

ROLUL CHIMIOTERAPIEI ADJUVANTE DE GENERATIA III IN MANAGEMENTUL CANCERULUI GASTRIC OPERAT RADICAL

Doctorand : Căinap Călin

Conducător științific: Prof Dr Liviu Vlad

Cuprins:

I. PARTE GENERALĂ

1. Epidemiologia cancerului gastric	1
2. Etiologia cancerului gastric	4
3. Istoria naturală	8
4. Anatomia patologică	9
5. Diagnostic	10
6. Factori de prognostic	14
7. Stadializarea TNM	18
8. Tratamentul cancerului gastric operabil	20
8.1. Chirurgia	20
8.1.1. Gastrectomia – tip, extensia rezecției	20
8.1.2. Limfadenectomia	21
8.1.3. Ganglionul santinela	22
8.2. Radioterapia	22
8.2.1. Adjuvantă	23
8.2.2. Neoadjuvantă	23
8.2.3. Asociația radio-chimioterapie	24
8.3. Chimioterapie	26
8.3.1. Adjuvantă	26
8.3.2. Neoadjuvantă	27
8.3.3. Perioperatorie	27
8.3.4. Intraperitoneala	28
8.3.5. Target therapy	29
8.3.6. Factori predictivi ai răspunsului la chimioterapie	29
8.4. Rezultate actuale ale tratamentului cancerului gastric operabil	30

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Obiective	32
2. Premize	33
3. Material și metodă de lucru	35
3.1. Criterii de includere	35
3.2. Criterii de excludere	36
3.3. Bilanț preterapeutic	36
3.4. Protocol de tratament	38
3.4.1. Chirurgie	38
3.4.2. Protocol radiochimioterapie	39
3.4.3. Chimioterapie adjuvantă	43
3.5. Metode statistice folosite	50
4. Rezultate	53
4.1. Caracteristicile clinice ale pacienților- vârstă (min, max, mediana), sex	53
4.2. Caracteristicile histopatologice ale pacienților : T,N,L,V,G	55
4.3. Supraviețuirea globală pentru întregul lot	60
4.4. Supraviețuirea fără semne de boală pentru întregul lot	61

4.5. Analiza univariată și multivariată a supraviețuirii globale și libere de boală în funcție de factorii de prognostic	
4.5.1. stadiul TNM	63
4.5.2. stadiu T	67
4.5.3. stadiul N	72
4.5.4. N ratio	79
4.5.5. factori predictivi ai N pozitiv	85
4.5.6. localizare tumorală	93
4.5.7. histologia tumorală	95
4.5.8. grad de malignitate	98
4.5.9 invazie limfatică	103
4.5.10 invazie vasculară	105
4.5.11 invazie perineurală	108
4.5.12 tipul de limfadenectomie	111
4.5.13 marginile de rezecție	116
4.5.14 vârsta	120
4.5.15 sex	123
4.5.16 simptome clinice de alarmă	126
4.5.17 tipul de gastrectomie	137
4.6. Toxicitatea chimioterapiei adjuvante – pe tipuri de toxicități și grade	139
4.7. Urmărirea pacienților	148
5. Discuții	150
5.1. supraviețuirea globală și supraviețuirea liberă de boală	150
5.2. indicațiile chirurgiei	151
5.3. indicațiile tratamentului adjuvant	153
5.4. caracteristicile pacienților	155
5.5. analiza relațiilor existente între parametrii biologici preterapeutici și OS sau DFS	159
5.6. eșecurile și factorii de risc ale acestora	167
5.7. toxicitatea chimioterapiei adjuvante	168
5.8. perspectivele chimioterapiei adjuvante	170
6. Concluzii	173
7. Bibliografie	174

I. PARTE GENERALĂ

Epidemiologia și etiologia cancerului gastric.

Cele mai recente estimări situează cancerul gastric ca fiind între primele 5 localizări tumorale în lume (după cancerul pulmonar, sân, prostată) ca și incidență. Peste 800000 de cazuri sunt diagnosticate în fiecare an, dintre care aproximativ 500000 vor deceda în primul an de la depistare, cancerul gastric este incriminat ca fiind pe locul 2 ca și mortalitate legată de cancer.

Diagnosticul și bilanțul preterapeutic al cancerului gastric

Diagnosticul cancerului gastric reprezintă o piatră de încercare pentru orice clinician, deoarece acest tip de neoplazie nu face figură distinctă față de alte cancere-simptomele sunt nespecifice, iar semnele apar de obicei în fazele tardive ale bolii când supraviețuirea este de ordinul a 30% la 5 ani.

Diagnosticul se pune pe baza simptomelor și semnelor clinice precum și pe baza examinărilor paraclinice (dintre toate acestea endoscopia digestivă superioară reprezintă standardul de aur), necesitând confirmare histopatologică. După stabilirea cu certitudine a diagnosticului se efectuează bilanțul preterapeutic ce permite stabilirea stadiului clinic TNM.

Tratamentul cancerului gastric- chirurgia

Tratamentul chirurgical în cancerul gastric este singurul tratament curativ, față de care există un consens general asupra rolului lui în ameliorarea rezultatelor generale. Având în vedere că, în ultimul timp, în cancerologie se pune accent asupra integrării diferitelor tipuri de tratamente într-unul multimodal- același lucru este valabil și pentru cancerul gastric, deși este un subiect plin de controverse.

Tratamentul chirurgical este constituit practic din două etape : una legată de tumora primitivă gastrică (gastrectomia totală sau parțială) și una legată de excizia ganglionilor perigastrici (limfadenectomia – subiect de controversă asupra extensiei și a rolului curativ sau doar de stadializare mai exactă a pacienților), ținta finală fiind reprezentată de obținerea unei rezecții R0.

Tratamentul cancerului gastric – radioterapia

Dacă în ceea ce privește chirurgia există un consens asupra rolului ei curativ în tratamentul cancerului gastric, în ziua de azi sunt intense dezbateri asupra rolului tratamentelor adjuvante sau neoadjuvante în strategia terapeutică.

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

Tratamentul cancerului gastric – chimioterapia

Rolul chimioterapiei adjuvante rămâne unul controversat, trialurile publicate fiind în general cu un număr insuficient de pacienți pentru a atinge pragul de semnificație statistică. Metanalizele au rezultate contradictorii, iar unele nu au avut pentru studiu statistic datele individuale ale pacienților. Hermans pe 2100 pacienți regăsește o reducere a riscului de deces de 12% (HR= 0.88) dar fără semnificație statistică în favoarea chimioterapiei. Earle și Maroun regăsesc un hazard ratio de 0.8 pe 1990 pacienți, semnificativ statistic, cu un beneficiu estimat pentru chimioterapie de 4%. Janunger pe 153 lucrări publicate incluzând o meta-analiză, 18 review-uri, 60 trialuri randomizate și 57 studii prospective cu un număr total de 12,367 pacienți, arată un avantaj pentru chimioterapia adjuvantă, avantaj care diferă în funcție de rasă : la populațiile europene avantajul este net mai mic (OddsR=0.96) față de asiatici

(OR=0.58), fără să fie un motiv evident. Hu pe un număr de 4500 pacienți, Panzini pe 3100 pacienți publică aceleași cifre ca Hermans și Earle în ceea ce privește hazard ratio, sugerând un beneficiu pentru tratamentul chimioterapic postoperator. Mari pe 3650 pacienți apreciază beneficiul adus de chimioterapie la 18%. Sun pe 3800 pacienți regăsește același hazard ratio de 0.78, iar avantajul oferit de chimioterapie nu este dependent de stadiu T, N, tipul limfadenectomiei, rasă sau modul de administrare a chimioterapiei. Zhao, pe 3212 pacienți nu regăsește decât un minim avantaj în favoarea chimioterapiei adjuvante, posibil datorat heterogenității populației incluse în trialuri sau a schemelor de chimioterapie administrate. Liu, pe 4919 pacienți arată avantaj de supraviețuire globală, supraviețuire liberă de boală și scăderea riscului de reșută.

