



## Parámetros de práctica clínica para el tratamiento integral del cáncer gástrico

Rafael Medrano Guzmán<sup>a</sup>, Laura Torrecillas Torres<sup>b</sup>, Isabel Alvarado Cabrero<sup>c</sup>, Heriberto Medina Franco<sup>d</sup>, Rafael Barreto Zúñiga<sup>e</sup>, Francisco Javier Ochoa Carrillo<sup>f</sup>, Luis Fernando Oñate Ocaña<sup>g</sup>, Armando Fernández Orozco<sup>h</sup>, Absalón Espinoza Velazco<sup>i</sup>, Fidel David Huitzil Meléndez<sup>j</sup> Grupo de Trabajo de Cáncer Gástrico Alberto Alfonso Pimentel Rentería<sup>k</sup>, Blanca María Jaime Suárez<sup>l</sup>, Carlos Enrique Rojas Marín<sup>m</sup>, Eduardo Téllez Bernal<sup>n</sup>, Erick Rolando Rocha Guevara<sup>o</sup>, Erika Ruiz García<sup>p</sup>, Eucario León Rodríguez<sup>q</sup>, Fernando Pérez Zíncer<sup>r</sup>, Francisco Esquivel Ayanegui<sup>s</sup>, Francisco Salazar Macías<sup>t</sup>, Gabriel Téllez Trevilla<sup>u</sup>, Gustavo Leal Mérida<sup>v</sup>, Héctor Bermúdez Ruiz<sup>w</sup>, Héctor Martínez Gómez<sup>x</sup>, Jesús Miguel Lázaro León<sup>y</sup>, Jorge Sánchez Guillén<sup>z</sup>, José de Jesús Vargas Alemán<sup>a1</sup>, José Manuel Troche Gutiérrez<sup>b1</sup>, Judith Huerta Bahena<sup>c1</sup>, Marcos Gutiérrez de la Barrera<sup>d1</sup>, María Guadalupe Cervantes Sánchez<sup>e1</sup>, Mario Aquilino Pérez Martínez<sup>f1</sup>, Miguel Ángel Tanimoto Licon<sup>g1</sup>, Moisés Salamanca García<sup>h1</sup>, Pedro Luna Pérez<sup>i1</sup>, Pedro Mario Escudero de los Ríos<sup>j1</sup>, Raquel Valencia Cedillo<sup>k1</sup>, Rodrigo Arrangoiz Majul<sup>l1</sup>, Rómulo García Echegoyen<sup>m1</sup>, Georgina Garnica Jaliffe<sup>n1</sup>, Domingo González Domínguez<sup>o1</sup>, Sinuhé Barrosos Bravo<sup>p1</sup>

<sup>a</sup>Jefe de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.

<sup>b</sup>Oncología Médica, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.

<sup>c</sup>Jefa de Patología, Departamento de Patología del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.

<sup>d</sup>FACS, Médico Especialista "A", Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

<sup>e</sup>Endoscopia gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

<sup>f</sup>Cirujano oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

<sup>g</sup>Adscrito a la Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

<sup>h</sup>Jefe de Servicio de Radioterapia, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.

<sup>i</sup>Médico de base y Profesor titular de la residencia Oncología quirúrgica UMAE No. 25, Monterrey, N.L.

<sup>j</sup>Médico especialista "A" / Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

<sup>k</sup>Médico adscrito al Servicio de tumores gastrointestinales, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.

<sup>l</sup>Médico adscrito al Departamento de Radiología e Imagen, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.

<sup>m</sup>Profesor titular de Radiología intervencionista, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

\*Autor para correspondencia: Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS). Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, C.P. 06720, México, D.F. Teléfono: 56276900, ext. 22680, 22723.

Correo electrónico: rafael.medrano66@prodigy.net.mx

- <sup>n</sup>Coordinador del Servicio de Oncología, Hospital ISSSTEP, Puebla, Pue.
- <sup>o</sup>Cirujano oncólogo, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>p</sup>Oncología Médica, Instituto Nacional de Oncología, México, D.F.
- <sup>q</sup>Jefe del Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D.F.
- <sup>r</sup>Jefe del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Central Militar, México, D.F.
- <sup>s</sup>Gastroenterología, Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C., Morelia, Mich.
- <sup>t</sup>Jefe de Servicio de Oncología, Hospital Regional Valentín Gómez Farías ISSSTE, Guadalajara, Jal.
- <sup>u</sup>Médico adscrito a la Coordinación de Oncología Médica, Profesor adjunto de residencia en Oncología médica, Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, Toluca, Edo. de México
- <sup>v</sup>Subdirector de Cirugía, Hospital General Naval de Alta Especialidad, México, D.F.
- <sup>w</sup>Jefe de Servicio del Depto. de Endocrinología, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>x</sup>Adscrito al Servicio Sarcomas y Tumores de Tubo Digestivo, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>y</sup>Oncología Médica, Hospital General de México, México, D.F.
- <sup>z</sup>Médico adscrito Oncología Médica, IMSS UMAE No. 25, Monterrey, N.L.
- <sup>aa</sup>Médico internista adscrito al Departamento de Medicina Interna y Apoyo Nutricio, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>ab</sup>Cirujano oncólogo, Unidad de Medicina de Alta Especialidad IMSS, Veracruz, Ver.
- <sup>ac</sup>Coordinadora Unidad de Radio Cirugía Robótica, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>ad</sup>Jefe de la División de Investigación, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>ae</sup>Oncología Médica, CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, México, D.F.
- <sup>af</sup>Oncología Médica, Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>ag</sup>Coordinador de la Consulta externa de Gastroenterología general, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D.F.
- <sup>ah</sup>Médico adscrito/adjunto de Curso de posgrado en anatómica patológica, CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, México, D.F.
- <sup>ai</sup>Jefe de División de Cirugía, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>aj</sup>Director, UMAE Hospital de Oncología del CMN IMSS, México, D.F.
- <sup>ak</sup>Adscrito al Servicio de Patología, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>al</sup>Cirujano oncólogo, Hospital ABC, México, D.F.
- <sup>am</sup>Oncólogo médico, IMSS No. 2, Chiapas, Chis.
- <sup>an</sup>Oncología médica, Hospital General de México, México, D.F.
- <sup>ao</sup>Cirugía Oncológica, Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.
- <sup>ap</sup>Cirujano oncólogo, UMAE Hospital de Oncología IMSS, México, D.F.

Los presentes *Parámetros de práctica clínica para el tratamiento integral del cáncer gástrico* recogen la opinión consensuada de un grupo de trabajo de cáncer gástrico y se elaboraron tras el estudio minucioso tanto del conocimiento científico y médico como de las evidencias disponibles a la fecha de su publicación. Se alienta a los profesionales de la salud a tenerlos en plena consideración al momento de tomar decisiones clínicas, así como al determinar e implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas; sin embargo, no sustituyen de ningún modo la responsabilidad individual de cada profesional sanitario de tomar decisiones adecuadas en consideración al estado de salud de cada paciente, de conformidad con dicho paciente y, en caso necesario, con su tutor o representante legal. Es también responsabilidad del profesional sanitario verificar la normatividad y la legislación vigentes en materia de fármacos y dispositivos médicos al momento de prescribirlos.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es una enfermedad complicada que representa una gran carga, ya que es considerada como la segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, con un aproximado de 738,000 muertes en 2008<sup>1</sup>. Existe gran variación epidemiológica acorde a la geografía; así, aproximadamente 70% de los casos y las muertes ocurren en países en vías de desarrollo, siendo la incidencia más elevada en Asia, Europa del Este y Suramérica e inferior en Norteamérica y la mayor parte de África<sup>1</sup>. A pesar de la alta incidencia, los pacientes de Asia oriental tienen un mejor pronóstico<sup>2</sup>, lo cual pone de manifiesto la gran heterogeneidad de la enfermedad.

En nuestro país, conforme a la iniciativa de las Naciones Unidas GLOBOCAN, el CG se ubica como la segunda causa de muerte por malignidad, justo después del cáncer de pulmón, con 6,751 muertes en 2008<sup>3</sup>. Si bien tanto la incidencia como la mortalidad por esta enfermedad están en descenso en los países desarrollados<sup>4</sup>, en México parecen permanecer sin cambios<sup>5</sup>. Según una publicación nacional reciente, la tasa de mortalidad por CG en 10 años (2000 a 2010), tuvo una pequeña variación de 5.1 a 4.9 casos por cada 100,000 habitantes, siendo las entidades con las tasas más altas el Distrito Federal (8), Oaxaca (7.15), Chiapas (7), Campeche (6.6) y Yucatán (6.5)<sup>5</sup>.

La etiología de la enfermedad es multifactorial, con diversos factores de riesgo como la infección por *Helicobacter pylori*, edad avanzada y sexo masculino, dietas con un alto contenido de sal, consumo de alimentos curados, tabaquismo y pobres condiciones de higiene (agua no purificada y falta de refrigeración de los alimentos)<sup>4</sup>.

El tipo histológico más común es el adenocarcinoma, el cual afecta aproximadamente al 95% de los casos, aunque también existen otras histologías como linfomas, sarcomas y tumores del estroma gastrointestinal, cuyo tratamiento y pronóstico son totalmente distintos<sup>4</sup>.

Los pacientes en su mayoría se presentan con enfermedad localmente avanzada o metastásica, ya que no existen síntomas específicos de la malignidad y de los pocos que pueden ser llevados a cirugía con intento curativo, aproximadamente el 40-60% recaerá<sup>6</sup>. De manera general, la supervivencia global (SG) de los pacientes con enfermedad avanzada es de sólo tres meses con mejor soporte médico, y de nueve a 14 meses usando quimioterapia (QT) de combinación, por lo que se considera que es una enfermedad con pronóstico sombrío<sup>7</sup>.

Por los aspectos mencionados, existe la gran necesidad de llevar información sencilla y veraz a los oncólogos mexicanos, con la finalidad de mejorar el estado del arte sobre el diagnóstico y tratamiento del CG, así como finalmente mejorar la supervivencia de los mexicanos que sufren esta devastadora enfermedad. Por ello, en el mes de agosto de 2013, se decidió reunir a un grupo de expertos en CG a nivel nacional y formular parámetros para su diagnóstico y tratamiento.

## DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN Y CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD DEL CARCINOMA GÁSTRICO

### Definición

El CG se describe como un crecimiento tisular maligno en el epitelio de la mucosa gástrica. En etapa temprana, la lesión

se limita a las capas mucosa y submucosa, sin compromiso ganglionar. La lesión es pequeña y su presentación asintomática. El CG avanzado invade el resto de las capas de la pared gástrica, con o sin compromiso ganglionar. Presenta manifestaciones clínicas.

### Anatomía

Histológicamente la pared gástrica tiene cinco capas<sup>8</sup>:

- Mucosa, que se divide en epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa
- Submucosa
- Muscular propia, con tres capas de adentro hacia afuera (oblicua, circular, longitudinal)
- Subserosa
- Serosa

El drenaje linfático tiene lugar a través de una amplia red, que en el estudio del paciente con CG abarca 16 niveles ganglionares, descritos por la *Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC)*<sup>9</sup>.

- Primer nivel. Grupo perigástrico.
- Segundo nivel. Grupo periarterial.
- Tercer nivel. Distancia.

### Vías de diseminación en el cáncer gástrico

- Submucosa. Principal vía de diseminación transpilórica hacia el duodeno.
- Subperitoneal. Invasión de la capa muscular propia y la capa subserosa sin perforar el peritoneo visceral (capa serosa). También incluye la diseminación a otros órganos a través de los ligamentos. La región subperitoneal se localiza en el espacio ubicado entre dos capas de peritoneo, en el sitio donde se originan los ligamentos gastrohepático y gastrocólico.
- Peritoneal. Invasión de la capa serosa con diseminación a la cavidad abdominal y pélvica. Ejemplo de esto es una lesión ovárica (tumor de Krukenberg).
- Linfática. Dependiendo del segmento gástrico afectado, con denominador común a niveles que acompañan al tronco celiaco y vasos mesentéricos.
- Hematógena. Los órganos con mayor afectación son hígado (37%), pulmón (16%) y hueso (16%)<sup>10</sup>.

### Métodos de imagen

De acuerdo con las guías utilizadas para CG, los estudios de imagen incluyen ultrasonido endoscópico (USE), tomografía computarizada multidetector (TCMD) de tórax y abdomen, tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) y resonancia magnética (RM). La utilidad de estos métodos se observa en la estadificación y seguimiento de la enfermedad. La periodicidad de los estudios dependerá del tratamiento que se ha indicado<sup>11,12</sup>.

### Radiografía simple de tórax y abdomen

Aunque no ha mostrado validez como método de diagnóstico en ningún estadio de la enfermedad, la placa de tórax es

útil para la valoración del riesgo prequirúrgico; también lo es en el seguimiento de enfermedad pulmonar demostrada por TC.

### Estudios contrastados

Con el advenimiento de la endoscopia, en la mayoría de los casos los estudios contrastados se realizan bajo indicación de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Las demás patologías suelen ser hallazgos incidentales.

El estudio fluoroscópico brinda información en pacientes que cursan con grados variables de plenitud posprandial, peristalsis. Dado que el tránsito intestinal a alimentos sólidos generalmente está retardado, esto se traduce en el estudio contrastado como floculación del medio de contraste. También se presentan irregularidades en el contorno de la cámara gástrica en las proyecciones de mayor repleción y disminución de la luz en el segmento afectado.

El porcentaje de falsos negativos es del 50% y la sensibilidad para la detección de cáncer temprano es de 14%.

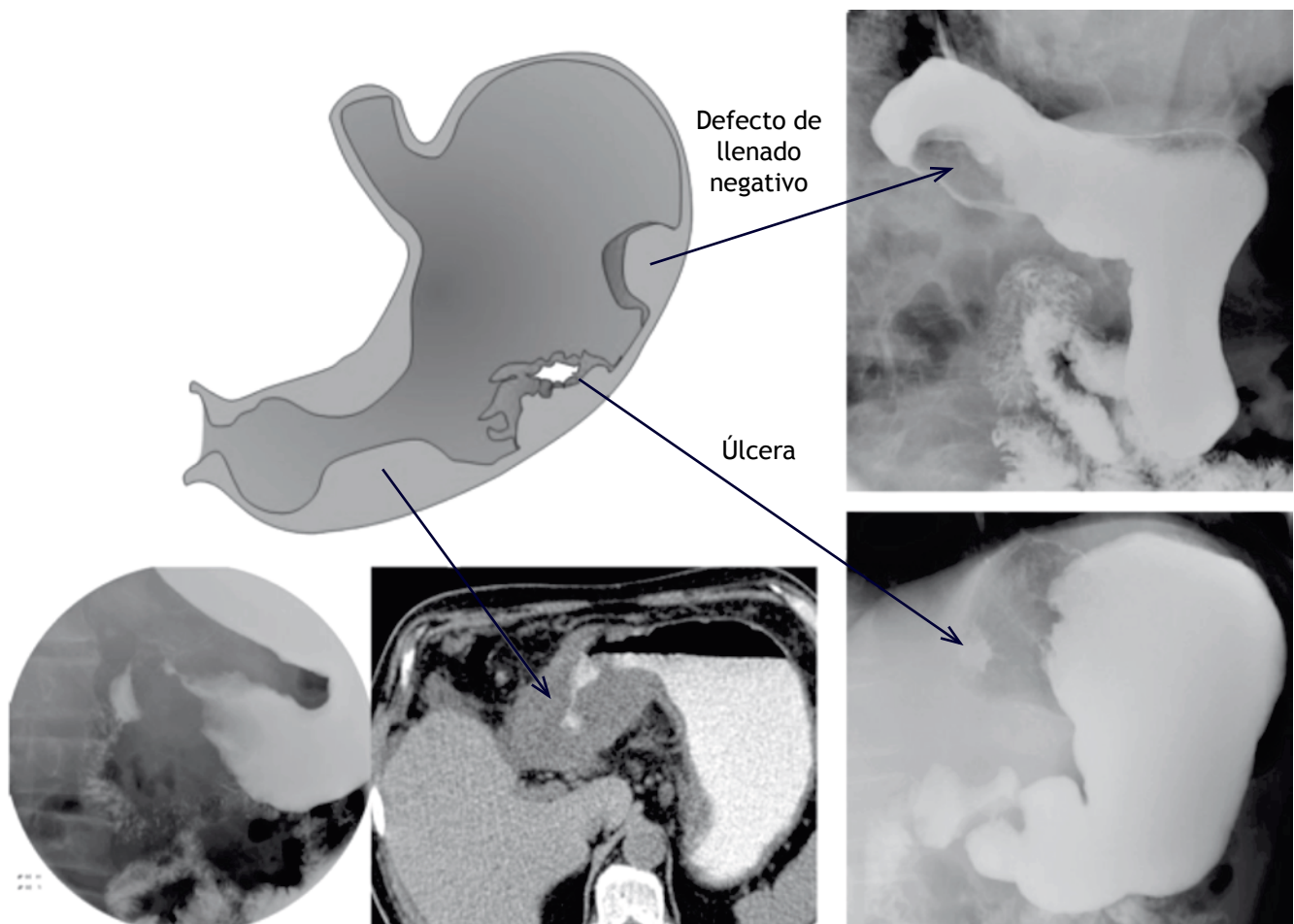
Se identifican tres patrones radiológicos principales (fig. 1):

- Úlcera maligna, donde se observa cráter de la úlcera irregular, pliegues nodulares, irregulares, amputados o radiantes, que pueden detenerse cerca del cráter de la úlcera.
- Presencia de masa tumoral, que forma un ángulo agudo con la pared gástrica, engrosamiento poli-poideo o nodular de la pared.
- Patrón infiltrante difuso (linitis plástica), reducción difusa de la distensibilidad gástrica y/o engrosamiento difuso de los pliegues.

### Tomografía computarizada

La principal ventaja de la TCMD con respecto al USE es la capacidad de demostrar más allá de la afectación perigástrica<sup>13,14</sup>.

El desarrollo de la TCMD y sus recientes avances permite obtener imágenes finas, al mismo tiempo que facilita la realización de reconstrucciones multiplanares. De esta forma, la invasión de la pared gástrica, afectación ganglionar, a estructuras y órganos adyacentes o enfermedad metastásica son definidas con mayor exactitud<sup>13,14</sup>.



Lesiones gástricas frecuentes, con representación en estudios de imagen: tomografía computarizada y contrastada bajo guía fluoroscópica (imagen cortesía de la Dra. Blanca María Jaime Suárez. Hospital de Oncología CMN Siglo XXI).

**Figura 1** Irregularidades en el contorno y disminución de la luz en el segmento afectado

La especificidad de la tomografía computarizada en la determinación del estadio T preoperatorio oscila entre 69 y 85%; sin embargo, para la detección del cáncer temprano es muy baja (26 a 53%). Con los equipos multidetectores y la aplicación de secuencias con contraste dinámicas, la distensión adecuada de la cámara gástrica aumenta al 80 y al 85%<sup>13,14</sup>.

#### Cáncer gástrico temprano

La lesión debe invadir únicamente las capas mucosa y submucosa o ser menor a 2 cm de extensión. De acuerdo a su morfología, se divide en tres tipos: polipoide, superficial y excavado<sup>13</sup>.

En la evaluación del cáncer temprano, la endoscopia virtual muestra imágenes similares a las obtenidas en la endoscopia convencional. Este método no invasivo ofrece la posibilidad de detección temprana, así como la planeación y el tratamiento más adecuado. La TCMD con reconstrucciones multiplanares mejora las limitaciones de la TC con cortes axiales<sup>13</sup>.

El USE y la endoscopia convencional ofrecen la posibilidad de realizar biopsias dirigidas (fig. 2).

#### Cáncer gástrico avanzado

La adecuada estadificación de la invasión local, ganglionar y metastásica es un elemento vital para el correcto tratamiento, así como para estimar el pronóstico de supervivencia de los pacientes con CG. La determinación de la invasión serosa es particularmente importante, puesto que ésta se asocia a peor pronóstico, irreseccabilidad en la

mayoría de los casos y necesidad de administrar QT neoadyuvante<sup>11,13,15,16</sup>.

La sensibilidad y especificidad de la TCMD para evaluar la afectación serosa alcanzan 82.8-100% y 80-96.8%, respectivamente<sup>11,13,15,16</sup>.

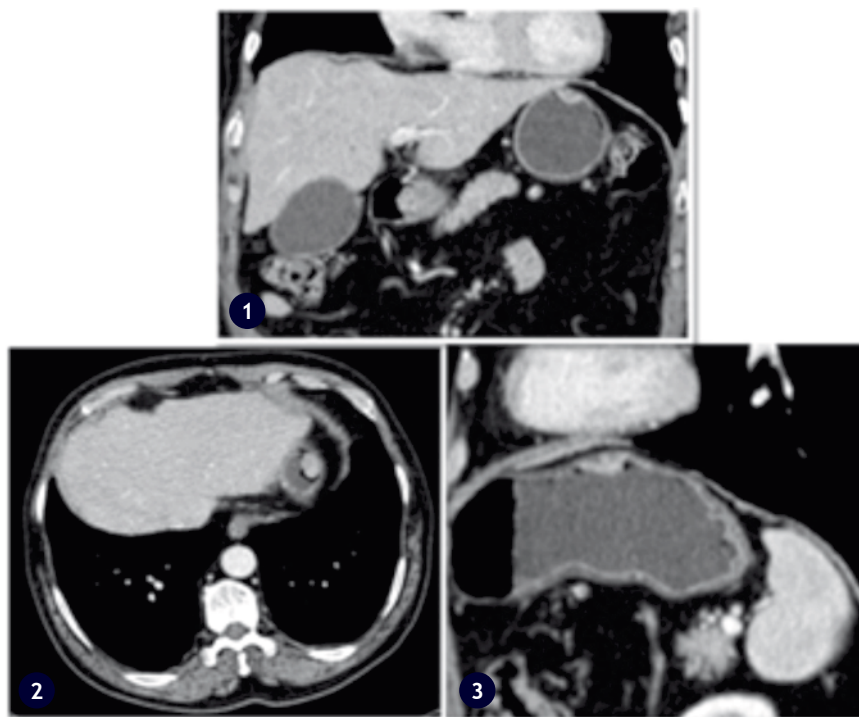
En la mayoría de los casos, la lesión se presenta como engrosamiento de la pared, de tipo segmentario, polipoide, extenso o difuso (linitis plástica) con lobulaciones y/o ulceración. Corresponde a los estadios IIIA, IIIB, IIIC y IV. El engrosamiento se puede observar con o sin realce de la superficie interna con preservación de la externa; es intenso de forma normal y se hace más evidente en la lesión. En lesiones más avanzadas se observa engrosamiento mural con invasión de la capa serosa, además de irregularidad en el contorno y aumento en la densidad de la grasa circundante (figs. 3 y 4)<sup>11,13,15,16</sup>.

Las lesiones a distancia se encuentran primeramente en hígado, seguido por pulmón y hueso<sup>11,13,15,16</sup>.

#### Ultrasonido abdominal

La mayor utilidad del ultrasonido abdominal corresponde a la búsqueda intencionada de metástasis, puesto que la glándula hepática es el primer sitio de implantación a distancia del carcinoma gástrico. Dichas metástasis se presentan con ecogenicidad heterogénea, con predominio isoecoico o hiperecogénico con halo hipoecogénico, morfología en diana<sup>17,18</sup>.

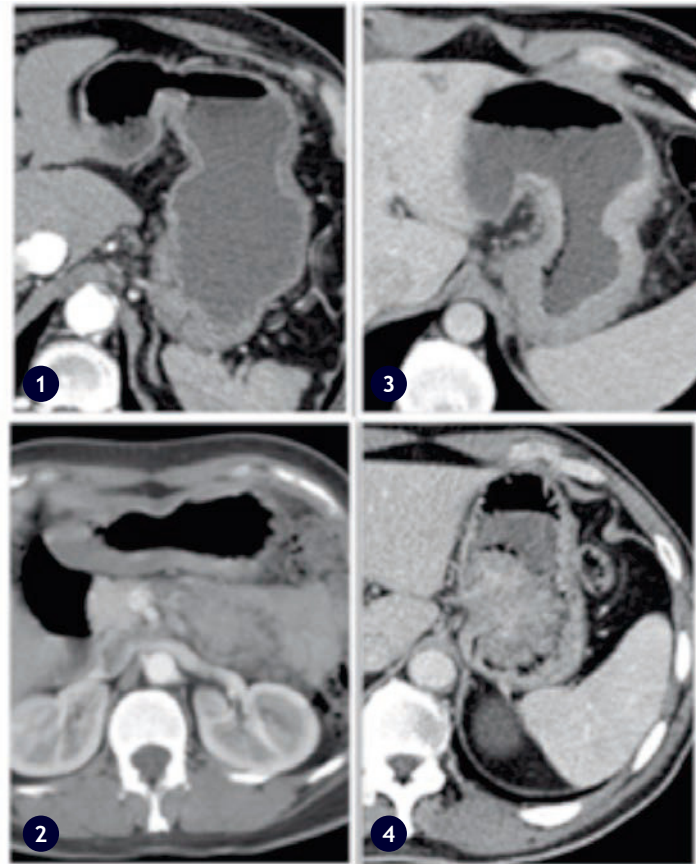
Dado que existe un gran solapamiento entre lesiones benignas y malignas, el mejor diagnóstico no invasivo de las



Imágenes coronal (1), axial (2) y sagital (3) de tomografía computarizada multidetector con lesión tipo I (polipoide) según la Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico (imagen cortesía de la Dra. Blanca María Jaime Suárez. Hospital de Oncología CMN Siglo XXI).

**Figura 2** Cáncer gástrico incipiente





- Estómago con pared normal.
- Presentación morfológica en CG.
- Linitis plástica.
- Tumor en la unión esofagogástrica con extensión a fundus y cuerpo.
- Masa polipoide de crecimiento endoluminal.

