

# Cancer gástrico

## Comité de Cirugía Gastrointestinal

*Héctor López Moncayo*

*John Ospina Nieto*

*Jaime Rubiano Vinuesa*

*Mario Rey Ferro*

Bogotá, D. C., junio de 2009

## GUÍA CLÍNICA CÁNCER GÁSTRICO

### Introducción

En Colombia los tumores malignos constituyen una importante causa de morbimortalidad dado que, anualmente, mueren cerca de 30.000 personas por esta causa. El cáncer gástrico es la primera causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos, a pesar de no ser la primera neoplasia en frecuencia. En hombres son más frecuentes el cáncer de piel y el de próstata y en mujeres, el de cuello uterino y el de mama.

El diagnóstico y el tratamiento del cáncer gástrico son reconocidos como prioridad de salud pública para el país.

### Objetivos

Orientar a los equipos de salud sobre el manejo del cáncer gástrico y contribuir a disminuir su mortalidad mediante la detección de casos en estadios más precoces, por medio del uso de la endoscopia selectiva de las vías digestivas altas en población sintomática o con antecedentes en zonas de alto riesgo, de acuerdo con la mejor información disponible, el consenso de expertos y las condiciones nacionales.

### Metodología

La guía fue elaborada por el Comité de Cirugía Gastrointestinal de la Asociación Colombiana de Cirugía.

## Síntesis de recomendaciones

Se estima que la única estrategia viable para alcanzar el objetivo sanitario de reducir la mortalidad por esta causa, es la implementación de un programa de prevención secundaria mediante la endoscopia selectiva de la población sintomática, que permita aumentar la proporción de casos detectados en fases incipientes.

La cirugía es el tratamiento más efectivo cuando el cáncer gástrico se puede resear. Hay grandes avances en el manejo de cáncer gástrico potencialmente extirpable utilizando quimioterapia y radioterapia preoperatoria, y se obtiene respuesta completa en el 11%.

La utilización de la quimioterapia y la radioterapia, como en el estudio INT 01-16, mejoró la supervivencia y el tiempo libre de recaída.

El estudio MAGIC demostró el beneficio de la quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer gástrico extirpable.

Un estudio japonés de asignación aleatoria demostró los beneficios en la supervivencia con la utilización de quimioterapia postoperatoria, con S1 que es una fluoripirimidina oral.

Para el manejo del cáncer gástrico avanzado metastásico, la quimioterapia ha demostrado efectos paliativos para mejorar los síntomas de los pacientes, como en el estudio multicéntrico fase tres (V325) y el estudio REAL 2.

## Epidemiología

Aunque existe una variedad importante de tumores gástricos, cuando hablamos de cáncer gástrico nos referimos, generalmente, a un adenocarcinoma. En 1965, Lauren y Jarve identificaron dos tipos histológicos principales de adenocarcinoma, con características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas y pronósticas distintas. El primero es un tipo de cáncer gástrico intestinal –cuya historia fue descrita por Pelayo Correa– el cual es un proceso que se inicia como gastritis aguda y pasa por atrofia y metaplasia intestinal, displasia y carcinoma; se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal, predomina en personas de sexo masculino de edad avanzada y es frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico).

El otro tipo histológico es el difuso, que se origina de novo en la mucosa gástrica. Se presenta en sujetos más jóvenes, la proporción entre hombres y mujeres es similar y es más frecuente en zonas de bajo riesgo (endémico).

El cáncer gástrico es el cuarto cáncer más común en el mundo y es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial.<sup>1</sup> En Estados Unidos, el cáncer gástrico es de los menos frecuentes; en el 2008 se presentaron 21.500 casos nuevos y 10.880 muertes por esta enfermedad.<sup>2</sup> Su incidencia varía en forma importante de un país a otro. Colombia se cuenta entre los países con las tasas más altas, junto a Japón, Costa Rica, Singapur, Corea y Chile.<sup>3</sup> En nuestro país representa la primera causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos; se diagnosticaron 7.700 casos nuevos en el 2007.

La tasa de mortalidad ha estado disminuyendo en la mayoría de los países del mundo; sin embargo, la mortalidad global por cáncer gástrico en Colombia muestra un ligero pero sostenido incremento. A su vez, en Colombia existen diferencias en cuanto a mortalidad según la región. Las de alta mortalidad son los departamentos de Nariño, Boyacá, Cundinamarca, Tolima, Bogotá y Santander. Las zonas de mortalidad alta-moderada son los departamentos de Antioquia, Valle y Norte de Santander. En el departamento de Nariño, el municipio de La Cruz presenta una de las mayores incidencias del mundo.<sup>4</sup>

En los países desarrollados es más frecuente la presentación de carcinomas localizados en el cardias. Japón, Chile, Costa Rica, Perú y Taiwán tienen alta incidencia de cáncer en otras localizaciones.<sup>5,6</sup>

Los grupos de edad más afectados son los de la séptima y la octava décadas de la vida –promedio, 65 años– pero si se considera sólo a aquellos pacientes diagnosticados en etapa precoz (cáncer incipiente), la edad promedio desciende a 40-45 años.

El cáncer gástrico casi siempre se diagnostica en los estadios avanzados, porque la tamización no se realiza en la mayor parte del mundo, excepto en Japón y Corea donde sí se hace y se logra hacer el diagnóstico de casos tempranos.

El pronóstico de esta neoplasia está en directa relación con el estadio en que se encuentre en el momento de la confirmación diagnóstica. En 1962, la Sociedad Japonesa de Endoscopia y Gastroenterología estableció el concepto de cáncer gástrico temprano, como aquél que se encuentra confinado a la mucosa o submucosa gástrica, independiente del compromiso ganglionar. En general, estos cánceres precoces progresan hacia estadios avanzados en el curso de varios años, aunque también pueden tener un curso rápido. Cuando el diagnóstico se hace en los estadios tempranos, se alcanza la curación en la mayoría de los casos, con supervivencias muy altas; en los casos avanzados, la supervivencia promedio es de 6 meses.<sup>7</sup>

En Colombia, en más de la mitad de los pacientes el diagnóstico se hace en los estadios avanzados de la enfermedad. Para hacerlo en las etapas tempranas de esta enfermedad, deberían implementarse intervenciones de prevención primaria, pero los costos son muy elevados; se ha planteado hacerlas en las zonas de alto riesgo para que sean más costo-eficientes.

## **Etiopatogenia**

### **Lesiones y condiciones precursoras de cáncer gástrico**

Se han identificado diversos factores de riesgo para este cáncer, la mayoría de ellos con asociaciones de baja magnitud, que incluyen el tabaquismo<sup>8,9</sup>, la ingestión de sal, los alimentos ahumados, los nitritos, o el tener familiares de primer grado de consanguinidad con historia de cáncer gástrico.

