

# CANCERUL GASTRIC: FACTORII PROGNOSTICI AI RECIDIVEI DUPĂ GASTRECTOMIE EFECTUATĂ PENTRU CANCERUL GASTRIC

B. BĂRBULESCU<sup>1</sup>, CSILLA KOVACS<sup>2</sup>, R. KISS<sup>3</sup>, L. KISS<sup>4</sup>, S. ZAHARIE<sup>5</sup>

<sup>1,2</sup> Doctorand Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, <sup>3,4</sup> Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, <sup>5</sup> Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

**Cuvinte cheie:** cancer gastric, metastaze ganglionare, stadiul bolii

**Rezumat:** În absența bolii reziduale ( $R_0$ ) după rezecție, stadiul bolii va determina prognosticul principal al pacientului. Se estimează că majoritatea celor 24.000 de cazuri noi anuale din USA se prezintă în stadii III, IV de boală. Efortul de îmbunătățire a supraviețuirii include terapia neoadjuvantă. Deși incidența de cancer gastric este în scădere în Europa, prognosticul rămâne nefavorabil, fiind raportate creșteri mici ale supraviețuirii în ultimii ani. Supraviețuirea la 5 ani estimată în Europa în 1994 a fost de 23%. Scopul studiului: studiul actual analizează pacienții care au decedat prin recidiva cancerului gastric și identifică indicatorii histologici asociați recidivei precoce și tardive. Metodă: studiul nostru include 68 de pacienți care au decedat prin recidiva cancerului gastric după gastrectomie efectuată în Clinica Chirurgie I din Sibiu în intervalul 1980 – 2007. 52 de pacienți au decedat sub 2 ani după gastrectomie (grupa de recidivă precoce) și 17 pacienți au decedat după 2 ani de la gastrectomie (grupa cu recidivă tardivă). Au fost realizate analize multivariate pentru a determina factorii independenți legați de momentul recidivei. Rezultate: comparând categoria de recidivă precoce cu cea tardivă s-a observat: prezența invaziei limfatică în 63% față de 39%, stadiul III și IV de boală 88% față de 61%, recidiva precoce s-a caracterizat prin tumori  $\geq 5$  cm, aspect decelat în 91% din recidiva precoce, față de 74% din grupa de recidivă tardivă. Durata de supraviețuire medie a fost influențată de invazia limfatică ( $p < 0,01$ ), invazia vasculară ( $p < 0,05$ ) și de gradul de disecție ganglionară ( $p < 0,01$ ). Analiza multivariată privind supraviețuirea a arătat că aceasta a fost asociată în mod independent cu stadiul bolii (stadiile I, II față de III, IV) sau cu extensia metastazelor ganglionare ( $N_0, N_1, N_2, N_3$ ). Concluzii: pacienții cu stadii avansate a bolii (st. III, IV), precum și cei cu metastaze ganglionare extinse ( $N_2, N_3$ ) decedază frecvent prin recidivă precoce, sub 2 ani de la gastrectomie. Nivelul  $N+$ , stadiul TNM al bolii, au fost decelați ca cei mai importanți factori prognostici de supraviețuire după gastrectomie din cancerul gastric.

**Keywords:** gastric carcinoma, lymph node metastasis, stage of disease

**Abstract:** In the absence of residual disease  $R_0$  after resection, the stage of the disease will determine the patient's ultimate prognosis. Of the estimated 24.000 new case seen annually in the United States, most patients present the stages III or IV of the disease. The effort to improve survival includes the neoadjuvant therapy. Although the incidence of gastric cancer is declining in Europe, the prognostic remains unfavourable, and little improvement in survival over time has been reported. The estimated mean European 5-year relative survival rate for 1994 was of 23%. And for 2009, in Italy it was of 42%, and in Poland of 24%. Objectives: The current study analyzed the patients who died of recurrent gastric carcinoma and identified the histopathological indicators associated with early and late recurrence. Methods: The study included 68 patients who died of recurrent gastric carcinoma after gastrectomy that was performed in the I<sup>st</sup> surgical clinic, between 01.01. 1980-01.10.2006. 52 patients died within 2 years after gastrectomy (early recurrence group), and 17 patients died  $>2$  years after gastrectomy (late recurrence group). In order to determine the independent factors correlated with the timing of recurrence, multivariate analysis was performed. Results: Comparing the early recurrence category with the late recurrence group, the following was observed: presence of lymphatic invasion in 63% as against 39%, stages III and IV of the disease in 88% as against 61%, the early recurrence was characterized by a tumor size  $>5$  cm. (91% in the early recurrence group and 74% in the late recurrence category). The mean survival time was influenced by the lymphatic invasion ( $p < 0,01$ ), vascular invasion ( $p < 0,05$ ), level of lymph node positivity ( $p < 0,01$ ), stage of disease ( $p < 0,01$ ), and lymph node dissection extension ( $p < 0,01$ ). The survival was determinate by the vascular invasion ( $p < 0,05$ ), lymphatic metastasis ( $p < 0,01$ ), and node dissection ( $p < 0,01$ ). On multivariate analysis, survival was independently associated with the stage of disease (stage I,II vs III,IV), or the level of node invasion ( $N_0, N_1$  vs  $N_2, N_3$ ). Conclusions: Patients with advanced disease (III,IV) and with extended lymph node metastasis died within 2 years after gastrectomy with early recurrence of the disease.