(Imagen cortesía de la Dra. Blanca María Jaime Suárez. Hospital de Oncología CMN Siglo XXI).

**Figura 3** Presentaciones morfológicas

masas hepáticas focales se consigue -de manera complementaria- con una TCMD trifásica, RM o ambas, con base en patrones de realce reconocidos en las diferentes fases que se incluyen, como son la arterial, portal, venosa y venosa tardía<sup>17,18</sup>.

### Tomografía por emisión de positrones

La PET que utiliza como radiotrazador la fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) es un método diagnóstico en la clínica oncológica. Ello se debe a que traduce el metabolismo de la glucosa en los diferentes tejidos y tipos de lesiones tumorales. Además, permite realizar un rastreo del cuerpo en forma extensiva<sup>14,18,19</sup>.

La tasa de detección es baja en razón de la escasa acumulación del radiotrazador, dado que con mayor frecuencia el carcinoma es mucoproducente (ya sea de tipo intestinal o difuso)<sup>14,18,19</sup>.

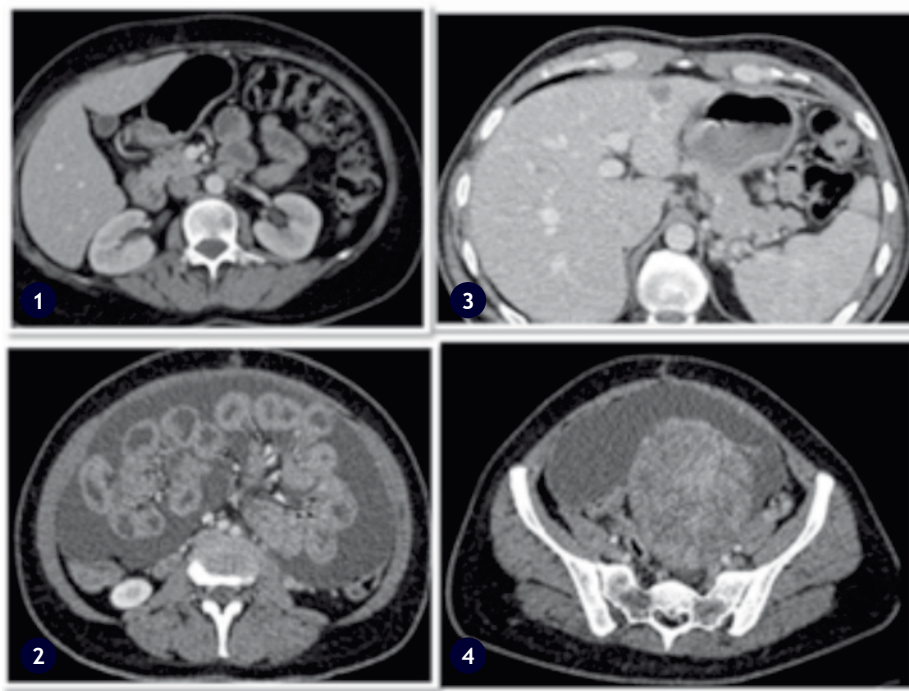
La sensibilidad en la detección de ganglios afectados con la TCMD es de 78%; para la PET disminuye a 56%. La especificidad

con la TCMD es de 62% y con la PET aumenta a 92%. Al realizar imágenes fusionadas se obtiene una precisión diagnóstica del 68%<sup>14,18,19</sup>.

La PET-TC tiene una función complementaria en la detección de metástasis a distancia en hígado, pulmón, glándulas suprarrenales, ovarios y hueso, cuando el estudio de TCMD no es concluyente. También presenta utilidad en el seguimiento de pacientes que se encuentran bajo QT, así como en la valoración de la respuesta temprana al tratamiento<sup>14,18,19</sup>.

### Resonancia magnética

La precisión diagnóstica de la RM en la estadificación T global es variable (71.4 a 82.6%). La sensibilidad y la especificidad para evaluar la afectación serosa oscilan entre 89.5-93.1% y 94.1-100%, respectivamente. No obstante, tiene como limitante menor accesibilidad y mayor costo que la TCMD<sup>10</sup>.



- Adenopatía a nivel paraórtico.
- Carcinomatosis peritoneal con ascitis.
- Metástasis hepática en segmento II (lóbulo izquierdo).

(Imagen cortesía de la Dra. Blanca María Jaime Suárez. Hospital de Oncología CMN Siglo XXI).

**Figura 4** Compromiso de otras estructuras

### Criterios de irresecabilidad

Las principales características para determinar la no resección son:

- Carcinoma locorregionalmente avanzado.
- Adenopatías altamente sospechosas por imagen o confirmadas por biopsia en localización hepato-duodenal, peripancreática, aortocava, raíz de mesenterio, nivel paraórtico, mediastino.
- Invasión o compromiso de estructuras vasculares mayores, excepto los vasos esplénicos, ya que son resecados durante la cirugía.
- Metástasis a distancia o carcinomatosis peritoneal (citología peritoneal positiva)<sup>10,20</sup>.

### Reetapificación

La TC es la modalidad de elección para la reestadificación y el seguimiento tras una intervención quirúrgica curativa, porque permite la detección de recidiva local, implantes peritoneales y metástasis. La sensibilidad es del 89% y la especificidad del 64%<sup>14,18,19</sup>.

La recidiva en el muñón gástrico o la anastomosis se aprecia como un engrosamiento localizado e inespecífico de la pared gástrica, con reforzamiento heterogéneo<sup>7,11,12</sup>.

El USE puede usarse para la reestadificación local y ganglionar tras la QT previa a la cirugía<sup>14,18,19</sup>.

Con la PET-TC, la sensibilidad es de 68-75%, la especificidad de 71-77% y la precisión de 75-83%. El valor predictivo

negativo es de 55-78%, mientras que el valor predictivo positivo es de 86-89%. Las limitaciones de la PET-TC son:

- Baja captación de FDG en el CG.
- Escasa resolución espacial en la detección de nódulos peritoneales pequeños.
- Variabilidad entre pacientes en función de la captación peritoneal fisiológica<sup>14,18,19</sup>.

### Recomendaciones

- En el CG, los estudios de imagen son de utilidad en la etapificación, valoración prequirúrgica y seguimiento de la enfermedad (**A1**).
- Para pacientes con sintomatología sugestiva de CG, se prefiere la endoscopia sobre los estudios con contraste; sin embargo, en pacientes con morfología de linitis plástica, los estudios de imagen aportan información valiosa (**A1**).
- La TCMD de abdomen y pelvis está indicada en la etapificación del carcinoma gástrico, no en el diagnóstico, ya que permite realizar una mejor valoración del estadio TNM en forma dirigida (**A1**).
- La TCMD de tórax se prefiere sobre la radiografía de tórax. Está indicada en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad metastásica pulmonar. La radiografía de tórax se utiliza en la valoración preoperatoria y en el seguimiento (**A1**).

- La PET/CT no está indicada en la estadificación de la enfermedad local (T) (A1).
- La PET/CT ha mostrado utilidad en la detección de metástasis a distancia, a nivel hepático, pulmonar, suprarrenal, ovárico y óseo, cuando existe duda de los resultados obtenidos en la TCMD. Su principal función corresponde a la detección de adenopatías sospechosas (A1).
- La PET/CT presenta utilidad en el seguimiento de pacientes que se encuentran bajo QT y en la valoración de la respuesta temprana al tratamiento (B2).
- La RM tiene una precisión diagnóstica variable en la estadificación T global. La sensibilidad y especificidad son similares a las de la TCMD; sin embargo, sus limitantes son menor accesibilidad y mayor costo (A1).
- La periodicidad de los estudios dependerá del tratamiento suministrado, de la etapa clínica en que se encuentre el paciente y según esté clínicamente indicado (B2).
- Se consideran criterios de irresecabilidad las adenopatías altamente sospechosas por imagen o confirmadas mediante biopsia a nivel hepatoduodenal, peripancreático, aortocavo, raíz de mesenterio, paraórtico y mediastinal. Igualmente la invasión o compromiso de estructuras vasculares mayores con excepción de los vasos esplénicos, las metástasis a distancia y la carcinomatosis peritoneal, lo cual incluye citología peritoneal positiva (A1).

## PATOLOGÍA

### Lesiones precursoras

#### *Pólipos gástricos*

Son lesiones que protruyen por encima del plano de la superficie mucosa. Los pólipos de glándulas fúndicas (PGF) son los más comunes (representan el 77% del total), seguidos por los pólipos hiperplásicos y los adenomas.

La displasia en los PGF es muy rara (< 1%) y no hay asociación entre los PGF esporádicos y el desarrollo de CG; sin embargo, recién se ha descrito un síndrome de CG hereditario que se asocia a un riesgo significativo de CG.

La mayoría de los pólipos hiperplásicos se asocia a gastritis crónica e infección por *H. pylori*, la displasia se encuentra en el 1 al 3% de los casos y por lo general se asocia a un tamaño > 2 cm.

Los adenomas gástricos se componen, por definición, de un epitelio con displasia de bajo y alto grados y usualmente muestran cierta diferenciación intestinal hacia células caliciformes, absortivas, endocrinas e incluso células de Paneth. Algunos adenomas pueden ser “planos” o invaginarse por debajo del contorno de la mucosa, lo cual apoya el concepto de que los adenomas y la displasia en mucosa plana pueden considerarse como una lesión única. El riesgo de malignidad en los adenomas gástricos se relaciona con el tamaño, el grado de displasia y la complejidad de la lesión<sup>21,22</sup>.

### Displasia en la mucosa gástrica

La displasia no siempre se desarrolla en el contexto de un pólipo; es más común encontrarla en mucosa plana. Frecuentemente el diagnóstico se establece después de la sexta década de la vida y se asocia a gastritis crónica de larga evolución. El mayor significado clínico es su asociación con el CG.

Cada vez que se conforma un diagnóstico de displasia es importante reexaminar al paciente por endoscopia por la posibilidad de encontrar un CG oculto.

La displasia gástrica se divide en bajo o alto grado. En la displasia de bajo grado el riesgo de progresión a cáncer es escaso (25%), mientras que en la de alto grado es elevado (alrededor de 85%) (tabla 1)<sup>23</sup> (2A).

### Adenocarcinoma intramucoso

Se caracteriza por la invasión inequívoca de células neoplásicas en la lámina propia o muscular de la mucosa, pero no en la submucosa. Su pronóstico a cinco años es cercano a 100%<sup>24</sup>.

### Carcinoma gástrico temprano

Neoplasia intramucosa o submucosa invasora con o sin compromiso de ganglios linfáticos. Representa del 15% al 21% de todos los cánceres en el mundo occidental y > 50% de los carcinomas gástricos en Japón.

La mayoría es de tipo intestinal; sin embargo, 26% de los casos son de tipo difuso con células en anillo de sello. El pronóstico es excelente con > 90% de supervivencia a cinco años. Generalmente se originan en el antro o más frecuentemente en la curvatura menor<sup>24</sup>.

**Tabla 1** Clasificación de Viena de la neoplasia epitelial gastrointestinal<sup>3</sup>

<b>Categoría 1</b>	Negativo para neoplasia/displasia
<b>Categoría 2</b>	Indefinido para neoplasia/displasia
<b>Categoría 3</b>	Neoplasia de bajo grado no invasora (adenoma con displasia de bajo grado)
<b>Categoría 4</b>	Neoplasia de alto grado no invasora 4.1 Displasia/adenoma de alto grado 4.2 Carcinoma no invasor (carcinoma <i>in situ</i> ) 4.3 Sospecha de carcinoma invasor
<b>Categoría 5</b>	Neoplasia invasora 5.1 Carcinoma intramucoso 5.2 Carcinoma que invade submucosa o capas más profundas



## Cáncer gástrico proximal

### *Esofágico o gástrico*

La incidencia del adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (UEG) se ha incrementado seis veces con respecto a los pasados 40 años en los Estados Unidos de América (EUA) y Europa Occidental. Estudios recientes han puesto de manifiesto que los adenocarcinomas localizados en el cardias corresponden a un grupo heterogéneo de neoplasias con patogénesis molecular, conducta biológica y evolución clínica diferentes.

Esto puede deberse al hecho de que no hay un consenso acerca de si los adenocarcinomas que comprometen la UEG y el cardias tienen origen en el esófago o el estómago, lo que se explica en parte por los diferentes criterios anatómicos para definir el cardias.

Según algunos patólogos, el cardias es el segmento de 5 a 15 mm situado entre el epitelio escamoso esofágico y la mucosa gástrica oxíntica; sin embargo, en la actualidad no existe consenso en cuanto a la definición anatómica.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades, los adenocarcinomas del cardias, de la UEG y del tercio distal del esófago se diagnostican como adenocarcinoma del cardias.

Dos vías de desarrollo se han propuesto para el adenocarcinoma del cardias y de la UEG. Una es el resultado del reflujo gastroesofágico y la obesidad, lo cual se asocia a una mucosa gástrica no atrófica; la otra se asocia a gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal (MI) secundaria a infección por *H. pylori*.

Las controversias anatómicas en cuanto a la determinación de la región del cardias ha dado lugar a una sobreposición al determinar con precisión cuándo se trata de un adenocarcinoma de esófago, la UEG o el cardias. En un intento por aclarar este asunto, Siewert y Stein clasificaron los tumores de la UEG en tres grupos conforme al centro del tumor. Los tumores tipo 1 fueron clasificados como adenocarcinomas originados en esófago de Barrett (porción distal del esófago), los tipo 3 como tumores gástricos subcardiales y los tipo 2 aquellos localizados en la UEG.

El *American Joint Cancer Committee* (AJCC) en la séptima edición de la clasificación TNM propone un nuevo esquema:

Los carcinomas cuyo centro se encuentra en el esófago torácico inferior o UEG, o dentro de los 5 cm proximales del estómago (es decir, el cardias) y que se extienden a la UEG o al esófago se agrupan como adenocarcinoma del esófago. Los carcinomas distantes > 5 cm de la UEG o dentro de los 5 cm proximales de la UEG que no se extienden a la misma o al esófago, se estadifican como gástricos<sup>25</sup>.

### Adenocarcinoma en el cuerpo gástrico

En algunos casos es obvia una predisposición genética: las mutaciones del gen de la proteína de adhesión E-cadherina (CDH-1) se han descrito en el CG familiar de tipo difuso de inicio temprano; sin embargo, las neoplasias de tipo intestinal pueden observarse en otros tipos de cáncer familiar como el síndrome de Lynch.

Las condiciones precancerosas incluyen gastritis crónica con atrofia, metaplasia intestinal (en especial la incompleta), muñones posgastrectomía, adenomas y probablemente la enfermedad de Ménétrier<sup>26</sup>.

### Adenocarcinoma gástrico de tipo difuso

Está compuesto por células en anillo de sello, con engrosamiento de la pared gástrica, clásicamente conocido como "linitis plástica". La mayoría es esporádica; no obstante, el cáncer familiar se presenta en el 10% de los casos. Entre el 1 y el 3% de los carcinomas gástricos se originan como síndromes hereditarios.

Las mutaciones en el gen CDH1 son la base genética del síndrome autosómico dominante, el cual se asocia al desarrollo de CG difuso<sup>26</sup>.

### Estadificación patológica

La estadificación TNM (tabla 2) es el factor que mejor predice el pronóstico; se recomienda la séptima edición del sistema de etapificación TNM, en la cual el estadio pT2 se ha limitado a la invasión de la muscular propia, en tanto que el pT3 corresponde a la invasión a la subserosa. El pT4 se ha dividido en pT4a y pT4b, para diferenciar los tumores que perforan la serosa (pT4a), de los que se extiende a estructuras adyacentes (pT4b).

El número de ganglios linfáticos con metástasis tiene también gran importancia; la correcta estadificación de N exige el mayor número posible de ganglios disecados, con un mínimo de 15.

Se ha considerado además la dificultad que existía para separar los tumores esofágicos de los gástricos, de tal manera que en la actualidad cualquier tumor cuyo centro está localizado dentro de los 5 cm proximales de la UEG y que se extiende al esófago, aun en forma focal, se cataloga como esofágico, en tanto que aquellos cuyo centro está a 5 cm de la UEG (pero que no invaden el estómago), se clasifican como gástricos<sup>27,28</sup>.

### Cáncer gástrico difuso esporádico

A pesar de que el cáncer gástrico difuso hereditario no se asocia a la infección por *H. pylori*, el carcinoma gástrico difuso esporádico sí lo hace, sin diferencia en el carcinoma de tipo intestinal y el poco diferenciado con células en anillo de sello.

El CG difuso se considera más agresivo, pero en la variante desmoplásica (caracterizada por un estroma fibroso que rodea a las células de forma individual), el pronóstico se relaciona con el estadio.

### Alteraciones moleculares en el cáncer gástrico

La aplicación de técnicas moleculares e inmunohistoquímicas ha identificado un amplio rango de alteraciones en el CG, las cuales incluyen: inestabilidad de microsátelites, mutaciones somáticas, amplificación o expresión alterada de K-ras, K-sam, APC, c-Met, c-Erb-2, p53, CD44, BCL-2, ciclina 5, E-cadherina y nm23. Algunas de estas alteraciones parecen estar ligadas a ciertos patrones morfológicos, por ejemplo la mutación de p53 o la inestabilidad microsátélite

**Tabla 2** Etapificación TNM patológica del cáncer gástrico<sup>7,8</sup>

T. Tumor primario
PT1. El tumor invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa
PT1a. El tumor invade la lámina propia o muscular de la mucosa
PT1b. El tumor invade la submucosa
PT2. El tumor invade la muscular propia
PT3. El tumor invade la subserosa
PT4. El tumor perfora la serosa o invade las estructuras adyacentes
N. Ganglios linfáticos regionales
pN0. Ausencia de metástasis ganglionares
pN1. Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
pN2. Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
pN3. Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales
pN3a. Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
pN3b. Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales
M. Metástasis a distancia
M0. Ausencia de metástasis a distancia
M1. Metástasis a distancia

en los carcinomas de tipo intestinal, la amplificación de K-sam en los carcinomas de tipo difuso, mientras que la amplificación de c-ErbB2 y las deleciones de 7q se asocian a enfermedad avanzada y pueden tener significado pronóstico<sup>29</sup>.

## HER2 y cáncer gastrointestinal

### Interpretación de HER2-neu

Se recomienda un periodo de fijación seis a 48 horas, útil tanto en biopsias endoscópicas como en piezas de resección, teniendo en consideración que existe mayor sensibilidad en las primeras (por mejor fijación) con la elección del material más adecuado (exclusión de necrosis, artefactos); en caso de tumores mixtos es preciso seleccionar primordialmente el área de tipo intestinal.

Si se compara el cáncer de esófago con el gástrico, la sobreexpresión de HER es más frecuente en los adenocarcinomas

esofágicos que en los adenocarcinomas gástricos (33.2% vs. 20.9%,  $p < 0.001$ ).

Se encontró una diferencia significativa en la sobreexpresión de HER2 y los tipos de adenocarcinomas gástricos de acuerdo con la clasificación de Lauren (intestinal 32.2%, difuso 6.1%, histología mixta 20.4%;  $p < 0.001$ ).

La sobreexpresión de HER2-neu se asocia a un fenotipo más agresivo y peor supervivencia, lo cual sugiere que este receptor puede servir como blanco terapéutico.

### Marcadores moleculares pronósticos

Ciertos cambios en genes y moléculas pueden utilizarse como marcadores pronósticos de CG y tienen aplicación clínica.

### Factores de crecimiento celular

Las células del CG expresan una variedad de factores de crecimiento y sus receptores, los cuales son parte de varias vías autocrinas y paracrinas. El HER tipo 1 consiste en cuatro miembros<sup>30</sup>:

- HER1/ErbB1
- HER2/ErbB2
- HER3/ErbB3
- HER4/ErbB4

Todos comparten la misma estructura y el cromosoma 17q21 codifica una proteína transmembrana con actividad tirosina cinasa que actúa como oncogén.

Park et al. detectaron una amplificación de HER2-neu en un 3.8% de pacientes con CG. Los carcinomas de tipo intestinal amplifican con mayor frecuencia el gen de HER2 que los carcinomas poco diferenciados de tipo difuso. La amplificación de HER2-neu se relaciona en forma independiente con la supervivencia y, por lo tanto, puede ser un blanco potencial de nuevas terapias adyuvantes.

La expresión de HER-3 se vincula con factores clínico-patológicos que participan en la progresión tumoral, las metástasis en ganglios linfáticos regionales o a distancia y en la recurrencia de la enfermedad.

La expresión de HER-1 se asocia con la profundidad de invasión, las metástasis en ganglios linfáticos y la recurrencia de la enfermedad, pero no con las metástasis a distancia.

En una serie de 260 casos de CG, la expresión de HER2 fue un factor pronóstico independiente y la intensidad de tinción se correlacionó con el tamaño tumoral, invasión a la serosa y metástasis en ganglios linfáticos. En un estudio retrospectivo de 108 casos, la supervivencia de los pacientes con sobreexpresión de HER2 en un lapso de diez años fue inferior a la de quienes no la manifestaban.

La sobreexpresión de HER2 es más común en los carcinomas de la UEG que en los carcinomas gástricos (25% y 9.5% respectivamente).

### Expresión de HER2-neu en el cáncer gástrico y el cáncer esofágico

Estudios recientes señalan sobreexpresión de HER2 en un subgrupo de 20-30% de los pacientes con CG y cáncer esofágico; sin embargo, establecer el significado clínico de este hallazgo requiere un mayor número de estudios.

No todos los estudios han mostrado una adecuada correlación entre la sobreexpresión de HER2 y el pronóstico en el CG. En general, dicha sobreexpresión es de mal pronóstico en el adenocarcinoma de esófago puesto que se asocia a invasión de mayor profundidad, así como a metástasis en ganglios linfáticos y a distancia.

La sobreexpresión de HER2-neu en el CG es más heterogénea que en la glándula mamaria. Igualmente hay menor correlación entre la inmunohistoquímica (IHQ) y los resultados de hibridación *in situ* fluorescente (FISH).

#### Expresión de HER2, tipo histológico y sitio del tumor primario

Los carcinomas gástricos proximales con fenotipo intestinal tienen mayor prevalencia de positividad a HER2 (rango 8 a 34%) que los carcinomas gástricos (1 a 7%).

La propuesta para evaluar si existe o no sobreexpresión de HER2 en el CG es la que se muestra en la tabla 3, con el sistema de Hoffman.

Al igual que en la glándula mamaria, el resultado 2+ obtenido al evaluar la sobreexpresión del gen HER2 por IHQ se considera equívoco o indeterminado. Por lo tanto, es necesario efectuar hibridación *in situ*, la cual puede realizarse con inmunofluorescencia (FISH) o bien cromogénicamente (CISH) (fig. 5).

Las recomendaciones para la determinación de HER2 mediante hibridación *in situ* son<sup>31</sup>:

- Usar kits de diagnóstico certificados por la *Food and Drug Administration* (FDA) con previa validación en el laboratorio para implementar la técnica.
- La validación deberá realizarse con 25 casos positivos y 25 negativos, mediante cotejo de los resultados con un centro de referencia.
- El uso de kits estandarizados exige seguir las instrucciones del fabricante, sin introducir modificación alguna.
- Se recomienda el uso de kits que contengan sondas centroméricas para los casos polisómicos.

- El número de pruebas anuales considerado óptimo para garantizar la suficiencia técnica del laboratorio es de 100 determinaciones de FISH en cualquier tipo de tumor.

#### Moléculas de adhesión celular

Las mutaciones del gen CDH1 se han vinculado al CG familiar. Asimismo la E-cadherina ha sido incluida como factor en la carcinogénesis gástrica. Los análisis multivariados de su expresión en pacientes con cáncer han puesto de manifiesto que la reducción en la expresión es un factor pronóstico independiente en los casos de CG.

En el suero de los pacientes con CG se ha encontrado la forma soluble de la E-cadherina. Los pacientes con altos niveles séricos de E-cadherina recibieron con mayor frecuencia tratamientos paliativos/conservadores que aquellos con carcinomas operables.

Los carcinomas gástricos con pérdida secundaria de E-cadherina durante las metástasis tienen peor pronóstico que los que presentan expresión de E-cadherina tanto en el sitio primario como en las metástasis.

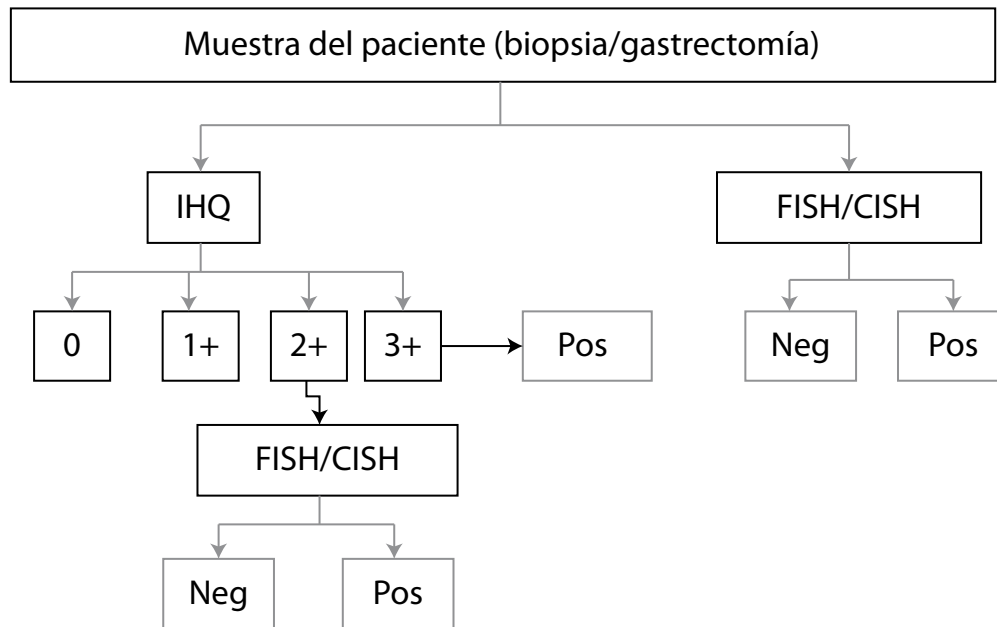
#### Cáncer gástrico e infiltrado linfoide

La inmunidad mediada por células desempeña un papel importante en la inmunidad antitumoral. Los niveles altos de linfocitos CD3+, CD8+ o CD45RO+ se asocian en forma significativa a menor frecuencia de metástasis en ganglios linfáticos, menor recurrencia e incremento de la supervivencia. Algunos autores han demostrado que el tipo y la densidad de los linfocitos T que colonizan al tumor se correlacionan con la supervivencia del paciente tras la gastrectomía en el CG.