También se asocian con este cáncer los estratos socioeconómicos bajos, el sexo masculino, la raza negra, la presencia de adenomas gástricos, el grupo sanguíneo A, la anemia perniciosa, la gastritis atrófica, la enfermedad de Ménétrier, el síndrome de Peutz-Jeghers con hamartomas gástricos y el antecedente de gastrectomía parcial por lesiones benignas, practicada, por lo menos, con quince años de anterioridad.

La herencia juega un papel importante; se calcula que de 1% a 3% de los casos se asocian con síndromes de predisposición genética. La mutación en las E-cadherinas ocurre en 25% de las familias con una predisposición autosómica dominante a cáncer gástrico, tipo difuso; este subtipo se ha denominado como cáncer gástrico difuso hereditario.<sup>10</sup>

Es conocido, también, el hecho de que cuando las personas de zonas de alto riesgo<sup>10</sup> migran a zonas de bajo riesgo, sus descendientes presentan una incidencia de cáncer menor que sus progenitores.

Sin embargo, la asociación más estudiada en los últimos años es con la infección por *Helicobacter pylori*,<sup>11-13</sup> que ha sido demostrada de manera constante en diversas clases de estudio y revisiones sistemáticas. Se estima que son cerca de 500.000 los casos de cáncer gástrico producidos anualmente por *H. pylori*. Pelayo Correa ha propuesto una hipótesis etiopatogénica basada en la evolución secuencial de las lesiones histológicas que preceden a la aparición del cáncer invasor: gastritis superficial, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente, cáncer.

*H. pylori* es de alta prevalencia en zonas rurales, en las clases de bajo nivel socioeconómico; parece ejercer una actividad citotóxica que altera la barrera

protectora de la mucosa gástrica frente a compuestos como el N-nitroso, la sal y otros irritantes, lo cual favorece el desarrollo de gastritis crónica atrófica que, al alcalinizar el pH, favorece la proliferación bacteriana. Esto favorece la transformación de las aminas secundarias en nitrosaminas que, al ser absorbidas por la mucosa, permiten el cambio por metaplasia intestinal en el epitelio, proceso que puede transformarse en displasia y posterior carcinoma.<sup>14,15</sup>

Se conocen como lesiones precursoras a las alteraciones histológicas asociadas con mayor riesgo de cáncer y como condiciones precursoras, a aquellos factores que crean un ambiente favorable para la génesis del cáncer.

### **Lesiones precursoras**

- Gastritis crónica atrófica
- Metaplasia intestinal
- Adenomas gástricos
- Enfermedad de Ménétrier

### **Condiciones precursoras**

- Infección por *Helicobacter pylori*
- Úlcera péptica gástrica
- Antecedentes de gastrectomía parcial
- Anemia perniciosa

### **Objetivos**

- Contribuir a disminuir la mortalidad por cáncer gástrico en Colombia y aumentar la proporción de cánceres detectados en estadios tempranos.
- Aportar recomendaciones sobre el manejo del cáncer gástrico desde su prevención hasta el tratamiento de los casos avanzados, basadas en la mejor información científica disponible y el consenso de los expertos, y que sean adecuadas para el contexto nacional.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo y en el tratamiento del cáncer gástrico.
- Orientar a los médicos de atención primaria y a otros no especialistas respecto a las medidas preventivas, y la identificación de los pacientes de riesgo que deberían ser candidatos a endoscopia.
- Apoyar la identificación de estándares para la evaluación de estructuras, procesos y resultados de las instituciones involucradas en el manejo de los pacientes con cáncer gástrico.

## Niveles de evidencia

La información científica disponible en torno a las intervenciones consideradas en la guía fue clasificada según los niveles de evidencia descritos en la tabla 1. Esta clasificación fue adaptada de la literatura internacional y pretende aportar a los profesionales del ámbito clínico un sistema de categorías que sea simple y fácilmente interpretable.

**Tabla 1.** Niveles de evidencia para intervenciones preventivas, de tamización, tratamiento o rehabilitación.

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados.
2	Ensayos clínicos sin asignación aleatoria, estudios de cohorte o estudios de casos y controles.
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, reportes de casos, series de casos.
4	Opinión de expertos.

## Prevención primaria

### Síntesis de evidencia

Los ensayos de asignación aleatoria no han demostrado de manera concluyente la efectividad del suplemento alimentario con antioxidantes, alfa-tocoferol, beta-caroteno<sup>16</sup>, vitamina E, vitamina C, multivitaminas<sup>17</sup>, ni ácido fólico, aunque este último parece favorecer la estabilización o la reversión de la atrofia y la metaplasia en pacientes con gastritis atrófica.<sup>18</sup> Sobre el consumo de ajo, la información disponible que sugiere un efecto protector se deriva de estudios no experimentales y no puede considerarse definitiva.<sup>19</sup>

Respecto al rol de la erradicación de *H. pylori* para la prevención primaria del cáncer gástrico, el beneficio observado es la no progresión o la regresión de lesiones previas consideradas preneoplásicas, mas no una reducción global de la incidencia del cáncer.<sup>20-22</sup> Hay en curso un ensayo clínico aleatorio en hombres entre los 55 y los 65 años de edad, con gastritis e infección por *H. pylori* con fenotipo asociado a cáncer. Sus resultados definitivos aún no se encuentran disponibles.

Recomendaciones sobre prevención primaria	Nivel de evidencia:
No se recomienda el uso rutinario de suplementos alimentarios para prevenir el cáncer gástrico.	1
<p>Se recomienda la búsqueda de la infección por <i>H. pylori</i> en todo paciente sometido a endoscopia, salvo que el examen sea normal o que la mucosa estudiada sólo presente lesión superficial mínima. Se recomienda erradicar la infección cuando se asocie a úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastritis linfonodular, gastritis atrófica, linfoma, adenoma o cáncer gástrico, y en pacientes que tienen parientes en primer grado con historia de cáncer gástrico.</p> <p>La erradicación de <i>H. pylori</i> proporciona no sólo un mecanismo potencial para impedir la progresión de lesiones preneoplásicas y, eventualmente, prevenir el cáncer -aunque este efecto no se ha demostrado- sino que, además, ofrece alivio o curación de otras afecciones gástricas, por lo que su indicación debe entenderse en ese contexto más amplio.</p>	1,2,3,4

## Cuadro clínico

Los signos y síntomas del cáncer gástrico dependen de su estadio clínico y de su localización. Los estudios observacionales indican que la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico precoz refieren síntomas de tipo dispéptico (dolor epigástrico leve, recurrente, pirosis, con distensión abdominal o sin ella, náuseas o vómitos), y no presentan síntomas de alarma (anemia, disfagia, pérdida de peso), los cuales son indistinguibles de los de sujetos con afecciones benignas.<sup>23,24</sup>

Por su parte, en la mayoría de los casos de cáncer gástrico avanzado se presentan síntomas de alarma, como dolor abdominal recurrente, anemia, pérdida de peso, vómitos y anorexia, y según la situación del tumor, disfagia o síndrome pilórico.<sup>25-27</sup>

Hay signos indicativos de enfermedad incurable, como el ganglio de Virchow, el signo de Blummer, el ganglio de Irish, la ascitis y el signo de la hermana Mary Joseph, los cuales contraindican el tratamiento quirúrgico con intención curativa.