Tratamentul cancerului gastric - 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 încercare de ameliorare a rezultatelor în cancerul gastric. Cel mai mare studiu rămâne U.S. Intergroup 0116 care este cel important trial care a demonstrat pentru prima dată un avantaj de supraviețuire pentru radiochimioterapie adjuvantă. 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. 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 (rezeție 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 rezeție D – beneficiile au fost demonstrate în toate aceste subcategorii cu excepția tipului histologic difuz și sexului feminin.

II.CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1.Obiectivele principale ale acestui studiu au fost – evaluarea eficacității prin determinarea supraviețuirii globale și supraviețuirea fără semne de boală. **Obiective secundare** – evaluarea toxicității și a compliancei la tratament, evaluarea influențelor asupra rezultatelor a principalilor factori de prognostic.

2. Premizele studiului: Cancerul gastric rămâne unul dintre cele mai severe cancere, majoritatea pacienților decedând în primul an de la diagnostic. Tratamentul chirurgical în cancerul gastric este singurul tratament curativ, dar el este caracterizat prin recăderi locoregionale și la distanță. Asocierea chimioterapiei cu radioterapia postoperator aduce beneficiul cel mai mare atât în termen de supraviețuire cât și sub raportul controlului local.

3.Material și metodă: Începând cu anul 2005, am început studiul prospectiv nerandomizat ce a inclus inițial 53 de pacienți consecutivi cu cancer gastric operați radical, cu radiochimioterapie concomitentă și chimioterapie adjuvantă cu schema de tratament ECX. Dintre acești 53 de pacienți tratați au fost analizați doar 40 din cauza lipsei de date complete, iar pentru comparație a fost utilizat un lot de 55 de pacienți selectați consecutivi retrospectiv din arhiva Institutului Oncologic tratați conform protocolului clasic Macdonald cu componenta de chimioterapie de tip 5FU.

Protocolul de chirurgie: În studiu au fost incluși doar pacienții la care intervenția chirurgicală a fost efectuată cu intenție curativă.

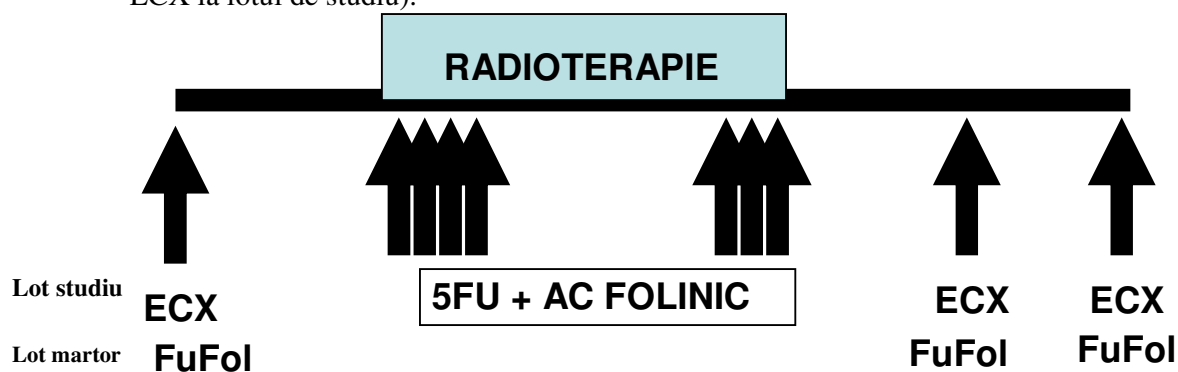
Extensia intervenției a depins de localizarea tumorii primitive: în prezentarea proximală, sau dacă tumora a fost multicentrică, linita plastică s-a optat în majoritatea cazurilor de către chirurg la gastrectomie totală, în timp ce în prezentarea distală tipul de rezeție a fost subtotală. Ținta obligatorie a intervenției a fost realizarea unei rezeții de tip R0 – fără reziduu tumoral (maxim R1 – reziduu microscopic, rezețiile R2 fiind considerate inacceptabile iar pacienții au fost excluși din studiu).

Protocolul de radioterapie și chimioterapie: Postoperator la un interval maxim de 6-8 săptămâni a fost debutat tratamentul adjuvant după schema trialului INT 0116 a lui Macdonald, care a început cu un ciclu de chimioterapie FuFol în lotul martor și ECX (Epirubicină, Cisplatin, Xeloda), după care a debutat radiochimioterapia adjuvantă constituită din :

- Radioterapie
- Chimioterapie cu 5FU și acid folinic cu rol radiosensibilizator primele 4 zile și ultimele 3 zile din radioterapie

Secvența de radiochimioterapie adjuvantă a fost practic identică la ambele loturi (nemodificând nici măcar tipul de chimioterapie concomitentă cu radioterapia, deși sunt deja studii publicate care au folosit capecitabina concomitent cu radioterapia) din dorința de a studia și cuantifica efectul prezumat asupra rezultatelor globale de supraviețuire și control local al schimbării secvenței de chimioterapie adjuvantă față de schema clasică FuFol Mayo utilizată în trialul INT 0116.

Ulterior secvenței de radiochimioterapie au fost administrate încă două cicluri de chimioterapie adjuvantă identică cu primul ciclu (FuFol la lotul martor, respectiv ECX la lotul de studiu).



Doza de iradiere a fost 45 Gy în 25 de fracțiuni/ 33 zile pe patul tumoral preoperator și adenopatiile regionale.

Chimioterapia administrată la cele două loturi a avut următoarele protocoale de administrare:

La lotul martor

Medicament	Doza	Ghid de administrare
5FU	425 mg/m ²	IV perfuzie în 2 h ziua 1-5
Ac folinic	20 mg/m ²	IV bolus ziua 1-5

Ciclurile de chimioterapie se repetă la 28 de zile.

La lotul de studiu

Medicament	Doza	Ghid de administrare
Epirubicin	50 mg/m ²	IV push
Cisplatin	60 mg/m ²	IV în 1000 mL ser fiziologic în 1 oră
Capecitabina	1000 mg/mp de două ori pe zi	PO la 30 min după mâncare timp de 14 zile

Ciclurile de chimioterapie se repetă la 21 de zile.

4. Rezultate

Caracteristicile pacienților:

Au fost luate în studiu 2 loturi de pacienți cu un total de 91 de pacienți, unul MARTOR (51 de pacienți) - care a avut schema de chimioterapie de tip FuFol Mayo, precum și lotul DE STUDIU (40 de pacienți) - care a avut schema de chimioterapie de

tip ECX. Majoritatea pacienților în lotul martor au fost recrutați în perioada 2001-2006, în timp ce pentru lotul de studiu majoritatea pacienților au fost tratați în perioada 2006-2008.

Vârsta mediană pentru ambele loturi a fost 55 de ani, cu o incidență mai mare a sexului masculin (2:1), localizarea predominantă a fost cea proximală (procentual mai mare la lotul de studiu 62,5% versus 52,9% la lotul martor). Gradul de malignitate maxim a fost întâlnit mai frecvent la lotul de studiu 57,5% versus 41,2%, iar tipul difuz a fost 47,5% față de 58,5% la lotul martor. Stadiile avansate TNM au fost 75% la lotul martor față de 50% la lotul de studiu. Tipul intervenției chirurgicale a fost gastrectomie subtotală 63% la lotul martor, 48,7% la lotul de studiu. Limfadenectomia efectuată (peste 14 ganglioni excizați) a respectat recomandările ESMO actuale în proporție de 50% la lotul de studiu față de 39,2% la lotul martor

Supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea liberă de boală (DFS)

Supraviețuirea globală în studiul nostru este 60,4% la 2 ani, iar supraviețuirea liberă de boală luată global pentru cele două loturi la 2 ani este 58,2%.

