

Linfadenectomía en cáncer gástrico

Heriberto Medina-Franco*

Cirujano Oncólogo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Resumen

El cáncer gástrico ocupa el segundo lugar entre las neoplasias malignas de tubo digestivo en nuestro país. Si bien el único tratamiento con potencial curativo es la resección quirúrgica, la extensión de la linfadenectomía se ha visto sujeta a múltiples controversias desde hace décadas. En el presente manuscrito se revisan las bases que apoyan la realización de dicho procedimiento, así como los estudios prospectivos y aleatorizados que se han realizado para dilucidar dicha controversia. Actualmente, la recomendación es realizar linfadenectomía D2 en manos experimentadas para reducir la morbilidad y mortalidad quirúrgicas.

Palabras clave: Cáncer gástrico. Cirugía. Linfadenectomía. Supervivencia. Pronóstico.

Lymphadenectomy in gastric cancer

Abstract

Gastric cancer is the second malignant neoplasia in frequency between cancers of the digestive tract in our country. The only treatment with curative potential is surgical resection. However, the extent of lymphadenectomy has been subject of multiple controversies during the last decades, mainly between Eastern and Western countries. In the present review an extensive look of english literature was performed looking for evidence based medicine to solve this matter. Nowadays the recommendation is to perform D2 dissection in centers with surgical experience with the procedure to limit the morbidity of the surgery.

Key words: Gastric cancer, Surgery, Lymphadenectomy, Survival, Prognosis.

Correspondencia:

*Heriberto Medina-Franco

Dirección de Cirugía

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga, 15

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan

C.P. 14080, Ciudad de México, México

E-mail: herimd@hotmail.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-08-2018

Fecha de aceptación: 01-03-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000161

Disponible en internet: 01-04-2019

Gac Mex Oncol. 2019;18:28-33

www.gamo-smeo.com

De acuerdo con el GLOBOCAN 2008, el cáncer gástrico (CG) ocupa el tercer lugar tanto en incidencia como en mortalidad en hombres y mujeres en México¹. Si bien tanto la incidencia como la mortalidad han disminuido en algunas regiones del país, continúa siendo la neoplasia digestiva de mayor incidencia en la parte sur de la República Mexicana. Si bien el manejo multimodal es el estándar en la actualidad, la cirugía continúa representando su piedra angular², siendo la resección quirúrgica completa la única posibilidad de curación de un CG no metastásico. El objetivo de la cirugía es lograr una resección R0, es decir, con márgenes quirúrgicos microscópicamente libres de tumor, ya sea con una gastrectomía subtotal o total. La principal discusión desde el punto de vista quirúrgico en las últimas décadas ha sido entre realizar una disección ganglionar limitada vs. extendida, esta última promocionada fundamentalmente en países orientales. El potencial beneficio clínico de la linfadenectomía en el CG consiste en: a) incrementar el número de ganglios eliminados y evaluados por el patólogo para una mejor estadificación de la enfermedad; b) eliminación de ganglios metastásicos, incrementando la radicalidad quirúrgica; 3) reducción de la recurrencia del CG, fundamentalmente a nivel locorregional, y 4) potencial mejoría en la supervivencia global³. En contraparte, la linfadenectomía extendida puede incrementar la morbilidad y mortalidad quirúrgicas, de tal forma que el tipo de disección ganglionar en el CG ha sido motivo de gran controversia.

Para definir el tipo de disección ganglionar, las estaciones anatómicas se clasifican de acuerdo a la *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA)⁴. Las estaciones ganglionares se muestran en la **tabla 1**. En las guías japonesas más recientes, las estaciones 1-12 y 14v se categorizan como ganglios gástricos regionales, mientras que metástasis en cualquiera de las otras estaciones se considera M1 (metástasis a distancia). La extensión de la linfadenectomía se define de acuerdo al tipo de gastrectomía y se indica con la letra D⁵. Así, para una gastrectomía total, una linfadenectomía D0 es cualquiera menor de D1; D1 incluye la disección de los niveles 1-7; D1+ incluye la disección D1 y las estaciones 8,9 y 11; D2 incorpora D1 y las estaciones 8-12. Para los tumores que involucran el esófago distal, D1+ incluye la disección de 110 y la D2 incluye la disección de 19, 20 y 111. Para una gastrectomía distal, linfadenectomía D0 es cualquiera menor de D1; D1 incluye la disección de 1,3 y 4-7; D1+ incluye D1 y las estaciones 8 y 9; D2 incorpora la disección D1 y las estaciones 8-12 (**Fig. 1**).