En términos generales, el antecedente clínico con mayor asociación, además del grupo de edad (>40 años), es el dolor epigástrico que aumenta o disminuye con las comidas, se mantiene por más de 15 días y no responde a las medidas

terapéuticas simples habituales, no farmacológicas, como el régimen de alimentación.

**Endoscopia digestiva:** la endoscopia de esófago, estómago y duodeno con biopsia es el método estándar para el diagnóstico de cáncer gástrico.<sup>28,29</sup> La técnica es muy sensible cuando es realizada por especialistas con experiencia, y permite detectar lesiones en estadios precoces. Hay mejoría en el diagnóstico con las técnicas de coloración endoscópicas convencionales, como el índigo carmín, y con las herramientas de última tecnología, como la cromoendoscopia digital y la endoscopia con amplificación óptica.

La endoscopia en Japón tiene una sensibilidad hasta del 70% al 75% para cáncer gástrico temprano, que es muy diferente a la sensibilidad para cáncer gástrico temprano en nuestro medio, la cual se ha calculado sólo en 10% a 15%. Esto se debe en parte a los programas de tamización implementados en Oriente.

**Tamización masiva de la población:** se ha aplicado con relativo éxito –con reducción de la mortalidad, especialmente en hombres– en países como Japón y Corea, pero a muy alto costo. En Japón, el programa detecta, aproximadamente, 1 caso por cada 800 pacientes examinados, la mitad de ellos en etapa temprana; esto último explica el impacto sobre la mortalidad.<sup>30-32</sup>

<b>Recomendaciones para el diagnóstico temprano del cáncer gástrico</b>	<b>Nivel de evidencia:</b>
El método de elección para el diagnóstico de cáncer gástrico es la endoscopia digestiva alta asociada con biopsia y estudio histológico.	3
Se recomienda la tamización selectiva en adultos sintomáticos y en población con antecedentes en zonas de alto riesgo, como método de detección precoz del cáncer gástrico.	3
<p>Se recomienda practicar endoscopia digestiva alta en todo paciente de 40 o más años con epigastralgia de más de 15 días de duración, asociada o no a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ hemorragia digestiva (hematemesis o melena),</li> <li>▶ anemia de causa no precisada,</li> <li>▶ disminución o pérdida de peso no aclarada,</li> <li>▶ sensación de plenitud gástrica, principalmente, después de las comidas,</li> <li>▶ compromiso del estado general (astenia, adinamia y anorexia), o</li> <li>▶ disfagia.</li> </ul>	4

<b>Recomendaciones para el diagnóstico temprano del cáncer gástrico</b>	<b>Nivel de evidencia:</b>
<p>Se recomienda también la endoscopia en los pacientes mayores de 40 años, si poseen antecedentes de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ gastrectomía hace más de 15 años o</li> <li>▶ familiar directo con historia de cáncer digestivo.</li> </ul>	4
<p>Conducta recomendada frente a lesiones preneoplásicas y lesiones dudosas o sospechosas de cáncer: se deben revisar las placas histológicas con patólogos y practicar control endoscópico e histológico con erradicación previa de <i>H. pylori</i> o sin ella. En las lesiones preneoplásicas, como adenomas, se recomienda la resección endoscópica.</p>	3,4
<p>Las lesiones confirmadas deben ingresar a la etapa de estadificación y tratamiento.</p>	4

## Estadificación del cáncer gástrico

La estadificación del cáncer gástrico está basada en la clasificación TNM<sup>33</sup>, que es la más utilizada en los países de occidente. Se utilizan dos sistemas para clasificar el cáncer gástrico: el japonés, basado en el compromiso anatómico y en la estadificación de los ganglios linfáticos, y el del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC), que demuestra que el pronóstico depende del número de ganglios afectados.<sup>34-36</sup>

El pronóstico depende del estadio inicial del cáncer cuando se diagnostica; sin embargo, en el diagnóstico inicial 50% de los pacientes tiene un tumor que se extiende más allá de los límites locales y regionales. Además, cerca de 70% a 80% de los especímenes con cáncer gástrico resecado tienen metástasis en los ganglios linfáticos regionales.<sup>37</sup> Aunque la patología quirúrgica ofrece una estadificación más precisa, ésta ha sido mejorada por los avances en técnicas de imágenes, como la evaluación por laparoscopia de la cavidad peritoneal y del hígado, así como la ultrasonografía endoscópica que evalúa el tumor primario y los ganglios regionales.

**Ecotomografía:** la sensibilidad y la especificidad de esta técnica para determinar la presencia de metástasis en el hígado son, aproximadamente, de 50% y mayor de 85%, respectivamente.<sup>38</sup>

**Tomografía computadorizada (TC):** es usada rutinariamente para la estadificación preoperatoria en pacientes con cáncer gástrico; tiene un promedio de sensibilidad de 43% a 82%. Nuevos modelos, tales como la

tomografía computadorizada con detectores múltiples (multidetector computed tomography, MDCT) y la TC helicoidal, han mostrado mejores resultados en la estadificación preoperatoria.<sup>39,40</sup>

**Tomografía por emisión de positrones (TEP):** tiene una especificidad alta (92%) comparada con 62% de la TC y una baja sensibilidad, de 56% Vs. 78% para la TC, en la detección del compromiso local de los ganglios linfáticos. La TEP no se recomienda para usarla de forma rutinaria para la estadificación preoperatoria. Sin embargo, se puede usar en conjunto con la TC para obtener información adicional.<sup>41-43</sup>

**Laparoscopia:** es adecuada para evaluar las metástasis peritoneales y detectar las que no se observan en la TC.<sup>44</sup>

Las metástasis distantes se detectan en 25% a 35% de los pacientes y son más frecuentes en los tumores pobremente diferenciados y en los de la unión gastroesofágica.

Presenta limitaciones en la detección de metástasis hepáticas y la evaluación de los ganglios perigástricos y retroperitoneales, cuando no se cuenta con el transductor ecográfico para laparoscopia.<sup>45</sup>

**Endosonografía endoscópica:** es útil para determinar la profundidad de invasión del tumor. Su eficacia es de 64,8% a 92% para la estadificación del tumor (T), y de 50% a 93% para la de ganglios (N); sin embargo, no sirve para evaluar ganglios a distancia.<sup>46,47</sup>

**Citología peritoneal:** es otra técnica utilizada para la estadificación preoperatoria. Se usa para detectar carcinomatosis oculta en el líquido peritoneal. La citología peritoneal positiva es un factor de predicción independiente de recurrencia después de una resección curativa.<sup>48,49</sup>

La estadificación macroscópica del cáncer gástrico se debe realizar mediante la clasificación japonesa en los cánceres incipientes, la clasificación de Borman en los avanzados, y según la clasificación TNM.