El CG que se asocia a infección por virus de Epstein-Barr es por lo general de tipo medular o linfoepitelioma con infiltrado linfoide denso. Este tipo de tumor se asocia a un pronóstico favorable, probablemente porque es rico en linfocitos T<sup>32</sup>.

**Tabla 3** Sistema de Hoffman para evaluación del HER2 en cáncer gástrico

Patrón	Calificación/ clasificación
Sin reactividad o reactividad en la membrana en <10% de las células	0 / negativo
Reactividad débil o apenas perceptible en > 10% de las células. Las células son reactivas sólo en parte de su membrana	1+ / negativo
Débil a moderada reactividad, completa en región basolateral de la membrana en > 10% de las células	2+ / equívoca
Moderada a fuerte reactividad en la membrana completa o basolateral en > 10% de las células	3+ / positivo
<b>Biopsias</b> Grupo de células cohesivas IHQ 3+ o clonas FISH + independiente del tamaño (aun si es < 10%)	3+ / positivo



**Figura 5** Flujograma que muestra los posibles resultados al evaluar la expresión de HER2 con inmunohistoquímica (IHQ) y técnicas de hibridación *in situ*.

### Clasificación histomorfológica del cáncer gástrico

El CG representa un grupo heterogéneo de neoplasias tanto a nivel arquitectónico como celular, debido por ejemplo a la combinación de varios tipos celulares como foveolar, intestinal y de tipo endocrino (tabla 4)<sup>33</sup>.

**Tabla 4** Sistemas de clasificación del adenocarcinoma gástrico

OMS (2010)	Lauren (1965)
Papilar	Intestinal
Tubular	
Mucinoso	Difuso
Células en anillo de sello	Indeterminado
Carcinoma mixto	
Carcinoma adenoescamoso	
Carcinoma epidermoide	
Adenocarcinoma hepatoide	
Carcinoma con estroma linfoide	
Carcinosarcoma	
Carcinoma de células parietales	
Carcinoma mucoepidermoide	
Carcinoma de células de Paneth	
Carcinoma indiferenciado	
Carcinoma mixto, adenoneuroendocrino	

### Relevancia clínica del tipo histológico con respecto a diseminación y pronóstico

Con base en su fenotipo, el CG se puede diseminar por extensión directa, vía linfocelular o diseminación peritoneal. El patrón de diseminación difiere entre las neoplasias que forman glándulas y aquellas con poca cohesividad celular<sup>33</sup>.

Por ejemplo, los adenocarcinomas de tipo intestinal se diseminan principalmente por vía hematogena y desarrollan metástasis hepáticas, mientras que los carcinomas comúnmente desarrollan diseminación peritoneal<sup>33</sup>.

Las metástasis ováricas bilaterales (tumor de Krukenberg) comúnmente se asocian a neoplasias poco cohesivas. La combinación de la localización tumoral y el tipo histopatológico proporciona consideraciones específicas. Las neoplasias de tipo difuso de la región antro-pilórica tienen una alta frecuencia de invasión a la serosa, linfocelular y metástasis ganglionares. Estos tumores tienden a invadir el duodeno por vía submucosa o subserosa, o por vía de espacios linfáticos submucosos<sup>33</sup>.

### Evaluación de la respuesta del carcinoma gástrico y de la UEG a la quimioterapia neoadyuvante

El tratamiento de referencia para los pacientes con CG o de la UEG es la QT neoadyuvante, la cual aumenta la supervivencia y reduce el riesgo de recurrencia tumoral después de la cirugía. Los diversos sistemas para evaluar el grado de respuesta tumoral no habían sido valorados en términos de su reproducibilidad.

Mirza et al. evaluaron la reproducibilidad de los tres sistemas utilizados para predecir la respuesta tumoral a la



neoadyuvancia (Mandrad et al., Ninomiya et al. y Becker et al.) y encontraron que la mejor reproducibilidad se logra con el sistema de Becker, además de proporcionar importante información pronóstica (tabla 5)<sup>34</sup>.

Las metástasis en ganglios linfáticos y la positividad de los márgenes de resección fueron los hallazgos que aportaron mejor información pronóstica ( $p = 0.004$ )<sup>34</sup>.

## CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE

### Epidemiología

En el mundo, el CG representa la segunda causa de muerte asociada al cáncer principalmente en los países en desarrollo; al año mueren aproximadamente 600 mil pacientes por esta enfermedad, 90% de los cuales son mayores de 50 años<sup>35</sup>.

El CG es la decimacuarta causa de mortalidad en los EUA. Se anticipaba que en 2013 se diagnosticarían 21,600 nuevos casos y morirían por esta enfermedad 10,990 personas<sup>36</sup>, correspondiendo dos terceras partes (14,333) de los nuevos casos a la población mayor de 66 años. El GC es más común en países y áreas geográficas como Japón, Europa Central, Escandinavia, Hong Kong, Sudamérica (Chile), la antigua Unión Soviética, China y Corea.

México se considera un país con baja incidencia de CG, puesto que la tasa de mortalidad es de 5.0 por cada 100 mil habitantes; sin embargo, el sureste de México también tiene una casuística elevada aún no cuantificada. En general, el CG ocupa el segundo lugar como causa de muerte por cáncer y es la primera causa de mortalidad por neoplasias del tubo digestivo<sup>37-39</sup>.

El adenocarcinoma representa el 95% de las neoplasias malignas que afectan al estómago. El 5% restante incluye linfomas, tumores estromales y tumores neuroendocrinos<sup>36</sup>.

El CG es más frecuente en el hombre que en la mujer (relación de 2.3:1 y para la mortalidad de 2:1).

La incidencia mundial del CG ha disminuido considerablemente en las últimas décadas. En EUA ha pasado de 30 a siete casos por 100,000 habitantes; sin embargo, el número total de casos ha aumentado por el crecimiento demográfico y por una mayor esperanza de vida<sup>40</sup>. En México, la incidencia se ha mantenido estable en las últimas tres décadas. La tasa de mortalidad de 2000 a 2005 permaneció entre 4.9 y 5 por cada 100,000 habitantes (C4).

Las razones por las cuales ha descendido la incidencia de CG se desconocen, pero se presupone que esto obedece a cambios en la forma de conservar los alimentos o bien a una disminución en la ingesta de sal y productos ahumados (nitrosaminas).

La endoscopia ha participado en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad maligna y ha permitido conocer las características macroscópicas del CG tanto incipiente como avanzado (C4).

### Cáncer gástrico incipiente

En 1962, la Sociedad Japonesa de Gastroenterología dio a conocer la definición de CG incipiente (CGI): neoplasia maligna que infiltra la mucosa y la submucosa, sin importar la extensión superficial o si existe infiltración a ganglios locorregionales o a distancia. Posteriormente se dio a conocer la clasificación del CGI por aspecto macroscópico, esto es, los cambios estructurales que se observan endoscópicamente en la mucosa, con base en la clasificación macroscópica del CG avanzado.

Tabla 5 Pronóstico de respuesta tumoral<sup>34</sup>

Sistema	Grado	Criterio
Sistema de Becker	1A	Ausencia de células tumorales residuales
	1B	< 10% de células tumorales
	2	10-50% de células tumorales
	3	> 50% no hay datos de regresión tumoral
Mandard	1	Ausencia de cáncer residual y fibrosis de toda la pared
	2	Presencia de escasas células residuales tumorales
	3	Incremento en el número de células residuales, pero fibrosis todavía presente
	4	Mayor cantidad de tumor residual que de fibrosis
	5	Ausencia de cambios regresivos
Ninomiya	0	Sin cambios o necrosis ni cambios arquitecturales o citológicos
	1a	Necrosis o ausencia de tumor en menos de la tercera parte de toda la neoplasia
	1b	Necrosis o ausencia de tumor en más de dos terceras partes de la neoplasia
	2	Cambio moderado con o sin necrosis o ausencia de tumor en más de dos terceras partes de la neoplasia, con permanencia de células tumorales viables
	3	Cambio marcado en el tumor, toda la lesión es necrótica o reemplazada por fibrosis. Ausencia de células viables

Descripción: tumor de aspecto polipóide sésil o pediculado con diámetro superior al espesor de la mucosa (> 6 mm) tipo I (2.9 a 14%). Tumor de aspecto polipóide generalmente sésil con diámetro inferior al espesor de la mucosa (< 6 mm) tipo II a (13.2 a 14.1%). Tumor polipóide con excavación central tipo II a+c (11%). Tumor plano superficial tipo II b (2.6 a 8.3%), mayor dificultad para diagnosticar. Tumor superficial ulcerado tipo II c, el más frecuente (55.4 a 74.2%). Tumor ulcerado superficial + centro ulcerado profundo tipo II c + III. Tumor ulcerado profundo + centro ulcerado superficial tipo III + II c y tumor ulcerado profundo tipo III (0.5 a 4%) (tablas 6 y 7).

## Clasificación macroscópica y frecuencia por forma de crecimiento

### Estadificación

La estadificación del CG se basa en la clasificación TNM. Se utilizan dos sistemas, el japonés (fundamentado en el compromiso anatómico y en la etapificación de los ganglios linfáticos) y el sistema de AJCC en conjunto con la *International*

*Union Against Cancer* (UICC), que demuestran que el pronóstico depende del número de ganglios infiltrados.

### Estadificación endoscópica del CG incipiente y avanzado. Forma de crecimiento

T0: Tumor circunscrito a la mucosa y a la submucosa de límites precisos; su aspecto es polipóide, plano o ulcerado. T1 (Borrmann I): Tumor circunscrito a un segmento del estómago; tiene límites precisos y aspecto polipóide. T2 (Borrmann II): Tumor circunscrito a un segmento del estómago; los límites son precisos, el aspecto es polipóide, el tumor está ulcerado en su cima y no infiltra la mucosa que le circunscribe. T3 (Borrmann III): Tumor de límites imprecisos, aspecto ulcerado y que infiltra la mucosa que le circunscribe. T4 (Borrmann IV): Tumor de límites imprecisos y difusos, aspecto infiltrante, gran reacción desmoplástica (fibrosis) y puede ocupar uno, dos o tres segmentos del estómago. T5 (Borrmann V): Tumor de límites imprecisos y difusos, total o parcialmente cubierto por necrosis, no clasificable por sus características macroscópicas (tabla 8).

### Diagnóstico

**Factores de riesgo (condiciones precursoras):** gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal, *H. pylori*, anemia perniciosa, pólipos de tipo adenomatoso, herencia (historia familiar de CG) (B3).

**Factores ambientales:** escasa ingesta de frutas y verduras, consumo importante de sal, alimentos ahumados, alimentos mal conservados, tabaquismo<sup>42,43</sup> (A3).

La metaplasia intestinal (MI) debe considerarse una lesión premaligna. En Japón se ha encontrado que la MI está asociada a CG en el 80% de los estómagos resecaos (A3).

El CG se asocia con mayor frecuencia a presencia del grupo sanguíneo A, que a su vez es más común en pacientes con CG de tipo infiltrante (B4).

Los pacientes sometidos a gastrectomía parcial -por enfermedad ulcerosa benigna- tienen alto riesgo de desarrollar CG. Aunque los porcentajes de asociación no están bien definidos, se ha observado que la gastrectomía favorece la infección de la mucosa gástrica por *H. pylori*. Esto, asociado a MI, puede favorecer el desarrollo de CG<sup>44</sup>.

Hasta el momento, las anomalías genéticas asociadas al CG no están bien definidas. Las que se encuentran en el gen supresor p53 se elevan en el 60% de los casos de CG. La sobreexpresión, amplificación y/o mutación de los oncogenes c-Ki-ras, HER2-neu, de los receptores de membrana tipo aka c-erb-b2 y el c-myc (moduladores de proliferación a nivel nuclear) probablemente tienen una función importante en el desarrollo de algunas neoplasias malignas gástricas. La mutación en la línea germinal del gen E-cadherina predispone fuertemente al desarrollo de CG<sup>45</sup> (C3).

**Historia familiar de CG:** El riesgo es dos veces más alto que para la población general.

**Definición de CG hereditario:** paciente menor de 50 años de edad con adenocarcinoma gástrico de tipo difuso con antecedentes de CG en dos o más miembros de su familia y/o paciente de cualquier edad con adenocarcinoma gástrico de tipo difuso con antecedentes de CG en tres o más miembros de su familia<sup>45-47</sup> (B3).

*H. pylori* está involucrado en la etiología del CG. El riesgo de infección a lo largo de la vida en países desarrollados

**Tabla 6** Cáncer gástrico incipiente<sup>41</sup>

Tipo	Apariencia macroscópica
I	Polipóide > 6 mm de diámetro
II a	Polipóide < 6 mm de diámetro
II a + II c	Polipóide ulcerado
II b	Plano (superficial)
II c	Úlcera superficial (poco profunda)
II c + III	Úlcera poco profunda + centro ulcerado más profundo
III + II c	Úlcera profunda + centro ulcerado superficial
III	Úlcera profunda

**Tabla 7** Cáncer gástrico incipiente<sup>41</sup>

Tipo	1962-1971	1979-2003
	Revisión japonesa N = 7617	Cancer Institute H. N = 4029
I	14.0%	2.9%
II a	13.1%	14.1%
II a + II c	11.0%	n/d
II b	2.6%	8.3%
II c	55.4%	74.2%
III	4.0%	0.5%
Total:	100.0%	100.0%

**Tabla 8** Estadificación del cáncer gástrico

Tipo	Clasificación	Características microscópicas	Forma de crecimientos
T0	Incipiente	Circunscrito a la mucosa y submucosa; límites precisos	Polipoide, plano y ulcerado
T1	Borrmann I	Circunscrito a un segmento del estómago; límites precisos	Polipoide
T2	Borrmann II	Circunscrito a un segmento del estómago; límites precisos	Polipoide ulcerado
T3	Borrmann III	Límites imprecisos	Ulcerado e infiltrante
T4	Borrmann IV	Límites imprecisos y difuso	Infiltrante
T5	Borrmann V	Límites imprecisos y difuso	No clasificable

oscila entre 40 y 60%, en países en desarrollo alcanza 90%. Los pacientes portadores de *H. pylori* con cepas cag A y vac A se encuentran en mayor riesgo de CG de tipo intestinal<sup>44</sup> (C3).

El virus de Epstein-Barr ha sido asociado a neoplasias linfoides (de origen mesenquimatoso), a tumores de origen epitelial como el carcinoma nasofaríngeo y a linfopiteliomas de diferentes órganos, entre ellos el estómago (C3).

### Sintomatología

Habitualmente, el CG en etapa incipiente no origina síntomas; las manifestaciones son inespecíficas y frecuentemente el diagnóstico es tardío. Los signos y síntomas más habituales son dolor o malestar epigástrico persistente, plenitud gástrica o sensación de distensión abdominal con pequeños volúmenes de comida, pérdida del apetito (poco frecuente), pirosis, náusea, vómito, hematemesis, melena y disfagia. A la exploración física puede haber dolor en epigastrio a la palpación media y profunda; el ganglio supraclavicular izquierdo (Virchow) es un hallazgo poco frecuente en el CGI. Otros hallazgos son palidez de tegumentos y mucosas, pérdida mínima de peso de causa no explicable y ausencia de ataque al estado general (C3).

La persistencia de estos síntomas durante cuatro semanas -a pesar de un tratamiento médico adecuado y dieta- conlleva la necesidad de interrogar nuevamente al paciente, solicitar exámenes de laboratorio y practicar estudio endoscópico del tubo digestivo alto (C3).

### Laboratorio

**Biometría hemática completa:** Anemia (A1).

**Pepsinógeno sérico I y II (PGI y PGII):** La medición de los niveles séricos de pepsinógeno es un método no invasivo que logra predecir el estado de la mucosa gástrica en la mayoría de los pacientes. Se ha demostrado la utilidad de la medición de PGI y la relación PGI/PGII para el diagnóstico de gastritis crónica atrófica (GCA), MI, displasia y CG<sup>46-48</sup>. Estudios comparativos practicados en Japón informan que la medición de los niveles séricos de PGI y II es igual o superior

a la fotofluorografía gástrica con bario y con un porcentaje de detección de CGI hasta del 90%. Esta prueba es de realización rápida y bajo costo. Se le ha llamado “biopsia serológica gástrica”. Al utilizar la combinación de criterios PGI/PGII se obtiene un examen altamente sensible y específico para detectar gastritis crónica atrófica, principal precursor del CG<sup>49</sup> (C3).

### Endoscopia del tubo digestivo alto

Existen criterios establecidos para la práctica de un estudio endoscópico, cuyo principal propósito es el diagnóstico de certeza. Se trata de un estudio objetivo que permite la toma de muestras (biopsia y cepillado) y la descripción de la forma de crecimiento, localización y extensión hacia esófago y/o duodeno.

### Criterios de prioridad para practicar estudio endoscópico del tubo digestivo alto

- Paciente de 40 años o mayor (menor frecuencia en jóvenes) con síntomas persistentes de enfermedad ácido-péptica o dispepsia funcional asociadas a epigastralgia, malestar persistente en epigastrio, hematemesis, melena, anemia, plenitud gástrica posprandial, astenia, adinamia, anorexia, pérdida de peso, disfagia, náusea o vómito (C3).
- Pacientes con 15 años o más de haber sido sometidos a gastrectomía por enfermedad benigna o con antecedentes de cáncer gástrico familiar (dos o más parientes en línea directa con CG difuso) (C3).
- La vigilancia endoscópica en pacientes gastrectomizados por CG incipiente o avanzado tiene como objetivo detectar CGI en estómago residual (C3).

Por tratarse de un procedimiento de mínima invasión, la resección endoscópica de la mucosa se considera la más apropiada en estos casos. Comparada con la resección

quirúrgica, logra resultados similares y proporciona mejor calidad de vida al paciente<sup>50,51</sup>.

Si hay cambios estructurales de la mucosa que sugieran enfermedad, es indispensable tomar de seis a ocho muestras con pinzas de biopsia convencionales<sup>52</sup> (A1).

Aunado a estudios de diagnóstico por imagen como la TC, USE, PET-TC y serie ósea metastásica, el estudio endoscópico permite la etapificación correcta de la neoplasia maligna así como la definición del tratamiento endoscópico y/o quirúrgico.

### Diagnóstico por imagen

El USE evalúa las neoplasias malignas superficiales sobre la base de su ecogenicidad, características de los bordes, tamaño de la lesión, sitio de origen; en otras palabras, la profundidad de penetración en la pared gástrica<sup>53</sup>.

Con el USE se pueden observar intraluminalmente las distintas capas de la pared del tubo digestivo. Al evaluar la profundidad de penetración de los tumores malignos gastrointestinales determina, por lo tanto, la categoría T de acuerdo con la clasificación TNM<sup>53</sup>.

Los ecoendoscopios tienen dos tipos diferentes de matrices: la radial y la lineal. Dependiendo de la frecuencia utilizada, es posible identificar en la pared gástrica de cinco a nueve capas, cuya ecogenicidad varía del blanco brillante (hiperecoica) al oscuro (hipoecoica)<sup>53</sup>.

Con el ecoendoscopio de matriz lineal se pueden obtener biopsias guiadas si se requiere la confirmación del tejido por sospecha de metástasis<sup>53</sup>.

La estadificación preoperatoria con USE se utiliza cada vez más en casos de CG con protocolos de tratamiento individualizados que incluyen regímenes neoadyuvantes para cánceres avanzados; también cuando se decide la resección endoscópica curativa de cánceres superficiales<sup>54</sup>.

### Tratamiento endoscópico

La resección endoscópica de la mucosa (REM) como técnica para el tratamiento del CGI puede considerarse la opción más adecuada cuando la lesión es menor de 1.5 cm de diámetro. Histológicamente la neoplasia maligna debe ser bien o moderadamente diferenciada, no infiltrar más allá de la submucosa y no debe haber invasión linfovascular<sup>52</sup> (A1).

La disección endoscópica de la submucosa (DES) ha demostrado ser más eficaz en lesiones gástricas malignas pequeñas; sin embargo, es necesario disponer de los accesorios o instrumental, además de personal altamente capacitado. En la DES existe un riesgo significativo de complicaciones, que incluyen perforación y hemorragia<sup>52</sup>.

Los expertos en Japón recomiendan llevar a cabo la DES en CGI de aproximadamente 3 cm de diámetro sin ulceración<sup>52</sup>.

Por otro lado, en la REM o la DES de lesiones gástricas pobremente diferenciadas, con evidencia de invasión linfovascular, metástasis a ganglios linfáticos o invasión a la submucosa profunda, debe considerarse la posibilidad de que la disección o el tratamiento endoscópico sea incompleto, caso en el cual será necesario un tratamiento quirúrgico complementario con gastrectomía más linfadenectomía<sup>52,55</sup> (A1).

## FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON CARCINOMA GÁSTRICO

### Factores moleculares

Desde el punto de vista de los estudios de biología molecular, el CG puede dividirse en tres subtipos que tienen características epidemiológicas y clínicas claramente distintas: el CG proximal, el CG de tipo difuso y el CG de tipo intestinal de localización distal. Con tecnología de microarreglos se han identificado los grupos de genes que pueden clasificar adecuadamente estos tres subgrupos en el 85% de los casos. En el futuro cercano probablemente se avance más en este campo<sup>56</sup> (C2).

Algunos polimorfismos de HER2-neu no se consideran factores de riesgo para el desarrollo de CG en la población mexicana<sup>57</sup>; sin embargo, la presencia de amplificación del gen y la sobreexpresión de las proteínas HER2 y HER3 son factores de mal pronóstico en pacientes con CG<sup>58,59</sup> (B1).

Se ha descrito que HER2-neu se encuentra sobreexpresado en alrededor del 9% de los pacientes mexicanos con CG<sup>60</sup>; esta sobreexpresión se presenta solamente en el CG de tipo intestinal y en todos los casos existe amplificación del gen<sup>61</sup>.

Si se cuenta con recursos, se recomienda efectuar el estudio de expresión de HER2 en los pacientes mexicanos con CG. Este estudio podría obviarse en los pacientes con etapas I, II y III, pero en aquellos con enfermedad localmente avanzada irreseccable, metastásica o con recurrencia resulta indispensable (B1).

El antígeno carcinoembrionario y el antígeno Ca 19-9 no se consideran factores clínicamente útiles. Se miden usualmente con fines de diagnóstico o seguimiento y para evaluar la respuesta clínica al tratamiento, pero no desempeñan papel alguno en el pronóstico del CG (A1).

En aproximadamente el 50% de los CG se identifican mutaciones de p53, pero tales mutaciones pueden constituir un evento temprano en el CG de tipo intestinal y uno tardío en el CG de tipo difuso<sup>62</sup>. La determinación de mutaciones de p53 carece de utilidad clínica (B2).

Se ha planteado la utilidad como factores pronósticos de diversos factores de crecimiento y sus receptores, reguladores del ciclo celular, moléculas de adhesión celular y enzimas que degradan la matriz, entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el receptor de EGF, K-sam, He-2, IL-8, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ciclina E, p27, E-cadherina, CD 44v6, inhibidor tisular de MMP-1 y metaloproteinasas de matriz (MMP-1). También se ha propuesto que las alteraciones epigenéticas como la metilación aberrante del ácido desoxirribonucleico y la modificación de las histonas, pueden ser factores pronósticos. En la mayoría de los casos de CG se demuestra inestabilidad genética (inestabilidad microsatelital o cromosómica), la cual se considera un evento temprano en la carcinogénesis gástrica. Pocos estudios combinan el estudio de microarreglos y modelos metodológicos en CG que puedan predecir potencial metastásico o de progresión o recurrencia<sup>63-66</sup>.

Los resultados de los estudios en CG en el ámbito molecular o patológico, aunque prometedores, aún tienen limitada utilidad clínica para predecir la supervivencia y estratificar



a los pacientes con CG para su tratamiento apropiado. Por lo tanto, el análisis de todos estos factores moleculares se debe realizar solamente con fines de investigación (C1).

### Factores histopatológicos

Además de la clasificación TNM, se ha de evaluar el grado de diferenciación (buena, moderada o pobre diferenciación)<sup>67</sup> (B1).

Los CG en su gran mayoría (> 95%) son adenocarcinomas y pueden clasificarse patológicamente en dos subtipos: intestinales o difusos, de acuerdo con el esquema de clasificación de Lauren<sup>68</sup>.

El CG de tipo intestinal probablemente progresa a través de varias etapas iniciando con inflamación crónica (posiblemente como resultado de la infección por *H. pylori* y gastritis crónica o autoinmune). De ahí avanza a gastritis crónica, seguida por metaplasia intestinal y finalmente los diferentes grados de displasia<sup>69</sup>. Por el contrario, el CG de tipo difuso no tiene lesión precursora conocida, a pesar de que se ha identificado la mutación o el mecanismo de silenciamiento epigenético del gen E-cadherina<sup>70</sup>.

La presencia de infección por *H. pylori* no tiene implicación pronóstica; tampoco las lesiones precursoras como gastritis atrófica o metaplasia intestinal (B1).