Tabla 1. Estaciones ganglionares del estómago de acuerdo a la Japanese Gastric Cancer Association

Estación	Nombre
1.	Paracardiales derechos
2.	Paracardiales izquierdos
3.	Curvatura menor
4.	Curvatura mayor
5.	Suprapilóricos
6.	Infrapilóricos
7.	Arteria gástrica izquierda
8.	Arteria hepática común
9.	Tronco celíaco
10.	Hilio esplénico
11.	Arteria esplénica
12.	Ligamento hepatoduodenal
13.	Posterior a cabeza del páncreas
14.	Vena mesentérica superior
15.	Vasos cólicos medios
16.	Paraaórticos
17.	Superficie anterior de la cabeza del páncreas
18.	Borde inferior del cuerpo del páncreas
19.	Infradiaphragmáticos
20.	Paraesofágicos, hiato esofágico
110.	Paraesofágicos, torácicos inferiores
111.	Supradiaphragmáticos
112.	Mediastinales posteriores

Adaptada de Japanese Gastric Cancer Association, 2011⁴.

El punto clave del debate en cuanto a la extensión de la linfadenectomía ha sido el balancear el beneficio oncológico potencial contra la morbimortalidad postoperatoria. De hecho, hay muy escasa evidencia nivel I que confirme el beneficio de la linfadenectomía en la supervivencia, y la mayoría de los cirujanos occidentales sostienen que los ganglios son indicadores, pero no gobernadores de la supervivencia⁶. De forma contraria a este punto de vista, los cirujanos japoneses han demostrado que un mejor control locorregional mediante una linfadenectomía extendida, conduce a una mejoría en la supervivencia reduciendo las recurrencias regionales y las metástasis a distancia. En las

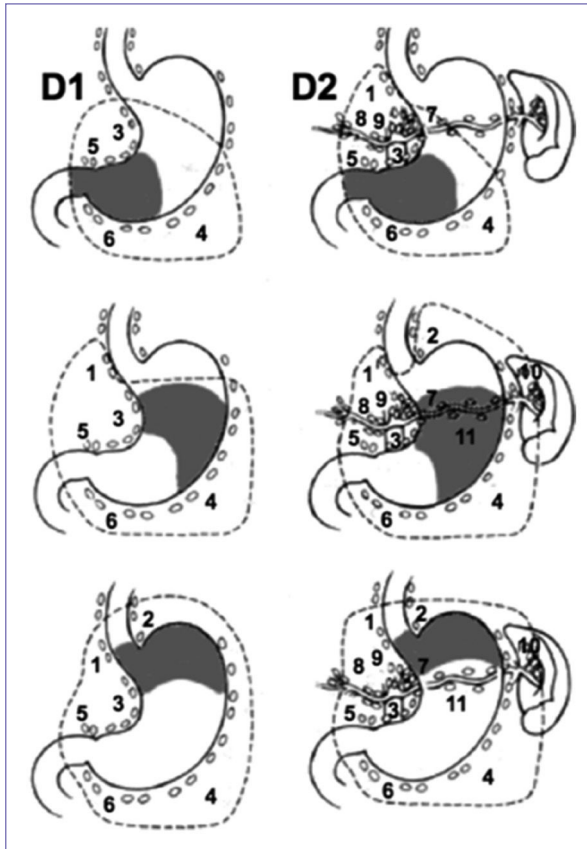


Figura 1. Extensión de la linfadenectomía en CG de acuerdo a las guías japonesas 2010 (Adaptada de Japanese Gastric Cancer Association, 2011⁵).