## Clasificación macroscópica para la estadificación del cáncer gástrico

### Cáncer incipiente: clasificación japonesa

I: elevado

IIa: levemente elevado

IIb: plano

IIc: deprimido

III: excavado o ulcerado

En los tipos mixtos se coloca primero el que tiene mayor diámetro.

### Cáncer avanzado: clasificación de Borman

Tipo I: lesión tipo pólipo, de base ancha y bien demarcada de la mucosa alrededor

Tipo II: similar a la anterior con ulceración central

Tipo III: ulcerado sin límites definidos, con infiltración de la mucosa alrededor

Tipo IV: con infiltración difusa o linitis plástica

Tipo V: no asimilable a los anteriores

### Estadificación (American Joint Commission on Cancer, 1997)

#### (T) Tumor primario

TX: tumor primario, no se puede evaluar.

T0: sin evidencia de tumor primario

Tis: carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia

T1: el tumor invade la lámina propia o la submucosa.

T2: el tumor invade la muscularis propia o la subserosa\*.

T2a: el tumor invade la muscularis propia.

T2b: el tumor invade la subserosa.

T3: el tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes\*\*, \*\*\*.

T4: el tumor invade las estructuras adyacentes\*\*\*.

\* El tumor puede penetrar la muscularis propia con extensión a los ligamentos gastro-cólico o gastro-hepático o al epiplón mayor o menor, sin perforar el peritoneo visceral que recubre estas estructuras. En este caso, el tumor es clasificado T2. Si hay perforación del peritoneo visceral que recubre los ligamentos gástricos o el epiplón, el tumor se debe clasificar como T3.

\*\* Las estructuras adyacentes al estómago incluyen el bazo, el colon transverso, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón, el intestino delgado y el retroperitoneo.

\*\*\* La extensión intramural al duodeno o al esófago se clasifica por la invasión de mayor profundidad en cualquiera de estos sitios, incluso, el estómago.

**(N) Ganglios linfáticos regionales**

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios perigástricos que se encuentran a lo largo de la curvatura menor y mayor, y los localizados a lo largo de las arterias gástricas izquierda, hepática y esplénica. Para el estudio patológico ganglionar, un espécimen de linfadenectomía regional contiene ordinariamente, por lo menos, 15 ganglios linfáticos. El compromiso tumoral de otros ganglios linfáticos intraabdominales, como los hepato-duodenales, retropancreáticos, mesentéricos y paraaórticos, se clasifica como metástasis a distancia.

NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos.

N0: sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales

N2: metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales

N3: metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales

**(M) Metástasis**

MX: no pueden evaluarse las metástasis.

M0: sin metástasis

M1: con metástasis

**Grados histológicos**

GX: no puede evaluarse.

G1: bien diferenciado

G2: moderadamente diferenciado

G3: pobremente diferenciado

G4: indiferenciado

**Estadios**

0	Tis	NO	MO
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4	N1-3	M0
	T1-	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

La estadificación preoperatoria tiene por objetivo principal establecer las posibilidades de operar el tumor, mediante la detección de metástasis hepáticas, peritoneales o a mayor distancia.

Se debe evaluar la presencia de metástasis hepáticas mediante la TC o la ecotomografía, como exámenes de primera línea.

Se recomienda obtener una radiografía simple de tórax inicial en todos los pacientes.

La laparoscopia preoperatoria puede estar indicada en casos de sospecha de carcinomatosis peritoneal, principalmente en adenocarcinomas indiferenciados en estadios T3 y T4 sin evidencia de metástasis. También pueden practicarse “minilaparotomías” antes de la laparotomía convencional, para determinar si hay ascitis o siembras peritoneales que comprometan el retroperitoneo y el fondo del saco de Douglas.

La endosonografía no debe considerarse un examen de uso rutinario para la estadificación del cáncer gástrico pero, si está disponible, puede ser de utilidad en cánceres tempranos, para diferenciar las lesiones T1-T2 de los tumores T3-T4.

En los pacientes que se pueden operar, la estadificación se completa con la laparotomía exploratoria y el posterior estudio anatómico-patológico.

## Tratamiento

### Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento primario para el manejo del cáncer gástrico extirpable.

La resección completa con márgenes adecuados de 5 cm es el principio quirúrgico del cáncer gástrico; sin embargo, el tipo de cirugía y la resección linfática son objeto de debate a nivel mundial.

El objetivo de la cirugía es realizar una resección completa con márgenes negativos R0; sin embargo, en 50% de los pacientes con carcinomas locales y regionales no se pueden obtener estos márgenes.<sup>50,51</sup>

R1: márgenes microscópicos positivos, cáncer residual microscópico

R2: márgenes positivos sin enfermedad distante, cáncer residual macroscópico.<sup>52</sup>

La gastrectomía subtotal se debe practicar en pacientes con cáncer gástrico distal, y tiene resultados equivalentes y menos complicaciones que la gastrectomía total.<sup>53</sup>

Para cánceres gástricos proximales, el manejo es más controversial, ya que la gastrectomía proximal y la gastrectomía total están asociadas con alteraciones nutricionales postoperatorias. Se recomienda cualquiera de los dos procedimientos acompañados de resección de, al menos, 15 ganglios para ser examinados.

La esplenectomía de rutina o profiláctica debe evitarse; se debe practicar cuando el bazo o el hilio esplénico estén comprometidos por el tumor. En los estudios clínicos con asignación al azar, las tasas de morbilidad fueron más altas en quienes se practicó gastrectomía total con esplenectomía.<sup>54</sup> Sin embargo, no hubo diferencia en la supervivencia entre los grupos en los que se practicó la esplenectomía o no se hizo.

La alimentación con sonda de tungsteno naso-yeyunal se debe hacer en pacientes que vayan a recibir quimioterapia y radioterapia postoperatoria.

Son carcinomas no extirpables cuando hay evidencia de compromiso peritoneal, metástasis a distancia o invasión de vasos mayores. La resección gástrica limitada, aun con márgenes positivos, es aceptada para el tratamiento de cáncer gástrico no extirpable como paliación o en caso de sangrado.

El bypass gástrico con gastro-yeyunostomía es útil para la paliación de los síntomas obstructivos en el cáncer distal. Sin embargo, se acepta como manejo paliativo del síndrome pilórico la utilización de stents, con menor morbilidad.

## Disección ganglionar

La extensión de la disección linfática sigue siendo controversial. La Sociedad Japonesa para el Estudio del Cáncer Gástrico ha establecido guías de examen y evaluación de los grupos ganglionares.<sup>55</sup>

- N1: ganglios perigástricos de la curvatura menor, 1-3-5  
ganglios perigástricos de la curvatura mayor, 2-4-6
- N2: arteria gástrica izquierda, 7  
arteria hepática común, 8  
arteria celíaca, 9  
arteria esplénica, 10-11
- N3 y N4: paraórticos y ganglios más distantes  
Son considerados metástasis a distancia.

