e finalmente foram identificados os fatores prognósticos de sobrevida. A comparação entre as variáveis categóricas de ambos os grupos foi realizada por meio do teste do qui-quadrado e

entre as variáveis contínuas pelo teste de Mann-Whitney. A sobrevida global foi definida como o tempo decorrido, em meses, entre a data da cirurgia e a data do óbito por qualquer causa. A sobrevida global em 3 anos foi obtida por meio do estimador produto limite de Kaplan-Meier e a comparação das curvas de sobrevida pelo teste log-rank. Os pacientes que perderam seguimento foram censurados na data do último contato com o centro. Os pacientes livres de falhas foram censurados em 36 meses para análise de sobrevida global. Para avaliação de fatores prognósticos foi realizada análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. As análises foram feitas com o auxílio do software SPSS 13.0 e adotou-se o erro alfa de 0,05.

■ RESULTADOS

Dentre os 185 pacientes selecionados, 113 (61%) eram do sexo masculino. A idade mediana foi de 61 anos. O período de seguimento mediano foi de 30,8 meses. Nove pacientes (4.6%) morreram no pós-operatório e não foram incluídos na análise.

Os tumores gástricos representaram 85% dos casos e o restante foram tumores de transição esofagogástrica. Todos os pacientes foram submetidos à ressecção R0 e linfadenectomia D2.

A quimiorradioterapia adjuvante foi realizada em 104 pacientes (56%) e 81 foram tratados apenas com cirurgia isolada. O G + QTRT apresentava idade menor, status nodal e estadiamento TNM mais avançado em comparação ao G. As características dos grupos estão relacionadas na Tabela 1. As taxas de recorrência, os seus sítios de ocorrência e a frequência de recidiva loco-regional, peritoneal e sistêmica estão na Tabela 2.

No período de seguimento ocorreram 68 óbitos, sendo 37 no G + QTRT e 31 no G.

A taxa de sobrevida global em 3 anos foi de 63.4%. A sobrevida mediana não foi alcançada.

A sobrevida global em 3 anos no G + QTRT foi de 64.4% e no G foi de 61.7% (p: 0.415) (Tabela 2. Figura 1).

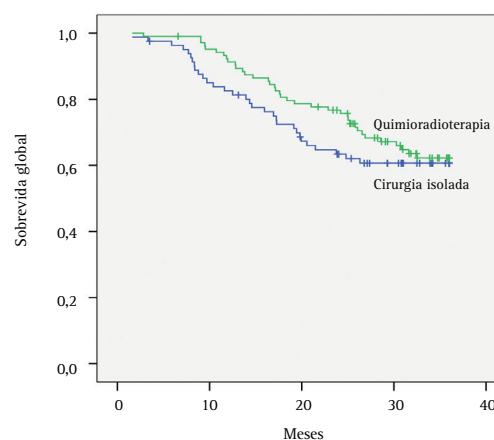
Por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado para idade, estadiamento TNM, histologia de Laurén e tratamento adjuvante, a idade e a histologia de Laurén não apresentaram influência sobre a sobrevida global (Tabela 3). Os pacientes tratados com quimiorradioterapia tiveram uma redução de 54% do risco de morte em 3 anos (HR: 0.46 95% CI 0.26 – 0.78; p: 0.005). Pacientes sem informação sobre a histologia de Laurén (9 pacientes) foram excluídos da análise multivariada. Ocorreu apenas uma morte relacionada ao tratamento no G + QTRT. A administração de quimioterapia paliativa também foi semelhante em ambos os grupos, 16.5% no G + QTRT e 11.3% no G (p: 0.313).

Tabela 1. Características dos pacientes

Características	G + QTRT		G		p
	No.	%	No.	%	
Total	104	100	81	100	
Sexo masculino	61	59	52	64	0.443
Idade mediana (intervalo)	59 (30 - 81)		68 (27 - 88)		0.005
<i>Localização do tumor</i>					
Estômago	88	85	68	84	0.455
TEG	16	15	13	16	
<i>Cirurgia realizada</i>					
Gastrectomia total	56	53	32	40	0.244
Gastrectomia subtotal	41	40	39	48	
Esofagogastrectomia	4	4	5	6	
Degastrectomia	3	3	5	6	
Linfonodos disseminados (mediana)	22		17		0.716
<i>Histologia de Laurén</i>					
Intestinal	60	58	48	66	0.391
Difuso	38	37	20	27	
Misto	5	5	4	6	
Indiferenciado	0	0	1	1	
<i>Profundidade do tumor</i>					
T1	0	0	1	1	0.678
T2	14	13	9	11	
T3	83	80	65	80	
T4	7	7	6	8	
<i>Status nodal</i>					
N0	21	20	30	37	0.005
N1	44	42	38	47	
N2	29	28	11	3	
N3	10	10	2	3	
<i>Estadiamento TNM</i>					
II	24	23	39	48	0.004
IIIA	46	44	26	32	
IIIB	21	20	8	10	
IV M0	13	13	8	10	

