

CHIMIOTERAPIA ÎN CANCERUL GASTRIC AVANSAT: STANDARDE ACTUALE

L. Miron, M. Marinca

Disciplina de Oncologie, Facultatea de Medicină
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

CHEMOTHERAPY IN ADVANCED GASTRIC CANCER: PRESENT STANDARDS (Abstract): Despite a sharp decline of its incidence during the second half of the 20th century, gastric cancer remains the second leading cause of cancer mortality in the world. Most gastric cancer patients are diagnosed when the tumor is inoperable. For these patients, systemic chemotherapy remains the main treatment option. Although a large number of chemotherapy regimens have been tested in randomized studies, there is no globally accepted standard of care, and uncertainty regarding the choice of the regimen persists. Irrespective of the positive impact of any presently available chemotherapy, the prognosis of patients with advanced gastric cancer remains desperate, with a median survival of only 7 to 10 months in most larger clinical studies. The best survival results are achieved with three-drug regimens containing 5-fluorouracil, an anthracycline and cisplatin. Future applications of newer cytotoxic drugs, targeted therapies and integration of molecular determinants of tumor behavior, prognosis and response to therapy may ultimately help to improve current standards and facilitate the delivery of more tailored and efficient therapeutic interventions.

KEYWORDS: ADVANCED GASTRIC CANCER, SURGERY, CHEMOTHERAPY, RESULTS

Correspondență: Dr. Lucian Miron, Clinica de Oncologie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței, nr. 1, 700111, Iași; e-mail: lucmiron@gmail.com*

EPIDEMIOLOGIE

În ciuda unei scăderi rapide a incidenței cancerului gastric (CG) în a doua jumătate a secolului XX, acesta continuă să reprezinte a doua cauză de mortalitate prin cancer (12,1%) și a doua sau a treia neoplazie ca frecvență pretutindeni în lume.

Prevalența și mortalitatea CG (particular în localizările distale) a scăzut semnificativ în toate regiunile geografice și la toate vârstele, cu 2% până la 7% pe an. Incidența CG în Uniunea Europeană este de 18,9/100.000/an, mortalitatea este de 14,7/100.000/an, cu rate de 1,5 ori mai crescute la sexul masculin și cu vârful de incidență în decada a șaptea [1].

În Japonia, Europa de Est și America de Sud (în special Chile și Costa Rica), incidența CG este epidemică. În Japonia, incidența CG este cea mai ridicată (100/100.000/an) și reprezintă prima cauză de deces prin cancer [2].

ETIOLOGIE

Principalii factori de risc pentru CG sunt: infecția cu *Helicobacter pylori*, sexul masculin, anemia Biermer, fumatul, boala Menetrier și factorii genetici (cancerle de colon non-polipozice). Dintre anomaliile genetice, se rețin: inactivarea genei *p53* (în > 60% dintre CG); alterarea genei *APC* (în > 50% dintre adenocarcinoamele gastrice bine diferențiate); amplificarea oncogenei *c-met* (în CG avansate) [2].

Supraviețuirea la 5 ani în CG local-avansate este redusă la 5-15%. Riscul de recidivă locoregională sau la distanță, chiar după gastrectomia curativă este mai mare de 80%. Circa 20% din pacienți se prezintă cu boală rezecabilă [3].

* received date: 22.01.2007
accepted date: 25.03.2007

DIAGNOSTIC

Elementele sugestive pentru cancerul gastric sunt:

- *semne clinice*: simptome digestive diverse și nespecifice – dureri minime (jenă, disconfort) epigastrice și/sau intestinale, pierdere ponderală, anorexie, vărsături, eructații, senzația de plenitudine epigastrică precoce, hematemeză;
- *semne fizice*: masă tumorală palpabilă, adenopatie supraclaviculară stângă, noduli subcutanați periombilicali, hepatomegalie (stadii foarte avansate);
- *semne radiologice*: pierderea mobilității peretelui gastric, defecte de umplere (imagini lacunare), alterări ale mucoasei (imagini de ulcerare sau zonă extinsă de rigiditate a peretelui gastric);
- *semne gastroscopice*: prezența unei formațiuni tumorale de diferite aspecte (vegetantă, ulcerată, infiltrativă, linita plastică);
- *alte semne*: hemoragie ocultă în materiile fecale, anemie hipocromă hiposideremică persistentă, achantosis nigricans și/sau dermatomiozită.