<sup>1</sup>Autor Corespondent: B. Bărbulescu, Spitalul Clinic Județean Sibiu, Secția Chirurgie II, Bd. C. Coposu, nr. 2-4, Sibiu, 550245, România, e-mail: bogdanbarbulescu@yahoo.com, tel +40740041533

Articol intrat în redacție în 28.10.2011 și acceptat spre publicare în 31.01.2012

ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2012; 2(1)63-67

### INTRODUCERE

În cancerul gastric difuz din stadiul incipient, puțin invaziv, identificarea acestora intraoperatorie poate fi dificilă, necesitând un chirurg antrenat. Nu există simptome patognomonice în cancerul gastric și, rezultatele în cancerul gastric tratat în stadii avansate sunt slabe. (4) Nu există un consens universal între AJCC (American Joint Commission on Cancer) și JRS GC (Japanese Research Society for Gastric Cancer) în folosirea sistemului TNM (27, 28). În determinarea supraviețuirii clasificarea „R” este singurul cel mai important factor prognostic. După rezecția R<sub>0</sub> cei mai buni determinanți ai prognosticului sunt profunzimea invaziei tumorale (stadiul T) și extensia metastazelor din ganglionii limfatici (NL) – (stadiul N). (29, 30, 31) Semnificația prognostică al ediției din 1997 al sistemului de stadializare AJCC al cancerului, manual cu noua definiție al stadiului „N” bazată pe numărul ganglionilor limfatici pozitivi, a fost confirmat recent prin analiza datelor de către grupul de studiu german al cancerului gastric. (5) Mai multe studii au clasificat factorii prognostici din cancerul gastric: volumul tumorii, profunzimea invaziei parietale, metastazele ganglionare și stadiul bolii. (6, 7, 8) Factorii prognostici au menirea de a distinge pacienții cu recidivă de cei ce supraviețuiesc fără recidivă. Pentru cancerul gastric, rezecția radicală este modalitatea terapeutică cea mai eficientă și rezecția R<sub>0</sub> este cel mai important indicator pentru supraviețuirea de lungă durată a pacienților cu cancer gastric. (9) În același timp au fost raportate rezultate slabe în supraviețuirea de lungă durată în prezența invaziei neoplazice în organele vecine, fără ca îmbunătățirea tehnicilor să poată influența prognosticul sumbru. (10) Supraviețuirea la 3 ani după rezecțiile cu potențial curativ este sub 53% în lipsa unor rezecții extinse la organele vecine. Pentru cancerul avansat local, cu invazie viscerală, este necesară rezecția complexă în vederea obținerii rezultatului R<sub>0</sub> și a marginii de rezecție liberă de celule maligne. Rămâne la ora actuală controversat tratamentul chirurgical agresiv și selecția pacienților care merită această atitudine în caz de cancer gastric local avansat. Am analizat în studiul actual 68 de pacienți, care au decedat prin recidivă neoplazică după gastrectomie și am încercat să vedem, dacă rezultatele histologice reprezintă un indicator pentru recidivă precoce și tardivă după gastrectomie. În studiul nostru analiza multivariată a avut scopul de a vedea corelarea factorilor independenți cu intervalul liber până la apariția recidivei. În studiul nostru, pacienții cu stadiul IV de boală au fost incluși în statistică, întrucât prezența metastazelor hepatice, peritoneale influențează intervalul de supraviețuire după rezecție.