Tabela 2. Sobrevida global e taxas de recidiva

Características	G + QTRT	G	p
Sobrevida global 3 anos (%)	64.4	61.7	0.415
Seguimento mediano (meses)	31.61	27.37	0.412
Recidiva loco-regional (%)	8.9	3.7	0.159
Recidiva peritoneal (%)	13.9	6.2	0.092
Recidiva sistêmica (%)	17.8	16	0.752

FIGURA 1. Estimador de Kaplan-Meier de sobrevida global

■ DISCUSSÃO

A indicação de quimioradioterapia adjuvante nos pacientes submetidos à ressecção R0 e linfadenectomia D2 é um assunto controverso e até o momento não há estudo com delineamento prospectivo e randomizado para esclarecer essa questão. Estudo observacional envolvendo 990 pacientes operados exclusivamente com linfadenectomia D2 mostra que a adjuvância com o tratamento combinado reduz em 20% os riscos de recorrência e morte¹⁶. Por outro lado, estudo retrospectivo não demonstrou diferenças significativas na comparação das taxas de recorrência e de sobrevida global na comparação de pacientes submetidos à cirurgia isolada e à cirurgia e quimioradioterapia⁹. No presente estudo, a indicação da quimioradioterapia adjuvante foi menor nos pacientes mais idosos e com estadiamento TNM e nodal menos avançado, o que comprometeu a homogeneidade dos grupos avaliados e, conseqüentemente, a análise da magnitude do efeito desse tratamento. Por outro lado, como o status nodal e o estadiamento TNM foram mais avançados no G + QTRT; e a distribuição da localização e da profundidade dos tumores, do padrão de linfadenectomia e da sobrevida global foram semelhantes entre os grupos avaliados, é possível inferir que há vantagens na indicação do tratamento adjuvante.

Tabela 3. Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida global em 3

Variável	n*	Hazard Ratio	95% CI	p
<i>Idade</i>				
≤ 60 anos	78	-	-	-
> 60 anos	98	1.29	0.75 – 2.20	0.345
<i>Estadiamento TNM</i>				
II	57	-	-	-
IIIA	70	2.19	1.07 – 4.45	0.03
IIIB	29	5.28	2.44 – 11.43	< 0.001
IV MO	20	6.81	2.90 – 15.98	< 0.001
<i>Histologia de Laurén</i>				
Intestinal	108	-	-	-
Difuso	58	1.24	0.72 – 2.13	0.421
Misto	9	0.60	0.18 – 1.99	0.409
<i>Tratamento adjuvante</i>				
Cirurgia isolada	73	-	-	-
Quimiorradioterapia	103	0.46	0.26 – 0.78	0.005

Essa inferência, mediante análise pelo modelo de regressão com expressivo hazard ratio, permite afirmar que a quimiorradioterapia reduziu em 54% o risco de morte em 3 anos nos pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico e junção esofagogástrica submetidos à linfadenectomia D2, o que pode estar subestimado, pois no G + QTRT, havia maior número de pacientes com status nodal e estadiamento TNM mais avançado.

A sobrevida global de 61.7% em 3 anos no G é um resultado satisfatório e aproxima-se dos achados do estudo do grupo ACTS-GC em uma população de pacientes com linfadenectomia D2 ou D3, que registrou sobrevida global de 70.1% em 3 anos 15. O estudo Dutch, que comparou a sobrevida de pacientes de acordo com linfadenectomia D1 e D2, encontrou 47% de sobrevida em 5 anos e 29% em 15 anos na população tratada com cirurgia D2 6, 17. O estudo INT 0116, com dissecação D0 predominante, demonstrou 41% de sobrevida em 3 anos 5. Os achados do presente estudo destacam o efeito benéfico da linfadenectomia D2 na sobrevida e reforçam a importância do tratamento feito por equipe especializada e em centro com grande volume, como já foi demonstrado 18, 19.

A população analisada ainda apresentou uma elevada taxa de doença localmente avançada, com 54% dos pacientes do G nos estádios III e IV MO, quando comparada aos achados dos estudos ACTS-GC e Dutch, com 46.8%

e 33% respectivamente [6, 15], o que pode refletir dificuldades para acesso aos serviços de saúde. Não é possível comparar os dados de estadiamento TNM com o estudo INT 0116, pelo fato deste dado não ter sido fornecido e pelo subestadiamento proporcionado pela dissecação nodal limitada 5.

Também ocorreu um bom desfecho em sobrevida no grupo submetido a tratamento adjuvante. Nos estudos INT 0116 e do grupo ACTS-GC, a sobrevida em 3 anos foi de 50% e 80.1%, respectivamente 5, 15. A população estudada no segundo estudo apresentava doença com estadiamento mais precoce, com 49.9% dos pacientes nos estádios III e IV sem metástases à distância, comparados a 77% no presente estudo.