Dintre markerii tumorali, antigenul carcinoembrionic (ACE), crescut în 40-50% din cazuri, este util în urmărirea pacienților (nu însă și în screening). Alfa-fetoproteina (AFP) și CA19.9 sunt crescute la 30% dintre pacienții cu CG.

Orice ulcer peptic persistent, refractar la tratament, trebuie prompt evaluat radiologic (sulfat de bariu) și/sau endoscopic [4].

Malignitatea unei leziuni gastrice evidențiate prin examene clinice, imagistice și endoscopice trebuie confirmată prin biopsia gastrică endoscopică sau chirurgicală, iar rezultatul histopatologic se va formula în acord cu clasificarea O.M.S. [5].

HISTOLOGIE ȘI CLASIFICARE

Circa 90-95% din CG sunt adenocarcinoame, restul de 5% fiind leiomiomasarcome, limfoame, tumori carcinoide, carcinoame scuamocelulare sau alte tipuri; tumorile gastro-intestinale stromale (GIST) reprezintă 2-3% din toate tumorile gastrice.

Localizarea cancerelor este distală în 40% din cazuri, proximală în 35% din cazuri și la nivelul corpului gastric în 25% din cazuri.

- clasificarea histologică (Lauren): *tip difuz* (leziuni unice sau depozite reduse de celule mici în submucoasă), *tip intestinal* (celule mari columnare, cu infiltrate inflamatorii, localizate în arii de gastrită atrofică sau metaplazie intestinală) și *tipuri mixte*;
- clasificarea anatomică macroscopică: *diseminare superficială, focală* (polipoidă, aspect fungic sau ulcerativ) și *infiltrativă* (linita plastică);
- clasificarea Societății Endoscopice Japoneze (Japanese Endoscopic Society - JES): *tip I* (polipoid sau pseudotumoral), *tip II* (plat, minim supradenivelat/subdenivelat) și *tip III* (cancer asociat cu ulcer adevărat).

Stadializarea cancerului gastric se face conform sistemului TNM adoptat de AJCC/UICC în 2002 (ediția VII). Actualul sistem de stadializare nu ia în considerație localizarea tumorii în stomac, tipul histologic, tipul creșterii (linita plastică) sau dacă boala este rezecabilă [6].

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Este unica soluție cu intervenție curativă, problema rămânând aceea de a stabili care dintre pacienți sunt candidați la rezecție și care sunt inoperabili. În țările europene circa 18% din pacienții cu cancer gastric sunt inoperabili, 19% sunt supuși unei intervenții paliative și numai 37% sunt eligibili pentru o intervenție curativă.

Rezecția chirurgicală rămâne tratamentul definitiv pentru formele precoce de CG (T1-2), cu supraviețuiri la 5 ani de la 70% la 95%; totuși, formele localizate de CG cu extensie dincolo de submucoasă sunt asociate cu supraviețuiri la 5 ani de 20-30% [10].

CHIMIOTERAPIA

Pe parcursul a peste 20 de ani au fost studiate mai multe citostatice în tratamentul CG. Deși rata de răspuns (RR) s-a îmbunătățit continuu, supraviețuirea pacienților cu tumori avansate este încă redusă [8,9].

Monochimioterapie. Principalul citostatic studiat în monoterapie a fost 5-fluorouracil (5-FU), care a demonstrat o RR obiectiv de 21%. Alți agenți chimioterapici investigați au fost cisplatin (RR 19%), mitomicina C (RR 30%, dar cu efecte secundare importante de tipul mielosupresiei tardive și cumulative, motiv pentru care se administrează la intervale de 4-8 săptămâni), doxorubicina (RR 17%, principalul efect secundar fiind afectarea cardiacă).

Noii agenți de tipul taxanilor au demonstrat răspunsuri obiective de 5% (paclitaxel), maxim 14% (docetaxel).

Fluoropirimidinele orale (UFT, capecitabină), camptotecin, oxaliplatin sunt în curs de studiu. Până în prezent, capecitabina s-a demonstrat a nu fi inferioară față de 5-FU, iar oxaliplatin s-a demonstrat a nu fi inferior față de cisplatin [13].