### SCOPUL STUDIULUI

Studiul actual analizează pacienții care au decedat prin recidivă cancerului gastric și identifică indicatorii histologici asociați recidivei precoce și tardive.

### MATERIAL ȘI METODĂ

În studiul nostru au fost analizați 250 de pacienți cu gastrectomii efectuate pentru cancer gastric în Clinica Chirurgie I în intervalul 1980 – 2007, cu 52 (20%) de pacienți decedați sub doi ani după rezecție (recidivă precoce), prin recidivă, 17 (60%) decedând după intervalul de doi ani post rezecție gastrică (recidivă tardivă). Tipul histologic al neoplaziilor gastrice a fost clasificat în carcinom bine și slab diferențiat. Carcinoamele bine diferențiate au inclus tipurile histologice tubulare, mucinoase bine diferențiate, iar cele slab diferențiate au inclus: carcinomul inel cu pecetă și carcinomul mucipar slab diferențiat. (11, 12) Datele clinico-patologice obținute din documentația medicală a pacienților, au provenit din protocoalele operatorii, rezultate histopatologice, vârstă,

volumul tumorii, topografia tumorii, tipul macroscopic și histologic al tumorii, prezența invaziei vasculare și limfatice, profunzimea invaziei parietale, tipul de gastrectomie realizat, disecția ganglionară, stadiul TNM al bolii, nivelul invaziei limfatice (N). Analiza multivariată s-a realizat prin folosirea modelului de bazard proporțional a lui Cox și diferențele statistice semnificative au fost evaluate prin testul Qi – pătrat și student t. Tipul carcinomului gastric avansat, cu invazia parietală extinsă până în stratul muscular propriu sau dincolo de acesta, a fost clasificat după JRS GC (Japanese Research Society for Gastric Cancer). (14) Determinarea și aprecierea profunzimii invaziei tumorale și a gradului de invazie limfatică s-a bazat pe rezultatele histopatologice a pieselor de rezecție gastrică. Prezența diseminării tumorale peritoneale sau hepatice a definit macroscopic, cu ocazia laparotomiei, dacă leziunile macroscopice evidente nu au putut fi îndepărtate complet (R<sub>2</sub>).

### REZULTATE

Comparând datele constatările patologice privind tumora primară, caracteristicile pacienților suferind de un carcinom gastric în stadiu avansat, decelat în două perioade, s-a constatat: incidența la femei, trecute de 70 de ani a fost mai mare pentru cancerul gastric din 1/3 superioară a stomacului, tumorile acestea fiind peste 10 cm în diametru, histologic: tipul de adenocarcinom nediferențiat fiind semnificativ crescut în grupa de pacienți recent studiați în raport cu pacienții din perioada mai veche. S-a observat o scădere semnificativă a incidenței tumorilor din 1/3 inferioară a stomacului la pacienții sub 70 de ani, de sex masculin. De asemenea, am constatat o diminuare a numărului de adenocarcinoame diferențiate și cu diametrul tumoral între 5 – 10 cm. Între cele două categorii de bolnavi nu s-au putut evidenția diferențe în distribuția profunzimii invaziei parietale, în tendința de metastazare în nodulii limfatici, în diseminarea peritoneală sau hepatică. În tabelul nr. 1 sunt prezentate distribuțiile mărimilor tumorale pe baza localizării topografice a carcinoamelor gastrice avansate.

**Tabelul nr. 1. Repartiția diseminărilor tumorale în raport cu localizarea tumorii gastrice**

Localizare	Rata (%)		
	Æ< 5 cm	Æ=5-10 cm	Æ>10 cm
Cardia	17	43,9	39
Corp gastric	24	38	38
Antrul gastric	20	63	17

În 38,6% din cazuri au fost practicate gastrectomii totale în grupa inițială (1990 – 2000), iar în grupa recentă gastrectomiile totale reprezintă 56% din cazuri (p<0,001). Această creștere a procentului gastrectomiilor totale este atribuită creșterii numărului de tumori identificate în 1/3 proximală gastrică, precum și datorită creșterii incidenței tumorilor mari cu punct de plecare din 1/3 medie sau inferioară a stomacului și cu extensie infiltrativă spre polul gastric superior. Intervenția chirurgicală a fost considerată curativă atunci când a fost excizată în totalitate tumora macroscopică evidentă, incluzând nodulii limfatici metastatici. Intervenții cu intenții curative au fost realizate la 56% din bolnavi. Tabelul nr. 2 arată constatările și datele clinico-patologice de la 69 de pacienți, care au decedat prin recidivă după gastrectomie.