últimas décadas se han publicado varios estudios aleatorizados comparando diferentes extensiones de la linfadenectomía, evaluando la morbilidad postoperatoria y su impacto en la supervivencia.

Linfadenectomía D1 vs. D2

Existen tres estudios que han realizado esta comparación. El primero de ellos fue conducido por el Grupo Holandés de CG de agosto de 1989 hasta julio de 1993⁷. Se asignaron aleatoriamente 711 pacientes en dos grupos: D1 (estaciones 1-6) vs. D2 (estaciones 1-11). Se realizó pancreatometomía distal y esplenectomía en todos los pacientes del grupo D2 para realizar una linfadenectomía adecuada, mientras que en los pacientes asignados aleatoriamente a D1 solo se realizó si el órgano se encontraba directamente involucrado por el tumor. Los autores reportaron una morbilidad (43 vs. 25%; $p < 0.001$) y mortalidad (10 vs. 4%; $p < 0.004$) posquirúrgicas muy elevadas, así como una

estancia hospitalaria mayor (mediana, 16 vs. 14 días; $p < 0.01$) en el grupo sometido a D2 en comparación con el grupo de disección D1. Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 5 años entre los dos grupos: 45% para D1 vs. 47% para D2 (p no significativa; IC 95%: -9.6- 5.6), concluyendo que sus resultados no apoyan el uso sistemático de la disección D2 en el CG. El estudio fue criticado por varias razones. Los cirujanos no tenían experiencia previa en linfadenectomía extendida y se incluyeron muchos centros con poco volumen de cirugía. El «no cumplimiento» en el grupo D2 (el cirujano no disecó al menos 2 estaciones que debería haber disecado) fue muy elevada: 51%. Los resultados con un seguimiento de 11 años, publicados en 2004, indicaron una supervivencia similar entre ambos grupos (30% para D1 vs. 35% para D2; $p = 0.53$) y riesgo de recaída similar (78% para D1 vs. 65% para D2; $p = 0.43$)⁸. Sin embargo, los datos de supervivencia a 15 años del estudio holandés movieron la evidencia a favor de la disección D2; la mortalidad específica de cáncer fue mayor en el grupo D1 que en D2 (HR: 0.74; IC 95%: 0.59-0.93; $p = 0.01$), mientras que la mortalidad por otras causas no fue diferente entre ambos grupos (HR: 1.22; IC 95%: 0.95-1.58; $p = 0.12$). Las recurrencias locorregionales fueron mayores en el grupo D1 (40.7 vs. 21.8%). La supervivencia a 15 años de los pacientes que recibieron una cirugía con potencial curativo fue del 21% (IC 95%: 17-26) para D1 y del 29% (IC 95%: 24-34) para D2 ($p = 0.34$). Sin embargo, si se excluyen las muertes postoperatorias, la diferencia en supervivencia se vuelve más evidente (25% para D1 vs. 35% para D2; $p = 0.08$). El análisis de subgrupo mostró que la pancreatometomía y la esplenectomía, sistemáticamente realizadas en el grupo D2, redujo significativamente la supervivencia. Estos resultados llevaron a los autores a recomendar disección D2 preservadora de bazo y páncreas en pacientes con CG resecable⁹.

Otro estudio clásico publicado en 1999 fue el inglés del MRC conducido por Cuschieri, et al.¹⁰. Fue un estudio multicéntrico, que reclutó 400 pacientes por 32 cirujanos y se asignaron aleatoriamente a D1 vs. D2. D1 fue definido como la eliminación de ganglios dentro de los 3 cm periféricos al tumor y D2 incorporó la eliminación de la bursa omental, ganglios hepatoduodenales y retroduodenales (en lesiones antrales) y ganglios de la arteria esplénica y del hilio esplénico, así como los retropancreáticos, acompañado de resección de páncreas distal y esplenectomía en lesiones del cuerpo y tercio superior. Los autores reportaron que la