Polichimioterapie. Asociațiile de citostatice au fost utilizate pentru a ameliora rezultatele; s-au făcut numeroase încercări de a dezvolta protocoale de chimioterapie (CHT) mai eficiente. Unele au demonstrat rate de răspuns cuprinse între 5 și 50%, dar până în prezent nici unul nu s-a dovedit superior, din punct de vedere al supraviețuirii, față de monoterapia cu 5-FU [14-17]:

- asociația FAM (5-FU, adriamicin, mitomicină C) a fost larg utilizată în anii '80, cu RR de maxim 42% și o supraviețuire mediană de 12.5 luni; este asociată cu efecte secundare semnificativ mai mari decât monoterapia cu 5-FU și nu aduce beneficii suplimentare pentru supraviețuire și durata răspunsului.
- FAMTX (5-FU, adriamicin, metotrexat) aplică principiul modulării biochimice a 5-FU, determinând RR de 40%, 12% răspunsuri complete (RC) și supraviețuire mediană de 7-12 luni. Nu prezintă un avantaj semnificativ față de monoterapia cu 5-FU.
- FAP (5-FU, adriamicin, cisplatin) determină RR de 34% și supraviețuire mediană de 30 săptămâni, dar cu o toxicitate secundară semnificativă.
- ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU) determină RR de 50-70% și supraviețuiri mediane de 10-17 luni; a devenit standard în Canada și unele țări din Europa (recomandat de Societatea Europeană de Oncologie Medicală – ESMO), dovedindu-se superioară FAMTX în termenii ratelor de răspuns obiectiv și ai supraviețuirii.
- EAP (etoposid, doxorubicin, cisplatin) determină RR de 50% în boala metastatică și de 70% în boala localizată, cu supraviețuiri mediane de 10-17 luni; poate fi eficient la pacienții cu boala loco-regională dar mai puțin benefic la cei cu carcinomatoză peritoneală și alte M1; determină toxicitate importantă (decese în 10% din cazuri).
- ELF (etoposid, 5-FU modulată cu leucovorin) conduce la RR de 48%, cu 12% RC și supraviețuire mediană de 10 luni, cu toxicitate minimă, ceea ce îl recomandă la pacienții vârstnici cu funcție renală alterată.
- MLP-F (5-FU, cisplatin, metotrexat, leucovorin) determină RR de 82%, cu 33% RC și supraviețuire mediană de 16 luni; acest regim ameliorează rezultatele în boala metastatică, dar cu prețul unei toxicități severe la 25% din pacienți (necesită spitalizare).
- PELF (cisplatin, epirubicin, leucovorin, 5-FU) determină RR de 43%, dar cu efecte secundare importante.

Mai multe studii mari randomizate sunt în curs, comparând de exemplu docetaxel sau irinotecan și asociații pe bază de cisplatin cu protocolul „standard”, cisplatin și 5-FU (PF). Capecitabina și oxaliplatin oferă alternative la cisplatin și 5-FU, și sunt încorporate în regimurile actuale de referință în studiile clinice: ECF, ECX, EOF și EOX [16].

Foarte recent, o meta-analiză a studiilor randomizate de fază II-III care au evaluat eficacitatea și tolerabilitatea CHT la pacienții cu CG (utilizând bazele de date Cochrane

Controlled Trials Register, Medline, Embase și Cancerlitt) până în februarie 2005 ajunge la concluzia: „cele mai bune rezultate de supraviețuire sunt obținute prin utilizarea asociațiilor de trei citostatice conținând 5-fluorouracil, antraciclină și cisplatin; 5-FU administrat în bolus determină o rată mai crescută de decese datorate toxicității, spre deosebire de administrarea continuă”[18].

MODALITĂȚI DE ADMINISTRARE ALE CHIMIOTERAPIEI

1. *Chimioterapie neoadjuvantă (preoperatorie)*, însoțită sau nu de tratament adjuvant intraperitoneal, este în prezent studiată într-un număr de centre din S.U.A. Aplicarea sa în clinică necesită trialuri de fază III pentru confirmarea rezultatelor. Îmbunătățește procentul de rezecabilitate al tumorilor local avansate, până la 72-77% în diverse studii, fără o creștere semnificativă a morbidității și mortalității operatorii.

Recent, studiul MAGIC (503 pacienți) a fost primul care a identificat un avantaj de supraviețuire pentru chimioterapia peri-operatorie (24 luni vs. 20 luni) [17,18].