Luată separat pe loturi se observă o OS mai mare la lotul martor 62,7% față de 57,5% la lotul de studiu, aceeași tendință manifestându-se și la DFS 60,8% versus 50%. Diferența nu este semnificativă statistic însă, ceea ce denotă că echivalența tratamentelor administrate.

Influența principalilor factori de prognostic asupra OS și DFS

Lista acestora este foarte lungă dintre care enumerăm: CLINICI: repartiția femeii/bărbați și influența sexului pentru OS și DFS, vârsta medie, mediană, repartiția pe stadii, prezența simptomelor de alarmă. HISTOLOGICI: localizarea cancerului, tip histopatologic, grad de malignitate, prezența invaziei : limfatice, vasculare, neurală pe piesa de rezecție, câți au limfadenectomie optimală, tipul de rezecție R0 sau R1,R2. LEGAȚI DE TRATAMENT: tip operație- gastrectomie totală sau subtotală, toxicități (hematologică pe cele 3 linii, digestivă- grețuri, vărsături, diaree, sdr mână - picior), stadiul pT, pN, N, %N pozitiv, tipul de operație, tipul de histologie, câți au avut reduceri de doze / număr total de cicluri administrate, influența indicelui de performanță (IP) pe parcursul tratamentului. Vor fi menționate doar acele rezultate cu semnificație statistică.

Gradul de malignitate- în lotul martor gradul maxim de malignitate este regăsit la 41,17% dintre pacienți, cu o supraviețuire mai mică (57,1%) față de cei cu grad 1 sau 2 de malignitate (63,6% respectiv 68,4%). În lotul de studiu proporția acestor pacienți este mai mare 57,5% având la fel ca la lotul martor o supraviețuire mai mică (52,2%) față de pacienții cu grad de malignitate 1 sau 2 (66,7%, respectiv 64,3%). În analiză multivariată gradul de malignitate este semnificativ statistic în lotul martor și la limită în lotul de studiu - factor de prognostic independent în ceea ce privește OS.

Stadiul N- - Proporția stadiului N3 în lotul de studiu este dublă față de lotul martor (12,5 versus 5,8%), cu o supraviețuire mai slabă. Stadiul N3 este asociat cu OS și DFS mai mici față de restul stadiilor N, această legătură fiind statistic semnificativă mai ales la lotul de studiu. Având în vedere semnificația clinică a stadiului N3 (echivalent cu stadiu IV TNM în cancerul gastric) s-a studiat impactul pe care îl poate avea asupra DFS și OS. Analiza statistică a evidențiat că stadiul N3 este factor de prognostic independent doar pentru DFS și pentru OS la lotul de studiu, în lotul martor doar pentru OS se apropie foarte mult de semnificația statistică. Dintre factorii predictivi de N pozitiv studiați : localizarea tumorii, gradul de malignitate, prezența invaziei limfatice, vârsta pacienților, stadiul T doar acesta din urmă (stadiul T) s-a demonstrat că este corelat statistic semnificativ cu apariția adenopatiilor pozitive pe piesa de rezecție.

Marginile de rezecție Pacienții care au avut rezecție incompletă (R1- relicvat microscopic) din lotul martor reprezentați de 15,68% din cazuri au avut o OS mult mai mică (25%) față de cei cu rezecție R0 (69,8%). În lotul de studiu proporția

cazurilor cu rezecție R1 este 27,5%. Marginile de rezecție chirurgicală au reprezentat elemente esențiale care au influențat semnificativ statistic OS și DFS la ambele loturi.

Toxicitatea tratamentului

Lotul martor

Au fost administrate 153 de cicluri de chimioterapie.

Toxicitatea digestivă reprezentată de grețuri și vărsături a fost minimă la lotul martor ținând cont de schema de chimioterapie administrată : FuFol Mayo, peste 90% dintre pacienți la primul ciclu respectiv peste 80% la ultimul nu au avut toxicitate digestivă. Pentru toxicitatea hematologică pe linie leucocitară se remarcă o singură neutropenie grad 3 la ciclu 3 (finalul tratamentului), unde se mai întâlnesc alte 2 neutropenii de grad mai mic însă (grad 2). Din punct de vedere al toxicității hematologice pe linie eritrocitară aceasta a fost aproape zero în lotul martor.

Lotul de studiu

S-au administrat 120 de cicluri de chimioterapie de tip ECX la lotul de studiu.

Toxicitățile înregistrate la administrarea ciclurilor de chimioterapie au fost: dermatologice (sindrom mână picior). Pe măsură ce se apropie de finalul tratamentului , este din ce în ce mai des întâlnit , iar gradul de toxicitate crește – gradul 2-3 la 9 pacienți din 40 (22.5%). Toxicitățile hematologice pe linie leucocitară de grad mare (3-4) apar la ultimele administrări de chimioterapie și doar la 15% dintre pacienți (17% din numărul de cicluri de chimioterapie), fiind toxicitate hematologică cea mai frecvent întâlnită. De remarcat că nu s-au înregistrat toxicități de grad 4 (neutropenie febrilă). Pe linie eritrocitară se observă o creștere a deficitului în hemoglobină mai ales la ciclurile 3 și 4 cu creșterea gradului de toxicitate și a necesarului de transfuzii în masă eritrocitară, fiind a doua toxicitate ca și frecvență. Pe linie trombocitară nu se remarcă toxicități notabile: doar 1 toxicitate de grad 2 (2.5%) , fără necesar de transfuzii de masă trombocitară. Toxicitatea digestivă de grad 2- 3 este întâlnită la 8 pacienți din lotul studiat (20%) procent care se menține relativ stabil până la finalul tratamentului. Există o corelație statistică pozitivă între apariția grețurilor și vârsta pacienților (sub 48 de ani – chimioterapia este resimțită mai emetizantă). Pentru diaree trendul este același ca și pentru celelalte toxicități digestive - de grad 2-3 s-a observat la 6 pacienți din 40 (15%), probabil din cauza folosirii tratamentului profilactic antidiareic.

Au fost reduse dozele la 15 din 120 cicluri de chimioterapie administrate (12,5%), cel mai frecvent pentru citostaticul capecitabina. Au fost amânate 41 cicluri din 120 (33%) datorită neutropeniei, trombopeniei, anemiei de grad 2 sau 3. Pe parcursul studiului nu s-au consemnat decese toxice. Toți pacienții au terminat schema de tratament.

DISCUȚII:

Supraviețuirea globală în studiul nostru este 60,4% la 2 ani, iar supraviețuirea liberă de boală luată global pentru cele două loturi la 2 ani este 58.2%.

Luată separat pe loturi se observă o OS mai mare la lotul martor 62.7% față de 57.5% la lotul de studiu, aceeași tendință manifestându-se și la DFS 60.8% versus 50%. Diferența nu este semnificativă statistic însă, ceea ce denotă că tratamentul administrat (ECX) nu este inferior standardului din trialul Macdonald. Rezultatele sunt comparabile cu cele din trialul lui Macdonald care obține o OS la 3 ani de 50%, iar DFS de 48%.

Gradul de diferențiere al tumorii gastrice pare să aibă o semnificație prognostică incertă după unii autori. Totuși studii statistice retrospective, pe o populație de peste 500 de pacienți a arătat că gradul de malignitate scăzut se caracterizează prin prezentare clinică distală , la pacienți cu o vârstă mai importantă, tumori de dimensiuni mai mici, predispoziție a sexului masculin, în timp ce dediferențierea tumorii o face mai agresivă cu metastaze ganglionare mai precoce, localizarea proximală, stadiu avansat la diagnostic și diseminare peritoneală. În analiză multivariată gradul de diferențiere pare a fi un factor de prognostic

independent mai ales la tumori mari, prezența invaziei seroase, fără invazie ganglionară. În cazul rezecției R0 influența asupra supraviețuirii a gradului de malignitate se reduce semnificativ.