disección D2 se acompañó de una morbilidad y mortalidad postoperatorias mucho mayores en comparación con la D1 (46 vs. 28%; $p < 0.001$ y 13 vs. 6.5%; $p = 0.04$, respectivamente). No se encontró diferencia significativa en supervivencia a 5 años entre los dos grupos (35 vs. 33% para D1 y D2, respectivamente; HR: 1.10; IC 95%: 0.87-1.39) tras una mediana de seguimiento de 6.5 años. La supervivencia específica de cáncer fue también similar entre ambos grupos (HR: 1.05; IC 95%: 0.79-1.39), así como la supervivencia libre de recurrencia (HR: 1.03; IC 95%: 0.82-1.29). Basados en estos resultados, los autores concluyeron que la disección D2 con la técnica japonesa clásica no ofrece beneficio sobre la disección D1; sin embargo, no excluyeron un beneficio potencial de la disección D2 sin pancreateoesplenectomía, ya que el 57% de los del grupo D2 fueron sometidos a este procedimiento vs. 4% en el D1. Llama la atención que aunque la disección D2 es más radical, hubo poca diferencia en la mediana del número de ganglios analizados: 13 en el grupo D1 vs. 17 en el grupo D2.

El grupo italiano de estudio del cáncer gástrico (IGCSG, por sus siglas en inglés) inició otro estudio en 1998, asignando aleatoriamente a 267 pacientes, pero incluyendo solo cirujanos con experiencia previa en disección D2. El estudio sufrió también de contaminación elevada (disección mayor de lo estipulada en el grupo D1: 17.3%) y no cumplimiento (falta de disección de al menos dos estaciones requeridas en el grupo D2: 33.6%). En los resultados a corto plazo, los autores reportaron morbilidad comparable entre ambos grupos (12 vs. 17.9%; $p = 0.18$), así como ausencia de diferencia en mortalidad postoperatoria (3.0 vs. 2.2%; $p = 0.72$), por lo que concluyeron que la disección D2 es segura si se lleva a cabo por cirujanos experimentados¹¹. Los resultados a largo plazo fueron reportados en 2014¹². Con una mediana de seguimiento de 8.8 años para los pacientes que sobrevivieron y 2.4 años para aquellos que no lo hicieron, la supervivencia a 5 años fue similar para ambos grupos (66.5 vs. 64.2% D1 vs. D2, respectivamente; $p = 0.69$). El análisis por subgrupo encontró beneficio en supervivencia específica de cáncer a favor de disección D2 en el grupo con pT2-4 y ganglios positivos (59 vs. 38%; $p = 0.055$), mientras que en tumores muy incipientes (pT1), el análisis favoreció a la disección D1 (98 vs. 83%; $p = 0.015$). La supervivencia a 5 años del 65% puede deberse a una proporción muy elevada (33%) de tumores T1, que pueden no beneficiarse de disección D2. El estudio italiano demostró que la disección extendida puede llevarse a cabo en forma segura por cirujanos

experimentados y con supervivencias similares a las reportadas por países orientales.

Linfadenectomía D1 vs. D3

Wu, et al.¹³ reportaron un estudio realizado en Taipéi, en el Hospital de Veteranos de Taipéi, que asignó aleatoriamente a 221 pacientes con CG avanzado a disección D1 vs. D3, en el periodo entre 1993 y 1999. Con una mediana de seguimiento de 94.5 meses, los autores reportaron una supervivencia a 5 años del 59.5% (IC 95%: 50.3-68.7) para el grupo D3 y del 53.6% (IC 95%: 44.2-63.0) para el grupo D1 (diferencia de 5.9%; IC 95%: -7.3 a 19.1; $p = 0.041$). Entre los pacientes en quienes se logró una resección R0, el grupo de disección D3 tuvo menos recurrencias que el D1, aunque no se alcanzó la significancia estadística (42 vs. 52%; $p = 0.117$). Sin embargo, también entre el grupo en el cual se logró resección R0, la supervivencia a 5 años del grupo D3 fue significativamente mejor que la del grupo D1 (61.1%, IC 95%: 51.9-70.3 vs. 54.2%, IC 95%: 44.8-63.6; diferencia entre grupos 6.9%; IC 95%: -6.2 a 20.7; $p = 0.026$). Los autores concluyeron que la disección D3, realizada por cirujanos altamente experimentados, mejora la supervivencia de los pacientes con CG comparado con la disección D1. El estudio ha sido criticado, ya que 64 pacientes incluidos no cumplían criterios de inclusión por CG incipiente, invasión esofágica o margen de resección positivo. Los autores no detallan los relevos ganglionares donde se produjeron las recurrencias, para determinar la utilidad de la disección extendida.