2. *Chimioterapie adjuvantă*. Mai multe meta-analize ale studiilor actuale indică un beneficiu redus în favoarea CHT adjuvante. Analiza de subset indică că beneficiul de supraviețuire se aplică numai la studiile întreprinse în Asia și Europa de Vest. *Recomandarea ESMO 2005*: „Conform datelor din meta-analizele actuale, CHT adjuvantă conferă un beneficiu minim de supraviețuire. Totuși, toxicitatea este considerabilă și CHT trebuie efectuată după o selecție atentă (nivel de evidență I, grad de recomandare C).” [19].

3. *Chimio-radioterapie preoperatorie (neoadjuvantă)*. Pacienții cu T3-4, orice N și M0 prezintă un risc foarte crescut de recidivă după chirurgia potențial curativă (rezeția tuturor tumorilor macroscopice, fără evidența bolii metastatice) în CG; chiar și la pacienții cu ganglioni negativi (T3N0), supraviețuirea la 5 ani este de 50%. Asocierea CHT-RT neoadjuvante la pacienții *high-risk* poate conduce la reducerea bolii loco-regionale, obținerea unei paliatii pe termen lung și poate converti un cancer nerezecabil la rezecabilitate.

4. *Chimio-radioterapie postoperatorie (adjuvantă)*. Este considerată standard în S.U.A. în fazele avansate ale CG, dar nu se acceptă pretutindeni în Europa (datorită problemelor de toxicitate a iradierii abdominale și a tipului de chirurgie recomandat). Un studiu de referință (INT-0166) a demonstrat un beneficiu semnificativ de supraviețuire generală (50% vs. 41%) și supraviețuire fără boală (48% vs. 31%) pentru CHT-RT adjuvantă comparativ cu chirurgia singură [11].

Tabelul I
Protocoalele de CHT-RT neoadjuvantă folosite în cancerul gastro-esofagian

<i>Asociere secvențială</i>			
5-Fluorouracil	425 mg/m ²	I.V.	zilele 1-5
Acid folinic	20 mg/m ²	I.V.	zilele 1-5
<i>Se administrează 1 ciclu înainte și 2 cicluri după RT.</i>			
<i>Asociere concomitentă</i>			
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	I.V.	zilele 1-4 și 33-35
Acid folinic	20mg/m ²	I.V.	zilele 1-4 și 33-35
Radioterapie	180 cGy/zi		5 zile/săptămână
<i>Se administrează timp de 5 săptămâni (doză totală 4500 cGy)</i>			

4. *Chimioterapie paliativă*. Deși nu vindecă și are impact foarte redus asupra supraviețuirii, CHT poate determina paliatia satisfăcătoare a simptomelor în CG avansat/metastatic (beneficiu clinic), determinând (uneori) chiar remisiuni durabile. Ultimele studii efectuate cu regimuri de tip FAMTX au arătat totuși o îmbunătățire a supraviețuirii, față de tratamentul simptomatic. Supraviețuirea la 1 an este de 40%, iar la 2 ani de 10%, pentru

pacienții care au primit chimioterapie, în timp ce aproape toți pacienții care primesc numai tratament simptomatic decedază în cursul primului an de la diagnostic.

5. *Chimioterapia intraperitoneală.* Indicația CHT intraperitoneale (I.P.) se bazează pe apariția recidivelor peritoneale și hepatice (obișnuite în CG), această terapie părand capabilă să trateze micrometastazele cu aceste localizări. Laparotomia crește riscul de extensie abdominală a bolii și de implantare la nivelul cavității peritoneale. Diverse studii arată rezultate contradictorii, în ceea ce privește rata de răspuns și durata de supraviețuire. Tratamentul se poate efectua cu mitomicină C, 5-FU și analogii săi, cisplatin.

O altă posibilitate o constituie *perfuzia peritoneală hipertermică continuă.* Principalele indicații sunt prezența carcinomatozei peritoneale după rezecția tumorii primare sau riscul crescut de recidivă cu aceeași localizare. În timpul laparoscopiei exploratorii, după rezecția tumorii primare, se introduce mitomicină C (cu sau fără cisplatin), și se lasă în cavitatea peritoneală 1-2 ore, ceea ce permite o mare intensitate a dozei, fără toxicitate sistemică. Perfuzia I.P. hipertermică se dovedește eficientă numai în tratamentul bolii peritoneale de volum mic. Procentele de supraviețuire la 3 ani sunt mai crescute, comparativ cu pacienții netratați, dar fără diferențe semnificative. Ca efecte secundare, poate afecta anastomoza operatorie sau poate prelungi ileusul postoperator.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN CANCERUL GASTRIC

Stadiul 0 (Tis N0 M0)

Supraviețuirea la 5 ani raportată în Japonia (unde stadiul 0 este diagnosticat frecvent) la pacienții tratați cu gastrectomie și limfadenectomie este mai mare de 90%, fapt confirmat și de studiile americane [2,13,17].