Los recientes estudios retrospectivos han demostrado mejoría en la supervivencia en cáncer gástrico avanzado, cuando se practica linfadenectomía extendida en los pacientes con más de 10 ganglios, más de 15 ganglios N2 y más de 20 ganglios N3.<sup>56</sup>

D0: refleja fallas en la remoción de ganglios linfáticos N1.

D1: remoción de ganglios proximales o distales del estómago o de todo el estómago incluyendo los ganglios de curvatura mayor y menor.

D2: remoción de los ganglios de la transcavidad de los epiplones, mesocolon transversal y las correspondientes arterias. La esplenectomía se debe practicar para remover los ganglios de la estación 10 y 11 en el cáncer gástrico proximal. Esta técnica quirúrgica requiere un alto grado de entrenamiento y experiencia.

D3: remoción de los ganglios retropancreáticos, colica media, raíz del mesenterio y paraaórticos.

Los estudios realizados en Taiwán, comparando la linfadenectomía D3 con la D1, demostraron beneficio en la supervivencia en 5% a 9% y prolongación de tiempo libre de recurrencias en quienes se practicó disección en D3, en casos de cáncer gástrico avanzado.

Los estudios publicados en julio del 2008 en el New England Journal of Medicine, de 24 hospitales de Japón en un período de 6 años, que compararon la linfadenectomía D2 con la disección de los ganglios paraaórticos, no mostraron beneficios en tasas de supervivencia con las dos técnicas.<sup>57,58</sup>

El grupo español de Sierra y colaboradores reportó supervivencia mayor de 5 años en el grupo de pacientes a quienes se les practicó linfadenectomía D2 comparada con la D1: 50,6% Vs. 41,4%.<sup>59,60</sup> No hubo diferencias significativas en la morbilidad en ambos grupos y la mortalidad fue menor en la D2.

La D2 se considera la técnica recomendada, mas no obligatoria. La cirugía de cáncer gástrico debe ser practicada por cirujanos con experiencia y en centros de referencia.

La pancreatometomía, las resecciones hepáticas, la esplenectomía y la colectomía parcial, sólo se deben practicar cuando exista compromiso macroscópico, sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia.

## Resección endoscópica

Esta técnica representa un gran avance en la cirugía mínimamente invasiva para el tratamiento del cáncer gástrico temprano. El desarrollo de las técnicas

de disección submucosa ha permitido el manejo endoscópico de un gran número de lesiones diagnosticadas tempranamente con resultados similares a los de la cirugía convencional.<sup>61</sup>

Indicaciones:

- ▲ Tis o T1: tumores limitados a la mucosa
- ▲ Tumores bien o moderadamente diferenciados.
- ▲ Tumores menores de 3 cm
- ▲ Ausencia de ulceración
- ▲ Sin hallazgos de invasión

El mejoramiento de las técnicas de cirugía endoscópica ha permitido expandir los criterios e incluir, además, los tumores con compromiso Sml menores de 30 mm y los intramucosos ulcerados mayores de 30 mm.

Esta técnica debe estar limitada a centros médicos de referencia para el tratamiento del cáncer gástrico o a centros especializados en endoscopia terapéutica y con profesionales entrenados en disección endoscópica de la submucosa.<sup>62</sup>

## Resección por laparoscopia

Es una nueva técnica que ofrece las siguientes ventajas:

- ▲ menor pérdida sanguínea,
- ▲ menor dolor postoperatorio y
- ▲ menor estancia hospitalaria.

En los estudios prospectivos de asignación aleatoria<sup>63</sup> que comparaban la resección por laparoscopia con la gastrectomía subtotal abierta, la supervivencia, el tiempo libre de enfermedad y la muerte operatoria tuvieron mejores resultados con la laparoscopia sin que fueran estadísticamente significativos. Se requieren mayores estudios.<sup>64</sup>

## Principios de la cirugía de cáncer gástrico

### Estadificación

- Se debe determinar la extensión de la enfermedad con TC o ultrasonografía endoscópica.
- Se puede utilizar la laparoscopia en pacientes seleccionados.

## Criterios de inextirpable (nivel de evidencia)

- Local y regionalmente avanzado
- Ganglios linfáticos nivel 3 o 4 altamente sospechosos o confirmados por biopsia (4)
- Invasión de estructuras vasculares mayores
- Metástasis a distancia o siembras peritoneales

## Tumores extirpables

- Tis o T1: resección mucosa endoscópica (3)
- T1b-T3: resección gástrica con márgenes microscópicos negativos
  - Gastrectomía distal
  - Gastrectomía subtotal o total
- T4: resección en bloque con las estructuras comprometidas
- La resección gástrica debe acompañarse de disección D1.
- No se debe practicar esplenectomía de rutina o profiláctica (4)
- Tumores inextirpables
  - Se acepta la resección gástrica limitada con márgenes positivos.
  - No se requiere disección ganglionar.
  - Se debe practicar gastro-yeyunostomía para la paliación de síntomas obstructivos.
  - Gastrostomía o yeyunostomía para nutrición

## Radioterapia

La radioterapia preoperatoria, según los estudios adelantados, mejora el control local de la enfermedad y la supervivencia; sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.<sup>64</sup>

Los estudios del grupo británico compararon grupos de pacientes a los que se les practicó sólo cirugía y otro grupo que recibió quimioterapia y radioterapia después de practicada la cirugía, y se encontró una reducción significativa en las recaídas locales y regionales en el grupo que recibió radioterapia postoperatoria.<sup>65</sup>

La radioterapia intensiva modulada ha demostrado disminución de la toxicidad a los tejidos blanco, aunque se requiere más investigación en el manejo del cáncer gástrico.

## Terapia combinada: quimioterapia más radioterapia

**Quimioterapia y radioterapia preoperatorias:** varios estudios han utilizado quimioterapia y radioterapia preoperatorias (45 Gy) con infusión continua de 5FU, seguidas por cirugía y radioterapia intraoperatoria (10 Gy) para el tratamiento del cáncer gástrico potencialmente extirpable, y encontraron respuestas histopatológicas significativas en 63% de los pacientes y respuesta histopatológica completa en 11%. Sin embargo, la utilización de la quimioterapia y la radioterapia preoperatorias necesita más estudios.<sup>67</sup>

**Quimioterapia y radioterapia postoperatorias:** en el estudio del grupo INT-0116 se seleccionaron pacientes con T3-T4 y ganglios positivos; después de una resección con márgenes negativos, a un grupo se le hizo seguimiento sólo con observación postoperatoria y otro grupo recibió tratamiento combinado de quimioterapia con (5FU y leucovorín) y radioterapia (45 Gy). El estudio fue cuestionado porque sólo a 10% se le practicó D2; a 36% se le realizó disección D1 y a 54%, disección D0.