El CG difuso hereditario es un síndrome de predisposición genética relativamente nuevo, definido en 1999 por el Consorcio Internacional de Enlace en Cáncer Gástrico como el cumplimiento de uno de los siguientes criterios en una familia:

- Dos o más casos documentados de carcinoma gástrico difuso en parientes de primero o segundo grado, con al menos uno diagnosticado antes de la edad de 50 años o
- Tres o más casos de carcinoma gástrico difuso en familiares de primero o segundo grado independientemente de la edad<sup>71</sup>.

Es indispensable considerar el diagnóstico de CG familiar en todos los pacientes, sobre todo en aquellos menores de 40 años, dado que esto tiene implicaciones para el bienestar de sus familias (B1).

Actualmente se considera que la clasificación de Borrmann, la cual se basa en el aspecto macroscópico del CG, tiene poca utilidad como factor pronóstico<sup>72</sup>.

El tipo I de Borrmann es protrusivo, el tipo II es protrusivo y ulcerado, el tipo III úlcero-infiltrante y el tipo IV corresponde a tumores difusos. En términos generales, el tipo Borrmann tipo IV se asocia a un mal pronóstico<sup>73</sup> (B1).

### Factores clínicos

Además de la clasificación TNM, se ha identificado una gran diversidad de factores clínicos como posibles factores pronósticos, potencialmente útiles en la clínica como edad, género, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades, localización de la neoplasia, presencia de anemia, nivel de seralbúmina, conteo de linfocitos y neutrófilos en sangre, nivel de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, entre otros. De todos ellos, probablemente los niveles de seralbúmina y proteína C reactiva tienen utilidad

clínica, ya que estos pacientes teóricamente pueden someterse a intervenciones nutricionales para mejorar el pronóstico<sup>74</sup>. Sin embargo, no existe evidencia de que la intervención sobre alguno de estos factores pronósticos tenga uso práctico en el manejo de pacientes con CG (C2).

El puntaje en la escala de Glasgow se ha propuesto como factor pronóstico significativo en CG. El índice se basa en la medición de la seralbúmina y la proteína C reactiva. Sin embargo, no se le conoce utilidad clínica y los estudios disponibles a la fecha usualmente no efectúan un ajuste estadístico con la clasificación TNM<sup>75</sup>. Aunque estudios similares incluyen el papel de la seralbúmina, la velocidad de sedimentación globular y el conteo de linfocitos y neutrófilos, no existe acuerdo internacional sobre la utilidad clínica de estos factores para la selección del tratamiento o el protocolo de seguimiento de los pacientes con CG (C1).

### Factores operatorios

El volumen de trabajo de la institución se ha reportado como un factor pronóstico significativo en pacientes con CG. Parece ser que en las instituciones con mayor número de casos son menores los índices de morbimortalidad operatoria y superiores las tasas de supervivencia que en las instituciones con menos casos<sup>76</sup>. No obstante, existen otros factores determinantes del pronóstico en CG que son difíciles de definir como la gravedad de los casos<sup>77</sup>, el grado de capacitación del personal de enfermería, la densidad de etapas clínicas avanzadas, la frecuencia de comorbilidades significativas y la capacidad para obtener estudios de patología quirúrgica de alta calidad<sup>78,79</sup>. Hasta contar con información concluyente y mientras se asegure una elevada calidad de atención no se considera indispensable ni factible que los pacientes con CG sean tratados únicamente en instituciones con alto volumen de trabajo. Si es posible, los pacientes con CG deben ser referidos para tratamiento a centros de concentración (C1).

El número de ganglios con metástasis se utiliza para elaborar la clasificación TNM. Sin embargo, el AJCC y la UICC requieren que el patólogo cuente con al menos 15 ganglios linfáticos para poder efectuar una correcta clasificación. Para lograr este número de ganglios, se requiere una adecuada linfadenectomía D2. Un estudio italiano demostró que en el 60% de los casos de pacientes sometidos a linfadenectomía D1 no se logra cosechar dicho número de ganglios. En contraste, en el 95% de aquellos sometidos a linfadenectomía D2 se obtienen 15 o más ganglios linfáticos<sup>80</sup>.

Un estudio reciente sugiere que mientras más ganglios linfáticos se cosechen, tanto como producto de la linfadenectomía como por la labor del patólogo, la clasificación TNM será más precisa y por lo tanto, la elección del tratamiento será más adecuada<sup>81</sup>.

Debe considerarse la linfadenectomía D2 en todos los pacientes con CG si la institución dispone de personal capacitado y se garantiza un bajo nivel de morbimortalidad (A1).

Algunos autores han llamado la atención hacia el uso de la relación de ganglios metastásicos como factor pronóstico; ésta se calcula dividiendo el número de ganglios con metástasis entre el número total de ganglios linfáticos logrados por el patólogo en el estudio de patología quirúrgica del producto de la gastrectomía y linfadenectomía<sup>82,83</sup> (B1).

El desarrollo de complicaciones después de una gastrectomía es un evento desastroso que repercute en la calidad de vida y la posibilidad de continuar el tratamiento adyuvante posoperatorio. Un estudio reciente afirma que el desarrollo de complicaciones infecciosas intraabdominales repercute negativamente en el periodo libre de enfermedad y la SG en pacientes con CG<sup>84</sup>. Para reducir al mínimo posible la frecuencia de complicaciones, es indispensable que la gastrectomía se efectúe con una técnica rigurosa (**B1**).

**Clasificación TNM:** la clasificación TNM es un constructo de los tres principales factores pronósticos: profundidad de la invasión del tumor primario (T), número de ganglios linfáticos con metástasis (N) y presencia de metástasis a distancia (M). Se puede efectuar una clasificación TNM clínica con la suma de la información obtenida en los estudios preoperatorios; también se puede realizar una clasificación TNM histopatológica con base en el estudio de patología quirúrgica del producto de la gastrectomía y linfadenectomía.

El grado de invasión de la neoplasia primaria a través de la pared del estómago es el factor pronóstico más importante y se clasifica de la manera siguiente:

- TX La neoplasia primaria no se puede evaluar
- T0 Sin evidencia de neoplasia
- Tis Carcinoma *in situ*: neoplasia intraepitelial sin invasión a la lámina propia
- T1 La neoplasia invade la lámina propia, *la muscularis mucosae* o la submucosa
- T1a: invasión a lámina propia o *muscularis mucosae*
- T1b: invasión a submucosa
- T2 La neoplasia invade la *muscularis propria*
- T3 La neoplasia invade el tejido conectivo subseroso, pero no invade el peritoneo visceral ni estructuras adyacentes
- T4 La neoplasia invade el peritoneo visceral o estructuras adyacentes
- T4a: invasión al peritoneo visceral
- T4b: invasión a estructuras adyacentes

El número de ganglios linfáticos con presencia de metástasis se considera el segundo factor pronóstico más importante y se clasifica de la siguiente manera:

- NX La presencia de metástasis a los ganglios linfáticos no puede evaluarse
- N0 No hay ganglios linfáticos con metástasis
- N1 Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
- N2 Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
- N3 Metástasis en  $\geq 7$  ganglios linfáticos regionales
- N3a: Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
- N3b: Metástasis en  $\geq 16$  ganglios linfáticos regionales

Las metástasis a distancia son el tercer factor pronóstico más importante y se clasifican simplemente como M0 (ausencia) y M1 (presencia).

Con estos tres factores pronósticos se construye la clasificación TNM (tabla 9)<sup>85</sup>, fundamental y utilizada en todo el mundo; debe utilizarse en todos los pacientes con CG (**A1**).

## FACTORES DE RIESGO EN EL CÁNCER GÁSTRICO

El CG es una enfermedad multifactorial, resultado de la interrelación entre factores genéticos y ambientales<sup>86</sup>.

**Tabla 9** Clasificación TNM

Etapa	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
IIA	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
IIB	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
IV	T4a	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Factores genéticos

La susceptibilidad genética desempeña un papel trivial en la patogénesis, de apenas el 1% de los casos de CG. La inestabilidad microsateletal y la E-cadherina son las alteraciones genéticas asociadas con mayor frecuencia en pacientes con historia familiar de CG (más de dos casos en dos generaciones sucesivas)<sup>87</sup>.

En la actualidad, el Consorcio Internacional de Enlace en Cáncer Gástrico recomienda gastrectomía profiláctica en quienes expresan mutación de E-cadherina y tienen antecedentes familiares de CG<sup>88</sup>.

Numerosos estudios han revelado que el CG es menos común en pacientes con grupo sanguíneo O y más frecuente en asociación con el grupo sanguíneo A, con un incremento en el riesgo de 16-20%<sup>89</sup>.

En las personas con una historia familiar positiva e infección por *H. pylori* Cag A positivo, el riesgo de CG se incrementa hasta en 16 veces<sup>90</sup>.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con CG presentan antecedentes familiares de neoplasias. Un incremento en el riesgo de esta patología se asocia a síndromes como poliposis adenomatosa familiar, cáncer colorrectal no polipósico y síndrome de Peutz-Jeghers<sup>91</sup>.

Azuma et al. en un estudio de casos y controles informaron que la ausencia de HLA-DQA1\*0102 es un factor genético de riesgo de infección por *H. pylori* en el huésped, sin haber encontrado asociación alguna con CG<sup>92</sup>.

## Factores ambientales

### Infección por *Helicobacter pylori*

La infección por *H. pylori* se considera en la actualidad uno de los factores más importantes para el desarrollo de CG. Esta bacteria ha sido catalogada por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer y por la Organización Mundial de la Salud, como un carcinógeno tipo 1<sup>93,94</sup>. Si bien hasta una tercera parte de la población en el mundo puede estar afectada por esta bacteria, únicamente el 1-3% desarrollará cáncer<sup>93</sup>. La patogenia de esta asociación involucra efectos combinados de la genética del huésped, la virulencia bacteriana y factores del medio ambiente<sup>95</sup>.

La infección induce una respuesta inflamatoria que incrementa la infiltración de la mucosa gástrica por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. La respuesta inicial a este proceso inflamatorio es una gastritis no atrófica que con frecuencia se asocia a úlcera duodenal o, si estos cambios se localizan en el antro gástrico, a úlcera gástrica; un pequeño porcentaje de estas lesiones puede progresar a gastritis atrófica multifocal, la cual se caracteriza por la pérdida de glándulas del epitelio gástrico y la presencia de tejido fibrótico. La gastritis atrófica multifocal puede asociarse a metaplasia intestinal, asociación considerada una verdadera lesión preneoplásica ya que puede evolucionar a displasia; se piensa que hasta un 85% de los pacientes con displasia y atipias puede progresar a cáncer invasor<sup>93</sup>.

Numerosos estudios han evaluado la prevalencia de *H. pylori* de acuerdo al sexo, pretendiendo demostrar que los estrógenos serían un factor protector contra la infección por *H. pylori*, lo cual no se ha confirmado de forma fehaciente<sup>94</sup>.

### Factores dietéticos

El consumo excesivo de carbohidratos refinados (> 100 mg por día) muestra una asociación con un incremento significativo en el riesgo de desarrollar CG. De igual manera, las grasas saturadas y el colesterol pueden incrementar el riesgo de CG de tipo intestinal. Por otro lado, el consumo de fibra, verduras y frutas frescas podría disminuir el riesgo de tal asociación<sup>86</sup>.

## Otros

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente de CG<sup>96</sup>. Diferentes estudios prospectivos han demostrado una asociación significativa con la cantidad de tabaco que se consume. En Europa se ha estimado que hasta el 17.6% de los casos de CG están relacionados con el tabaquismo<sup>97</sup>. El consumo de tabaco puede contribuir a la persistencia de la infección por *H. pylori* al incrementar el riesgo de falla en su erradicación<sup>98</sup>.

No se ha demostrado la asociación entre la ingesta moderada de alcohol y el riesgo de CG; sin embargo, en estudios recientes se ha encontrado una asociación positiva entre el consumo intenso (más de cuatro bebidas por día) y esta neoplasia con un riesgo relativo (RR) de 1.16 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.76-1.03)<sup>99</sup>.

Los pólipos gástricos hiperplásicos mayores de 2 cm que presentan áreas de displasia se han asociado a un incremento de 1-4% en el RR de desarrollo de CG<sup>100</sup>.

El antecedente de cirugía gástrica (sobre todo gastrectomía tipo Bilroth II) también se ha asociado históricamente al riesgo de desarrollar CG, el cual según diferentes autores oscila entre 5 y 15% a más de 20 años<sup>101</sup>.

La enfermedad de Ménétrier se considera una lesión preneoplásica, ya que se asocia a CG hasta en un 15% de los pacientes. Se caracteriza por grandes pliegues gástricos e histológicamente se observa gastropatía con hiperplasia foveolar, atrofia glandular, engrosamiento de la mucosa y presencia de *H. pylori*<sup>102</sup>.

Se ha informado la probabilidad de una asociación entre tamoxifeno y CG, significativamente incrementada según un meta-análisis; sin embargo, nueve estudios aleatorizados que incluyeron a más de 33,000 pacientes sólo mostraron la asociación en 19 sujetos que habían recibido tamoxifeno y en 14 del grupo control (RR = 1.82; intervalo de confianza [IC] de 95%: 1.39 - 2.38). Consideramos que deberán efectuarse más estudios en este sentido para demostrar tal asociación<sup>94</sup>.

Algunos estudios han demostrado que hasta el 9% de los casos de CG se asocian a virus de Epstein-Barr, siendo mayor la incidencia de esta asociación en hombres (hasta 4:1)<sup>103</sup>.

Las recomendaciones se presentan en la tabla 10.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La resección quirúrgica es la única modalidad de tratamiento potencialmente curativa en el CG (A1). El objetivo es realizar la resección completa del tumor (A1) con márgenes negativos (R0). Se recomienda un margen macroscópico de 5 cm para tumores T1b a T4a para el margen proximal (C1); sin embargo, no existe evidencia de nivel 1 para el margen distal, el cual puede quedar a medio centímetro, sobre todo en el píloro (2B). Los tumores T1a pueden ser susceptibles de terapia endoscópica. Los tumores T4b se discuten en el apartado de resección multiorgánica.

### Extensión de la resección

En los casos de tumores localizados en la porción distal del estómago, la gastrectomía subtotal es el procedimiento de elección (A1), ya que consigue los mismos resultados oncológicos que la gastrectomía total con significativamente

Tabla 10 Recomendaciones		
Factor de riesgo	Evidencia	Nivel de recomendación
Genético	Síndromes asociados a CG: poliposis adenomatosa familiar, cáncer de colon no polipósico hereditario, síndrome de Peutz-Jeghers	Consejo genético a familiares y pacientes B2 <ul style="list-style-type: none"><li>Lochhead, 2008</li></ul>
	Inestabilidad microsatelital y mutación de gen de E-cadherina, se presentan en el 25% de familias con predisposición autosómica dominante, condiciona un riesgo de 75-85% de desarrollar CG difuso hereditario	Consejo genético Valorar gastrectomía profiláctica A + 2 <ul style="list-style-type: none"><li>Caldas, 1999</li><li>NCCN, 2013</li></ul>
Edad, género y hábitos alimenticios	Mayor frecuencia de CG en hombres a partir de la sexta década de la vida, asociado a otros factores: tabaquismo, alcoholismo, consumo de productos ahumados, salados y carbohidratos refinados	Vigilancia periódica Disminuir consumo de alimentos de riesgo Evitar y/o suprimir el uso de tabaco y alcohol en exceso C + 2 <ul style="list-style-type: none"><li>Nishino, 2006</li><li>González, 2003</li><li>Cárdenas, 2005</li><li>Tramacere, 2012</li><li>Compare, 2010</li></ul>
Infección por <i>H. pylori</i>	Carcinógeno tipo I (OMS, AIIIC); fuerte asociación con CG  Asociado al desarrollo de gastritis atrófica severa y/o metaplasia intestinal	Erradicación de <i>H. pylori</i> Vigilancia periódica en pacientes con factores de riesgo  A + 1 <ul style="list-style-type: none"><li>Zabaleta, 2012</li><li>Camargo, 2012</li></ul>
Otros Tamoxifeno	Existe evidencia de asociación entre el uso de tamoxifeno y la probabilidad de desarrollar CG; sin embargo, estudios comparativos no han demostrado una asociación fuerte	Vigilancia en pacientes con antecedentes de uso de tamoxifeno; poner énfasis en datos clínicos de enfermedad acido-péptica  C -2 <ul style="list-style-type: none"><li>Camargo, 2012</li></ul>
Enfermedad de Ménétrier	Engrosamiento de pliegues gástricos ("gigantes"); incrementa el riesgo de CG hasta en un 15%	Vigilancia endoscópica anual <ul style="list-style-type: none"><li>Baños, 2012</li></ul> C + 2



Tabla 10 (Continuación)

Pólipos gástricos	Pólipos hiperplásicos múltiples > 2 cm con áreas de displasia, muestran un incremento en el riesgo relativo de desarrollo de CG hasta en un 4%	Vigilancia (endoscopia anual) B + 1 • Montenegro-Molina, 2011
Gastrectomía tipo Bilroth II	Incremento en el riesgo de CG entre un 5 y un 15% después de 20 años	Vigilancia endoscópica C - 1 • Fischer, 1984

menos complicaciones<sup>104</sup>. Para tumores más proximales, tanto la gastrectomía total (A1) como la proximal son opciones quirúrgicas; sin embargo, la segunda se asocia a mayores complicaciones a largo plazo (C1).

La esplenectomía y pancreatectomía distal no se recomiendan en forma rutinaria, porque se asocian a mayores índices de morbilidad y no afectan el resultado oncológico<sup>105,106</sup> (A1). Algunos estudios japoneses han encontrado que la resección de la bolsa omental -incluida la cápsula pancreática- reduce la recurrencia peritoneal sin incremento significativo en la supervivencia, por lo que su realización no se recomienda en forma rutinaria<sup>107</sup> (B2).

### Linfadenectomía

La resección gástrica debe incluir disección ganglionar (o linfadenectomía), que comprende la extirpación de los ganglios regionales (A1) los cuales, de acuerdo con la clasificación japonesa, se dividen en 16 grupos que a su vez conforman tres subgrupos, denominados relevos o estaciones ganglionares (tabla 11)<sup>108</sup>.

- Grupo 1 (N1) ganglios perigástricos, que corresponden del 1 al 6.
- Grupo 2 (N2) ganglios periarteriales del 7 al 12.
- Grupo 3 (N3) del 13 al 16.

La linfadenectomía no se encuentra indicada en tumores T1a bien diferenciados ni en resecciones paliativas con metástasis a distancia y estadio IV (A1). La extensión de la linfadenectomía ha sido ampliamente debatida. Se clasifica en disecciones D1 (estaciones 1 a 6), D2 (estaciones 1 a 12) y D3 (incluye ganglios paraaórticos). Se han realizado diversos estudios aleatorizados en los que se comparan las disecciones D1 y D2. El estudio llevado a cabo en Ciudad del Cabo entre 1982 y 1986 no encontró diferencias en la supervivencia; la mortalidad operatoria fue de cero en ambos grupos, pero se registró un incremento significativo en la estancia hospitalaria, la necesidad de transfusiones y el tiempo quirúrgico en el grupo sometido a D2<sup>109</sup>. Un estudio británico (MRC) incluyó 400 pacientes en etapas clínicas I a III, sin diferencia en supervivencia tras un seguimiento de 6.5 años; la morbilidad quirúrgica fue significativamente mayor en el grupo en el que se practicó D2, principalmente por la resección del bazo y el páncreas (A1)<sup>110,111</sup>. En el estudio más

Tabla 11 Grupos ganglionares por estaciones<sup>102</sup>

Grupo	Sitio
1	Cardinales derechos
2	Cardinales izquierdos
3	Curvatura menor
4	Curvatura mayor
5	Suprapilórico
6	Subpilórico
7	Gástrica izquierda
8	Arteria hepática
9	Tronco celiaco
10	Hilio esplénico
11	Arteria esplénica
12	Ligamento hepatoduodenal
13	Retropancreático
14	Arteria mesentérica
15	Arteria cólica media
16	Aorta

grande (realizado en Holanda con 711 pacientes), se documentó un incremento significativo en la morbilidad quirúrgica (25 vs. 43%) y la mortalidad (4% vs. 10%) asociadas a la disección D2, sin diferencias en materia de supervivencia. La morbimortalidad se relacionó fundamentalmente con la

resección pancreato-esplénica; al excluir este grupo de pacientes se registró un aumento significativo en la supervivencia asociado a D2<sup>112</sup>. En un seguimiento a 15 años de este estudio, se demostró que la linfadenectomía D2 reduce en forma significativa la recurrencia locorregional (22% vs. 12%), por lo que los autores recomiendan disección D2 si se puede hacer en forma segura, sin resección pancreática ni esplénica<sup>113</sup>. No se recomienda la disección D3 (ganglios paraaórticos), puesto que no ha demostrado incremento alguno en la supervivencia (A1)<sup>114</sup>. Dado que la experiencia quirúrgica y del centro influyen notablemente en la morbilidad y mortalidad quirúrgicas, se recomienda referir a los pacientes a centros especializados. Actualmente se recomienda la disección de al menos 15 ganglios para obtener una estadificación apropiada (A1). En las figuras 6 a 8 se ilustra el drenaje linfático retrogástrico, retroperitoneal y paraaórtico involucrado en el CG.

### Tipo de reconstrucción

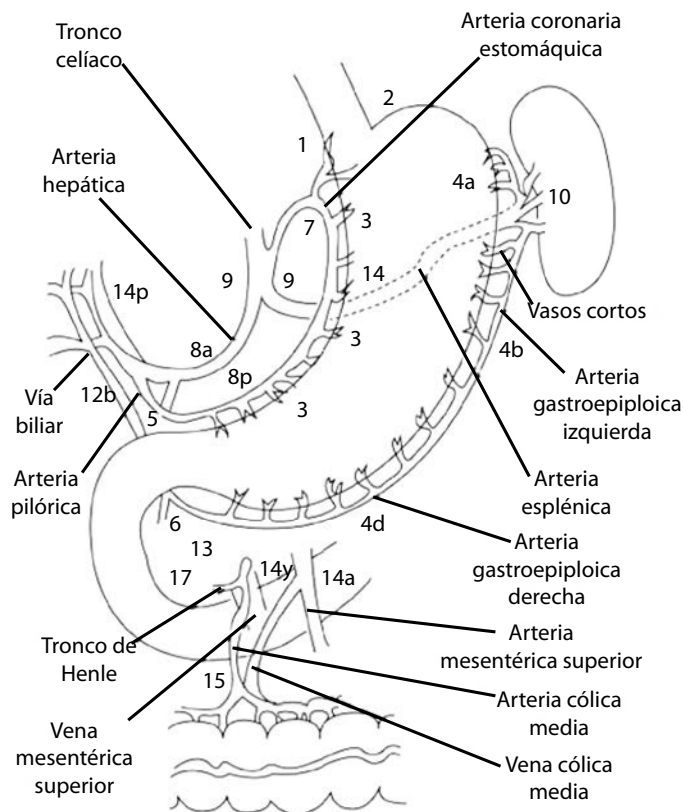
Después de la gastrectomía total, la reconstrucción en Y de Roux es el método de elección (A1). Estudios aleatorizados han demostrado que la interposición de asa de yeyuno incrementa las complicaciones técnicas y el tiempo quirúrgico sin beneficio clínico demostrable<sup>116</sup>. En la gastrectomía distal,

tanto la reconstrucción tipo Billroth como la Y de Roux son alternativas aceptables (A1); no obstante, los síntomas de reflujo son mayores en la reconstrucción tipo Billroth<sup>117</sup>.

### Lavado peritoneal

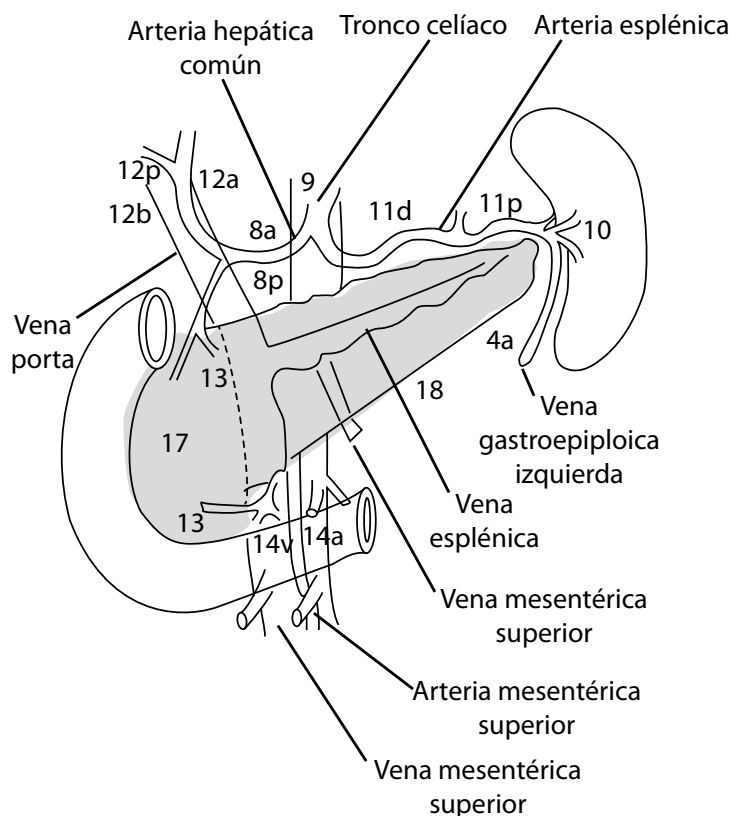
El lavado peritoneal se ha identificado como factor pronóstico significativo de recurrencia peritoneal y supervivencia (B1); sin embargo, dadas las dificultades técnicas dependientes de cada centro y que al reportarse positivo a malignidad, el pronóstico del paciente es similar al del estadio IV. Es decir, en el contexto paliativo no se recomienda cambiar el manejo quirúrgico sobre la base exclusiva de una citología positiva<sup>118</sup> (B2).