Stadiul N - Prezența ganglionilor perigastrici invadați este factor prognostic cel mai puternic pentru cancerul gastric după rezecția R0. Chiar în cazul cancerului gastric incipient prezența invaziei ganglionare alterează semnificativ prognosticul și supraviețuirea pacienților. În aceste cazuri invazia submucoasei și gradul de malignitate ridicat sunt factori de predicție a invaziei ganglionare independent de invazia vaselor limfatice. Numărul mai mare de 15 de ganglioni excizați în cursul acestor intervenții chirurgicale chiar în cazul cancerelor gastrice incipiente nu afectează prognosticul pe termen lung sau complicațiile postoperatorii, dar un număr de minim 10 este recomandat a fi excizat pentru o corectă stadializare N0. În unele studii invazia limfatică este un factor de prognostic independent.

Marginile de rezecție: Chirurgia reprezintă singurul tratament curativ în cancerul gastric. De aceea atingerea rezecției de tip R0 (cu margini de excizie fără elemente tumorale) este absolut obligatorie fiind cel mai puternic factor de prognostic în cancerul gastric. Una din marile probleme a fost ce înseamnă rezecție R0. Majoritatea chirurgilor definesc R0 ca o distanță minimă distală de 6 cm de la marginea superioară a tumorii cu o marjă de cel puțin 1 cm sub pilor. Respectând acest principiu se pune sub semnul întrebării efectuarea unei gastrectomii totale față de o gastrectomie subtotală, deși unii autori consideră că doar gastrectomia totală este în măsură să asigure margini rezonabile de siguranță. Pe de altă parte efortul de a obține o rezecție optimală oncologic merită făcut indiferent de vârsta pacientului- un studiu din Germania a arătat că rezecabilitatea cancerului gastric este independentă de vârstă, dar morbiditatea postoperatorie tinde să fie mai mare la cei vârstnici din cauza comorbidităților asociate. În situațiile de stadiu T4 – pe un studiu important de la MSKCC pe 1283 de pacienți a demonstrat că rezecția a 2 mai multor organe, mai ales la cei peste 70 de ani este grevată de mortalitate și morbiditate suplimentară. Japonezii sugerează și ei avantajul de supraviețuire pentru pacienții care în situații de stadiu T4 beneficiază de rezecții curative R0.

CONCLUZII:

1. **OS și DFS au fost similare** la ambele loturi (tratamentul propus nu este inferior ca și eficacitate standardului impus de trialul Macdonald).
2. **Gradul de malignitate** este factor de prognostic independent pentru OS dar nu și pentru DFS (proporția mai mare de pacienți cu G3 de malignitate în lotul de studiu poate explica rezultatele de OS și DFS – de ce un tratament mai bun și mai actual nu reușește să amelioreze rezultatele).
3. **Stadiul N3** a reprezentat un factor de prognostic independent în analiză multivariată pentru OS și DFS. Proporția de stadii N3 a fost dublă în lotul de studiu față de lotul martor.
4. **N ratio > 70%** reprezintă un factor predictiv cu o sensibilitate de 37% și o specificitate de peste 95% pentru supraviețuire globală și control locoregional în cancerul gastric.
5. **Marginile de rezecție pozitive** au fost în măsură mai mare reprezentate în lotul de studiu 27.5% față de 15.68% din lotul martor. Marginile de rezecție au fost demonstrate ca fiind factori de prognostic independenți pentru OS și DFS.
6. Toxicitatea tratamentului pentru schema ECX este acceptabilă fără un procent important de toxicitate de grad 3 ceea ce face din el o alternativă modernă la chimioterapia clasică cu 5FU și acid folinic.

Cuvinte cheie: cancer gastric, radiochimioterapie adjuvantă, chimioterapie adjuvantă, ECX

CURRICULUM VITAE

1. Nume: Cainap
2. Prenume: Calin Ioan
3. Data și locul nașterii: 02.10.1972, Cluj Napoca
4. Cetățenie: română
5. Stare civilă: căsătorit
6. Studii: superioare

Instituția	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca		
Perioada: de la (luna, anul)_până la (luna, anul)	10.1991-06.1997		
Grade sau diplome obținute	Diploma de medic		

7. Experiența profesională:

Perioada: de la (luna, anul) până la (luna, anul)	1998- 1999	1999-2003	10.2004-	03.2005-	10.2008 -
Locul:	Cluj Napoca	Cluj-Napoca	Cluj Napoca	Cluj-Napoca	Cluj Napoca
Instituția:	Spitalul Clinic de Adulti	Institutul Oncologic CHU Charles Nicolle Rouen Franta Institut Gustave Roussy, Villejuif Franta	UMF „Iuliu Hatieganu”	Institutul Oncologic	Institutul Oncologic
Funcția:	Medic stagiar	Medic rezident	Asist.univ	Medic specialist	Medic primar
Descriere:					

8. Locul de muncă actual și funcția: UMF „Iuliu Hatieganu”, Institutul Oncologic “I.Chiricuță”Cluj-Napoca, asistent universitar, medic primar oncologie medicala - chimioterapie

9 . Vechime la locul de muncă actual: 5 ani

10. Lucrări elaborate și / sau publicate

- studii si articole stiintifice publicate in tara (25) si strainatate(3)

PROIECTE STIINTIFICE:

PUBLICATE:

1. Phototherapie dynamique en cancerologie digestive : analyse retrospective des donnees d'utilisation du photofrin en France. [C Cainap](#), [J Boyer](#), [V Maunoury](#), [I Rosa-Hezode](#), [E Borotto](#), [C Masliah](#), [A Zinaï](#), [P Michel](#) –Les journees francophones de pathologie digestive 27 eme edition Paris 2003
2. DFL(docetaxel,5FU and leucovorin) an effective outpatient first line chemotherapy for advanced/metastatic gastric cancer patients. A phase II study – Al. Eniu, T.E.Ciuleanu, N.Todor, H.Homokos, C.Neacsu, A.Mihailov, C.Cainap, D.Iancu, N.Ghilezan –3rd Balkan Congress of Oncology, 2000
3. Bi-weekly irinotecan + high dose infusional folinic acid and 5FU combination as first line chemotherapy for advanced inoperable,metastatic or relapsed colorectal carcinoma patients. A phase II study-T.E.Ciuleanu, N.Todor, C.L.Cebotaru, I.Radulescu, E.Banu, Al.Eniu, C.Neacsu,