Curba de supraviețuire scade rapid în cursul primilor ani postoperatori și rămâne constantă pentru 10 ani. Supraviețuirea calculată la 5 ani a fost de 23,7%, iar cea generală la 5 ani a fost doar de 12,2%.

Nu s-a observat diferență semnificativă în supraviețuire în raport cu vârsta, sex, însă am constatat diferențe semnificative statistice în raport cu topografia tumorii, mărimea

## ASPECTE CLINICE

acesteia, cu tipul macroscopic și histologic al tumorii și cu tipul de intervenție. A fost consemnat un prognostic favorabil pentru carcinomul localizat în 1/3 distală a stomacului, pentru tumorile cu diametrul sub 5 cm, pentru adenocarcinomul diferențiat și pentru acele tumori, unde s-a efectuat gastrectomie subtotală. Tumorile legate de un prognostic nefavorabil au fost localizate în 1/3 superioară gastrică, mai mari de 10 cm și de tip nediferențiat și care, în mod obișnuit au fost acele cazuri în care s-a efectuat gastrectomie totală sistematică. Declinul semnificativ al localizării carcinomului gastric în cele două treimi distale a tumorilor bine diferențiate, ulcerate cu diametrul sub 10 cm poate fi o explicație pentru lipsa îmbunătățirii supraviețuirii generale la 5 ani. La pacienții cu adenocarcinom gastric primitiv incidența metastazelor ganglionare a fost de 59% din cazuri și a fost asociată cu creșterea incidenței recidivei bolii și cu o mortalitate mai ridicată, în comparație cu pacienții N(-) fără metastaze ganglionare. Extensia metastazelor ganglionare a fost invers corelată cu supraviețuirea. În 11% din nodulii limfatici s-a decelat metastază absentă (prin salt). În cazurile unde neoplasmul a depășit submucoasa, rata de supraviețuire nu a fost diferită în mod semnificativ în raport cu profunzimea invaziei. Decesele prin recidiva cancerului gastric se înregistrează cel mai frecvent în cursul primului an postoperator și 75% din decesele legate de tumoră se produc sub 2 ani după rezecție (Fig. nr. 1).

**Tabelul nr. 2. Caracteristici clinice ale pacienților decedați prin recidivă după gastrectomie**

Variabilă	Nr	%
<b>Vârsta</b>		
<60 ani	20	29
≥60 ani	49	71
<b>Topografia</b>		
2/3 inferioară gastrică	49	71
1/3 superioară gastrică	20	29
<b>Mărime (cm)</b>		
<5	9	13
>5	60	87
<b>Invazia limfatică</b>		
Prezentă	29	42
Absentă	40	58
<b>Invazia vasculară</b>		
Prezentă	8	11
Absentă	61	89
<b>Nivelul N+</b>		
N <sub>0</sub> N <sub>1</sub>	27	37
>N <sub>1</sub>	62	63
<b>Nr. N+</b>		
≤ 6 NL+	36	48
≥ 7 NL+	74	52
<b>Stadiul bolii</b>		
I, II	12	17
III, IV	57	83
<b>Tipul macroscopic</b>		
Infiltrativ	48	69
Localizat	20	31
<b>Profunzimea invaziei parietale</b>		
Invadând muscularis propria	62	90
Fără invazia muscularis propria	7	10
<b>Histologie</b>		
Bine diferențiat	34	49
Slab diferențiat	35	51