O predomínio da recidiva sistêmica sobre os demais sítios difere do encontrado em estudos prospectivos, que demonstram uma predileção da recidiva pelos sítios loco-regionais e peritoneais, independente do tipo de dissecação nodal realizada 5, 6, 15. No presente estudo, o grupo que recebeu tratamento adjuvante apresentou taxas relativas de recidiva local e sistêmica maiores, mas não houve diferença significativa entre os grupos analisados. O estudo retrospectivo e os métodos de imagem empregados no seguimento dos pacientes podem justificar a menor incidência de recidivas nos sítios loco-regionais e peritoneais. O seguimento mais intensivo dos pacientes submetidos à quimiorradioterapia no primeiro ano de tratamento e a presença de estadiamento TNM mais avançado provavelmente foram os fatores responsáveis pelo maior número de recidivas diagnosticadas neste grupo. Também foram notificados todos os sítios de recidiva registrados, enquanto os estudos prospectivos usualmente relatam apenas o primeiro sítio de recidiva encontrado 5, 15.

O acréscimo da quimioterapia adjuvante provavelmente acarreta um benefício modesto na sobrevida, de 15 a 25% de redução do risco relativo de morte 13, 20-27. O achado de uma redução maior do risco de morte em nosso estudo pode ser decorrente do viés de seleção. Com base nesses dados, também não se pode afirmar que a radioterapia seja necessária nesse grupo de pacientes com dissecação nodal mais ampla. Estudos randomizados comparando quimiorradioterapia com quimioterapia isolada em pacientes submetidos à linfadenectomia D2 poderiam elucidar esta questão, embora contribuição recente não tenha registrado benefício da radioterapia nesta população 12. O 5-fluorouracil parece ser o agente mais efetivo e seguro para ser combinado a radioterapia no tratamento adjuvante do câncer gástrico. Regime alternativo com platina e docetaxel concomitante à radioterapia em contexto adjuvante não ofereceu benefício sobre a quimioterapia isolada 10. Estudo RTOG 0114 comparou regime composto por 5-fluorouracil, cisplatina e paclitaxel com cisplatina e

paclitaxel, ambos combinados à radioterapia, e encontrou toxicidade proibitiva no grupo com três drogas, com 59% de toxicidade graus 3 e 4, o que motivou o fechamento deste braço. O grupo de pacientes

que recebeu duas drogas apresentou toxicidade aceitável, com 24% de toxicidade graus 3 e 4, mas com sobrevida livre de doença em 2 anos de 52%¹¹.

Em resumo, a quimioradioterapia baseada em 5-fluorouracil parece ser uma terapia adjuvante eficaz em pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico e de junção esofagogastrica submetidos à linfadenectomia D2, e provavelmente permanecerá como tratamento adjuvante padrão até que ensaios clínicos em andamento, como o estudo CRITICS ([clinicaltrials.gov NCT00407186](http://clinicaltrials.gov/NCT00407186)) e o estudo coreano ([clinicaltrials.gov NCT00323830](http://clinicaltrials.gov/NCT00323830)), ajudem a elucidar o papel da radioterapia na adjuvância, ao compararem quimioradioterapia adjuvante com quimioterapia isolada.

■ REFERÊNCIAS

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(2): 74-108.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(4): 225-49.
- D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2004; 240(5): 808-16.
- Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000; 87(2): 236-42.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001; 345(10): 725-30.
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 11(5): 439-49.
- Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, et al. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(3): 278-86.
- Peeters KC, Hundahl SA, Kranenbarg EK, et al. Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1-D2 trial. *World J Surg.* 2005; 29(12): 1576-84.
- Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 28(14): 2430-6.
- Bamias A, Karina M, Papakostas P, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 65(6): 1009-21.
- Schwartz GK, Winter K, Minsky BD, et al. Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114). *J Clin Oncol.* 2009; 27(12): 1956-62.
- Markelis R, Endzinas Z, Kiudelis M, et al. [Adjuvant therapy after curative resection with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: results of a prospective clinical trial]. *Medicina (Kaunas).* 2009; 45(6): 460-8.
- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 303(17): 1729-37.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(1): 11-20.
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007; 357(18): 1810-20.
- Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(5): 1279-85.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(12): 908-14.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Feinglass JM, et al. Directing surgical quality improvement initiatives: comparison of perioperative mortality and long-term survival for cancer surgery. *J Clin Oncol.* 2008; 26(28): 4626-33.
- Krijnen P, den Dulk M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Improved survival after resectable non-cardia gastric cancer in The Netherlands: the importance of surgical training and quality control. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35(7): 715-20.
- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 1993; 11(8): 1441-7.
- 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): 1059-64.
- Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol.* 2000; 11(7): 837-43.
- Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori.* 2002; 88(1): 21-7.
- Oba K, Morita S, Tsuburaya A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines for curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials in Japan. *J Chemother.* 2006; 18(3): 311-7.
- Liu TS, Wang Y, Chen SY, et al. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(11): 1208-16.
- Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest.* 2008; 26(3): 317-25.
- Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg.* 2009; 96(1): 26-33.