- C.Cainap, A.Mihailov, D.Iancu, H.Homokos,N.Ghilezan- 3rd Balkan Congress of Oncology, 2000
4. Bi-weekly irinotecan + high dose infusional folinic acid and 5FU combination as second line chemotherapy for advanced inoperable,metastatic or relapsed colorectal carcinoma patients. A phase II study-T.E.Ciuleanu, N.Todor, C.L.Cebotaru, I.Radulescu, E.Banu, Al.Eniu, C.Cainap, C.Neacsu, A.Mihailov, D.Iancu, H.Homokos,N.Ghilezan- 3rd Balkan Congress of Oncology, 2000
 5. Bi-weekly gemcitabine ++ high dose infusional folinic acid and 5FU combination as first line chemotherapy for advanced inoperable,metastatic pancreatic carcinoma patients. A phase II study-T.E.Ciuleanu, N.Todor, I.Radulescu, C.L.Cebotaru, L.Popa, D.Iancu, C.Cainap, E.Banu, Al.Eniu, , A.Mihailov, , H.Homokos,N.Ghilezan- 3rd Balkan Congress of Oncology, 2000
 6. Outcome of elderly patients with aggressive non-hodgkin's lymphoma refractory to or relapsing after first-line CHOP or CHOP-like chemotherapy: a low probability of cure. Author: [Jabbour E](#), [Chalhoub B](#), [Suzan F](#), [Aloulou S](#), [Cainap C](#), [Toumi N](#), [Ferme C](#), [Carde P](#), [Ribrag V](#) Source: Leuk Lymphoma, 45(7): 1391-4 2004
 7. Radiochimiotherapy in Locoregionally Advanced Esophageal Cancer. Cainap C, Nagy V.M. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2006, 4:263-267
 8. Rolul antigenului carcinomembrionar in monitorizarea pacientilor cu adenocarcinoame colorectale, in vederea depistarii precoce a resutelor. Marcu V, Cainap C, Todor N. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2006, 4:286-290
 9. Toxicitatea chimioterapiei in tumorile testiculare cu celule germinale.Popa A, Oprea A, Cainap C. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:12-13
 10. Hormonoterapia in cancerul de prostata. Experienta IOCN. Ciuleanu T, Cebotaru C, Cainap C. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:26
 11. Indicatii terapeutice in tumorile cu celule germinale testiculare low risk. Cainap C, Kacso G. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:31
 12. Actualitati in cancerele urologice . Kacso G, Cainap C. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:244- 250
 13. Indicatii de utilizare clasice si noi a markerilor tumorali . Cainap C, Kacso G. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:257- 261
 14. Sindroame paraneoplazice.Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2007, 99-108
 15. Tratamente simptomatice si paliative. Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2007, 202-212
 16. Metode terapeutice – chimioterapia. Nagy V, Cainap C. Propedeutica oncologica. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 23-31
 17. Cancere urogenitale – cancerul testicular. Kacso G, Cainap C. Propedeutica oncologica. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 121-126
 18. Cancere urogenitale – cancerul renal. Kacso G, Cainap C. Propedeutica oncologica. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 110-114
 19. Sarcoamele de parti moi. Cernea V, Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 177- 183
 20. Limfoamele maligne. Ghilezan N, Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 196- 213
 21. Cancere cu punct de plecare neprecizat. Coza O, Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 223- 235
 22. Operable gastric cancer treatment – where are we and what is the future? Cainap C, Kacso G, Marti A, Hodorog A. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2008, 4:195-198
 23. Adenopathies with unknown primary: therapeutic implications. Cainap C, Ciuleanu T. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2008, 1:18-20
 24. Cancerul gastric. Cainap C. Tratamentul multidisciplinar al cancerului prezent si viitor- reuniune post ASCO/ESMO/ESTRO. Extinderea limitelor in managementul bolnavului oncologic- terapia moleculara tintita a tumorilor solide. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2009, 53-64
 25. Inhibitia kit, raf, m-tor. Cainap C. Tratamentul multidisciplinar al cancerului prezent si viitor- reuniune post ASCO/ESMO/ESTRO. Extinderea limitelor in managementul bolnavului

oncologic- terapia moleculara tintita a tumorilor solide. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2009, 199-208

26. Rolul biomarkerilor in selectia pacientilor pentru terapiile biologice. Cainap C. Tratatamentul multidisciplinar al cancerului prezent si viitor- reuniune post ASCO/ESMO/ESTRO. Extinderea limitelor in managementul bolnavului oncologic- terapia moleculara tintita a tumorilor solide. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2009, 229-240

27. Chirurgia de generatie noua in cancerul gastric operat – o alternativa la chimioterapia clasica. Cainap C, Parau A, Muntean A, Hodorog A, Vlad L. Chirurgia , vol 105: 31-36

11. Membru al asociatiilor profesionale:

- Societatea Romana de Radioterapie si Oncologie Medicala
- membru ESGO

12. Limbi straine cunoscute: engleza, franceza, italiana

**THE ROLE OF THE ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF THE THIRD
GENERATION IN MANAGEMENT OF THE RADICAL OPERATED
GASTRIC CARCINOMA**

Candidate : Căinap Călin

Scientific coordinator: Prof Dr Liviu Vlad

Table of contents:

I. General part

9. Epidemiology of gastric cancer

1

10. Etiology of gastric cancer	4
11. Natural history	8
12. Morfopathology	9
13. Diagnostic of gastric cancer	10
14. Prognostic factors	14
15. TNM staging	18
16. Treatment of operable gastric cancer	20
16.1. Surgery	20
16.1.1. Gastrectomy – type, extension of the resection	20
16.1.2. Limfadenectomy	21
16.1.3. Sentinel adenopathy	22
16.2. Radioterapy	22
16.2.1. Adjuvant	23
16.2.2. Neoadjuvant	23
16.2.3. Radiochemotherapy association	24
16.3. Chemotherapy	26
16.3.1. Adjuvant	26
16.3.2. Neoadjuvant	27
16.3.3. Perioperative	27
16.3.4. Intraperitoneal	28
16.3.5. Target therapy	29
16.3.6. Predictive factors of response to the chemotherapy	29
16.4. Actual results of the treatments in the operable gastric cancer	30

II. PERSONAL RESEARCH:

8. The objectives	32
9. Aims	33
10. Material and methods	35
10.1. Inclusion criteria	35
10.2. Exclusion criteria	36
10.3. Pretherapeutic evaluation	36
10.4. Treatment protocols	38
10.4.1. Surgery	38
10.4.2. Radiochemotherapy protocols	39
10.4.3. Adjuvant chemotherapy	43
10.5. Statistic methods	50
11. Results	53
11.1. Clinical characteristics of the patients- age (min, max, median), sex	53
11.2. Hystopathological characteristics of the patients : T,N,L,V,G	55
11.3. Overall survival for the entire group	60
11.4. Disease free survival fo the entire group	61
11.5. Univariate and multivariate analysis of the overall survival and disease free survival in relation to the main prognostic factors:	
4.5.1. TNM stage	63
4.5.2. T stage	67
4.5.3. N stage	72

	4.5.4. N ratio	79
	4.5.5. Predictive factors of the positive N	85
	4.5.6. Tumour localisation	93
	4.5.7. Tumour histology	95
	4.5.8. Grade of malignancy	98
	4.5.9. Lymphatic invasion	103
	4.5.10. Vascular invasion	105
	4.5.11. Perineural invasion	108
	4.5.12. Type of lymphadenectomy	111
	4.5.13. Resection limits	116
	4.5.14. Age	120
	4.5.15. Sex	123
	4.5.16. “Alarm” symptoms	126
	4.5.17. Type of gastrectomy	137
11.6.	Toxicities of the adjuvant chemotherapy – types and degree	139
11.7.	Follow up	148
12.	Discussions	150
	12.1. overall survival and disease free survival	150
	12.2. indications of the surgery	151
	12.3. indications of the adjuvant treatment	153
	12.4. patient’s characteristics	155
	12.5. analysis of the relations between pretherapeutical parameters and OS or DFS	159
	12.6. failure and predictiv factors	167
	12.7. toxicity of adjuvant chemotherapy	168
	12.8. the future of the adjuvant chemotherapy	170
13.	Conclusions	173
14.	Bibliography	174

I. GENERAL PART

EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY OF GASTRIC CANCER

The most recent epidemiologic estimation consider that gastric cancer is among the first five tumour localisations worldwide (after lung cancer, breast, prostate). On 800000 new cases diagnosticated each year 500000 will die in the first year, gastric cancer is considered second cause of cancer mortality.

DIAGNOSTIC AND PRETHERAPEUTICAL EVALUATION

Diagnostic of a gastric cancer represent a heavy duty for a clinician, due to unspecific symptoms, clinical signs appears only in tardive phases of the disease when overall survival is aproximally at 30% at 5 years.