Linfadenectomía D2 vs. D2 extendida

Tres estudios han evaluado la utilidad de la disección D2 extendida (incluyendo los ganglios paraaórticos). Dado el temor de una morbimortalidad posquirúrgica significativa en disecciones extendidas, particularmente entre cirujanos occidentales, el Grupo Polaco de estudio del CG realizó un estudio para evaluar la utilidad de dicha disección¹⁴. Los investigadores asignaron aleatoriamente a 275 pacientes a dos grupos: 141 a disección D2 estándar y 134 a disección D2+. La morbilidad fue comparable entre ambos grupos (27.7%, IC 95%: 20.3-35.1 vs. 21.6%, IC 95%: 13.7-29.5, respectivamente; $p = 0.248$). La mortalidad postoperatoria también fue similar entre ambos grupos (4.9 vs. 2.2%; $p = 0.376$). Los autores concluyen en el análisis interino de seguridad que la linfadenectomía extendida D2+ es segura. No se han reportado los resultados a largo

plazo del estudio POLAND. Sin embargo, el estudio japonés JCOG 9501 falló en encontrar una ventaja oncológica de la linfadenectomía D2 extendida¹⁵. Dicho estudio incluyó 24 hospitales en Japón; se asignó aleatoriamente a 523 pacientes con CG potencialmente curable T2b, T3 o T4 a linfadenectomía D2 (n = 263) o D2+ (disección paraaórtica) (n = 260). Ningún paciente recibió tratamiento adyuvante después de la cirugía. La tasa de complicaciones asociadas a la cirugía (fístula de la anastomosis o pancreática, absceso abdominal y neumonía) fue similar en los dos grupos (20.9 vs. 28.1% para D2 vs. D2+, respectivamente; p = 0.07). La mortalidad postoperatoria a 30 días entre ambos grupos también fue similar. Tampoco hubo diferencia en la supervivencia a 5 años (69.2 vs. 70.3% para D2 vs. D2+, respectivamente; HR: 1.03; p = 0.85), ni en supervivencia libre de recurrencia entre ambos grupos (HR: 1.08; p = 0.56), por lo que los autores concluyeron que la linfadenectomía D2+ con disección de ganglios paraaórticos no mejora la supervivencia en CG curable en comparación con D2 ordinaria.

El tercer estudio aleatorizado fue realizado por el grupo de cirugía oncológica del este de Asia (EASO, por sus siglas en inglés) para evaluar el potencial beneficio de la disección paraaórtica en adición a linfadenectomía D2 en el CG¹⁶. Los autores asignaron aleatoriamente a 269 pacientes a dos grupos: D2 (n = 135) y D2+, también llamado D4 por los investigadores (n = 134). No hubo diferencia significativa en supervivencia entre los dos grupos (52.6% para D2 y 55% para D2+; p = 0.80). La conclusión del estudio fue que la disección profiláctica paraaórtica no se recomienda en pacientes con CG potencialmente curable. Sin embargo, se hace mención que de 12 pacientes con ganglios positivos en la estación 16, tres de ellos sobrevivieron más de 5 años (mediana de supervivencia de 2.8 años).