En pacientes con alto riesgo de recurrencia peritoneal (incluidos aquellos con tumores 4a), un meta-análisis de diez estudios aleatorizados y un total de 1,062 pacientes documentó que el uso de QT intraperitoneal hipertérmica (HYPEC) incrementa la supervivencia con mitomicina C (RR = 0.75) y con 5-fluorouracilo (5-FU; RR = 0.69), para un RR global de 0.73; asimismo, reduce en forma significativa la recurrencia peritoneal (RR = 0.45) (A3)<sup>119</sup>. Aunque no se recomienda su uso rutinario generalizado, se puede considerar en centros con experiencia y alto volumen, de preferencia en el contexto de un estudio de investigación (B2).



Fuente: Adaptado de Deng 2008.

Figura 6 Drenaje linfático del cáncer gástrico



Fuente: Adaptado de Deng 2008.

**Figura 7** Drenaje linfático retrogástrico bolsa omental

### Resección multiorgánica

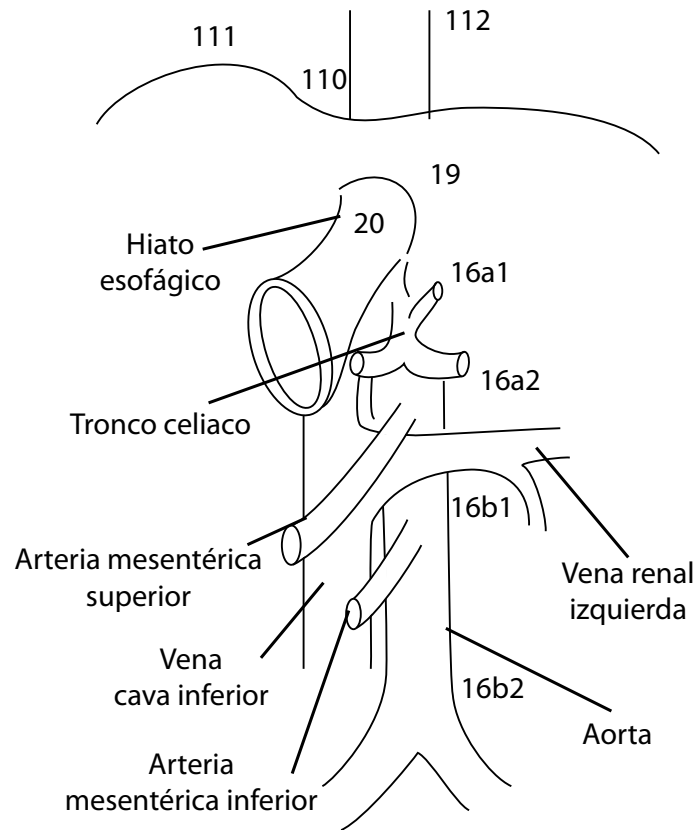
El CG en etapa T4b implica la invasión de órganos vecinos, con mayor frecuencia páncreas, bazo, hígado y colon. La resección multiorgánica se ha asociado a mejor supervivencia, aunque la morbimortalidad quirúrgica puede ser elevada (**C2**). Un estudio italiano reportó morbilidad de 27.7% y mortalidad de 12.3% con supervivencia de 21.8% a cinco años en este contexto<sup>120</sup>. Un estudio nacional de 169 pacientes sometidos a gastrectomía por tumores T4, demostró morbilidad y mortalidad quirúrgicas de 39% y 10.7%, respectivamente. Los factores asociados a mejor pronóstico fueron albúmina > 3 g/dl, ausencia de metástasis viscerales y posibilidad de resección R0. Se recomienda su realización en centros de concentración y alto grado de experiencia (**C2**)<sup>121</sup>. La resección multiorgánica en tumores T4 debe llevarse a cabo cuando se pueda lograr una resección R0. Es necesario seleccionar cuidadosamente al paciente candidato, dada la elevada morbimortalidad asociada.

### Cirugía paliativa

En pacientes con estadio IV de CG, la resección quirúrgica tiene como objetivo el control de los síntomas de la enfermedad local (náusea, vómito, dolor, hemorragia y obstrucción). La gastrectomía paliativa proporciona mejor alivio sintomático (**B1**) y puede prolongar la supervivencia (**C2**), aunque esto no se ha observado en todos los estudios<sup>122</sup>.

Cuando técnicamente es posible, la resección quirúrgica (con baja morbilidad y en pacientes en buenas condiciones generales) logra mejor paliación de síntomas que la derivación (**C1**). En series retrospectivas comparativas de gastrectomía vs. gastro-yeyunoanastomosis en 75 pacientes con enfermedad avanzada, la resección paliativa se asoció a una notable duración de la mejoría de los síntomas: 14.6 vs. 5.9 meses, con una mortalidad operatoria baja (15 vs. 25%)<sup>123</sup>.

En un estudio francés multicéntrico reciente que incluyó 3,202 pacientes con CG y cáncer de la UEG, se realizó manejo paliativo en 1,209 casos (37.8%), 677 (21.1%) de los cuales fueron sometidos a resección paliativa y 532 (16.6%) a paliación no quirúrgica (QT sistémica). La mediana de supervivencia fue de 11.9 vs. 8.5 meses respectivamente ( $p < 0.0001$ ). La clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) fue el único factor asociado a mortalidad quirúrgica en el análisis multivariado. Se identificaron tres grupos de pacientes que se benefician de la resección paliativa, todos ellos ASA I y II: a) pacientes en quienes no se puede llevar a cabo la resección completa del tumor, en ausencia de metástasis viscerales o carcinomatosis peritoneal; b) pacientes con un sitio único de metástasis visceral sin carcinomatosis peritoneal; y c) pacientes con carcinomatosis peritoneal limitada, sin células en anillo de sello. En estos grupos de pacientes, la mediana de supervivencia tras la resección quirúrgica oscila entre 12 y 18.3



Fuente: Adaptado de Deng 2008.

**Figura 8** Ganglios retroperitoneales y paraaórticos

meses. Por otra parte, en los pacientes ASA I y II con los mismos factores de riesgo no sometidos a resección, la mediana de supervivencia alcanza entre 3.5 y 8.8 meses. Estos factores deben tomarse en consideración al seleccionar a los pacientes para resección quirúrgica paliativa<sup>124</sup>.

### Cirugía en enfermedad metastásica

La carcinomatosis peritoneal es el patrón más común de metástasis y recurrencia en pacientes con CG y se asocia a una supervivencia precaria. La cirugía citorreductiva con QT hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) se ha descrito como una nueva opción terapéutica que ha aumentado la supervivencia; sin embargo, no se recomienda su uso generalizado. Debe considerarse en centros con experiencia y alto volumen, de preferencia en el contexto de un estudio de investigación (B2).

En un estudio alemán fase III de 68 pacientes, la citorreducción más HIPEC con mitomicina y cisplatino se asoció a una mejoría en la supervivencia de 6.5 a 11 meses<sup>125</sup>. En una revisión sistemática de cirugía citorreductiva con HIPEC, la mediana de supervivencia aumentó de 7.9 a 15 meses en pacientes con citorreducción completa R0-R1; la mortalidad a 30 días fue de 4.8% (B2)<sup>126</sup>. La resección de metástasis única en hígado puede mejorar la supervivencia (C2).

### Papel de la cirugía de invasión mínima

La cirugía laparoscópica ha demostrado utilidad en la estadiación del CG (A1) e incluso se han establecido etapas laparoscópicas que correlacionan con supervivencia<sup>127</sup>. En relación con la cirugía resectiva, un meta-análisis de siete estudios comparativos (sólo uno de ellos aleatorizado) incluyó 452 pacientes con CG: 174 procedimientos laparoscópicos y 278 abiertos; las variables que difirieron en forma significativa fueron mayor tiempo quirúrgico en el grupo laparoscópico con menor pérdida sanguínea y estancia hospitalaria (A2). El número de ganglios linfáticos no fue significativamente diferente entre los grupos<sup>128</sup>. Otro meta-análisis que únicamente evaluó gastrectomía distal, halló que la laparoscopia se asoció a menores índices de pérdida sanguínea y estancia hospitalaria, sin diferencia en morbilidad ni ganglios resecados. La laparoscopia se asoció a mayor tiempo operatorio<sup>129</sup>. Hasta el momento, ningún estudio ha reportado resultados oncológicos a largo plazo en cuanto a supervivencia (D2). En el estudio coreano KLASS se han reclutado y distribuido de forma aleatoria 342 pacientes con CG distal; hasta ahora se ha reportado únicamente seguridad a corto plazo, sin diferencias entre los grupos en términos de morbilidad<sup>130</sup>. La resección laparoscópica sólo debe realizarse dentro de un protocolo de investigación en centros de alto volumen (A1). Cabe anotar que la curva de

aprendizaje recomendada se ha situado entre 60 y 90 casos de cirugía laparoscópica, sin que el tiempo operatorio se reduzca significativamente, aun en centros de alto volumen<sup>131,132</sup>. En vista de la dificultad para obtener una curva de aprendizaje apropiada, el papel de la resección laparoscópica en CG en nuestro medio es limitado.

### Cirugía profiláctica

En 1998 se describió un síndrome autosómico dominante asociado a mutaciones en el gen CDH1 que codifica para la proteína de adhesión E-cadherina<sup>133</sup>. Los pacientes portadores de esta mutación presentan riesgo de padecer CG difuso, el cual alcanza 83% en mujeres y 67% en hombres. Los criterios diagnósticos de CG hereditario son dos o más casos de CG difuso en la familia, diagnosticados antes de los 50 años de edad, o tres o más independientemente de la edad de presentación. La recomendación en este síndrome es la realización de gastrectomía total profiláctica después de los 20 años de edad, una vez documentada la mutación (**B1**)<sup>134</sup>. Debe hacerse notar que en más de 90% de los pacientes sometidos a gastrectomía profiláctica, se ha documentado CG difuso incipiente<sup>135</sup>. Después de la gastrectomía no se recomienda el uso de drenaje (**A1**) ni de sonda gástrica (**A1**). La colecistectomía profiláctica posterior a la gastrectomía total puede reducir la morbilidad biliar a largo plazo (**B2**).

## ANÁLISIS Y RESOLUCIÓN DE COMPLICACIONES POR GASTRECTOMÍA

La resección quirúrgica es la piedra angular en el manejo del carcinoma gástrico. Con la mejoría en la técnica quirúrgica, el uso de nuevas tecnologías y el manejo perioperatorio multidisciplinario, la morbilidad y mortalidad han disminuido de manera significativa; sin embargo, las complicaciones siguen ocurriendo en diferentes escenarios, lo cual repercute en la calidad de vida, la recurrencia y la supervivencia<sup>136</sup>.

La morbilidad reportada en las diferentes series oscila entre 4 y 23.3% y la mortalidad entre 0 y 16%<sup>137,138</sup>.

Existen complicaciones quirúrgicas y no quirúrgicas. Entre estas últimas se encuentran las de tipo pulmonar, hepático, renal y metabólico. Todas ellas deben ser identificadas de manera temprana para su adecuado y oportuno manejo<sup>139-141</sup>. Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones<sup>142</sup>, así como clasificaciones.

Las complicaciones más frecuentes son sangrado luminal y abdominal (4.2%), fuga anastomótica (3%), infección intraabdominal (2.5%), fuga de muñón duodenal (1.7%), fístula pancreática posoperatoria (1.7%) y estenosis de la anastomosis (1.3%). La complicación no quirúrgica más común es neumonía (1.5%). Las complicaciones de tipo moderado constituyen más de la mitad de los casos (51.5%).

Las complicaciones severas requirieron procedimientos invasivos. Ocurren en el 58.6% de los casos y constituyen el 28.4% de toda la morbilidad. Las más comunes son sangrado (1.1%), fuga de muñón duodenal (1.2%), dehiscencia de la anastomosis (0.7%) e infecciones intraabdominales<sup>143,144</sup>.

Existe escasa evidencia y no hay consenso para las definiciones ni para el manejo de complicaciones específicas relacionadas con la gastrectomía por CG. Dado que no existe un manejo de referencia, es necesario individualizar<sup>145</sup> (**III 3D**).

### Definiciones y manejo de las complicaciones

**Sangrado posoperatorio:** descenso de hemoglobina > 1 g/dl en 24 horas y uno o más de los siguientes signos: pérdida sanguínea a través de los drenajes abdominales o la sonda nasogástrica (SNG), hematemesis o melena. El diagnóstico puede ser confirmado mediante endoscopia gastrointestinal, angiografía, TC o reoperación.

**Manejo:** estabilización hemodinámica, exploración quirúrgica e identificación del sitio de sangrado, hemostasia, esplenectomía en caso necesario (**III 3D**).

**Fuga anastomótica:** presencia de contenido gastrointestinal detectado en un drenaje o en la herida quirúrgica, o presencia de fuga detectada por imagen. Identificación oportuna de la complicación, evaluación del estado clínico, uso de estudios de imagen. Se prefiere la exploración quirúrgica sobre el juicio clínico en caso de duda diagnóstica.

**Dehiscencia del muñón duodenal:** si es puntiforme, se recomienda cierre primario con drenaje; si es de mayor extensión, se recomienda duodenostomía, yeyunostomía retrógrada, sonda en T. En casos severos y si el paciente está en condiciones, se sugiere pancreatoduodenectomía.

**Dehiscencia de la gastro-yeyuno anastomosis:** si es puntiforme, se recomienda cierre primario y drenajes. Si es de mayor extensión, se recomienda gastrectomía residual con anastomosis esófago-yeyuno; otra opción es reanastomosis y drenaje.

**Dehiscencia en la entero-entero anastomosis:** se recomienda la remodelación de la anastomosis en todos los casos.

**Dehiscencia en la anastomosis esófago-yeyuno:** si la fuga es mínima, se debe proporcionar manejo conservador y drenaje; si es mayor, se recomienda exclusión esofágica, drenajes y yeyunostomía (**III 3D**).

**Estenosis de anastomosis:** presencia de signos y síntomas de obstrucción (disfagia, regurgitación posprandial, vómito) con imposibilidad de pasar el sitio de anastomosis con el endoscopio.

**Recomendación:** dilatación endoscópica en la anastomosis esófago-yeyuno. En casos severos y en el resto de las anastomosis se recomienda desmantelamiento y remodelación quirúrgica (**III 3D**).

**Infección de la herida quirúrgica:** presencia de líquido purulento en el sitio de incisión.

**Recomendación:** técnica aséptica, toma de cultivo, exploración, curación y uso de antibióticos específicos (**I 1A**).

**Colección o absceso intraabdominal:** presencia de líquido séptico en la cavidad abdominal, detectada por estudios de imagen y causante de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

**Localización accesible:** punción guiada o drenaje abierto o laparoscópico (**I 1B**).

**Fístula pancreática:** presencia de líquido a través del drenaje con contenido de amilasa que excede tres veces el valor sérico de la misma. En pacientes sin drenaje, el diagnóstico debe sospecharse ante la evidencia radiológica de infección peripancreática.

**Recomendación:** control hidroelectrolítico y metabólico, control de la sepsis, manejo de la obstrucción, nutrición parenteral, uso de octreótida.

**Recomendación:** en casos severos, efectuar exploración quirúrgica (**III 3C**).

**Ileo posoperatorio:** se refiere al deterioro de la motilidad gastrointestinal > 72 horas después de la cirugía, sin ninguna complicación precipitante. Usualmente se manifiesta con náusea, vómito, dolor y distensión abdominal, así como retardo en el paso de gases y materia fecal.

**Recomendación:** control hidroelectrolítico y metabólico; el manejo es conservador (I 1A).

**Obstrucción intestinal posoperatoria:** definida como obstrucción mecánica evidenciada en estudios de imagen con presencia de niveles hidroaéreos y sitio de obstrucción.

**Recomendación:** corrección hidroelectrolítica; en casos no resueltos, efectuar exploración quirúrgica con lisis de adherencias (III 3C).

**Ascitis posoperatoria (linforrea):** salida de líquido por el drenaje que exceda 500 ml/día después del tercer día posoperatorio, que no sea drenaje blando y con contenido normal de amilasa<sup>145</sup>.

**Fístula quilosa:** presencia de líquido lechoso en un drenaje o con un nivel de triglicéridos  $\geq$  110 mg/dl.

**Recomendación:** ligadura del ducto, nutrición parenteral total (NPT) y octreótida (III 3C).

**Pancreatitis posoperatoria:** presencia de dolor abdominal alto característico, elevación de niveles de lipasa tres veces sobre el límite normal y hallazgos en imagen sugestivos de pancreatitis aguda.

**Recomendación:** según la severidad del cuadro, manejo conservador y/o en unidad de cuidados intensivos<sup>137,144,147</sup> (I 1A).

**Alteraciones funcionales:** síndromes posgastrectomía.

**Recomendación:** diagnóstico, manejo conservador y valoración de cada caso con modificaciones en la dieta, manejo hidroelectrolítico y sonda nasogástrica, tratamiento quirúrgico.

## Recomendaciones para prevenir complicaciones

**Selección adecuada del paciente:** considerar comorbilidades, estado nutricional, uso de tecnología: suturas, engrapadoras, equipo de electrocirugía, laparoscopia.

Otros aspectos son el adecuado manejo de los tejidos y su irrigación, profilaxis antimicrobiana y antitrombótica, diagnóstico y tratamiento oportunos.

## MANEJO COMBINADO CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Al igual que en otras neoplasias, la finalidad de combinar tratamientos consiste en lograr un mayor control de la enfermedad (ya sea local o regional) y aumentar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) o la SG. Tradicionalmente, el CG ha sido abordado por el cirujano (desafortunadamente en un porcentaje bajo) en los casos en que no hay contraindicación para cirugía y que por estudios de imagen no existen datos de irreseabilidad; sin embargo, aun en los casos sometidos a resección completa, en muchas ocasiones se presenta recurrencia local, regional o falla a distancia, o múltiple.

Desde la publicación del clásico artículo de Gunderson y Sosin<sup>148</sup> sobre el patrón de fallas en el CG, fue evidente que un porcentaje de ellas ocurría en el lecho tumoral, en grupos ganglionares de drenaje o bien en sitios distantes como hígado, peritoneo, etc., de ahí la necesidad de agregar un

tratamiento adicional a la cirugía para tratar de mejorar la perspectiva de los pacientes con esta neoplasia.

El tratamiento que más se ha empleado es la QT adyuvante. Si bien algunos autores reportaron resultados alentadores, con el paso del tiempo se admitió la inconveniencia de esta alternativa. También se intentó, con éxito limitado, la QT preoperatoria para los casos con reseabilidad en límites. El pronóstico final parecía no modificarse. La QT se utilizó sobre todo en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Siguiendo lo que ocurría en recto, donde el conocimiento del patrón de recurrencias también llevó a la combinación de tratamientos, al principio no se prestó mucha atención a la radioterapia (RT) en estómago, sobre todo por no contar con imágenes o referencias que permitieran una buena planeación, así como por la limitante en cuanto a la dosis en varios órganos como hígado, médula, intestino y riñones (particularmente el izquierdo).

Se realizaron algunos intentos por reducir la dosis para evitar la morbilidad con esquemas de 20 Gy en una semana combinados con 5-FU, lo que se repetía al mes. Algunos autores informaron menos recurrencias, pero sus resultados se observaron en pocos pacientes y muchas veces en estudios de un solo grupo.

Con la llegada de las computadoras de planeación, de los aceleradores y del tomógrafo para simulación, fue evidente el salto tecnológico y el aumento de las posibilidades para el radio-oncólogo. Asimismo hubo mayor conocimiento de radiobiología y fármacos como el 5-FU, el cual al ser administrado al mismo tiempo que la RT funciona como un radiosensibilizador, es decir, potencia la respuesta alcanzada con la RT.

Los hechos señalados en cuanto a la historia natural del CG, aunados a los avances en la tecnología y mayor conocimiento radiobiológico, condujeron al paso lógico de combinar dos tratamientos. El estudio clásico de McDonald -reportado inicialmente en 2001 y actualizado en 2004 y 2009- fundamentó el tratamiento adyuvante combinado. De acuerdo con nuestro conocimiento (sustentado en bases biológicas), no está indicado administrar un ciclo de QT antes de la fase combinada. Sin embargo, y pese a las críticas (cirugía quizá no ortodoxa de acuerdo con los estándares actuales), a diez años de seguimiento persistió la ventaja en los casos sometidos a manejo combinado posterior a una cirugía.

La morbilidad de este tipo de cirugías propició el cambio de tiempos para este manejo debido a la morbilidad del tratamiento combinado, la insatisfacción con los resultados (que si bien eran mejores no eran óptimos) y por extrapolación de lo que sucedía en recto. Se han reportado varios estudios de tratamiento combinado antes de la cirugía, con resultados al menos tan buenos como los informados con el manejo posquirúrgico.

En nuestra opinión, estamos a favor este último enfoque, por las siguientes razones<sup>149</sup>:

- Mejor tolerabilidad.
- La morbilidad no se suma a la quirúrgica.
- Casi todos los pacientes concluyen el tratamiento.
- No hay interferencia de la respuesta por la hipoxia en tejidos manipulados por la cirugía.
- No afecta negativamente por el retraso de la cirugía.



Es preciso mencionar que la dosis administrada no debe elevar el porcentaje de complicaciones (siempre y cuando se opere en el momento adecuado). La cirugía se logra en algunos tumores en límite de reseabilidad. Otra ventaja es el incremento del porcentaje de pacientes con R0, dato que constituye un factor pronóstico favorable. Los porcentajes de respuesta total son muy similares a los alcanzados en cáncer de recto (alrededor del 25%), otro factor pronóstico favorable en estos casos.

QT-RT neoadyuvante<sup>150,151</sup>:

¿En quiénes se debe considerar esta modalidad terapéutica?

1. Enfermedad reseable:

- Adenocarcinoma T1b a T4 operable y reseable.

No hay estudios aleatorizados; tampoco evidencia de superioridad entre QT sola frente a QT y RT en este escenario.

Con manejo combinado hay evidencia reproducible en:

- disminución de recurrencias locorregionales.
- aumento de supervivencia libre de enfermedad.
- aumento de respuestas patológicas.
- aumento de reseabilidad y R0.
- Menos morbilidad en comparación con el tratamiento posquirúrgico.
- Sin embargo, no hay evidencia de impacto en la SG.
- Esquemas de QT<sup>152-159</sup>.

2. Adyuvancia en:

- Adenocarcinoma gástrico reseado T2-T4 N0 a N+, con R-0 R-1.

A excepción de pT2 N0 siempre que se cumpla lo siguiente:

1. R-0.
2. Bien o moderadamente diferenciado.
3. Sin invasión linfovascular.
4. Sin invasión perineural.

- Si se realizó disección D2 con R0 no hay beneficio en manejo adyuvante con QT-RT.
- Las dosis de RT son similares a aquellas en neoadyuvancia y oscilan entre 45 y 50.4 Gy en 25 a 28 fracciones cinco veces a la semana. Es importante conocer bien la descripción del sitio del tumor y la extensión del mismo, ya que ello determinará los grupos ganglionares que han de ser incluidos en el campo de tratamiento.
- Se recomienda utilizar planeación conformacional.
- La técnica de tratamiento dependerá de la extensión, los hallazgos patológicos y la localización del tumor.
- Se ha asociado la fluoropirimidina con otros agentes sin evidencia de superioridad de estos últimos.
- No hay bases radiobiológicas que sustenten no iniciar al mismo tiempo las dos modalidades terapéuticas (QT y RT).

En la tabla 12 se muestran los esquemas de QR. Las complicaciones agudas incluyen náusea, anorexia, fatiga y mielosupresión, sobre todo si se combina con RT. Si se dejó remanente gástrico, a largo plazo pueden presentarse úlceras, menor producción de ácido, dispepsia, gastritis; no obstante, los efectos tardíos son infrecuentes con dosis de 40 a 52 Gy.

La mesa considera que el nivel de evidencia de la asociación QT-RT en contexto preoperatorio, adyuvante y paliativo es 2A.

Recomendaciones en cuidados paliativos<sup>160</sup>:

1. En escenarios paliativos no recomendamos tratamientos combinados. Si bien existen algunos reportes, estos corresponden a pocos casos y a pacientes seleccionados. En nuestro medio, salvo casos muy especiales (comorbilidades), el paciente con cáncer diseminado o irreseable se encuentra sumamente sintomático y no sugerimos agregar la toxicidad de ambos tratamientos a la morbilidad ya presente a fin de no afectar más la calidad de vida.
2. Se recomienda revisar el caso y optar por una u otra modalidad terapéutica. Si se deben emplear ambas será en secuencia, por ejemplo, la RT para una metástasis ósea y la QT para control sistémico. Ocasionalmente en los casos cuya comorbilidad impida la cirugía (aunque sea sólo derivativa y no existan datos de diseminación), podrían emplearse ambos tratamientos, dado que la duración de la paliación es más prolongada (4-18 meses).
3. Los esquemas de QT empleados en esta situación son similares a los utilizados para manejo combinado en el entorno neoadyuvante o adyuvante.
4. Con manejos combinados, las respuestas alcanzan entre 30 y 50%, con un tiempo de duración de tres a 12 meses con respecto al mejor esquema de apoyo. Insistimos en que en nuestro medio, dado el estado general en que vemos a este grupo de pacientes, el tratamiento combinado con fines paliativos sólo sería aplicable a un pequeño porcentaje de pacientes, por lo que no lo recomendamos.
5. De RT existen varios esquemas; el recomendado es aquel con el que está familiarizado el radiooncólogo. Algunos ejemplos son 37.5 Gy en 15 fracciones sobre todo para enfermedad local y regional, 8 Gy en una fracción, 16 en dos, 20 en cinco o 30 en diez fracciones para metástasis óseas. Otros para alguna otra situación.
6. Se recomienda individualizar cada caso porque, como se mencionó en el punto número 1, el paciente que no es candidato a cirugía -ya sea por comorbilidades o datos de irreseabilidad- en general se encuentra demasiado sintomático (obstrucción gástrica o biliar, dolor, hemorragia) y con un estado general sumamente deteriorado (2-3 según el *Eastern Cooperative Oncology Group*)<sup>160</sup>.