The diagnostic is done on the base of symptoms and clinical signs in combinations with paraclic examinations (superior digestive endoscopy is the golden standard), mandatory being the histopathological confirmations. After confirmation of the diagnostic is done, a pretherapeutical evaluation permit to establish TNM stage.

TREATMENT OF GASTRIC CANCER – SURGERY

Surgery in gastric cancer is the cornerstone treatment, the only which is curative with a chance to improve general results. It has two parts: one linked by the primitiv tumour (total or partial gastrectomy) and one linked by the lymphadenectomy (there are controversias about the extension of this lymphadenectomy), final target being an R0 resection.

TREATMENT OF GASTRIC CANCER – RADIOTHERAPY

Today there is many debates regarding the curative role of the radiotherapy in gastric cancer. Surgery no matter how extensive is done, it don't succeed to eliminate the local relapse even a D2 lymphadenectomy is performed, local relapse rate at 5 years is estimated at 43% for a D1 resection and 37% for a D2 resection in the danish trial. Tha dates from autopsies are much higher untill 80-93% local relapses. The general results in gastric cancer treatment in USA remain modest with overall survival at 5 years of 20-30%. It is obvious that surgery must be completed by an adjuvant treatment in return to improve long term results. This improvement was done first by radiotherapy, which is like surgery a locoregional treatment.

TREATMENT OF GASTRIC CANCER – CHEMOTHERAPY

The impact of adjuvant chemotherapy in gastric cancer is a subject of controversy, the publish trails were with an insufficient number of patients to reach statistical significance. Metaanalysis showed contradictory results and some of them didn't have the individual data of the patients. Hermans on 2100 patients demonstrated a reduction of the death risk of 12% (HR=0.88), but whithout a statistic significance in favour of the chemotherapy. Earle and Maroun showed a hasard ratio of 0.8 on 1990 patients with a benefice estimated for the chemotherapy around 4%. Janunger on 153 of published articles, 18 reviews, 60 randomised trials and 57 prospective studies with a total number of 12367 patients show an advantage for adjuvant chemotherapy much less to european population (OR=0.96) compared to asian population (OR=0.58) whithout an evident cause. Hu on 4500 patients, Panzini on 3100 patients published the same figures as Hermans and Earle regarding hasard ratio suggesting a benefice in favour to adjuvant chemotherapy. Mari on 3650 patients aproximate the benefice at 18%, Sun on 3800 patients retrieve hasard ratio of 0.78, but the benefice of chemotherapy is not related on T stage, N stage, type of lymphadenectomy, race or type of administration of the chemotherapy. Zhao on 3212 patients don't show a benefice for chemotherapy due to heterogenity of the population

included in the trial. Liu on 4919 patients show an advantage in overall survival, disease free survival and relapse free survival.

TREATMENT OF GASTRIC CANCER – RADIOCHEMOTHERAPY ASSOCIATIONS

Radiotherapy is a locoregional treatment, chemotherapy eliminates the micrometastasis but also is radiosensitizing. The obvious next step was to combine radiotherapy and chemotherapy in an attempt to improve the results in gastric cancer. The biggest study remains US Intergroup 0116 which is the most important trial showing an advantage in survival for the adjuvant radiochemotherapy. 3 year survival was superior in radiochemotherapy arm 50% versus 40% in the surgery alone arm. At 5 year 40% versus 28.4% which is shown to be the same amplitude at ASCO 2009 congress. Local control was improved 29% versus 19% in surgery alone. Multiple criticisms were made to this trial the most important seems to be: 54% of the patients had a suboptimal surgery (D0 resection) and the chemotherapy regimen is considered to belong to an old generation. Despite these inconveniences radiochemotherapy association seems to overpass these and bring advantage in terms of overall survival and local control. All the subgroups of patients no matter sex, histological type, T and N stage, type of resection showed benefit in terms of survival with an exception regarding diffuse type and female sex.

II PERSONAL FINDINGS

1. Main objectives of this study were the evaluation of the efficacy of the new chemotherapy regimen measured by overall survival and disease free survival. Secondary objectives were the evaluation of the toxicity and compliance of the patients to the treatment, evaluation of the influence on results of the main prognostic factors.

2. Study premise: gastric cancer remains one of the most severe cancers, most of the patients die in the first year from the diagnosis. Surgery is the only curative treatment but with many locoregional and distant relapses. Radiochemotherapy association in an adjuvant setting showed the most important benefit in terms of overall survival and local control.

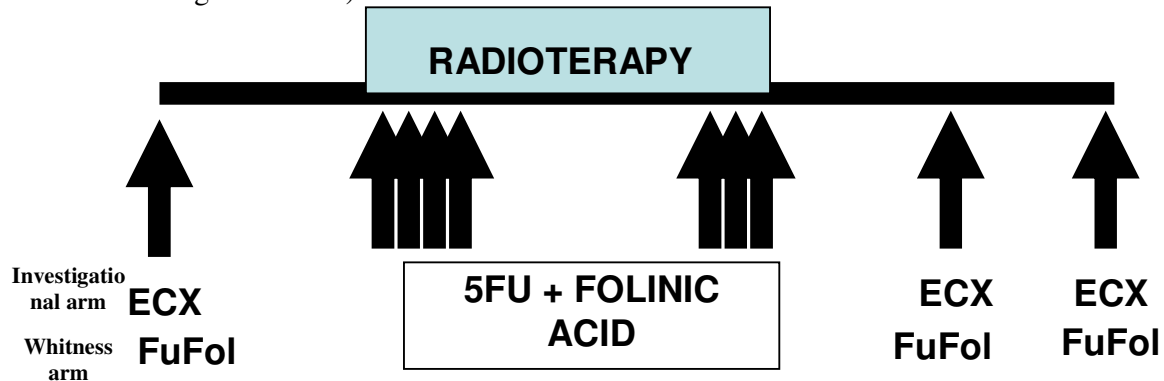
3. Material and methods: beginning with 2005 we started a nonrandomised prospective study which included initially 53 consecutive patients radically operated with radiochemotherapy and adjuvant chemotherapy with ECX regimen. Finally only 40 of them were retained for analysis due to lack of complete data. For comparison we selected retrospectively 55 consecutive patients treated with classic Macdonald protocol with chemotherapy regimen of 5FU.

Surgery protocol: the surgery must be done with curative intent. The extension of the surgery procedures depended on tumour presentation, multicentricity and plastic limits implicate a total gastrectomy, while in distal type a subtotal gastrectomy was performed. The main target was to obtain an R0 resection (without tumoral residue), the maximal admissibility was R1 (microscopical residue), R2 resection was considered suboptimal surgery and the patients were excluded from the study.

Radiotherapy and chemotherapy protocol: in adjuvant setting to a maximum of 6-8 weeks the treatment was debuted like in Macdonald trial with a chemotherapy cycle 5FU in witness arm and ECX (epirubicin, cisplatin, xeloda) in the study arm. After a first cycle it was administered a radiochemotherapy association (part consisting the chemotherapy radiosensitizing was associations of 5FU and folinic acid first 4 days and last 3 days).

Radiochemotherapy sequence was identical to both arms (despite the fact that it was published trials which had used capecitabine in combination with radiotherapy), but we wanted to demonstrate the possible effect on overall survival and local controle using the new chemotherapy regimen.

After radiochemotherapy sequence they were administrated two more cycles of chemotherapy identical with the first one (FuFol for whitness arm and ECX for investigational arm).



The dose of radiation fields was 45 Gy in 25 fractions on 33 days on tumour bed and regional adenopathies.

The chemotherapies protocols administrated are the following:

On whitness arm:

Drug	Dose	Administration guide
5FU	425 mg/m ²	IV infusion in 2 h day 1-5
Folinic acid	20 mg/m ²	IV bolus day 1-5

Cycles of chemotherapies is repeating at 28 days interval.