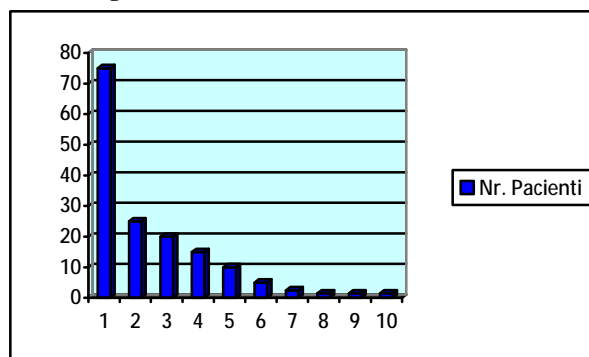
Am definit grupa cu recidivă precoce pentru pacienții decedați sub 2 ani după rezecție, cu un număr de 52 de cazuri și grupa cu recidivă tardivă la 17 pacienți cu deces după intervalul

de 2 ani post rezecție. Grupa cu recidivă precoce s-a caracterizat prin tumori cu diametrul de 5 cm (90% din grupa cu recidivă precoce în raport cu 73% în grupa cu recidivă tardivă); prin prezența metastazelor ganglionare (N+) (42%) prin stadiul III, IV al bolii (83%) și prin metastazare ganglionare extinse > N<sub>1</sub>, prezente în 63% din cazuri. Durata medie de supraviețuire a fost influențată în mod semnificativ de prezența invaziei limfatice (p< 0,001) de invazia vasculară (p< 0,01), de nivelul (N+) (p< 0,01), de stadiul bolii (p< 0,01) (Tabelul nr. 4).

**Tabelul nr. 3. Supraviețuirea la 5 ani pentru fiecare variabilă semnificativă (studiu comparativ)**

Variabilă	Supraviețuirea la 5 ani (%)	Valoarea p
<b>Vârsta</b>		
Sub și peste 50 ani	37	N.s.
<b>Topografie</b>		
Cardia	31	< 0,05
Altele	26	
<b>Mărimea tumorii</b>		
<5 cm	60	
5 – 10 cm	32	< 0,01
>10 cm	14	
<b>Histologie</b>		
Diferențiate	40	< 0,01
Nediferențiate	34	
<b>Tipul operației</b>		
Gastrectomie totală	25	< 0,01
Gastrectomie subtotală	46	

**Figura nr. 1. Numărul pacienților decedați prin recidiva cancerului gastric**



**Tabelul nr. 4. Recidiva precoce și tardivă după gastrectomiile pentru cancer gastric**

Variabilă	Recidiva precoce n = 52 n = %	Recidiva tardivă n = 17 n = %	Valoarea p
<b>Topografie</b>			
2/3 inferioară gastrică	69	76	n.s.
1/3 proximală gastrică	31	24	
<b>Mărime (cm)</b>			
media	9,1	7,5	<0,01
<b>Limite</b>			
<5 cm	9	25	<0,01
≥5 cm	91	75	
<b>Tipul macroscopic</b>			
Localizat	31	23	n.s.
Infiltrativ	69	77	

## ASPECTE CLINICE

<b>Profunzimea invaziei</b>			
Fără invazia muscularis propria	7	17	n.s.
Cu invazia muscularis propria	93	83	
<b>Tipul histologic</b>			
Bine diferențiat	50	46	n.s.
Slab diferențiat	51	54	
<b>Invazia limfatică</b>			
Pezentă	65	37	<0,01
Absentă	35	63	
<b>Invazia vasculară</b>			
Absentă	84	98	n.s.
Prezentă	16	2	
<b>Nivelul metastazelor NL</b>			
N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub>	27	64	<0,01
N <sub>2</sub> sau N <sub>3</sub>	73	36	
<b>Nr. de NL+</b>			
≤6 NL	44	60	
≥7 NL	56	40	
<b>Stadiul bolii</b>			
I, II	12	38	<0,01
III, IV	88	62	
<b>Tipul de gastrectomie</b>			
Gasterctomia subtotală	38	40	n.s.
Gastrectomie totală	62	60	

În orice caz, tipul histologic, topografia tumorii, profunzimea invaziei parietale și tipul de gastrectomie realizat, pare a nu influența durata supraviețuirii după gastrectomie.