**Tabla 12** Esquemas de quimioterapia

Regímenes de preferencia		Otros regímenes
<p>Paclitaxel y carboplatino Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1 Carboplatino ABC 2 IV, día 1 semanalmente por cinco semanas<sup>148</sup></p>	<p>Cisplatino y capecitabina Cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1 Capecitabina 800 mg/m<sup>2</sup> VO dos veces/día, días 1-5 semanalmente por cinco semanas<sup>153</sup></p> <p>Oxaliplatino y capecitabina Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV, días 1, 15 y 29, 3 dosis Capecitabina 625 mg/m<sup>2</sup> VO dos veces/día, días 1-5 por cinco semanas<sup>154</sup></p>	<p>Irinotecan y cisplatino Irinotecan 65 mg/m<sup>2</sup> IV, días 1, 8, 22 y 29 Cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup> IV, días 1, 8, 22 y 29<sup>155</sup></p> <p>Taxano y fluoropirimidina Paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1, semanalmente</p> <p>Fluororacilo 300 mg/m<sup>2</sup> infusión IV continua diaria, días 1-5 semanalmente durante cinco semanas<sup>156</sup></p> <p>Paclitaxel 45-50 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1 Capecitabina 625-825 mg/m<sup>2</sup> VO dos veces al día, días 1-5 semanalmente durante cinco semanas<sup>156</sup></p> <p>Docetaxel 7.5 mg/m<sup>2</sup>, día 1 Fluorouracilo 200-300 mg/m<sup>2</sup> IV diario, días 1-5 semanalmente durante cinco semanas<sup>157</sup></p> <p>Docetaxel 7.5 mg/m<sup>2</sup>, día 1 Capecitabina 625-825 mg/m<sup>2</sup> VO dos veces/día, días 1-5 semanalmente durante cinco semanas<sup>157</sup></p>
<p>Cisplatino y fluorouracilo Cisplatino 75-100 mg/m<sup>2</sup> IV infusión continua durante 24 horas los días 1-4 y 29-32, ciclo de 35 días<sup>149</sup></p>		
<p>Cisplatino 15 mg/m<sup>2</sup> IV, días 1-5 Fluorouracilo 800 mg/m<sup>2</sup> IV infusión continua durante 24 horas los días 1-5, dos ciclos de 21 días<sup>150</sup></p>		
<p>Oxaliplatino y fluorouracilo Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1 Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, día 1 Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> IVP, día 1 Fluorouracilo 800 mg/m<sup>2</sup> IV infusión continua durante 24 horas los días 1 y 5, 3 ciclos de 14 días con radiación y 3 ciclos después de radiación<sup>151</sup></p>		
<p>Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV, días 1, 15 y 29 por 3 dosis Fluorouracilo 180 mg/m<sup>2</sup> IV, días 1-33<sup>252</sup></p>		

## QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA/ NEOADYUVANTE

Tanto en la práctica clínica diaria como en el diseño de estudios clínicos, los términos QT perioperatoria y QT neoadyuvante se sobreponen por la incapacidad de obtener conclusiones de forma pura y aislada ante la práctica

recurrente de QT posoperatoria a pesar de QT neoadyuvante previa. A *grosso modo* se deben marcar dos consideraciones fundamentales (B2):

- QT perioperatoria en pacientes con enfermedad resecable localizada.
- QT neoadyuvante en pacientes con enfermedad irreseccable localmente avanzada.

## Quimioterapia perioperatoria

Diferentes estudios han valorado el beneficio de la QT y/o la RT adyuvantes en el CG no metastásico resecado. Los resultados han demostrado claramente una disminución en el riesgo de recurrencia y aumento en la SG<sup>161</sup> (E1). Ello ha motivado la búsqueda de esquemas de tratamiento perioperatorios o neoadyuvantes que reduzcan carga tumoral y, de este modo, aumente el número de cirugías (con intento curativo) y también la SG.

Hasta el momento dos estudios fase III que evaluaron el tratamiento perioperatorio (MAGIC con 503 pacientes<sup>162</sup> y FNCLCC/FFCD con 224<sup>163</sup>) reportan ventajas en la supervivencia libre de progresión (SLP) a cinco años (cociente de riesgo [HR]: 0.66 con  $p < 0.001$  y HR: 0.65 con  $p = 0.003$ , respectivamente), así como en la SG a cinco años (incrementos absolutos de 13% con  $p = 0.009$  y 14% con  $p = 0.002$ ). Otros criterios analizados fueron el aumento en la incidencia de cirugías curativas (9% con  $p = 0.003$  y 11% con  $p = 0.04$ ) y la ausencia de diferencias en términos de morbilidad quirúrgica (B2); sin embargo, ambos estudios incluyen un brazo de control que no contempló ni QT ni RT adyuvantes. En el brazo experimental (QT perioperatoria) se advirtió considerable toxicidad hematológica y emetogénica, que coadyuvó al alto grado de incumplimiento del número de ciclos planeados (hasta un 60% en MAGIC). Esto a su vez permite la posibilidad de progresión temprana de la enfermedad y pérdida del beneficio de control locorregional con una cirugía oportuna. Más aun, el porcentaje de pacientes llevados a una cirugía D2 en dichos estudios fue de 28 y 30% respectivamente, con la pérdida del beneficio aportado por una linfadenectomía extensa.

En la actualidad está en curso el estudio prospectivo y aleatorizado fase II/III PRODIGE-19-FFCD1103-ADCI002 en pacientes con adenocarcinoma de células en anillo de sello resecable, que compara QT perioperatoria como brazo de control con QT adyuvante en el brazo experimental. El estudio pretende demostrar diferencias en términos de SG a favor de la cirugía primaria con QT adyuvante<sup>164</sup>. Adicionalmente, se está realizando en pacientes con CG resecable un estudio prospectivo y aleatorizado fase III (CRITICS) que tiene como objetivo primario evaluar las diferencias de la QT perioperatoria y QT-RT adyuvantes en términos de SG<sup>165</sup>. Consideramos que estudios permitirán resolver la controversia en la indicación de QT perioperatoria.

Por el momento y de acuerdo con lo anterior, la indicación de QT perioperatoria requiere una adecuada selección de pacientes que deberá respetar los siguientes parámetros (B2):

- CG localmente avanzado ( $\geq T2 N+$ ).
- Cáncer de la UEG tipo III.

## Quimioterapia neoadyuvante

La QT preoperatoria es una alternativa a la citorreducción tumoral, cuyo objetivo consiste en lograr una cirugía curativa. Un beneficio adicional estriba en que la enfermedad avanzada habitualmente presenta un alto riesgo de enfermedad micrometastásica. Existen muchos estudios fase II y III así como meta-análisis que exploran el valor de la QT neoadyuvante, perioperatoria y adyuvante. La interpretación de los resultados de la QT perioperatoria -en su papel

neoadyuvante- es conflictiva<sup>166</sup>, desde la selección de pacientes con tumores que involucran el esófago distal, la UEG y propiamente la cámara gástrica. Los términos neoadyuvante y perioperatorio se superponen y ambos grupos en su mayoría reciben adyuvancia.

Desde un punto de vista particular, consideramos el término de neoadyuvancia en pacientes con enfermedad avanzada que no son candidatos a cirugía. La QT perioperatoria involucra a pacientes que son potencialmente quirúrgicos. Al menos tres meta-análisis han evaluado la QT neoadyuvante versus cirugía sola<sup>167-169</sup>, dos de ellos proveen información limitada pues fueron publicados en forma de resumen; en el realizado por Liao et al.<sup>169</sup> (seis estudios fase III con un total de 781 pacientes) se analizaron pacientes tratados con QT seguida de cirugía vs. cirugía sola sin encontrar diferencia en la SG (*odds ratio* [OR]: 1.16; IC 95%: 0.85 - 1.58,  $p = 0.36$ ), tampoco se mostró mejoría para la resección R0 (OR: 1.24; IC 95%: 0.78 - 1.96,  $p = 0.36$ ). Estos estudios tienen bajo poder estadístico, se realizaron en poblaciones asiáticas e incluyeron un escaso número de pacientes (C2)<sup>170</sup>.

## Quimioterapia en el cáncer gástrico avanzado

La QT paliativa debe considerarse para los pacientes en etapa IV dado que se ha demostrado mejoría en supervivencia (estimación de seis meses con un HR de 0.37 (IC 95%: 0.24 - 0.55) y control local en comparación con el mejor soporte médico. Además, las combinaciones son superiores al uso de QT con monodrogas (A1)<sup>171</sup>. Es importante recalcar que este beneficio se mantiene incluso en pacientes mayores de 70 años<sup>172</sup>.

Generalmente el régimen de QT combina un agente platino y una fluoropirimidina. Sin embargo, la combinación de estos dos fármacos con una antraciclina ha demostrado un beneficio significativo en estudios clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis<sup>171,173</sup>.

Es necesario resaltar que aunque son más efectivos, los esquemas con tres fármacos también son más tóxicos. Un claro ejemplo de esto se observó en el estudio TAX 325 que incluyó a 445 pacientes y comparó a cisplatino/fluorouracilo (CF) vs. docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (DCF). En el grupo tratado con DCF se observaron mejores tasas de respuesta (25 vs. 37%;  $p = 0.01$ ), tiempo hasta la progresión (3.7 vs. 5.6 meses;  $p \leq 0.01$ ) y SG (8.6 vs. 9.2 meses;  $p = 0.02$ ); sin embargo, ese mismo brazo presentó mayores índices de neutropenia grado 4 (82% vs. 57%) y neutropenia febril (30% vs. 12%)<sup>174</sup>. Por lo anterior, y con el propósito de conservar el beneficio de una terapia triple y disminuir la toxicidad, se han realizado diversas modificaciones a este esquema<sup>175</sup>. Es posible concluir que el triplete deberá utilizarse en pacientes muy bien seleccionados (buen estado funcional, estado nutricional conservado) y, dependiendo del esquema a utilizar, habrá de contemplarse el uso de factores estimulantes de colonias.

Se ha demostrado que oxaliplatino puede sustituir al cisplatino, así como capecitabina puede sustituir a la infusión de fluorouracilo. Un ejemplo de ello es el estudio REAL-2, el cual incluyó a 964 pacientes y los estratificó en cuatro grupos: ECF (epirrubicina, cisplatino, fluorouracilo), ECX (epirrubicina, cisplatino, capecitabina), EOF (epirrubicina, oxaliplatino, fluorouracilo) y EOX (epirrubicina, oxaliplatino,

capecitabina)<sup>173</sup>. El estudio alemán AIO concluyó que además de la posibilidad de sustituir el cisplatino por oxaliplatino, este último da ventaja en términos de SLP en pacientes mayores de 65 años (3.1 vs. 6.0 meses;  $p = 0.029$ )<sup>176</sup>.

Además de capecitabina, existe otra fluoropirimidina oral (S1) que ha exhibido actividad en CG, sobre todo en pacientes asiáticos. En un estudio reciente que incluyó a 1,053 pacientes, este agente se utilizó en combinación con cisplatino vs. fluorouracilo con cisplatino, sin demostrar diferencias en términos de SG (8.6 vs. 7.9 meses;  $p = 0.20$ ), pero sí un mejor perfil de seguridad<sup>177</sup>. Cabe destacar que se requieren estudios adicionales y que dicho fármaco no está disponible en México.

En segunda línea, irinotecan ha demostrado mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer de la UEG o gástrico avanzado en comparación con el mejor soporte médico (media de 4.4 vs. 2.8 meses;  $p = 0.002$ )<sup>178</sup>. Otro agente empleado en este contexto es docetaxel, el cual mostró beneficio también en segunda línea, en términos de SG media frente al mejor soporte médico (5.2 vs. 3.8 meses;  $p = 0.004$ )<sup>179</sup>. El más reciente estudio fase III es COUGAR-02, que utilizó docetaxel trisemanal y logró demostrar mejoría en la media de supervivencia en comparación con el manejo sintomático activo (5.2 vs. 3.6 meses;  $p = 0.01$ , HR: 0.67)<sup>180</sup>.

Es necesario considerar la inclusión de pacientes con buen estado funcional en estudios clínicos, después de una primera progresión.

## QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CÁNCER GÁSTRICO

Hasta 2001 el tratamiento de referencia para el CG potencialmente reseccable era únicamente la cirugía. Ese mismo año (y algunos después), estudios en Inglaterra, EUA y Japón demostraron que la cirugía combinada con QT perioperatoria o QT-RT posoperatoria mejora el pronóstico de estos pacientes<sup>181-183</sup>. Actualmente se acepta que en el manejo de los pacientes con CG reseccable debe utilizarse un tratamiento multimodal, aunque el esquema utilizado sea distinto en cada país. En Europa se favorece la QT perioperatoria, en EUA la QT-RT posoperatoria y en Japón se utiliza la QT posoperatoria.

En las últimas décadas se ha suscitado un intenso debate sobre la utilidad de la QT adyuvante después de una cirugía curativa. Dos estudios prospectivos aleatorizados con un gran número de pacientes investigaron recientemente la QT adyuvante después de una cirugía D2. El estudio japonés ACTS-GC<sup>183</sup> comparó QT adyuvante con S1 (tegafur, gimeracil, oteracil, 80 mg/m<sup>2</sup>/día, cuatro semanas con dos de descanso por 12 meses), después de una cirugía D2, contra cirugía sola en pacientes con etapa II-III. La supervivencia a tres años alcanzó 80.1% en el brazo con QT y 70.1% en el de control. El HR de muerte en el grupo tratado con S1 fue de 0.68. El seguimiento a cinco años confirmó estos hallazgos<sup>184</sup>. Infortunadamente el S1 no se encuentra disponible en nuestro país.

CLASSIC, estudio realizado en Corea del Sur, China y Taiwán, comparó la QT posoperatoria con capecitabina y oxaliplatino (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día por 14 días cada tres semanas y 130 mg/m<sup>2</sup> día 1, respectivamente, por seis meses) después de una gastrectomía D2 con fines curativos

versus cirugía sola, en 1,035 pacientes con etapa II-III. Un análisis intermedio mostró incremento de la SLE a tres años en el brazo con QT (74%) en comparación con el brazo con cirugía sola (59%), con significación estadística (HR: 0.56;  $p = 0.0001$ ). La SG también resultó favorecida con la QT adyuvante: SG a tres años de 83% con QT vs. 78% con observación (HR: 0.72,  $p = 0.049$ )<sup>185</sup>. Debido a que ambos estudios fueron llevados a cabo en Asia, se ha cuestionado la extrapolación de los resultados a países occidentales. No obstante, el beneficio de la QT adyuvante en otras regiones del mundo fue demostrado por el más reciente meta-análisis de *Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration GASTRIC Group*, que analizó los datos individuales de 3,836 pacientes de 17 estudios aleatorizados (13 europeos o de EUA) y mostró beneficio un modesto pero estadísticamente significativo asociado a la QT adyuvante en cuanto a la SG (HR: 0.82, IC 95%: 0.76 - 0.90;  $p < 0.001$ ) con un beneficio absoluto de 5.8% a cinco años y 7.4% a diez años. En el análisis por regiones, el HR de SG fue de 0.83 (IC 95%: 0.74 - 0.94) en los estudios realizados en Europa, 0.88 (IC 95%: 0.75 - 1.04) en los efectuados en EUA y 0.70 (IC 95%: 0.56 - 0.88) en los llevados a cabo en Asia<sup>186</sup>. No obstante, se debe aclarar que el beneficio de este tratamiento adyuvante no se ha demostrado en estudios aleatorizados en pacientes con resecciones gástricas D0 o D1, por lo que debe reservarse para pacientes que se hayan sometido a una resección D2.

Con relación a si es necesario agregar RT a la QT adyuvante, tres estudios prospectivos aleatorizados han comparado QT-RT versus QT posoperatoria en pacientes sometidos a una resección D2, el más grande de los cuales (ARTIST, 458 pacientes)<sup>187</sup>, llevado a cabo en Corea, no mostró diferencias entre ambos abordajes, con una SLE del 78% con QT-RT y 74% con QT sola ( $p = 0.086$ ). Un análisis no planeado de subgrupos mostró una diferencia significativa en favor de la QT-RT en los pacientes con ganglios positivos (SLE a cinco años: 77.5% vs. 72.3%,  $p = 0.036$ ).

En el estudio realizado en China<sup>188</sup> participaron 404 pacientes, de los cuales sólo 380 fueron elegibles para el análisis. No se registraron diferencias significativas en la SG a cinco años, la cual fue del 48.1% con QT-RT y del 41.8% con QT sola ( $p = 0.122$ ). En cuanto a la supervivencia libre de recurrencia (SLR) a cinco años, hubo mejoría que favoreció a la QT-RT (45.2% vs. 35.8% para QT sola;  $p = 0.029$ ). Un subanálisis demostró que este beneficio de la QT-RT en cuanto a recurrencia se debió a una tasa más baja de falla local (15.6% vs. 24.2%,  $p=0.042$ ), sin que se observaran diferencias en la tasa de recurrencia a distancia (24.2% vs. 26.7%,  $p = 0.595$ ).

Finalmente, en el tercer estudio -más pequeño y efectuado también en Corea- 90 pacientes con CG, etapas III y IV, posterior a gastrectomía R0 con disección ganglionar D2, fueron asignados al azar para recibir QT adyuvante con 5-FU/LV (cinco ciclos de 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> los días 1-5 y LV 20 mg/m<sup>2</sup> los días 1-5 cada 28 días) vs. QT-RT (QT un ciclo pre-RT, dos ciclos post-RT; QT-RT 45 Gy, 1.8 Gy/día en combinación con 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> los días 1-4 de la primera semana y días 1-3 de la quinta semana de RT). No se observaron diferencias significativas entre grupos en el criterio principal de valoración (SLE a cinco años): 60.9% con QT-RT y 50% con QT ( $p = 0.246$ ). Tampoco se registraron diferencias en la SG a cinco años: 65.2% con QT-RT vs. 54.6% con QT

( $p = 0.670$ ). Se documentó ventaja en la SLR locorregional a cinco años: 84.4% vs. 62.7% ( $p = 0.035$ ). Las críticas al estudio incluyen el bajo poder estadístico al no poder completar el reclutamiento planeado y el hecho de que el brazo de QT no fuera óptimo (sólo 5-FU/LV). A pesar de ello, con la QT-RT no se demostró beneficio<sup>189</sup>.

En un meta-análisis publicado recientemente<sup>190</sup> que incluyó 895 pacientes de los tres estudios descritos, se mostró que la QT-RT posoperatoria no confiere ventaja de supervivencia sobre la QT adyuvante; no obstante, sí existe un beneficio en la SLR local (HR: 0.53; IC 95%: 0.32 - 0.87;  $p = 0.01$ ) y en la SLE (HR: 0.72; IC 95%: 0.59 - 0.89,  $p = 0.002$ ) a favor de la QT-RT.

## Comentario

La evidencia actual permite considerar la QT adyuvante (S1 o capecitbina/oxaliplatino) como una estrategia válida en nuestro país, en pacientes con CG etapa II-IIIB, después de una gastrectomía con fines curativos D2 (A1).

La RT-QT posoperatoria en pacientes con CG resecaado con una gastrectomía D2 disminuye la recurrencia locorregional, pero no confiere beneficio en SG cuando se le compara con QT adyuvante sola (A1).

## TERAPIAS DIRIGIDAS

El conocimiento y entendimiento de la biología tumoral han permitido la elaboración de nuevos medicamentos con mecanismos de acción específicos y dirigidos a una diana específica. Tales medicamentos, que en conjunto se denominan “terapias dirigidas”, han demostrado una gran efectividad en diferentes tipos de tumores sólidos como mama, colon, pulmón, etc. El CG no es la excepción, de manera que existe vasta información sobre el uso de estas nuevas moléculas en combinación con QT.

La incorporación de terapias blanco, asociadas a QT, ha logrado mejorar el pronóstico de supervivencia y control de la enfermedad en muchos tumores malignos. En CG, estos tratamientos se han explorado en forma inicial asociados a QT en enfermedad avanzada. Al día de hoy, son dos los fármacos aprobados a nivel mundial para CG avanzado: trastuzumab y ramucirumab.

### Terapias anti-HER2

Aproximadamente, del 7 al 22% de los cánceres gástricos sobreexpresan HER2<sup>191-193</sup>. Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra el HER2. El estudio fase III en adenocarcinomas del estómago y de la UGE HER2 positivo denominado ToGA, explora su utilidad al agregarlo a la combinación de cisplatino + 5-FU en infusión o capecitabina por seis ciclos, en comparación con el mismo esquema sin trastuzumab. El HER2 se determinó por IHQ y FISH. El objetivo principal de incremento de la SG se cumplió (11.1 vs. 13.5 meses, HR: 0.74; IC 95%: 0.6 - 0.91;  $p = 0.0048$ ). Las respuestas objetivas tumorales también fueron superiores con significación estadística (47 vs. 35%). Es importante notar que el beneficio fue mayor en los casos con calificación HER2 3+ por IHQ, y en casos con IHQ 2+/FISH+ (supervivencia 16.1 vs. 11.8 meses,  $p = 0.0046$ ), pero ineficaz en casos FISH+/IHQ 1+ ó 0<sup>194</sup>.

Aunque estas observaciones se realizaron después de los resultados, la *European Medication Agency* (EMA) recomienda el uso de trastuzumab en casos con HER2 3+ y casos con 2+, pero FISH positivo, en tanto que la FDA lo hace para FISH+ o IHQ 3+. En México recomendamos las indicaciones de EMA (B). En forma diferente a la población con cáncer de mama en la cual trastuzumab se emplea ampliamente, la depuración del producto parece ser mayor y la farmacocinética lineal. La eficacia fue más baja en pacientes con concentraciones menores, por lo que se encuentra en marcha el estudio HELOISE empleando dosis mayores de trastuzumab.

La conjugación de este agente con una molécula citotóxica (trastuzumab + emtansina) llamada TDM1, se encuentra bajo evaluación en el estudio clínico GATSBY, donde TDM1 se compara en segunda línea vs. taxano solo. Los resultados se esperan en 2015. De la misma forma, pertuzumab, un anticuerpo dirigido contra una fracción del receptor y que evita la dimerización, se encuentra en evaluación conjuntamente con trastuzumab, cisplatino y capecitabina en primera línea en el estudio llamado JACOB<sup>195</sup>.

El estudio TyTAN, efectuado en Asia en 256 pacientes, analizó el efecto de lapatinib + paclitaxel como segunda línea en pacientes con CG avanzado HER2 FISH+, previamente tratados con trastuzumab<sup>196</sup> sin mejora alguna en el criterio primario de valoración de SG (11 vs. 8.9 meses,  $p = 0.2$ ) ni en la SLP (5.4 vs. 4.4 meses,  $p = 0.24$ ). Nuevamente, un subanálisis revela mayor beneficio en casos IHQ 3+ (14 vs. 7.6 meses,  $p = 0.0176$ ), pero actualmente este fármaco no se encuentra aprobado para CG. Tampoco fue posible confirmar el beneficio de lapatinib en el estudio TRIO-013/LOGiC de capecitabina/oxaliplatino con o sin lapatinib como primera línea en 545 pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado<sup>197</sup>. Los resultados preliminares en 2013 no confirmaron el objetivo primario de SG (12.2 vs. 10.5 meses, HR: 0.91; IC 95%: 0.73 - 1.12). Los resultados negativos de lapatinib determinaron que al momento su uso no esté indicado en esquemas de QT en el CG (B).

### Terapia anti-VEGF

El crecimiento tumoral y la metástasis son procesos que se han relacionado ampliamente con la angiogénesis en la mayoría de los tumores humanos. En el CG, la expresión de VEGF en los tumores y los niveles séricos del mismo se han correlacionado de manera positiva con compromiso vascular y ganglionar, metástasis a distancia y en términos generales con un pronóstico precario<sup>198</sup>. Dicho esto, se han implementado múltiples estrategias para inhibir la vía del VEGF, la mayoría adoptando como blanco a este factor o su receptor, ya sea utilizando anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosina cinasa.

### Anticuerpos monoclonales

El estudio fase III AVAGAST, realizado en 774 pacientes con CG localmente avanzado o metastásico<sup>199</sup> emplea el anticuerpo bevacizumab asociado al esquema de primera línea de cisplatino + fluoropirimidina (capecitabina o 5-FU). Aunque la adición de bevacizumab a la QT mejoró las respuestas (46% vs. 37%) y la SLP (6.7 vs. 5.3 meses, HR: 0.80; IC 95%: 0.68 - 0.93;  $p = 0.0032$ ), la SG no fue superior (12.1 vs. 10.1 meses, HR: 0.87; IC 95%: 0.73 - 1.03;  $p = 0.1002$ ). Cabe agregar que este fármaco no está aprobado para el CG.