Stadiul I (T1-2a/b N0 M0)

Tratamentul standard este rezecția gastrică și limfadenectomia regională. Se recomandă gastrectomia subtotală, distală, cu excepția localizărilor tumorale la nivelul fundusului gastric sau a joncțiunii gastroesofagiene. În cazul neoplaziei cardiale, se practică gastrectomie totală, însoțită de esofagectomie distală (aceste tumori prezintă frecvent extensie la nivelul limfaticelor submucoase ale esofagului). Infiltrarea tumorală difuză (linita plastică) sau tumora de corp gastric cu extensie până la 6 cm spre cardia sau pilor, indică gastrectomia totală asociată cu limfadenectomia regională. Splenectomia nu se recomandă ca procedură de rutină. CHT-RT postoperatorie este recomandată la pacienții cu ganglioni pozitivi (T1N1) și cu invazia musculară (T2N0). CHT neoadjuvantă este în curs de evaluare clinică [16].

Stadiul II (T1-3 N1-2 M0)

Tratamentul standard constă în intervenția chirurgicală parțială sau extinsă, în funcție de localizarea tumorii, așa cum a fost descrisă pentru stadiul I. Rolul limfadenectomiei D2 este neclar; unele studii semnalează morbiditate secundară crescută. CHT adjuvantă este recomandată în toate cazurile cu status de performanță bun. CHT neoadjuvantă este în curs de evaluare clinică [2,13,17].

Stadiul III (T3-4 N1-2 M0)

Rezecția radicală este rezervată pacienților ce nu prezintă extensie ganglionară regională la momentul explorării chirurgicale. Toți pacienții cu tumori rezecabile vor fi operați, 15% din aceștia putând fi vindecați chirurgical, în special dacă extensia limfatică este minimă (mai puțin de 7 ganglioni regionali). Intenția terapiei la pacienții cu rezecție incompletă rămâne paliativă, iar supraviețuirea generală în condițiile aplicării tratamentelor actuale uni- și multimodale este scăzută. CHT adjuvantă este recomandată în toate cazurile cu status de performanță bun. CHT neoadjuvantă este în curs de evaluare clinică. Toți pacienții din stadiul III de boală vor fi considerați candidați potențiali pentru participarea la studii clinice [2,13,17].

Stadiul IV (orice T orice N M1)

Chirurgia radicală va fi practică când este posibil, și va fi urmată de chimio-radioterapie adjuvantă. Chimioterapia neoadjuvantă este în curs de evaluare clinică.

Recomandări ESMO 2005

„La pacienții cu CG în stadiul IV se poate lua în considerare chimioterapia paliativă. Sunt utilizate în general asociații cu cisplatin, 5-fluorouracil, cu sau fără antraciclone (ECF, ELF), iar la pacienții vârstnici cu perturbări ale funcției renale se poate considera asociația PF sau monoterapia cu 5-FU. Asociația ECF (epirubicin 50 mg/m², cisplatin 60 mg/m² și 5-fluorouracil 200 mg/m²/zi în perfuzie continuă, 21 de zile) este unul dintre cele mai active regimuri actuale (nivel de evidență II, grad de recomandare A). Pot fi luate în considerare regimuri alternative ce includ oxaliplatin, irinotecan, docetaxel și fluoropirimidinele orale (capecitabina, UFT)” [19]. Toți pacienții nou diagnosticați vor fi considerați candidați potențiali pentru studii clinice, ori de câte ori va fi posibil. Complicațiile acute/ cronice se tratează prin metode paliative: distrucția endoscopică cu laser sau electrocauterizarea (obstrucției cardiale), RT externă (sângerare, durere, ocluzie). CHT paliativă constă în 5-FU monoterapie sau inclus în protocoale cum ar fi PF, FAP, ECF [16,18].

Boala recidivată Pacienții selecționați vor intra în trialuri clinice de fază I și II care testează noi agenți chimioterapici. Complicațiile acute se rezolvă prin RT paliativă, dezobstrucție etc. CHT paliativă include regimuri cum ar fi: 5-FU monoterapie, PF, FAM, FAMTX, FAP, ECF, ELF, FLAP, PELF (sunt asociate cu toxicitate importantă hematologică și digestivă, și pot necesita terapie suportivă – glutatation, filgrastim etc.).