On investigational arm

Drug	Dose	Administration guide
Epirubicine	50 mg/m ²	IV push
Cisplatine	60 mg/m ²	IV in 1000 mL physiologic serum in 1 hour
Capecitabine	1000 mg/m ² X 2 / day	PO at 30 min after meal 14 days

Cycles of chemotherapy at 21 days interval.

4. Results

Demography characteristics.

The total number of patients was 91 : whitness arm consist in 51 patients with FuFol Mayo regimen and investiagtical arm with 40 patients with chemotherapy regimen ECX. The majority of patients on investigational arm were recruited between 2006 and 2008, while in whitness arm the majority of the patients were treated between 2001 and 2006.

The median age for both arms was 55 years with a predominance of the males (2:1), tumour presentations was predominant proximal (62,5% in study arm versus 52,9% in whitness arm). The malignancy grade 3 was more frequent in the study arm 57,5% versus 41,2% and difuse type more frequent to the whitness arm 58,5% versus 47,5%. The advanced TNM stages were more frequent in the whitness arm 75% versus 50% in the study arm. The subtotal gastrectomy was 63% in whitness arm,

48.7% in study arm. The optimal lymphadenectomy (more than 14 adenopathies removed) was performed 50% in the investigational arm compared to 39.2% in the whitens arm.

Overall survival and disease free survival

At 2 years the results are: overall survival 60.4% and disease free survival 58.2%. Separately the overall survival is superior in the whitens arm 62.7% versus 57.5% in the investigational arm, the same tendency is also to the disease free survival 60.8% versus 50%, but without statistical significance.

Influence of the main prognostic factors on OS and DFS

We search this influence of these factors: CLINICAL: sex, median age, average age, repartition on TNM stage, presence of the allarm symptoms. HISTOLOGICAL factors: tumour localisation, grade of malignancy, vascular, lymphatic and neural invasion, type of lymphadenectomy, type of resection R0, 1, 2. TREATMENT: type of gastrectomy, pT stage, pN stage, N ratio, performance status, toxicity, number of reduction of the dose/ delays of the treatments. We will mention only those result with a clinical significance.

Malignancy grade 3 – in the whitens arm is represented at 41,17% with a reduced survival (57,1%) compared with grade 1 or 2 (63,6% , respectively 68,4%). In the investigational arm the proportion of these patients is larger 57,5% with the same reduction of the survival as seen in the whitens arm (52,2%) compared with grade 1 or 2 (66,7% respectively 64,3%). In multivariate analysis the maximal grade of malignancy is a independent prognostic factor regarding OS in both arms.

N stage – the proportion of N3 stage in the study arm is double compared with whitens arm (12,5% versus 5,8%) with a diminished survival, statistical significant especially to the study arm. Thinking of clinical significance of a N3 stage (equal with metastatical stage as survival) we studied the impact of N3 stage on OS or DFS. Statistical analysis showed that N3 stage is an independent factor for OS and DFS in the study arm, but in whitens arm only for OS. The predictive factors for N stage was only T stage.

Type of resection – the patients with incomplete resection (R1) 15,68% of whitens arm had a diminished survival (25%) compared with R0 type of resection (69,8%). The proportion of R1 resection in the investigational arm was 27,5% with the same prognostic. Type of resection was strong related as independent prognostic factor in both arms.

Toxicity of the treatments

Whitens arm: it was administrated 153 cycles of chemotherapy. Digestive toxicities were minimal due to the chemotherapy regimen. More than 90% at first cycle and more than 80% at last cycle of chemotherapy didn't experienced toxicity. Hematological toxicities showed a neutropenia grade 3 in 1 patient and 2 grade 2 . anemia was almost zero as toxicity in the whitens arm.

Investigational arm – 120 cycles of the ECX regimen were administrated. Hand – foot syndrome as the final of the treatment approach is more and more present 9 of 40 patients report such toxicity (22,5%). Hematological toxicity on the leucocitar line 15% with grade 2-3, being the most frequent toxicity. Anemia was the second toxicity as frequency, thrombopenia on grade 2 was noted only in 2,5%. Digestive toxicity was noted in 20% of patients, stable through the period of the treatment. It seems to be a positive relation between age and digestive toxicity (the younger patient tolerate less the chemotherapy regimen). The diarrhoea is seen at 15% of patients. We reduced the dose to 15 of 120 cycles of chemotherapy, the most frequent drug is represented by the capecitabine. The chemotherapy cycle was delayed in 33% of

cases due to neutropenia, anemia grade 2 or 3. No death related to treatment was noted, all the patients finished the treatment.

DISCUSSION

Overall survival in our study is 60,4% at 2 years and disease free survival is 58,2%. Separately we note a superior OS in whitness arm 62,7% compared with 57,5% in investigational arm, the same tendency is for DFS 60,8% versus 50%. These differences are not statistically significant and the results are similar with those reported by the standard Macdonald trial (OS at 3 year of 50% and DFS 48%).

Grade of malignancy seems to have an unclear prognostic significance. They are retrospective data which suggest that grade 3 of malignancy is related with proximal localisation and early lymphatic invasion, advanced stage at presentation, peritoneal dissemination. In multivariate analysis malignancy grade seems to be an independent prognostic factor especially to large tumour, with serous invasion without lymphatic invasion. In case of R0 resection this influence seems to reduce dramatically.

N stage – the presence of positive perigastric adenopathies is the most powerful prognostic factor in gastric cancer after type R0 resection. Even in early gastric cancer the presence of a positive adenopathy affects in an important manner the prognosis and survival. In these cases submucosal invasion and grade of malignancy are predictive factors of a ganglionic invasion independent of the invasion of lymphatic vessels. A number greater than 15 of the adenopathies removed in time of these operations don't affect in a negative way this surgery, but a minimum of 10 adenopathies must be removed for a correct staging of these patients. In some published studies lymphatic invasion seems to be an independent factor.

Type of resection - surgery remains the only curative treatment in gastric cancer. For that reason a R0 resection (without tumour elements) is mandatory. Type of resection is the most powerful prognostic factor in gastric cancer. There are debates regarding what is presumed R0 resection- some recommend a margin of resection of 6 cm from the superior margin of the tumour, with a minimum margin of 1 cm below the pylorus. Some debate if the total gastrectomy is really a necessity to insure negative margins. The age of patients doesn't represent anymore a contraindication for an aggressive surgery – a German study showed that the resectability is not related to the age of the patient, but the morbidity is higher to the older patient due to comorbidities. A MSKCC study on 1283 patients showed that the resection of 2 or more organs at patients with an age more than 70 years is related with an excess of morbidity and mortality. The Japanese showed an advantage in terms of survival for patients even older one, in which it can be performed a R0 resection.

CONCLUSION

1. OS and DFS were similar in both arms (investigational treatment ECX is not inferior to the golden standard Macdonald treatment)
2. Grade of malignancy is an independent prognostic factor for OS but not for DFS (we note the higher proportion of G3 of malignancy in study arm which can explain why OS and DFS is inferior compared to whitness arm)
3. N3 stage is an independent prognostic factor in multivariate analysis for OS and DFS (the proportion of N3 stage was double in study arm)
4. N ratio > 70% represents a predictive factor with a sensitivity of 37% and a specificity over 95% for OS and DFS in gastric cancer
5. positive resection margins were demonstrated as independent prognostic factors for OS or DFS (the percentage was double in study group)

6. the toxicity of the treatment for ECX regimen is acceptable which makes of them an alternative to the classical regimen of 5FU and folinic acid.