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina G1 totalmente humanizado, dirigido al VEGFR-2. Este fármaco ha mostrado mejoría en la supervivencia tanto en monoterapia (estudio REGARD)<sup>200</sup> como en combinación con paclitaxel (estudio RAINBOW) en segunda línea de tratamiento<sup>201</sup>. Por tal motivo, ramucirumab es el segundo fármaco dirigido a un blanco molecular aprobado en CG, solo o combinado con paclitaxel en segunda línea. En el estudio REGARD fase 3, global, multicéntrico, doble ciego que evaluó a ramucirumab + mejor terapia de apoyo (BSC) vs. placebo + mejor terapia de apoyo en el tratamiento del CG avanzado o adenocarcinoma de la UEG tras la progresión de la enfermedad durante o después de una primera línea de tratamiento basada en platino/fluoropirimidina, 355 pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir ramucirumab (n = 238) vs. mejor terapia de apoyo (n = 117). El criterio principal de valoración (SG) fue de 4.9 meses con ramucirumab vs. 3.7 meses en el grupo con BSC, siendo la mejoría con ramucirumab estadística y clínicamente significativa. El riesgo de muerte se redujo en un 22% en los pacientes tratados con ramucirumab (HR: 0.776 [SG], p = 0.0473), lo cual derivó en una SG 37% mayor en el brazo con ramucirumab (mediana de 5.2 meses [IC 95%: 4.4 - 5.7] vs. 3.8 meses [IC 95%: 2.8 - 4.7]), con un incremento relativo de 150% en la proporción de pacientes vivos y sin progresión a las 12 semanas en comparación con placebo. También el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte se redujo significativamente (52%, HR: 0.483; IC 95%: 0.376 - 0.620; p < 0.0001), lo cual resulta en una mediana hasta la progresión de la enfermedad 62% más prolongada en el brazo con ramucirumab (2.1 meses vs. 1.3 meses). Por otro lado, en el estudio RAINBOW se comparó a ramucirumab + paclitaxel + mejor terapia de apoyo frente a paclitaxel + mejor terapia de apoyo; el objetivo primario consistió en evaluar la eficacia en términos de SG en los pacientes tratados con ramucirumab + paclitaxel en comparación con los pacientes tratados con placebo más paclitaxel. Se incluyeron pacientes con CG avanzado o adenocarcinoma de la UGE después de una terapia de primera línea con cualquier doblete basado en platino/fluoropirimidinas con o sin antraciclinas (epirrubicina o doxorubicina). Los resultados muestran que con ramucirumab + paclitaxel el riesgo de muerte en esta población disminuyó en un 19% (HR: 0.807; IC 95%: 0.678 - 0.962; p = 0.0169), lo cual representa una mediana de supervivencia un 31% más prolongada (2.3 meses) en el brazo con paclitaxel + ramucirumab (9.63 meses frente a 7.36 meses en el grupo con placebo más paclitaxel). Las tasas de supervivencia a seis y 12 meses fueron: ramucirumab + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel 71.5% frente a 56.9% y 40.1% frente a 30.2%, respectivamente. Los índices de SLP a tres, seis y nueve meses fueron: ramucirumab + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel 67.4% vs. 45.5%, 35.9% vs. 17.2%, y 21.6% frente a 9.9%, respectivamente. Además, las tasas de respuesta fueron del 28% con ramucirumab + paclitaxel y del 16% con paclitaxel (p = 0.0001). Respecto al perfil de toxicidad, se reportaron los siguientes eventos adversos: ramucirumab + paclitaxel vs. paclitaxel, neutropenia 40.7% vs. 18.8%, leucopenia 17.4% vs. 6.7%, hipertensión 14.1% vs. 2.4%, anemia 9.2% vs. 10.3%, fatiga 7.0% vs. 4.0%, dolor abdominal 5.5% vs. 3.3%, astenia 5.5% vs. 3.3% y neutropenia febril 3.1% vs. 2.4%.

Finalmente, apatinib, una molécula pequeña inhibidora del VEGFR-2 que se administra por la vía oral, se evaluó en un estudio fase III en tercera línea frente a placebo. En la población de 270 pacientes, se observó un incremento de la SG (HR: 0.71; IC 95%: 0.54 - 0.94; p = 0.016)<sup>202</sup>. Al momento de la elaboración de este texto, apatinib no cuenta con aprobación para su uso rutinario.

## Inhibidores de tirosina cinasa

Sunitinib y sorafenib son pequeñas moléculas inhibidoras TK que inhiben -entre otros blancos- al receptor del VEGF. En un estudio fase II en segunda línea, se exploró el uso de sunitinib + docetaxel vs. docetaxel solo. Las respuestas objetivas son mayores con la combinación, pero no hay mejoría en la SLP que fue el objetivo primario (3.9 vs. 2.6 meses), tampoco en la SG (8.0 vs. 6.6 meses)<sup>203</sup>. En un estudio fase II se exploró sorafenib asociado a docetaxel, observándose respuestas objetivas en el 41% y una supervivencia media de 13.6 meses, pero el estudio no contó con un grupo de control<sup>204</sup>.

En vista de la limitada experiencia y los resultados mixtos, estos fármacos no se recomiendan actualmente en CG avanzado (sunitinib B1, sorafenib C1).

## Terapias anti-EGFR

La expresión del EGFR en el CG ha sido reportada en 18 a 81% de los casos. La sobreexpresión pareciera asociarse a mayor invasión, histología pobremente diferenciada y supervivencia más corta; no obstante, la evidencia sobre el potencial papel pronóstico del EGFR es sumamente limitada y controversial<sup>198</sup>. Al parecer, la inhibición de la vía del EGFR, puede ser un blanco exitoso, motivo por el cual se han valorado múltiples fármacos con este fin.

### *Anticuerpos monoclonales anti-EGFR*

El estudio REAL 3 describe los resultados obtenidos en cáncer de estómago y de la UGE avanzados tras la administración de QT de primera línea basada en EOX (epirrubicina, oxaliplatino, capecitabina) vs. EOX + panitumumab<sup>205</sup>. Los resultados basados en 251 eventos fueron negativos en términos de SG (11.3 meses con EOX vs. 8.8 meses con EOX-P, HR: 1.37, p = 0.013). El segundo estudio, llamado EXPAND, con capecitabina + cisplatino (CP) vs. CP + cetuximab en 870 casos con CG, tampoco concluyó beneficio del uso de terapia anti-EGFR, puesto que el objetivo primario de SLP resultó inferior en el brazo con cetuximab (4.4 meses vs. 5.6 meses, p = 0.315)<sup>206</sup>.

Con base en los estudios mencionados, en la actualidad no se recomienda el empleo de las terapias anti-EGFR disponibles en México (cetuximab o panitumumab) en CG avanzado (B).

### *Inhibidores de tirosina cinasa anti-EGFR*

Con gefitinib, una molécula inhibidora del EGFR, se han realizado dos estudios pequeños fase II y uno fase III llamado COG (*Cancer Oesophagus Gefitinib trial*), en el cual no se logró mostrar beneficio de supervivencia en 450 pacientes tratados en segunda línea (asignados en forma aleatoria para recibir gefitinib vs. placebo)<sup>207</sup>.

El análisis preliminar mostró una media de supervivencia de 3.73 vs. 3.6 meses y una mejora de unos días en la SLP estadísticamente significativa (49 vs. 35 días, p = 0.017).



Existe poca información acerca de erlotinib y en ocasiones se limitó su uso exclusivamente en tumores de la UGE. Un estudio de SWOG mostró beneficio limitado en CG<sup>208</sup>, de modo que hoy en día no se recomiendan estos dos fármacos en CG avanzado (B).

### Otras terapias biológicas

**Inhibición inmunológica.** El sistema inmunitario puede identificar a las células malignas y eliminarlas. Se han reconocido trastornos inmunitarios en los pacientes con tumores gastrointestinales<sup>209</sup>. Las células tumorales frecuentemente sobreexpresan la proteína transmembranara PDL-1 o PDL-2, lo cual les permite escapar de la inmunovigilancia. Pembrolizumab, un anticuerpo humanizado altamente selectivo dirigido contra PDL-1, se empleó en 39 pacientes con CG con expresión de PDL-1, con respuestas del 31%<sup>210</sup>. Estas vías son objeto de investigación activa hoy en día.

Múltiples estudios están explorando actualmente otras alternativas de QT asociada a terapias dirigidas; los resultados serán publicados en los próximos dos años. Entre otros, se encuentran los fármacos anti HGF-MET en pacientes con cMET+:

- a. Primera línea en CG avanzado, tratados con ECX (epirubicina, cisplatino, capecitabina) + rilotumumab (anticuerpo anti-HGF) vs. ECX + placebo.
- b. Primera línea en CG avanzado con mfolfox-6 + onartuzumab (anticuerpo anti-MET) vs. mfolfox-6 + placebo.

### APOYO NUTRICIO EN EL CÁNCER GÁSTRICO

El tratamiento nutricio en caso de CG es de suma importancia, puesto que se trata de pacientes con un riesgo elevado de sufrir desnutrición. La intervención nutricia se debe realizar a la brevedad posible, a fin de evitar o revertir un estado de nutrición inadecuado, el cual puede comprometer adversamente la tolerancia a la terapéutica antineoplásica, la recuperación, o bien la calidad de vida del paciente.

El escenario es de suma importancia, puesto que entre 30 y 40% de los pacientes hospitalizados presentan cierto grado de desnutrición, la cual se asocia a un incremento de la morbimortalidad en la cirugía gastrointestinal.

En lo que se refiere específicamente los pacientes con CG y desnutrición, el 46% presenta pérdida grave de peso y el 72% ingestión inadecuada. Más aun, tras la gastrectomía, los pacientes pierden un promedio de 15 kg (10-18 kg). La pérdida > 10% al diagnóstico se relaciona con complicaciones posoperatorias (OR: 3.1; IC 95%: 1.0 - 9.6; p = 0.04)<sup>211</sup>.

En este sentido, estudios retrospectivos desde 1970 señalaron que el soporte nutricio perioperatorio reduce las complicaciones quirúrgicas y puede restaurar las anomalías bioquímicas en pacientes con desnutrición<sup>212</sup>; asimismo, disminuye en un 50% las complicaciones posoperatorias<sup>213</sup> y en un 30% la posibilidad de muerte posoperatoria<sup>214</sup>.

### Nutrición parenteral

En pacientes heterogéneos, la nutrición parenteral perioperatoria no ha mostrado ser causa de una reducción de la morbimortalidad. Por su parte, los pacientes con desnutrición leve no derivan ningún beneficio y sí más complicaciones infecciosas.

Entre las investigaciones que han evaluado la nutrición parenteral se encuentra el Estudio de Veteranos (1991), el cual incluyó a 395 pacientes en quienes se comparó la NPT perioperatoria vs. ausencia de nutrición parenteral. Los resultados mostraron más infecciones en aquellos que recibieron nutrición parenteral; sin embargo, también se encontró que los pacientes con desnutrición grave que recibieron nutrición parenteral presentaron menos complicaciones perioperatorias<sup>215</sup>.

Otro estudio de importancia es el de Von Meyenfeldt<sup>216</sup> en el que 151 pacientes con CG y colorrectal con desnutrición grave fueron divididos en tres grupos que fueron sometidos a diferentes esquemas: 1) diez días con nutrición enteral preoperatoria (50 pacientes); 2) diez días con NPT preoperatoria (51 pacientes) y 3) casos de cirugía inmediata y sin nutrición parenteral posoperatoria (50 pacientes). En los resultados se observó una disminución significativa en la incidencia de infecciones en los pacientes con apoyo nutricio comparados con los controles<sup>216</sup>.

En un meta-análisis de 13 estudios se advirtió que los pacientes desnutridos que recibieron nutrición parenteral durante 7-10 días anteriores a una cirugía presentaron un 10% de reducción en las complicaciones posoperatorias<sup>217</sup>.

Así, la experiencia acumulada permite contar con diferentes métodos de apoyo nutricio que van desde las modificaciones a la dieta indicada y el uso de complementos alimenticios, así hasta la alimentación enteral y endovenosa, ya que está comprobado que la atención nutricia temprana puede prevenir o atenuar las complicaciones típicamente asociadas al tratamiento del cáncer.

### Objetivos del tratamiento nutricional<sup>[218-220]</sup> (AI)

- Evitar o revertir las deficiencias nutrimentales.
- Conservar un adecuado IMC.
- Ayudar a los pacientes a tolerar mejor los tratamientos.
- Proteger la función inmunitaria, lo cual disminuye el riesgo de infección.
- Ayudar en la recuperación.
- Mejorar en lo posible la calidad de vida.

### Nutrición enteral temprana en la cirugía gástrica

Tradicionalmente se ha indicado ayuno a los pacientes que han sido sometidos a cirugía, con apoyo de líquidos intravenosos por cinco días o hasta la canalización de gases. El ayuno se indica porque se presume que existe intolerancia a la vía oral, tanto por el íleo posoperatorio como por el posible compromiso de la anastomosis. La motilidad intestinal se recupera entre seis y ocho horas después de la cirugía, incluso con cierta capacidad de absorción<sup>221</sup>.

Aunque los efectos adversos más comunes son dolor abdominal y distensión, la nutrición enteral iniciada 12 horas después de la cirugía resectiva gastrointestinal es segura. No se ha encontrado diferencia clínica entre la alimentación por sonda nasointestinal o por yeyunostomía<sup>221</sup>.

La dieta enteral temprana ofrece varios beneficios: 1) disminuye la incidencia de infecciones en el posoperatorio; 2) reduce el riesgo de traslocación bacteriana; 3) mejora la oxigenación de la mucosa intestinal; 4) no cambia con el estrés y 5) 100-150 ml de solución glucosada al 10% para 24 horas mantienen el trofismo de las vellosidades intestinales<sup>222</sup>.

## Valoración nutricional

La valoración nutricional deberá ser efectuada por el equipo de apoyo nutricional hospitalario (cirujano oncólogo, oncólogo médico, departamento de nutrición, médico internista).

Se deben enviar a valoración nutricional los pacientes en quienes se ha determinado con certeza la cirugía y han aceptado el procedimiento.

El paciente deberá contar con biometría hemática (BH) completa, transferrina, pruebas funcionales hepáticas (albúmina, tiempos de coagulación) y química sanguínea (glucosa, urea, creatinina) y especificar el tipo de cirugía a realizar.

En la valoración nutricional se deberá cuantificar: peso habitual, peso actual, peso ideal, IMC, porcentaje de pérdida de peso, valoración global subjetiva, antropometría y parámetros nutricionales (albúmina, transferrina, cuenta total de linfocitos) e índice de riesgo nutricional (**B1**).

Este último se determina con la siguiente fórmula: peso actual/peso habitual  $\times 0.417 \times 100 + 15.19 \times$  albúmina. El resultado indica el riesgo nutricional.

- Bajo: mayor a 97.5 puntos.
- Intermedio: 97.4 a 83.5 puntos.
- Alto: menor a 83.4 puntos.

Se debe tener en cuenta que la pérdida de peso  $> 10\%$  en seis meses en pacientes con CG, es indicador de deficiencia nutricional (**Apéndice 1**)<sup>223</sup>.

El método de primera elección para el apoyo nutricional de dichos pacientes es la vía oral, con las modificaciones dietéticas requeridas de acuerdo con la sintomatología y las condiciones del paciente<sup>224</sup> (**B**).

La dieta deberá fraccionarse en cinco partes iguales; debe ser reducida en lípidos, controlada en condimentos y, de ser necesario, complementada con fórmula polimérica. Las fórmulas poliméricas empleadas por esta vía deben estar claramente indicadas, ya que muchas veces su prescripción no se realiza bajo el contexto global de la dieta y su uso por periodos prolongados puede ocasionar hastío en el paciente, limitando así la posibilidad de utilizarlas posteriormente en periodos en los que sea crítica su inclusión en la dieta<sup>225</sup> (**B1**).

**Dieta artesanal:** se debe evitar la entrada rápida de volúmenes grandes al intestino proximal, lo cual se logra fraccionando la dieta en pequeñas porciones y evitando el consumo de líquidos con los alimentos. Las comidas deben tener baja osmolaridad, procurando no incluir azúcares simples.

Se inicia con dieta de líquidos claros y de acuerdo a la tolerabilidad se progresa a dieta blanda baja en residuos y lípidos, sin azúcares simples e irritantes; se fracciona en cinco tomas alternando líquidos y alimentos sólidos con una hora de diferencia aproximadamente. Tras el alta hospitalaria, el paciente debe continuar tomando los líquidos antes o después de las comidas, evitar alimentos o bebidas excesivamente fríos o calientes, excluir aquellas carbonatadas, café, especias, picante y alimentos ricos en grasa; también es importante comer despacio, masticando bien los alimentos.

Se pueden observar deficiencias de ácido ascórbico, calcio y vitaminas liposolubles. Se recomienda suplementar hierro con ácido ascórbico, un multivitamínico y vitamina B12.

## Recomendaciones especiales

1. Al principio: el paciente puede tomar en pequeñas cantidades los alimentos permitidos para

probar cómo le sientan; puede aumentar la cantidad progresivamente si no le provocan molestias.

2. Cantidad de los alimentos: se deben tomar los alimentos en pequeñas cantidades, aproximadamente el equivalente a media ración.
3. Coccción de los alimentos: durante los primeros 15-30 días se deben tomar los alimentos hervidos. Si la tolerabilidad es buena, se podrán preparar platos a la plancha. Al cabo de uno o dos meses será posible introducir, de forma progresiva y siempre que no se produzcan molestias, guisos sencillos y algún alimento frito.

A los seis meses la dieta es generalmente muy parecida a una alimentación normal. El paciente puede empezar a consumir los alimentos desaconsejados, en pequeñas cantidades para conocer su tolerancia.

Se desaconsejan siempre los cereales integrales, las verduras duras o muy fibrosas y las carnes duras.

4. Alimentos azucarados: se debe restringir el consumo de azúcar y cualquier alimento con alto contenido del mismo, e ir introduciéndolo poco a poco en función de la tolerancia de cada paciente.
5. Tolerancia a la leche: la leche es el alimento que peor se tolera.

Los pacientes con estómago residual pueden probar la tolerancia a la leche cuando lleven dos o tres meses comiendo. En caso de gastrectomía total, se recomienda esperar hasta los seis meses.

En todos los casos se empezará con una cantidad de 100 cc e idealmente se acompañará con pan, galletas o bizcocho<sup>226</sup> (**C1**).

## Nutrición enteral

Siempre que el intestino se encuentre funcional, la alimentación enteral debe ser la vía de elección. La vía parenteral se utiliza sólo si no es factible usar el tubo digestivo por más de una semana<sup>227</sup>.

Los beneficios de la nutrición enteral en comparación con la endovenosa consisten que se continúa utilizando el intestino, siendo por ende más fisiológica, además de que presenta menos complicaciones, suele administrarse más fácilmente y su costo es significativamente inferior<sup>226-230</sup> (**A1**).

La alimentación enteral se puede emplear en forma precoz en estos pacientes, caso en el cual se habla de nutrición enteral temprana (NET), la cual se inicia durante las 12 a 36 horas posteriores a la cirugía.

La alimentación enteral *per se* se asocia a la prevención de atrofia de la mucosa intestinal, disminución de la translocación bacteriana, mejoría en la oxigenación intestinal y reducción de costos para el paciente (**A1**).

En los pacientes con enfermedad irrecusable o con metástasis, la colocación de una sonda de alimentación permite mantener el acceso enteral.

En el paciente con CG o sometido a gastrectomía se recomienda que la ruta de administración sea nasoyeyunal o yeyunostomía<sup>231</sup> (**C2**).

La nutrición enteral, a través de una sonda nasoyeyunal colocada durante la operación, se inicia a las 24-48 horas y se mantiene durante cinco días en promedio. Alrededor del

sexto o séptimo día, se realiza un control radiológico con bario de la anastomosis. Si está normal (lo cual ocurre en el 98% de los casos), se retira la sonda nasoyeyunal y se comienza la alimentación oral. El alta médica del hospital tiene lugar alrededor del octavo día posoperatorio (B1).

En lo que a fórmulas de alimentación se refiere, actualmente existe en el mercado una gran variedad, que van desde la polimérica estándar, semielementales y modulares hasta especializadas (para diabetes mellitus, insuficiencia renal, cáncer, inmunomoduladoras). Estas últimas (adicionadas con dosis terapéuticas de nutrimentos como glutamina, arginina, aminoácidos de cadena ramificada, ácidos grasos esenciales y ARN), se han asociado en el paciente con CG a una reducción en la incidencia de infecciones posoperatorias y días de estancia hospitalaria, en comparación con la fórmula estándar, NPT o hidratación endovenosa<sup>232</sup> (A1).

Entre las contraindicaciones para el soporte nutricio enteral figuran: un tubo digestivo con mal funcionamiento, condiciones de mala absorción, obstrucciones mecánicas, sangrado agudo, diarrea grave, vómito incoercible, fístulas gastrointestinales en lugares difíciles de derivar con una sonda entérica, procesos intestinales inflamatorios como íleo prolongado y enterocolitis grave. La trombocitopenia y los estados pancitopénicos generales derivados de la terapia antineoplásica pueden también contraindicar la colocación de las sondas entéricas<sup>226</sup>.

### Nutrición parenteral total

La nutrición endovenosa puede indicarse en los pacientes oncológicos que no deben o no pueden utilizar la vía oral o enteral como aquellos con obstrucción, náusea y vómito incoercible, síndrome de intestino corto o íleo, diarrea o mala absorción grave, mucositis G-III, esofagitis aguda, enteritis posterior a QT-RT, fístulas gastrointestinales de alto gasto que no pueden derivarse mediante intubación enteral y en quienes van a ser sometidos a gastrectomía y cursan con desnutrición severa.

Los pacientes con desnutrición severa deben ser evaluados por el departamento de nutrición especializada a fin de realizar una valoración global objetiva. Deberán ser ingresados diez días antes de la cirugía y recibir NPT preoperatoria y/o apoyo nutricio mixto (enteral/parenteral) durante los 7-10 días previos a la cirugía.

A los pacientes desnutridos con riesgo nutricio intermedio se les deberá colocar una sonda nasoenteral en el transoperatorio y, en el día posterior a la cirugía, iniciar solución glucosada al 10% y pasar a 30 ml/h vs. continuar solución glucosada al 10% a 40 ml/h hasta el inicio de la dieta. Contraindicaciones: vómito, distensión, dolor abdominal.

A los pacientes con riesgo nutricio bajo se les deberá administrar NPT posoperatoria únicamente en caso de complicaciones por las que se prevea ayuno por más de siete días. Podrá iniciarse dieta elemental por sonda vs. solución glucosada al 10% a 40 ml/h hasta el inicio de la vía oral<sup>228-231</sup> (A1).

En el cálculo inicial de la alimentación endovenosa es importante tener en cuenta el síndrome de realimentación, una complicación metabólica que ocurre por la repleción rápida de potasio, fósforo y magnesio en pacientes con desnutrición severa o caquexia<sup>231</sup> (A1).

En el posoperatorio de estos pacientes se debe buscar la transición a la vía enteral lo antes posible o bien, se puede recurrir a un esquema de alimentación mixto

endovenoso-enteral; una vez verificada la tolerancia a la nutrición enteral, destetar la endovenosa<sup>232</sup> (B1).

### Manejo a largo plazo

Es necesario fraccionar la dieta en cinco a seis porciones de elevado contenido calórico-proteico, las cuales han de ingerirse despacio. Asimismo, se debe evitar el exceso de carbohidratos, el consumo de líquido 30 a 60 minutos antes o después de las comidas y la ingestión de un volumen > 200 cc de líquido en cada alimento. Es importante también evitar alimentos grasosos o líquidos excesivamente fríos o calientes (causales de diarrea), además de moderar el consumo de alimentos con alto contenido en fibra (verduras como alcachofas, frutas como la piña y cereales integrales)<sup>233</sup>.

### Transición y destete

Cuando se realiza la transición a alimentación enteral, la NPT puede disminuirse al 50% cuando la nutrición enteral alcanza entre el 33% y el 50% de la tasa que se tiene como objetivo y discontinuarse cuando la alimentación alcanza el 75% de la meta. Cuando la transición es a la nutrición oral, la NPT puede disminuirse al 50% o más si el paciente tolera una dieta completamente líquida y discontinuarse una vez que los alimentos sólidos se toleren además del consumo de líquidos adecuados.

Entre las contraindicaciones para el uso de la NPT figuran: intestino funcional, necesidad de soporte nutricio por menos de cinco días, incapacidad para obtener acceso intravenoso y pronóstico que no justifica un soporte nutricio agresivo. Las afecciones adicionales que deben generar dudas son las siguientes: el paciente o la persona a cargo de la atención no desea la nutrición endovenosa, el paciente experimenta inestabilidad hemodinámica, existen trastornos metabólicos o electrolíticos importantes o el paciente se encuentra anúrico sin diálisis<sup>231</sup> (A1).

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL CG

- La evolución del conocimiento sobre el CG y su prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento efectivo y seguro será posible en la medida en que el gremio oncológico se interese, conozca y promueva en su medio, en la medida de sus posibilidades, la participación en investigación.
- Cada unidad médica involucrada en el tratamiento de pacientes con CG debe buscar participar en diversas formas de investigación en el área.
- Una de las formas más inmediatas para incrementar la investigación en el CG estriba en promover la formación de grupos colaborativos que se planteen objetivos y preguntas específicos.
- La participación en estudios clínicos es un objetivo deseable en cada caso de CG.
  - a. Cada centro que atienda pacientes con CG debe procurar participar en estudios clínicos; asimismo, debe buscar estar ligado a un "Centro de Recursos Biológicos" para que en forma conjunta se promueva en general el desarrollo del conocimiento biológico del cáncer, y específicamente la epidemiología molecular y genética, la patología molecular, la farmacogenómica y la farmacoproteómica<sup>234</sup>.