CONCLUZII

Răspunsurile terapeutice actuale în cancerul gastric rămân nesatisfăcătoare. Supraviețuirea la 5 ani în absența invaziei seroasei gastrice variază între 33-67%, dar scade la 15-20% când peretele gastric este invadat în întregime. Prezența metastazelor ganglionare reduce supraviețuirea de la 35-40% (No) la 10-15% (N+).

În ciuda impactului pozitiv al chimioterapiei actual disponibile, prognosticul pacienților cu cancer gastric avansate inoperabile rămâne dramatic, cu o supraviețuire mediană de numai 7 până 10 luni în majoritatea studiilor clinice.

Deși beneficiile *quod ad vitam* ale chimioterapiei ar putea fi mai mari la anumiți subgrupe, principiile tratamentului paliativ trebuie avute în vedere la majoritatea pacienților cu cancer gastric avansat. Trebuie mereu reamintită definiția OMS a îngrijirii paliative: „totalitatea intervențiilor care asigură calitatea vieții pacientului și a familiei sale în fața problemelor asociate unei boli care amenință viața”.

Ameliorarea rezultatelor este posibilă prin utilizarea chimioterapiei neoadjuvante și a radioterapiei externe.

Se speră ca noile citostatice, chimioterapia postoperatorie în formele rezecabile și asocierile citostatice cu utilizarea factorilor de creștere hematopoietici în formele metastatice să contribuie la creșterea ratelor de răspuns și a supraviețuirii [17].

Terapiile țintite și integrarea noilor determinanți moleculari tumorali vor ajuta cu siguranță la ameliorarea standardelor actuale și vor facilita administrarea „țintită” a unor intervenții terapeutice mai puțin agresive.

BIBLIOGRAFIE

1. Alberts RS, Goldberg RM. Gastrointestinal tract cancers. In: Casciato DA, editor. *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p. 185-195.
2. Pister PWT, Kelsen DP, Powell SM et al. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer - principles & practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 909-944.
3. Gunderson LL, Donohue JH, Alberts SR. Cancer of the stomach. In: Abeloff MD, editor. *Clinical oncology*. 3rd ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2004. p. 1819-1862.

4. Bonin SR, Roderich E, Schwartz RE. Gastric cancer. In: Pazdur R, editor. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 7th ed. New York: CMP; 2004. p. 259-271.
5. Robustelli della Cuna G, Bondadonna G. Neoplasie dell' aparato dirigente. In: Bonadonna G, editor. *Medicina oncologica*. 7-ma ed. Milano: Masson; 2003. p. 954-969.
6. American Joint Committee on Cancer. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002. p. 99-106.
7. Miron L. Cancerul gastric. In: Miron L, Miron I, editors. *Chimioterapia cancerului: principii și practică*. Iași: Editura Kolos; 2005. p. 182-217.
8. Saif MW. Gastric cancer. In: Abraham J, Allegra CJ, Gulley J, editors. *Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 73-90.
9. Hundahl SA, Macdonald JS, Smallley SR. Stomach. In: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, editors. *Oncology - an evidence based approach*. New York: Springer NY; 2006. p. 680- 703.
10. Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the american view. *Semin Oncol*. 1996; 23(3): 352-359.
11. 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): 725-730.
12. Kelsen DP. Postoperative adjuvant chemoradiation therapy for patients with resected gastric cancer: Intergroup Study 116. *J Clin Oncol* 2000; 18(suppl.21): 32S-34S.
13. Benson AL. Carcinomas of the gastro-intestinal tract. In: Skeel RT, editor. *Handbook of cancer chemotherapy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003. p. 231-293.
14. Bugat R. The treatment of gastric cancer. State of the art and new drugs. In: *Proceeding Book of 15th International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT)*, Paris; 2004. p. 22-23.
15. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 359(9319): 1727-1733.
16. National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer. In: *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, updated December 2006 [available online at: www.nccn.org].
17. Starling N, Cunningham D. The role of systemic therapy for localised gastric cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(suppl.10): x115-x121.
18. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systemic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2903-2909.
19. Cunningham D, Jost LM, Purkalne G, et al. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16 (suppl.1): i22- i24.