Con este estudio se demostró un incremento en la supervivencia y en el tiempo libre de recaída a los 10 años. El resultado de este estudio estableció la utilización de la quimioterapia y la radioterapia como terapia estándar en el tratamiento del cáncer gástrico extirpable.<sup>68,69</sup>

## Quimioterapia

**Quimioterapia perioperatoria:** el estudio inglés MAGIC en fase tres, con 503 pacientes comparó el esquema de epirrubicina, cis-platino y 5FU (EFC) en el preoperatorio y posoperatorio con la sola cirugía, y se demostró mejoría en la supervivencia a los 5 años de 36% Vs. 23%. Este estudio demuestra el beneficio de la quimioterapia perioperatoria en el manejo del cáncer gástrico extirpable.<sup>70</sup>

**Quimioterapia postoperatoria:** en un estudio de asignación al azar, fase tres, realizado en Japón con 1.069<sup>71</sup> pacientes, se evaluó la eficacia de la quimioterapia adyuvante con S-1 (fluripirimidina oral) en pacientes con cáncer gástrico en estadio II y III, a quienes se les había practicado resección R0 y disección ganglionar D2.<sup>72</sup> Además, se comparó la cirugía más S-1 contra la cirugía sola; se obtuvo mejoría en la supervivencia a los tres años (80,1%) para el grupo de S-1 y de 70,1% para cirugía sola.

## Quimioterapia para cáncer gástrico metastásico

El cáncer gástrico avanzado es incurable, pero la quimioterapia ha demostrado tener efectos paliativos para mejorar los síntomas.

La quimioterapia combinada ha demostrado mejores resultados para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer gástrico avanzado.<sup>73</sup>

Estudios, como el REAL-2 y el ML17032,<sup>74,75</sup> han demostrado la eficacia y seguridad del capecitabine –una fluoropirimidina oral– en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. En el estudio REAL-2 de 1.003 pacientes con cáncer esófago-gástrico avanzado, se comparó la utilización de cuatro esquemas de tratamiento:

1. ECF (epirrubicina más cis-platino más 5FU),
2. EOF (epirrubicina más oxaliplatino más 5FU),
3. ECX (epirrubicina más cis-platino más capecitabine) y
4. EOX (epirrubicina más oxaliplatino más capecitabine).

Se evidenció que el promedio de supervivencia y las tasas de respuesta fueron mejores en el grupo de EOX, con lo que se demostraron las ventajas de la utilización de capecitabine.

El estudio ML17032, fase tres, de asignación al azar evaluó la combinación de capecitabine y cis-platino Vs. la combinación de 5FU y cis-platino como tratamiento de primera línea para pacientes que no habían recibido tratamiento para cáncer gástrico avanzado: se encontraron mejores tasas de respuesta y mejoría en la supervivencia para quienes recibieron capecitabine. Este estudio sirvió para que la Food and Drug Administration (FDA) aprobara el uso de capecitabine para el cáncer gástrico avanzado.

## Guías de tratamiento: nivel de evidencia

El manejo del cáncer gástrico requiere de la participación de especialistas de varias disciplinas, como radioterapeuta, cirujano, oncólogo clínico, soporte nutricional y endoscopista con experiencia. 1

## Abordaje

En el cáncer gástrico, los síntomas de presentación incluyen anemia, saciedad temprana, pérdida de peso, náuseas, vómito y sangrado.

Los pacientes con diagnóstico reciente deben tener historia clínica y examen físico completos, resultados de bioquímica sanguínea completa que incluyan tiempos de coagulación, endoscopia completa del tracto gastrointestinal superior, placa de tórax y TC de abdomen con contraste; se recomienda TC o ultrasonido de pelvis para las mujeres. El ultrasonido endoscópico se recomienda para los

pacientes con cáncer potencialmente extirpable. El test de H. pilory y su tratamiento deben practicarse cuando esté clínicamente indicado. 2

El PET-CT o el PET scan es opcional.<sup>76</sup> El PET scan se utiliza para determinar la respuesta a la quimioterapia preoperatoria y para la evaluación de cáncer gástrico recurrente.

El abordaje permite la clasificación de los pacientes en tres grupos:

1. Localizado: Tis o T1a,
2. Local y regional: estadios I-III o M0, y
3. Cáncer metastásico: estadio IV o M1.

Los pacientes con aparente cáncer local y regional se pueden clasificar en:

- a. los que están en buenas condiciones médicas (capaces de tolerar una cirugía abdominal mayor) con cáncer potencialmente extirpable;
- b. los que están en buenas condiciones médicas con cáncer inextirpable y
- c. los que están en malas condiciones médicas. 2

### **Tratamiento primario: nivel de evidencia**

La cirugía o la resección endoscópica de la mucosa es el tratamiento de elección para los pacientes que se encuentran en buenas condiciones médicas con tumores Tis o T1a.

La resección endoscópica de la mucosa se debe practicar en pacientes en malas condiciones médicas con tumores tempranos Tis o T1a. 2

La cirugía se recomienda para los pacientes en buen estado clínico con cáncer local y regional potencialmente extirpable T1b.

Para tumores más avanzados, con base en los resultados del estudio MAGIC, se sugiere administrar quimioterapia perioperatoria antes y después de la cirugía a los pacientes con T2 o tumores más avanzados (T3-T4). 1

También se incluye quimioterapia y radioterapia preoperatorias (paclitaxel o docetaxel en combinación con 5FU o capecitabine), como tratamiento opcional. 2

Para los pacientes con cáncer local y regional inextirpable y en buen estado clínico, se recomienda la radioterapia (45-50,4 Gy) simultáneamente con 5FU. 1

La quimioterapia paliativa con cualquiera de los esquemas conocidos para el tratamiento del carcinoma metastásico o localmente avanzado, es una alternativa de tratamiento para este tipo de pacientes.

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer metastásico después de la estadificación por laparoscopia, deberían ser tratados con cualquiera de los esquemas de quimioterapia para cáncer localmente avanzado o metastásico.

Los pacientes con tumores inextirpables deben ser sometidos a valoración después del tratamiento primario, que incluya laboratorio clínico, radiografía de tórax, TC abdominal con contraste, ecografía o TC pélvico para mujeres y PET-CT o PET scan. Si hay respuesta completa de los pacientes, se pueden observar y llevarlos a cirugía si se considera apropiado. Si hay evidencia de enfermedad residual, metástasis local y regional o a distancia, se les puede ofrecer tratamiento paliativo.

## Terapia adyuvante

El tratamiento postoperatorio está basado en los márgenes quirúrgicos y el compromiso ganglionar. Los pacientes con enfermedad no residual y márgenes quirúrgicos R0, sin evidencia de metástasis después de la gastrectomía, pueden recibir quimioterapia y radioterapia postoperatoria. Los pacientes con Tis o T1 o T2 N0 después de resección R0 pueden ser observados. El uso de la quimioterapia y radioterapia adyuvante se recomienda después de R0 para los pacientes seleccionados de alto riesgo T2N0 con tumores mal diferenciados, invasión linfo-vascular y neural, o que sean menores de 50 años.