La revisión Cochrane más reciente, publicada en 2015¹⁷, realizó un metaanálisis de estudios aleatorizados de los tres principales tipos de linfadenectomía (D1, D2 y D3) en pacientes con carcinoma de estómago primario no metastásico. Se encontraron 8 estudios, que incluyeron 2,525 pacientes. Tres estudios (todos ellos de países asiáticos) compararon linfadenectomía D2 vs. D3, sin encontrar diferencias significativas en supervivencia global entre los dos tipos (HR: 0.99; IC 95%: 0.81-1.21), así como tampoco diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad postoperatoria (RR: 1.67; IC 95%: 0.41-6.73). Datos de supervivencia libre de enfermedad solo estuvieron disponibles en un estudio y en ninguno se reportó supervivencia específica de cáncer. Cinco estudios (tres europeos y dos

asiáticos) compararon linfadenectomía D2 vs. D1: la supervivencia global (n = 5; HR: 0.91; IC 95%: 0.71-1.17) y la supervivencia libre de enfermedad (n = 3; HR: 0.95; IC 95%: 0.84-1.07) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En contraste, la linfadenectomía D2 se asoció significativamente con una mejor supervivencia cáncer específica comparada con la linfadenectomía D1 (HR: 0.81; IC 95%: 0.71-0.92), con una evidencia de calidad moderada. Sin embargo, la linfadenectomía D2 se asoció a una mayor mortalidad postoperatoria (RR: 2.02; IC 95%: 1.34-3.04). Los autores de dicha revisión concluyen que la linfadenectomía D2 puede mejorar la supervivencia cáncer específica en pacientes con CG resecable, aunque el incremento de la mortalidad operatoria reduce el beneficio terapéutico.

Análisis

Los estudios occidentales, tanto el holandés⁷ como el británico¹⁰, así como el metaanálisis¹⁷, sugieren que la disección D2 se asocia a un incremento significativo en la morbilidad operatoria en términos de fuga de anastomosis, fístula pancreática, tasa de reoperaciones, infección de sitio quirúrgico y complicaciones pulmonares; sin embargo, parece que la morbilidad está dada fundamentalmente por la esplenectomía y pancreatectomía y no por la disección D2 *per se*. Por otra parte, la falta de experiencia quirúrgica con la linfadenectomía D2 y un subóptimo control de calidad pueden explicar más aún el incremento en la morbimortalidad quirúrgica en los estudios iniciales. El estudio italiano¹¹ demostró que la disección D2 puede realizarse en forma segura sin pancreatectomía ni esplenectomía, con morbilidad y mortalidad similares a la disección D1. La esplenectomía y/o pancreatectomía distal pueden considerarse como beneficio solo cuando el tumor primario o ganglios metastásicos involucren directamente a estos órganos. La resección sistemática del bazo y la cola del páncreas no se recomienda actualmente como parte de una linfadenectomía D2¹⁸.

Por otra parte, se ha demostrado que la experiencia quirúrgica es fundamental: en un estudio reciente inglés posterior a la centralización de la cirugía esofagogástrica, el volumen hospitalario creció de 22 a 55 pacientes al año; la mortalidad a 30, 90 días y a 1 año decreció de 7.4, 11.3 y 29.7% en el periodo 2003-04 (antes de la centralización) a 2.5, 4.6 y 19.8% en el periodo 2013-14¹⁹. No solamente la morbimortalidad, sino la calidad de la cirugía se ha asociado al volumen hospitalario. En un análisis de la base de datos CRITICS en Holanda de

la base de datos holandesa de cáncer²⁰, se clasificó a los hospitales de acuerdo con el número de gastrectomías al año en volumen muy bajo (1-10 cirugías), bajo (11-20), mediano (21-30) y alto (> 30 cirugías al año); de 494 pacientes analizados, el cumplimiento quirúrgico patológico (cosecha de al menos 15 ganglios: 86.7 vs. 50.4%; $p < 0.001$), el cumplimiento quirúrgico (remoción de la estaciones indicadas en disección D2: 52.9 vs. 19.8%; $p < 0.001$), fueron significativamente mayores y la mediana de índice de Maruyama fue menor (0 vs. 6; $p = 0.006$) en hospitales de alto volumen.