### DISCUȚII

Supraviețuirea de lungă durată a pacienților cu cancer gastric rămâne nefavorabilă datorită invaziei tumorii dincolo de stratul muscular și al diseminării precoce în sistemul limfatic. Aproximativ 70 – 75% din neoplazmele gastrice în Europa sunt avansate, cu invazia submucoasei (T<sub>2</sub> până la T<sub>4</sub>). Rezultatele seriei noastre confirmă faptul că, decesele provenite din recidiva carcinomului gastric, apar în 75% sub doi ani după rezecție și în 6% prin recidivă tardivă (< 5 ani). În studiul nostru nivelul metastazelor și mărirea tumorii au fost corelate cu recidivă. La pacienții cu recidivă tardivă tumora primară a fost caracterizată prin volum mic și prin invazie limfatică limitată sau fără afectare ganglionară. Sliin și Colob (14) au arătat că metastazele din ganglioni rămân un factor prognostic important la pacienții cu cancer gastric cu potențial curabil. Aceasta este în concordanță cu rezultatele noastre, care demonstrează că, metastazele ganglionare regionale și invazia ganglionară recidivată au avut un efect negativ asupra supraviețuirii (Tabelul nr. 4). În gastrectomia curativă se consideră esențială rezecția gastrică, împreună cu eradicarea nodulilor limfatici metastatici. Factorii cei mai importanți pentru prognostic sunt considerați profunzimea invaziei parietale și nivelul de invazie a nodulilor limfatici la pacienții cu rezecții gastrice cu intenții curative. (7, 15) Rămâne încă controversată semnificația prognostică a disecției limfactice. (16, 17) La peste 60% din pacienții din grupa de recidivă tardivă, nu au fost identificați NL metastatici sau prezența acestora a fost limitată la grupele N<sub>1</sub> perigastrice, în acele cazuri unde diametrul tumorii primare a fost sub 8 cm. Invazia căilor limfactice a rețelei limfactice din tumora primară și din nodulii limfatici, ajută la aprecierea apariției recidivei post rezecție și volumul tumorii împreună cu nivelul de invazie

ganglionară este important pentru decesele produse de recidive. Într-un studiu anterior al lui Adachi și Colob, profunzimea invaziei parietale a fost considerată predictor pentru producerea decesului prin recidivă apărut după rezecția curativă a cancerului gastric. (18) Studiul actual demonstrează că, profunzimea invaziei parietale a fost un factor predictiv al recidivei dar, nu pentru aprecierea momentului deceselor prin recidivă post rezecție. Majoritatea tumorilor au fost pT<sub>3</sub>, pT<sub>4</sub>, cu invazie subseroasă și seroasă, în ambele grupe de recidivă, profunzimea invaziei parietale nefiind diferită în cele două grupe. La pacienții cu recidivă, metastazele la distanță au fost întâlnite în 90% din cazuri, dintre acestea cea mai frecventă invazie fiind cea peritoneală. Supraviețuirea la 5 ani a fost mai slabă la pacienții cu gastrectomie totală, în raport cu gastrectomia subtotală, datorită faptului că gastrectomiile totale s-au adresat formelor de boală mult mai extinse. Studiile anterioare referitoare la decesele tardive din cancerul gastric, au arătat durate similare de supraviețuire cu ale noastre. (19, 20) Un studiu din U.S.A. (19) a arătat un prognostic mai mare al formelor de adenocarcinoame difuze față de cele intestinale în decesele tardive, aspecte constatate și de noi. Aceasta sugerează că, pe durată lungă, cancerul gastric de tip difuz au un prognostic mai slab față de tipurile intestinale. Prezența invaziei limfactice în tumora primară, a fost asociată cu recidivă precoce și prezența invaziei limfactice a indicat o posibilă invazie extensivă în decesele precoce. Cazurile cu recidive precoce au fost tumori N<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, confirmate după gastrectomia cu limfadenectomia D<sub>1</sub>, pe când cele cu recidive tardive, au fost tumori cu N<sub>0</sub>, N<sub>1</sub> și cu limfadenectomie cât mai extensivă (D<sub>1</sub> sau peste D<sub>1</sub>). (23) Studiul nostru multivariat sugerează că, extensia disecției ganglionare se asociază cu durata intervalului liber de boală, deci, cu momentul apariției recidivei. În seriile noastre, durata medie de supraviețuire, după gastrectomie D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub> a fost de 6, 8 luni. La pacienții cu stadiu avansat al bolii (III, IV), în mod frecvent s-a efectuat limfadenectomia limitată și stadiul bolii a fost factorul independent cel mai important pentru durata supraviețuirii, împreună cu nivelul de invazie ganglionară. (21, 22) În experiența noastră calitatea disecției N, prelungește durata supraviețuirii după rezecție și stadiul bolii sau nivelul N+ reprezintă factori prognostici importanți. În studiul actual, rezultatele noastre arată că, metastazele ganglionare, invazia limfatică, volumul tumorii, stadiul bolii și calitatea disecției D, reprezintă parametri asociați cu apariția recidivei după gastrectomie. Experiența noastră arată că, pacienții cu stadiile III, IV de boală și cei cu N<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> decedază sub 2 ani după gastrectomie. Acuratețea stadiului tumorii gastrice, prin volumul tumoral și prin numărul de NL invadați, reprezintă indicatori de prognostic solizi. (24, 25, 26)