El uso de las fluoropirimidinas (5FU o capecitabine), con base en el nivel de evidencia, y la quimioterapia y radioterapia postoperatoria se deben utilizar en pacientes con adenocarcinomas de la unión gastro-esofágica. 1

Todos los pacientes con resección R0 y T3, T4 o cualquier T con ganglios positivos y todos los pacientes con resección R1, deben recibir radioterapia (45-50,4 Gy) con radiosensibilización concomitante basada en 5FU, con leucovorín o sin él.2

En ausencia de M1, los pacientes con resección R2 pueden ser tratados con el mismo esquema anterior o quimioterapia paliativa.

## Tratamiento paliativo

El manejo paliativo de estos pacientes incluye cuidados de soporte o quimioterapia. En un estudio con asignación aleatoria se comparó la utilización

de cuidados solamente de soporte con la quimioterapia más cuidados de soporte, y se encontró que se mejoraba el promedio de supervivencia y de tiempo libre de progresión y había mejor calidad de vida en los pacientes que recibieron quimioterapia.<sup>77</sup>

La escala de Karnofsky es una de las dos escalas que más se utilizan para evaluar el estado funcional del paciente. Va de 0 a 100 y valora 11 ítems del estado funcional y de la supervivencia del paciente, con base en su estado de salud; un bajo puntaje tiene peor pronóstico, pobre supervivencia y enfermedad grave. La escala ECOG (Eastern Cooperative Group Performance Status)<sup>78</sup> valora 5 puntos con puntaje de 0 a 4, basado en el nivel en que los síntomas interfieren con la actividad normal; los pacientes con altos puntajes son de peor pronóstico.

Si el puntaje de la escala de Karnofsky es mayor de 60% o el ECOG es menor de 2, se pueden ofrecer cuidados de soporte con quimioterapia o sin ella, o un ensayo clínico.

Si el puntaje de la escala de Karnofsky es menor de 60% o el ECOG es mayor de 3, se deben brindar cuidados de soporte paliativo.

La terapia paliativa en el cáncer metastásico o localmente avanzado cuando la quimioterapia y radioterapia no es una opción, se realiza con alguno de los siguientes esquemas de quimioterapia: nivel de evidencia

1. DCF o sus modificaciones (2),
2. ECF o sus modificaciones (1),
3. irinotecan más cisplatino o fluoropirimidina (5FU o capecitabina) (2),
4. oxaliplatino más fluoropirimidina (5FU o capecitabina) (2),
5. paclitaxel (2).

## Cuidados paliativos

El objetivo es prevenir, disminuir y aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus cuidados, sin tener en cuenta el estadio de la enfermedad.

En casos de cáncer gástrico no extirpable o localmente avanzado, las intervenciones paliativas mejoran los síntomas y el estado nutricional, y brindan mejor calidad de vida.

Los constituyentes del mejor manejo paliativo dependen de la sintomatología del paciente: en el caso de obstrucción de la luz intestinal<sup>79</sup> se puede ofrecer colocación de stent, cirugía láser, terapia fotodinámica o radioterapia.

En caso de sangrado, se puede utilizar la cirugía, el tratamiento endoscópico o la radioterapia externa.

Para pacientes que requieren apoyo nutricional, puede ser de utilidad la colocación de gastrostomía endoscópica percutánea o sonda naso-yeyunal de tungsteno. De igual manera, la utilización de paliación endoscópica con stent pilórico ha permitido el manejo nutricional de estos pacientes.

El control del dolor se puede lograr con el uso de radioterapia y de analgésicos.

## Seguimiento y vigilancia

Todos los pacientes deben ser controlados de forma sistemática; este seguimiento debe incluir una historia clínica completa y exploración física cada cuatro a seis meses durante los primeros tres años, ya que 80% de las muertes ocurren durante este período, después del cual el riesgo de recaída se reduce gradualmente.

Para el seguimiento se debe tener en cuenta si se trata de tumores tempranos o avanzados. Los tumores tempranos sometidos a resección endoscópica, deben ser seguidos con una endoscopia y, luego, cada tres meses durante el primer año, tomando biopsia de la cicatriz de la resección; en caso de recidiva tumoral sobre la cicatriz, se puede realizar nuevo manejo endoscópico. Si el tratamiento inicial fue una gastrectomía, se sigue el primer año con una endoscopia cada seis meses y, luego, se realiza una endoscopia anual durante los primeros cinco años y, luego, cada dos años hasta los diez años.

Para los pacientes con tumores T2, el control debe efectuarse en consulta tres veces al año durante los tres primeros años; luego, una vez al año hasta los cinco años y cada dos años hasta los diez años. La aparición de síntomas o signos sugestivos de recidiva deben ser determinantes para solicitar los exámenes pertinentes.

Los tumores avanzados (T3-T4) deben ser seguidos en consulta médica cada tres meses durante el primer año. A los pacientes que sobrevivan más allá del primer año, se les debe controlar cada seis meses durante cinco a ocho años. La aparición de síntomas determina la necesidad de estudios complementarios.

Se deben supervisar los niveles de vitamina B12 en quienes se practicó gastrectomía total.

## Bibliografía

1. Kamangar I, Dores G M, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Clin Oncol.* 2006;24:2137-50.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
3. Parkin DM, Bray F, Pisani F, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
4. Murillo R, Piñeros M, Suárez G, Garríos A, Pozo H. Atlas de mortalidad por cáncer de Colombia. Santa Fe de Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2003.
5. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Robert W, Joseph F, Fraumeni Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardias. *JAMA.* 1991;265:1287-9.
6. Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal R. Continuing rising trend in esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 2002;102:422-7.
7. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31:450-64.
8. Kubo A, Corley DA. Marked regional variation in adenocarcinoma of the esophagus and the gastric cardias in the United States. *Cancer.* 2002;95:2096-102.
9. Nomura A. Stomach cancer. In: Shottenfield D, Fraumeri JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention.* Second edition. New York: Oxford University Press; 1996. p. 707-24.
10. Corley DA, Buffer PA. Oesophageal and gastric cardias adenocarcinomas: analysis of regional variation using the cancer incidence in five continents database. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1415-25.
11. Parkin MD, Muir CS. Cancer incidence in five continents: comparability and quality of data. *ARC Sci Publ.* 1992;120:45-173.
12. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut.* 2004;53:775-8.
13. Kajitani T. Japanese Research Society for Surgery and Pathology. *Jpn J Surg.* 1981;11:127-9.
14. van den Brandt PA, Botterweck AA, Goldbohm RA. Salt intake, cured meat consumption, refrigerator use and stomach cancer incidence: a prospective cohort study (Netherlands). *Cancer Causes Control.* 2003;14:427-38.
15. Levi F, La Vecchia C. Adenocarcinoma of the esophagus in Switzerland. *JAMA.* 1991;265:2960.
16. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg.* 1981;11:127-39.
17. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod P, Hayashi A, Monaghan K, Maung R, Seruca R, Jackson C, Caldas C. Early gastric cancer in young,