Keywords : gastric cancer, adjuvant radiochemotherapy, adjuvant chemotherapy, ECX

CURRICULUM VITAE

1. **First name:** Cainap
2. **Last name:** Calin Ioan
3. **Date and place of birth:** 02.10.1972, Cluj Napoca
4. **Citizen:** romanian
5. **Civil status:** married with 2 child : 1 girl Maria and 1 boy Tudor
6. **Instruction:** university degree

Institution	University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca		
Periode from (month, year)_untill (month, year)	10.1991-06.1997		
Degree or diploma	Medical doctor		

7. Professional experience:

Periode: from (month, year) untill (month, year)	1998- 1999	1999-2003	10.2004-	03.2005-	10.2008 -
Place:	Cluj Napoca	Cluj-Napoca	Cluj Napoca	Cluj-Napoca	Cluj Napoca
Institution:	Spitalul Clinic de Adulti	Institutul Oncologic CHU Charles Nicolle Rouen Franta Institut Gustave Roussy, Villejuif France	UMF „Iuliu Hatieganu”	Institutul Oncologic	Institutul Oncologic
Function:	Generalist	Resident in oncology	Assistant profesor	Specialist in oncology	Senior Oncolog

8. Actual place of work and function: University of Medecine and Pharmacy „Iuliu Hatieganu”, Institutul Oncologic “I.Chiricuță”Cluj-Napoca, assistant Profesor, Senior Oncologist

9 . Experience at actual place of work : 5 years

10. Scientific projects:

11. Publications

- Studies and articles published in country (25) and abroad (3)

1. Phototherapie dynamique en cancerologie digestive : analyse retrospective des donnees d'utilisation du photofrin en France. [C Cainap](#), [J Boyer](#), [V Maunoury](#), [I Rosa-Hezode](#), [E Borotto](#), [C Masliah](#), [A Zinaï](#), [P Michel](#) –Les journées francophones de pathologie digestive 27 eme edition Paris 2003
2. DFL(docetaxel,5FU and leucovorin) an effective outpatient first line chemotherapy for advanced/metastatic gastric cancer patients. A phase II study – Al. Eniu, T.E.Ciuleanu, N.Todor, H.Homokos, C.Neacsu, A.Mihailov, C.Cainap, D.Iancu, N.Ghilezan –3rd Balkan Congress of Oncology, 2000
3. Bi-weekly irinotecan + high dose infusional folinic acid and 5FU combination as first line

- chemotherapy for advanced inoperable,metastatic or relapsed colorectal carcinoma patients. A phase II study-T.E.Ciuleanu, N.Todor, C.L.Cebotaru, I.Radulescu, E.Banu, Al.Eniu, C.Neacsu, C.Cainap, A.Mihailov, D.Iancu, H.Homokos,N.Ghilezan- 3rd Balkan Congress of Oncology, 2000
4. Bi-weekly irinotecan + high dose infusional folinic acid and 5FU combination as second line chemotherapy for advanced inoperable,metastatic or relapsed colorectal carcinoma patients. A phase II study-T.E.Ciuleanu, N.Todor, C.L.Cebotaru, I.Radulescu, E.Banu, Al.Eniu, C.Cainap, C.Neacsu, A.Mihailov, D.Iancu, H.Homokos,N.Ghilezan- 3rd Balkan Congress of Oncology, 2000
 5. Bi-weekly gemcitabine ++ high dose infusional folinic acid and 5FU combination as first line chemotherapy for advanced inoperable,metastatic pancreatic carcinoma patients. A phase II study-T.E.Ciuleanu, N.Todor, I.Radulescu, C.L.Cebotaru, L.Popa, D.Iancu, C.Cainap, E.Banu, Al.Eniu, , A.Mihailov, , H.Homokos,N.Ghilezan- 3rd Balkan Congress of Oncology, 2000
 6. Outcome of elderly patients with aggressive non-hodgkin's lymphoma refractory to or relapsing after first-line CHOP or CHOP-like chemotherapy: a low probability of cure. Author: [Jabbour E](#), [Chalhoub B](#), [Suzan F](#), [Aloulou S](#), [Cainap C](#), [Toumi N](#), [Ferme C](#), [Carde P](#), [Ribrag V](#) Source: Leuk Lymphoma, 45(7): 1391-4 2004
 7. Radiochimioterapia in Locoregionally Advanced Esophageal Cancer. Cainap C, Nagy V.M. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2006, 4:263-267
 8. Rolul antigenului carcinoembrionar in monitorizarea pacientilor cu adenocarcinoame colorectale, in vederea depistarii precoce a rezultatelor. Marcu V, Cainap C, Todor N. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2006, 4:286-290
 9. Toxicitatea chimioterapiei in tumorile testiculare cu celule germinale.Popa A, Oprea A, Cainap C. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:12-13
 10. Hormonoterapia in cancerul de prostata. Experienta IOCN. Ciuleanu T, Cebotaru C, Cainap C. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:26
 11. Indicatii terapeutice in tumorile cu celule germinale testiculare low risk. Cainap C, Kacso G. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:31
 12. Actualitati in cancerile urologice . Kacso G, Cainap C. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:244- 250
 13. Indicatii de utilizare clasice si noi a markerilor tumorali . Cainap C, Kacso G. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:257- 261
 14. Sindroame paraneoplazice.Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2007, 99-108
 15. Tratamente simptomatice si paliative. Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2007, 202-212
 16. Metode terapeutice – chimioterapia. Nagy V, Cainap C. Propedeutica oncologica. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 23-31
 17. Cancere urogenitale – cancerul testicular. Kacso G, Cainap C. Propedeutica oncologica. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 121-126
 18. Cancere urogenitale – cancerul renal. Kacso G, Cainap C. Propedeutica oncologica. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 110-114
 19. Sarcoamele de parti moi. Cernea V, Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 177- 183
 20. Limfoamele maligne. Ghilezan N, Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 196- 213
 21. Cancere cu punct de plecare neprecizat. Coza O, Cainap C. Principii de cancerologie generala. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2008, 223- 235
 22. Operable gastric cancer treatment – where are we and what is the future? Cainap C, Kacso G, Marti A, Hodorog A. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2008, 4:195-198
 23. Adenopathies with unknown primary: therapeutic implications. Cainap C, Ciuleanu T. Radioterapie & Oncologie Medicală, 2008, 1:18-20

24. Cancerul gastric. Cainap C. Tratatamentul multidisciplinar al cancerului prezent si viitor- reuniune post ASCO/ESMO/ESTRO. Extinderea limitelor in managementul bolnavului oncologic- terapia moleculara tintita a tumorilor solide. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2009, 53-64
25. Inhibitia kit, raf, m-tor. Cainap C. Tratatamentul multidisciplinar al cancerului prezent si viitor- reuniune post ASCO/ESMO/ESTRO. Extinderea limitelor in managementul bolnavului oncologic- terapia moleculara tintita a tumorilor solide. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2009, 199-208
26. Rolul biomarkerilor in selectia pacientilor pentru terapiile biologice. Cainap C. Tratatamentul multidisciplinar al cancerului prezent si viitor- reuniune post ASCO/ESMO/ESTRO. Extinderea limitelor in managementul bolnavului oncologic- terapia moleculara tintita a tumorilor solide. Ed Med Univ Iuliu Hatieganu, 2009, 229-240
27. Chirurgia de generatie noua in cancerul gastric operat – o alternativa la chimioterapia clasica. Cainap C, Parau A, Muntean A, Hodorog A, Vlad L. Chirurgia , vol 105: 31-36
28. [Primary diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma of the paranasal sinuses: a report of 14 cases.](#) Oprea C, Cainap C, Azoulay R, Assaf E, Jabbour E, Koscielny S, Lapusan S, Vanel D, Bosq J, Ribrag V. Br J Haematol. 2005 Nov;131(4):468-71.

12. Professional membership:

- Societatea Romana de Radioterapie si Oncologie Medicala
- ESGO member

13. Foreign languages : english, french, italian