### BIBLIOGRAFIE

1. Sant M, Aurelied T, et al. Survival of cancer patients diagnosed 1990–94—results and commentary. *Ann Oncol.* 2003;14(5):61–6118.
2. Berrivo F. The Eurocare Study: strengths, limitations and perspectives of population – based, comparative survival studies. *Ann Oncol.* 2003;14(5):9–13.
3. Parkin M, Whelan S, Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC Scientific Publications. International agency for research on cancer: Lyons. 2002:5(155).
4. Hallissey M, Allum W, et al. Early detection of gastric cancer. *BMJ.* 1990;201:513–515.
5. Roder J, Bottcher K, Busch R, Siewert J. et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma (German Gastric Cancer Group)- *Cancer.* 1998;82:621–631.

6. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric carcinoma patients: a study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;22:63–68.
7. Bozetti F, Bonfanti G. et al. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection. *Surg. Gynecol Obstet.* 1986;162:229–234.
8. Aclachi Y, Oshiro T, Mori M. et al. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:137–140.
9. Martin R, Jaques D, et al. Achieving R<sub>0</sub> execution for locally advanced gastric cancer: is it worth the risk of multiorgan resection. *J Am Coll Surg.* 2002;194:568–577.
10. Isozaki H, Tanaka N. et al. Prognostic factors in patients with advanced gastric cancer with macroscopic invasion to adjacent organs treated with radical surgery. *Gastric Cancer.* 2000;3:202–210.
11. Aduchi Y, Mori M, et al. Poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Cancer.* 1992;70:1462–1466.
12. Aclachi Y, Mori M, Kido A, et al. A clinicopathologic study of mucinous gastric carcinoma. *Cancer.* 1992;69:866–871.
13. J.R.S.G.C. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg.* 1981;11:127–139.
14. Shin M, Peratti M, Brennon M. Adenocarcinoma of the stomach. *Hepatogastroenterology.* 1989;36:7–12.
15. Adachi Y, Mori M, et al. Duckes's classification a valid prognostic indicator for gastric cancer. *Gut.* 1994;35:1368–1371.
16. Bonnenkamp J, Hermans J, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N. Engl Med.* 1999;340:908–914.
17. Adachi Y, Kamamura T, Mori M, et al. Role of lymph node dissection and splenectomy in node-positive gastric carcinoma surgery. 1994;116:837–840.
18. Adachi y, Oshiro T, et al. Prediction of early and late recurrence after curative resection for gastric carcinoma.– *Cancer.* 1996;77:2445–48.
19. Hoch Wold S, Kim S, et al. Analysis of 154 actual five year survivals of gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:520–525.
20. Shiraishi N, Inomata M, et al. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. *Cancer.* 2000;89:255–261.
21. Dupuy A, Simon R. Critical review of published microarray studies on statistical analysis and reporting. *J North Cancer Inst.* 2007;99:147–157.
22. D'Angelica M, Goven M. et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2004;240:808–816.
23. Bozetti F, Bigvani P, et al. Surgical treatment of gastric cancer invading the oesophagus. *EJ Surg Oncol.* 2000;26:810 – 814.
24. Karpch M, Leon L, Klimastro D, et al. Lymph node staging in gastric cancer. *Ann Surg.* 2000;232:362–371.
25. Mullavey P, Wadley M, et al. Appraisal of compliance with the UICC/AJCC staging system in the staging of gastric cancer. *Br J Surg.* 2002;89:1405–1408.
26. Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, et al. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the IUAC/AJCC. TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg.* 2003;27:330–334.
27. UICC: TNM classification of malignant tumors, 6<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley, 2002.
28. Yamashita K, Kikuchi S, Katada N. Et al. Validation of staging systems for gastric cancer. *Gastric cancer.* 2008;11:111–118.
29. Hartgrink H.H. von de velde C, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? *J Clin Oncol.* 2004;22:2069–2077.
30. Wu C. W, Hsing C, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer.–*Lancet Oncol.* 2006;7:309–315.