- asymptomatic carriers of germ-line E cadherin mutations. *N Eng J Med.* 2001;344:1904-9.
18. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. 12th edition. Tokyo: Kanahara Shuppan; 1993.
  19. Roder D, Jurgens V, Bottcher K, Bush R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph nodes metastases from gastric carcinoma. *Cancer.* 1998;82:621-31.
  20. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Balch C, Fritz A, Haller D, Morrow M. *AJCC Cancer Staging Manual.* Sixth edition. New York: Springer-Verlag; 2002.
  21. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters J, Oates J, Ross P. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophageal-gastric cancer - pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled study using individual patient data. *J Clin Oncol.* 2004;22:2395-403.
  22. Habermann CR, Weiss F, Riecken R, Honarpisheh H, Bohnacker S, Staedtler C, Dieckmann C, Schoder V, Adam G. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma : comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology.* 2004;230:465-71.
  23. Lim JS, Yun MJ, Kim M, Hyung W, Park M, Choi J, Kim T, Lee J, Noh S, Kim K. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging offering of a response to therapy. *Radiographics.* 2006; 26:143-56.
  24. Jian C, Cheong J, Yun M, Kim J, Lim J, Hyung W, Noh S. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer.* 2005;103:2383-90.,.
  25. Rosebaum S, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kahi H. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdominal Imaging.* 2006;31:25-35.
  26. Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, Nishiaki M, Higaki S, Okita K. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol.* 2000;35:326-31.
  27. Tsenduren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:43-7.
  28. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg.* 2006;191:134-8.
  29. Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31:513-29.
  30. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:411-5.
  31. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:347-53.

32. Leichman L, Silberman H, Leichman CG, Spears C, Muggia F, Kiyabu M, Radin R, Laine L, Stain S. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: A University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol.* 1992;10:1933-1942.
33. Ajani JA, Mayer R, Ota DM, Steele G, Evans D, Sugarbaker D, Dumas P, Gray C, Vena D. Preoperative and postoperative combined chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1839-44.
34. Clasificación Japonesa del Cáncer Gástrico. Segunda edición. *Gastric Cancer.* 1988;1:10-24.
35. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Path Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
36. Klein Kranenbarg E, Hermans J, van Krieken JH, van de Velde C. Evaluation of the 5th edition of the TNM classification for gastric cancer: improved prognostic value. *Br J Cancer.* 2001;84:64-71.
37. Bunt AM, Hogendoorn PC, van de Velde CJ, Bruijn JA, Hermans J. Lymph node staging standards in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13:2309-16.
38. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002;224:748-56.
39. Kuntz C, Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999;17:96-102.
40. Fukuya T, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21:73-81.
41. Griffith JP, Sue-Ling HM, Martin I, Dixon MF, McMahon MJ, Axon AT, et al. Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer. *Gut.* 1995;36:684-90.
42. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Stewart AK, Fremgen AM. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on long-term survival. *J Am Coll Surg.* 1997;185:177-84.
43. Okajima K, Isozaki H. Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. *World J Surg.* 1995;19:537-40.
44. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Bruijn JA. Surgical/pathologic stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol.* 1995;13:19-25.
45. Hermanak P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Sur Oncol.* 1994;10:12-20.
46. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five year survival, rates a multicenter randomized Italian trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg* 1999;230:170-3.
47. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg.* 2006;93:559-63.

48. Asencio F, Aguilo J, Salvador JL, Villar A, De la Morena E, Ahamad M, et al. Video-laparoscopic staging of gastric cancer. A prospective multicenter comparison with noninvasive techniques. *Surg Endosc.* 1997;11:1153-8.
49. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc.* 2000;14:951-4.
50. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut.* 2001;49:534-9.
51. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitz M, Felsenberg D, Stein H, et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut.* 1993;34:604-10.
52. Akoh JA, MacIntyre IM. Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br J Surg.* 1992;79:293-9.
53. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol.* 1996;23:360-8.
54. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:908-14.
55. Maeta M, Yamashiro H, Sarto H, Katano K, Kondo A, Tsujitani S, Ikeguchi M, Kaibara N. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended paraaortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery.* 1999;125:325-31.
56. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended paraaortic lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol.* 2004;22:2767-73.
57. Sierra A, Regueira FM, Hernández-Lizoain JL, Pardo F, Martínez-González MA, A-Cienfuegos J. Role of the extended lymphadenectomy in gastric cancer surgery: experience in a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:219-26.
58. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M, Scaglione D, Andreone D, Ponti A, Calvo F. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:303-8.
59. Kooby DA, Kooby D, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan M, Karpeh M. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg.* 2003;237:828-837.
60. Bonenkamp J, van de Velde CJ, Kampschoer GH, Hermans J, Hermanek P, Bemelmans M, Gouma D, Sasako M, Maruyama K. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch gastric cancer patients. *World J Surg.* 1993;17:410-4.
61. Reyes CD, Weber KJ, Gagner M, Divino CM. Laparoscopic vs. open gastrectomy. A retrospective review. *Surg Endosc.* 2001;15:928-31.

62. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Cristiano GS, Sansonetti A, Paola M, Recher A, Ponzano C. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2005;241:232-7
63. Smalley SR, Gunderson L, Tepper JE, Martenson JA, Minsky B, Willett C, Rich T. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report-rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;52:283-93.
64. Hallisey MT, Dun J, Ward L, Allum W. The Second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow up. *Lancet.* 1994;343:1309-12.
65. Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K, Rash C, Heimann R, Jani A. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol.* 2006;79:497-503.
66. Lowy AM, Feig B, Janjan N, Rich T, Pister P, Ajani J, Mansfield P. A pilot study of preoperative chemo-radiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:519-24.
67. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl S, Estes N, Stemmermann G. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725-30.
68. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Estes N, Haller G, Ajani A, Gunderson M. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastrointestinal junction: update of the results of intergroup study INT-0116 (SWOG 9008). *Gastrointestinal Cancers Symposium 2004*, abstract 6.
69. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Chir M, Van de Velde C, Nicolson M. Chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
70. Maehara Y. S-1 in gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric Cancer.* 2003;6:2-8.
71. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A. Adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2007;357:1810-20.
72. Shan MA, Schwartz GK. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. *Semin Oncol.* 2004;31:574-87.
73. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F. . Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Eng J Med.* 2008;358:36-46.
74. Kang Y, Kang WK, Shin D, Chen J, Xiong J, Wang J. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin vs. continuous infusion of 5-fu/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: Efficacy and safety results. *J Clin Oncol.* 2006;24(Suppl.18):LBA4018
75. Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler J, Busch R, Stein H. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:4604-10.

76. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Haglund U, Svensson C. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 1997;8:163-8.
77. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents.* New York: Columbia University Press; 1949. p. 199-205.