Si bien los resultados iniciales de los dos estudios seminales no mostraron beneficio en la supervivencia de la linfadenectomía D2, el seguimiento a 15 años del estudio holandés claramente mueve la evidencia a favor de la linfadenectomía D2 preservadora de bazo. Lo anterior es cierto a pesar de una muy elevada tasa de contaminación y no cumplimiento y, además, reitera la necesidad de seguimiento a largo plazo para ver los beneficios del control locorregional en la supervivencia global. Debe recordarse que el tratamiento adyuvante no reemplaza una cirugía inadecuada; el análisis de subgrupo del estudio intergrupo 116 mostró que si bien la quimiorradioterapia se requiere después de una disección D0/D1, no brinda beneficio agregado después de disección D2²¹. La disección profiláctica de la estación 16 no brinda beneficio significativo sobre la disección D2, aunque el 25% de supervivencia a 5 años en pacientes con ganglios paraaórticos positivos en el estudio EASO¹⁶ brinda una esperanza en este subgrupo de pacientes. Debe recalarse que en la clasificación de la AJCC, los ganglios paraaórticos no se consideran ganglios regionales, sino metástasis a distancia (M1).

Lo importante no es reconciliar los puntos de vista de Oriente y Occidente, sino determinar cuál es la linfadenectomía óptima para un paciente dado en orden de incrementar su supervivencia, sin incrementar significativamente el riesgo de complicaciones postoperatorias. Por ejemplo, una linfadenectomía D2 puede no ser apropiada para un paciente con CG incipiente, ya que solo incrementará la posibilidad de complicaciones; por el contrario, pacientes con enfermedad más avanzada sí se benefician de una linfadenectomía extendida (D2)²².

Conclusiones

Después de varias décadas de controversia, actualmente la linfadenectomía D2 es el estándar de

tratamiento en CG operable. No debe realizarse la resección sistemática del bazo ni de la cola del páncreas, ya que incrementa significativamente las complicaciones, sin agregar ventajas en la supervivencia. Es indispensable la experiencia quirúrgica para minimizar la morbimortalidad quirúrgica, la cual puede eliminar el potencial beneficio de la linfadenectomía extendida.

Referencias

- Rodríguez-Cuevas S. Epidemiología del cáncer. En: Medina-Franco H, editor. *Oncología Clínica. Manual para médicos no oncólogos*. México: Editorial PyDESA; 2013. pp.13-20.
- Proserpio I, Rausei S, Barzaghi S, Frattini F, Galli F, Iovino D, et al. Multimodal treatment of gastric cancer. *World J Gastrointest Surg*. 2014;6:55-8.
- Marrelli D, De Franco L, Iudici L, Polom K, Roviello F. Lymphadenectomy: state of the art. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:3.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14:101-12.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. *Gastric Cancer*. 2011;14:113-23.
- Roggin KK, Posner MC. D3 or not D3...that is not the question. *Lancet Oncol*. 2006;7:279-80.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Eng J Med*. 1999;340:908-14.
- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2069-77.
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439-49.
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 nad D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative group*. *Br J Cancer*. 1999;79:1522-30.
- Deguli M, Sasako M, Ponti A. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg*. 2010;97:643-9.
- Deguli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2014;101:23-31.
- Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:309-15.
- Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, et al. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. *Am J Surg*. 2007;193:10-5.
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Eng J Med*. 2008;359:453-62.
- Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2008;13:132-7.
- Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12(8):CD001964.
- Saka M, Morita S, Fukagawa T, Katai H. Present and future status of gastric cancer surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:307-13.
- Varaganam M, Hardwick R, Riley S, et al. Changes in volumen, clinical practice and outcome after reorganisation of oesophago-gastric cancer care in England: a longitudinal observational study. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:524-31.
- Claassen YHM, vanSandick JW, Hartgrink HH, et al. Association between hospital volumen and quality of gastric cancer surgery in the CRITICS trial. *Br J Surg*. 2018;105:728-35.
- Schwarz RE. Postoperative adjuvant chemoradiation therapy for patients with resected gastric cancer: intergroup 116. *J Clin Oncol*. 2001;19:1879-80.
- El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized surgery for gastric adenocarcinoma: A meta-analysis of D1 versus D2 lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1820-7.