## APÉNDICES

### Apéndice 1

#### Pérdida de peso significativa en el escrutinio de desnutrición

Periodo	Pérdida de peso significativa (%)	Pérdida de peso severa (%)
1 semana	1-2	> 2
1 mes	5	> 5
3 meses	7.5	> 7.5
6 meses	10	> 10

### Apéndice 2

#### Estados normales y de deficiencia definidos por las concentraciones de proteínas séricas

	Normal	Decremento leve	Decremento moderado	Decremento severo
Albúmina (g/dl)	3.5-5.0	2.8-3.5	2.1-2.7	< 2.1
Transferrina (mg/dl)	200-400	150-200	100-150	< 100
Prealbúmina (mg/dl)	15.7-29.6	10-15	5-10	< 5
Proteína transportadora de retinol (mg/dl)	2.7-7.6	2-2.6	1.5-2	< 1.5

## Referencias

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
- Geoffrey F, David I. Adjuvant therapy in esophagogastric adenocarcinoma: controversies and consensus. *Gastrointest Cancer Res* 2012;5:85-92.
- GLOBOCAN 2008. Consultado en Septiembre de 2013. <http://globocan.iarc.fr>
- Catalano V, Labianca R, Beret G, et al. Gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005;54:209-241.
- Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez, G, et al. Cancer mortality in Mexico 2000-2010: the counting of the damages. *GAMO* 2012;11:371-9.
- Power D, Kelsen D, Shah M. Advanced gastric cancer - Slow but steady progress. *Cancer Treatment Reviews* 2010;36:384-392.
- Meza-Junco J, Sawyer M. Metastatic gastric cancer-focus on targeted therapies. *Biologics: Targets and Therapy* 2012;6:137-146.
- Netter FH. *Atlas de Anatomía humana*. 4ª edición. Elsevier, 2007.
- Nishi M, Omori Y, Miwa K. Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC). Japanese classification of gastric carcinoma. Tokyo, Japan. Kanehara. 1995;6-15.
- Shaaban AM, Blodgett TM, Clark PB, et al. Stomach carcinoma. *Diagnostic Imaging Oncology*. Amirsys/Marban 2012;4:28-51.
- Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy, a comparative study. *Ann Intern Med* 1984;101(4):538.
- Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989;55(2):100.
- Shen Y, Kang HK, MD, Jeong YY. Evaluation of early gastric cancer at multidetector CT with multiplanar reformation and virtual endoscopy. *Radiographics* 2011;31:189-199.
- Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006;26(1):143-56.
- Horton KM, Fishman EK. Current role of CT in imaging of the stomach. *Radiographics* 2003;23:75-87.
- Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiographics* 2003;23:625-644.
- Hata J, Haruma K, Manabe N, Kamada T. Gastric Cancer. *Medical Radiology. Diagnostic Imaging. Ultrasound of the Gastrointestinal Tract*. Springer 2007;135-142.
- Kinkel K, Lu Y, Both M, et al. 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(3):748.
19. Smyth E, Schöder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012;118(22):5481-8.
  20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Version 2.2013. Gastric cancer. NCCN.org.
  21. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 1524-1532.
  22. Depisch LM, Rona VT. Gastric epithelial polyps. A 10 years study. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:110-115.
  23. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of a gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.
  24. Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. *Curr Diagn Pathol* 1997;4:51-59.
  25. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005;241(1):27-39.
  26. Hamilton R, Aaltonen LA, eds. Tumors of the digestive system. Lyon: IARC 2000:39-52.
  27. Edge SB. AJCC cancer staging manual. 7ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.
  28. Shen JY, Kim S, Cheong JH, et al. The impact of total retrieved lymph nodes on staging and survival of patients with pT3 gastric cancer. *Cancer* 2007;110(4):745-51.
  29. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
  30. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.
  31. López-Ríos F, Concha A, Corominas JM, et al. Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre la determinación de HER2 en el carcinoma gástrico. *Rev Esp Patol* 2011;44(1):32-48.
  32. Camargo MC, Koriyama C, Matsuo K, et al. Case-case comparison of smoking and alcohol risk associations with Epstein-Barr virus-positive gastric cancer. *Int J Cancer* 2014;134(4):948-53.
  33. Tan D, Lauwers GY. Advances in surgical pathology gastric cancer. Classification and morphologic variants of gastric cancer. *Lippincott Williams* 2010;53:72.
  34. Mirza A, Naveed A, Hayes S, et al. Assessment of histopathological response in gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma following neoadjuvant chemotherapy: which scoring system to use? *ISRN Pathol* 2012;10:1-8.
  35. Rubiano Vinuesa R, Velásquez Galvis M. Atrofia, metaplasia y CG: ¿dónde está la evidencia? *Rev Colomb Cir* 2007;22(1):9.
  36. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2013. Atlanta, GA. 2013.
  37. INEGI/Secretaría de Salud. Base de datos de defunciones 2005. Sistema Nacional de Información en Salud. México SINAI; 2010. Disponible en: [www.sinai.salud.gob.mx](http://www.sinai.salud.gob.mx).
  38. Secretaría de Salud. Asociación Mexicana de Patólogos A.C. Instituto Nacional de Cancerología. Estómago. En Secretaría de Salud, Ed. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. México: Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, 1977.
  39. Secretaría de Salud. Mortalidad 1995. Ciudad de México, México: Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. 1996.
  40. Muñoz NB. Epidemiology of gastric cancer. En: Posner MC, Vokes EE, Weichselbaum. Cancer of the upper gastrointestinal tract. BC Decker, 2002, Hamilton, London, pp. 206-217.
  41. Yoshino J, Matsui T. Early cancer of the gastrointestinal tract. *Endoscopy, Pathology and Treatment* 2006;223-228.
  42. Lockhart ME, Canon CL. Epidemiology of gastric cancer. Richard M. Gore, Rodney H. Reznick, Janet E. Husband Eds. Second edition. Cambridge University Press 2010;1-21.
  43. Freedman ND, Subar AF, Hollenbeck AR, et al. Fruit and vegetable intake and gastric cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2008;19:459-67.
  44. Hsu PI, Lai KH, Hsu PN, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:725-730.
  45. Bonin SR, Roderich E, Schwarz RE. Gastric cancer. En: Cancer management: a multidisciplinary approach. Pazdur R ed. 7th ed. New York. CM 2004;259-271.
  46. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-González R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and early patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;345:725.
  47. Shaw D, Blair V, Martin I. Chromoendoscopic surveillance in a Maori kindred genotypically predisposed to hereditary diffuse gastric cancer: An alternative to prophylactic gastrectomy? *Gastrointest Endosc* 2003;57:AB-158.
  48. Nishizawa M, Shiga T, Hayashi G. Significance of serum pepsinogen measurements in screening for gastric cancer in relation to photo-fluorography. En: Annual report 1998 of the Research Committee of Studies on Study of Gastric Cancer Screening System Using Serum Pepsinogen Test. Miki K, editor. Tokyo. Toho University School of Medicine;1999, pp. 14-6.
  49. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005;54: 764-8.
  50. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H. Endoscopic submucosal dissection for cancers of the remnant stomach after distal gastrectomy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67(2):359-363.
  51. Greene FL. Management of gastric remnant carcinoma based on the results of a 15-year endoscopic screening program. *Ann Surg* 1996;223:701-8.
  52. NCCN guidelines version 2. 2013 Updates. Gastric Cancer. Principles of endoscopic staging and therapy.
  53. Nguyen CC. Gastrointestinal cancer staging by endoscopic esophagus and gastric ultrasound. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2000;2(2):64-68.
  54. Abiad RE, Gerke H. Gastric cancer: Endoscopic diagnosis and staging. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2012;21(1):1-19.
  55. You W, Brown L, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974.
  56. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res* 2011;17(9):2693-2701.
  57. Torres-Jasso JH, Bustos-Carpinteyro AR, Marín ME, et al. Analysis of the polymorphisms EGFR-r521K and ERBB2-l655V in Mexican patients with gastric cancer and premalignant gastric lesions. *Rev Invest Clin* 2013;65:150-155.
  58. Begnami MD, Fukuda E, Fregnani J, et al. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J Clin Oncol* 2011;29:3030-3036.
  59. Garcia I, Vizoso F, Martin A. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:234-241.
  60. Esquivel-Hernandez O, Castela-Maldonado EE, Espinoza-Benitez MP. Expresión de Her2/neu en adenocarcinoma gástrico. Experiencia de 10 años (2001-2011) en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Centro Médico Nacional Noreste. *Patología* 2012;50:80-86.
  61. Cruz-Reyes C, Gamboa-Dominguez A. HER2 amplification in gastric cancer is a rare event restricted to the intestinal phenotype. *Int J Surg Pathol* 2013;21:240-246.

62. Ranzani GN, Luinetti O, Padovan LS, et al. p53 gene mutations and protein nuclear accumulation are early events in intestinal type gastric cancer but late events in diffuse type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:223-231.
63. Yasui W, Oue N, Aung PP, et al. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005;8:86-94.
64. Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 2000;9:5-11.
65. Zhang YJ, Fang JY. Molecular staging of gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:856-860.
66. Werner M, Becker KF, Keller G, Höfler H. Gastric adenocarcinoma: patomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:207-116.
67. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000;89:1418-1424.
68. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
69. Lin J, Beerm DG. Molecular biology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:476-486.
70. Hamilton JP, Meltzer SJ. A review of the genomics of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:416-425.
71. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-880.
72. Bormann R. Geschwulste des magens und doudenums. En: *Handbuch derspeiiellen pathologischen anatomie and histologie*. Henke, F, Lanbarsch O editors. 1<sup>st</sup> ed. Berlin: Julius Springer, 1926.
73. Chen CY, Wu CW, Lo SS, et al. Peritoneal carcinomatosis and lymph node metastases are prognostic indicators in patients with Bormann type IV gastric carcinoma. *Hepatogastroenterol* 2002;49:874-877.
74. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:381-389.
75. Jiang X, Hiki N, Nunobe S, et al. Prognostic importance of the inflammation-based Glasgow prognostic score in patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 2012;107:275-279.
76. Xirasagar S, Lien YC, Lin HC, et al. Procedure volume of gastric cancer resections versus 5-year survival. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:23-29.
77. Smith JK, McPhee JT, Hill JS, et al. National outcomes after gastric resection for neoplasm. *Arch Surg* 2007;142:387-393.
78. Bilimoria KY, Talamonti MS, Wayne JD, et al. Effect of hospital type and volume on lymph node evaluation for gastric and pancreatic cancer. *Arch Surg* 2008;143:671-678.
79. Smith DL, Elting LS, Learn PA, et al. Factors influencing the volume-outcome relationship in gastrectomies: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1846-1852.
80. Verlato G, Roviello F, Marchet A, et al. Indexes of surgical quality in gastric cancer surgery: experience of an Italian network. *Ann Surg Oncol* 2009;16:594-602.
81. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S70-88.
82. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000; 232:362-371.
83. Wang W, Xu DZ, Li YF, et al. Tumor-ratio-metastasis staging system as an alternative to the 7<sup>th</sup> edition UICC TNM system in gastric cancer after D2 resection - results of a single-institution study of 1343 Chinese patients. *Ann Oncol* 2011;22:2049-56.
84. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, et al. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1575-1583.
85. AJCC. Stomach. En: *AJCC cancer staging manual*. Edge SB, Byrd DR, Compton CC eds. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-26.
86. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:302-308.
87. Ebert MP, Malfertheiner P. Pathogenesis of sporadic and familial gastric cancer-implications for clinical management and cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1059-1066.
88. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-880.
89. Globet GA, Cantrall EG, Doll R, Peto R. Interaction between ABO and Rhesus blood groups, the site of origin of gastric cancers, and the age and sex of the patients. *Gut* 1971;12:570-573.
90. Brenner H, Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, et al. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000;88:274-279.
91. Lochhead P. Gastric cancer. *British Medical Bolletin* 2008;10:87-100.
92. Magnusson PKE, Enroth H, Eriksson I, et al. Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct DQ and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori*. *Cancer Res* 2001;61:2684-2689.
93. Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. *Methods Mol Biol* 2012;863:411-435.
94. Camargo CM. Sex hormones, hormonal Interventions and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers prev* 2012;211(1):20-38.
95. Lochhead P. Gastric cancer. *British Medical Bolletin* 2008;10:87-100.
96. Nishino Y. Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation base on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *JPN J Clin Oncol* 2006;36:800-807.
97. Gonzalez CA. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003;107:629-634.
98. Cardenas V. Smoking and *Helicobacter pylori* infection in a sample of US adults. *Epidemiol* 2005;16:586-590.
99. Tramacere I. A meta-analysis on alcohol drinking an gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012;23:28-36.
100. Montenegro MW. prevalencia de pólipos gástricos y su correlación histopatológica en el hospital "Dr. Carlos Mac Gregor Sanchez Navarro". *Revista Endoscopia* 2011;23:23-28.
101. Fisher A. Twenty five years after Billroth II gastrectomy for duodenal ulcer. *World J Surg* 1984;(8):293-302.
102. Baños Madrid R. Ménétrier´s Disease. *Rev Colom Gastroenterol* 2007;(22):217-219.
103. Camargo MC. Determinates of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011;105:38-43.
104. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal study Group. *Ann Surg* 1999;230:170-8.
105. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, Shiu MH. Effects of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg* 1991;126:359-64.
106. Maehara Y, Morigushi S, Yoshida M, et al. Splenectomy does not correlate with length to survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer* 1991;67:3006-9.



107. Fujita J, Kurokawa Y, Sugimoto T, et al. Survival benefit of bursectomy in patients with resectable gastric cancer: interim analysis results of a randomized controlled trial. *Gastric Cancer* 2012;15:42-8.
108. The Japanese Surgical Society. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *JPN J Sur* 1981;11(2):127-139.
109. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:110-12.
110. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996;347:95-99.
111. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Cooperative Group. Br J Cancer* 1999;79:1522-30.
112. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345(8952):745-748.
113. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1 vs. D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.
114. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended para-aortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13:132-7.
115. Deng JY, Liang H, Sun D, et al. The most appropriate category of metastatic lymph nodes to evaluate overall survival of gastric cancer following curative resection. *J Surg Oncol* 2008;98:343-348.
116. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, et al. Postoperative long-term evaluation of interposition reconstruction compared with Roux-en-Y after total gastrectomy in gastric cancer: prospective randomized controlled trial. *Am J Surg* 2011;202:247-253.
117. Takiguchi S, Yamamoto K, Hirao M, et al. A comparison of postoperative quality of life and dysfunction after Billroth I and Roux en Y reconstruction following distal gastrectomy for gastric cancer: results of a multi-institutional RCT. *Gastric Cancer* 2012; 15:198-205.
118. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15:527-37.
119. Sun J, Song Y, Wang Z, et al. Benefits of hypertermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: A meta-analysis of the randomized control trial *BMC. Cancer* 2012;12 526:531.
120. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, et al. Extended multiorgan resection for T4 gastric cancer: 25-year experience. *J Surg Oncol* 2005;90:95-100.
121. Oñate-Ocaña LF, Becker M, Carrillo JF, et al. Selection of best candidates for multiorgan resection among patients with T4 gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2008; 98:336-42.
122. Medina-Franco H, Contreras-Saldívar A, Ramos-De la Medina A, et al. Surgery for stage IV gastric cancer. *Am J Surg* 2004;187:543-546.
123. Ekbohm GA, Gleysteen JJ. Gastric malignancy: resection for palliation. *Surgery* 1980;88:476.
124. Mariette C, Bruyère E, Messenger M, et al. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol* 2013;20:1240-9.
125. Strohelein MA, Bullian DR, Heiss MM. Clinical efficacy of cytoreductive surgery an HIPEC in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Expert Ref Anticancer Ther* 2011;11:1505-8.
126. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: A systematic review of survival mortality and morbidity. *J Surg Oncol* 2011;104:692-8.
127. Oñate-Ocaña LF, Gallardo-Rincón D, Aiello-Crocifoglio V, et al. The role of pre therapeutic laparoscopy in the selection of patients with gastric carcinoma: a proposal for a laparoscopic staging system. *Ann Surg Oncol* 2001;8:624-31.
128. Martínez-Ramos D, Mireles Tena JM, Cuesta MA, et al. Laparoscopy versus open surgery for advanced and resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Rev Esp Enf Dig* 2011;103:133-41.
129. Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic vs. open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high quality non-randomized studies. *Ann Surg* 2012;255:446-56.
130. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: an interim report - A phase III multicenter, prospective randomized trial (KLASS trial). *Ann Surg* 2010; 251(3):417-20.
131. Hanh XZ, Tanigawa N. Learning curve of laparoscopic surgery for gastric cancer, a laparoscopy distal gastrectomy-based analysis. *Surg Endosc* 2009;23:1259-64.
132. Jin SH, Kim DY, Kim H, et al. Multidimensional learning curve in laparoscopy-assisted gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2007;21:28-33.
133. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherine germline mutation in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392(6674):402-5.
134. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for Management. *J Genet Med* 1999;36:873-80.
135. Medina-Franco H, Barreto-Zuñiga R, García-Alvarez MN. Pre-emptive total gastrectomy for hereditary gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2007;11:314-7.
136. Saka M, Morita S, Fukagawa T, Katai H. Present and future of gastric cancer surgery. *JPN J Clin Oncol* 2011;41(3):307-313.
137. Matter D, Marescaux J. *Complicaciones de las gastrectomías. Editions Scientifiques et medicales. Elsevier SAS, París. 2002. E-40-350.*
138. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer. An interim report—a phase iii multicenter, prospective, randomized trial (KLASS Trial). *Annals of Surgery* 2010;251(3).
139. Oh SJ, Choi WB, Song J, et al. Complications requiring reoperation after gastrectomy for gastric cancer: 17 years experience in a single institute. *J Gastrointest Surg* 2009;13:239-245.
140. Bozzetti F, Marubine E, Bonfanti G, et al. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Total versus subtotal gastrectomy. Surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. *Ann Surg* 1997;226:613-620.
141. Migita K, et al. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer. *J Gastro Surg* 2012;16:1659-1665.
142. Jung MR, Park YK, Seon JW, et al. Definitions and classifications of complications of gastrectomy for gastric cancer based on the accordion severity grading system. *World J Surg* 2012;36:2400-2411.
143. Ichikawa D. Postoperative complications following gastrectomy for gastric cancer during the last decade. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(56):613-7.
144. Han-Mo Y. Negative impact of leakage on survival of patients undergoing curative resection for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011;104:734-740.
145. Sheng-Zhang L, Hong-Fei T, Zhong-Lin N, et al. Treatment and prevention of lymphorrhea after radical gastrectomy of gastric cancer. *Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:613-616.
146. Low DE, Kuppusamy M, Hashimoto Y. Comparing complications of esophagectomy and pancreatoduodenectomy and potential impact on hospital system utilizing the accordion severity grading system. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1646-1652.

147. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2004;91:283-287.
148. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach areas of failure in a reoperation of series (second or symptomatic looks). Clinicopathologic correlations and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(1):1-11.
149. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) - report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929-934.
150. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery to esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-467.
151. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.
152. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2(11):1249-54.
153. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
154. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, 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;22:2069-2077.
155. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract no.16, 2004.
156. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). 2009 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Abstract no. 4515, 2009.
157. Cunningham D, Alum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355: 11-20.
158. Cunningham D. Chemotherapy with or without bevacizumab or lapatinib to treat operable oesophagogastric cancer (ST03). <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00450203?term=bevacizumab+%26+gastric&type=Intr&phase=2&rank=1. Identifier:NCT00450203>
159. Yuan-Yuan H, Yang Q, Zhou SW, et al. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(7):1-7.
160. Tey J, Back MF, Shakespeare TP, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67: 385-388.
161. Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1994; 20(3):217-240.
162. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355 (1):11-20.
163. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1715-1721.
164. Piessen G, Messager M, Le Malicot K, et al. Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus perioperative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas - PRODIGE 19 - FFCO1103 - ADC1002. *BMC Cancer* 2013;13:281.
165. Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer* 2011;11:329.
166. Knight G. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric cancer* 2013;16:28-40.
167. Li H, Zhu F, Cao Y, et al. Meta-analyses of randomized trials assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 suppl): 4042.
168. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, et al. Meta-analysis of preoperative chemotherapy (CTx) versus primary surgery for locoregionally advanced adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus (GE adenocarcinoma). *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl):4022.
169. Liao Y, Yang ZL, Peng JS, Xiang J. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer; a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Gast Hepatol* 2013;28:777-782.
170. Schuhmacher C, Reim D, Novotny A. Neoadjuvant treatment for gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2013;13(2):73-78.
171. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-9.
172. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006;42:827-34.
173. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
174. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-7.
175. Shah MA, Shibata S, Stoller RG, et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE). *J Clin Oncol* 2010;28(15s)(Abstract 4014).
176. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
177. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-1553.
178. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - a randomised Phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47(15):2306-2314.
179. Park SH, Lim DH, Park K, et al. A multicenter randomized phase III trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2011;29 (Abstract 4004).
180. Cook N, Marshall A, Blazeby JM, et al. COUGAR-02: a randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in patients with relapsed esophago-gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl; abstr 4023).
181. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma

- of the stomach of gastroesophageal junction. *New Engl J Med* 2001;345:725-730.
182. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, *et al.* Perioperative chemotherapy *versus* surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New Engl J Med* 2006; 355:11-20.
183. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, *et al.* Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *New Engl J Med* 2007;357:1810-1820.
184. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, *et al.* Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 *versus* surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4387-4393.
185. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, *et al.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321.
186. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-1737.
187. Lee J, Do Hoon L, Sung K, *et al.* Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin *versus* capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-273.
188. Zhu WG, Xua DF, Pu J, *et al.* A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 2012; 104:361-366.
189. Kim TH, Kim TH, Park SR, *et al.* Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage iii-iv gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(5):e585-e592.
190. Huang YY, Yang Q, Zhou SW, *et al.* Postoperative chemoradiotherapy *versus* postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy: A meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(7):e68939. doi: 10.1371/journal.pone.0068939.
191. Park YS, Hwang HS, Park HJ, *et al.* Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and *in situ* hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol* 2012;43 :413.
192. Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L, *et al.* Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2009;100:487.
193. Takehana T, Kunitomo K, Kono K, *et al.* Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence *in situ* hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer* 2002;98:833.
194. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for treatment of Her2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
195. Shah AM. Update on metastatic gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol* 2015;33(16):1760-1769.
196. Bang YJ. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel *versus* weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study (abstract). *J Clin Oncol* 30:2012 (Suppl 34: abstr 11).
197. Hecht JR, Bang YJ, Qin S, *et al.* Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) in HER2- positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: the TRIO-013/LOGiC trial. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl; abstr LBA4001).
198. Meza-Junco J, Sawyer M. Metastatic gastric cancer - focus on targeted therapies. *Biologics* 2012;6:137-46.
199. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, *et al.* Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968.
200. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, *et al.* Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:31-39.
201. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, *et al.* Ramucirumab plus paclitaxel *versus* placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.
202. Li J, Qin S, Xu J, *et al.* Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2014;32:255s.
203. Yi JH, Lee J, Lee J, *et al.* Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012;106:1469.
204. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, *et al.* Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010;28:2947.
205. Waddell T, Chau I, Cunningham D, *et al.* Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:481.
206. Lordick F, Kang YK, Chung HC, *et al.* Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490.
207. Ferry DR, Dutton SJ, Mansoor W. Phase III multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of gefitinib *versus* placebo in oesophageal cancer progressing after chemotherapy, COG (Cancer Oesophagus Gefitinib). Disponible en: <http://conference.ncri.org.uk/abstracts/2012/abstracts/ClinicalShowcase4.html>
208. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser C, *et al.* Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4922-7.
209. Lu B, Chen L, Liu L, *et al.* T-cell-mediated tumor immune surveillance and expression of B7 co-inhibitory molecules in cancers of the upper gastrointestinal tract. *Immunol Res* 2011;50:269-275.
210. Muro K, Bang Y, Shankaran V, *et al.* A phase 1b study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2014;25(5):1-41.
211. Ryan AM, Healy LA, Power DG, *et al.* Short-term nutritional implications of total gastrectomy for malignancy, and the impact of parenteral nutritional support. *Clin Nutr* 2007;26(6):718-27.
212. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia ITDL. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001;17:573-580.
213. Hulsewe KW, Meijerink WJ, Soeters PB, von Meyenfeldt MF. Assessment of outcome of perioperative nutritional interventions. *Nutrition* 1997;13:996-998.
214. Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, Wu ZG. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2006;12(15):2441-2444.
215. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991;325:525-532.

216. Von Meyenfeldt MF, Meijerink WJ, Rouflartt MM, et al. Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. *Clin Nutr* 1992;11(4):180-6.
217. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *Am J Clin Nutr* 1997;66:683-706.
218. Zeman FJ. Nutrition and cancer. En: *Clinical nutrition and dietetics*. 2<sup>nd</sup> ed. Macmillan. New York, NY. 1991. 571-598.
219. Albrecht JT, Canada TW. Cachexia and anorexia in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10(4):791-800.
220. American Cancer Society. Nutrition for the person with cancer: a guide for patients and families. Atlanta, GA.
221. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acute ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001;29(12):2264-2270.
222. Braga M, Gianotti I, Gentilini O, et al. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces cost compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001;29:242-248.
223. Kim KM. Does *Helicobacter pylori* not relate to duodenal gastric metaplasia in healthy young adults? *Korean J Gastroenterol* 2013;61(4):184-5.
224. Wong PW, Enriquez A, Barrera R. Nutritional support in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001;17(3):743-767.
225. Piazza-Barnett R, Matarese LE. Enteral nutrition in adult medical/surgical oncology. En: Mc-Callum PD, Polisena CG, eds. *The clinical guide to oncology nutrition*. Chicago, IL. The American Dietetic Association, 2000. 106-118.
226. Shils ME. Nutrition and diet in cancer management. En: *Modern nutrition in health and disease*. Shils ME, Olson JA, Shike M eds. 9<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD. Williams & Wilkins. 1999. 1317-47.
227. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;358:1487-92.
228. Heys SD, Walker LG, Smith I. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999;229:467-477.
229. Brennan MF, Pisters PW, Posner M. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1994;220: 436-441.
230. National Cancer Institute. Eating hints for cancer patients: before, during & after treatment. Bethesda, MD. National Cancer Institute 1998. Publication No. 98-2079.
231. Arnoletti JP, Aiko S. Esophageal/gastric/pancreatic cancer. En: *Clinical nutrition: enteral and tube feeding*. Rolandelli RH, Bankhead R, Boullata J eds. 4<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders. 2005. 516-520.
232. Stratton RJ. Summary of a systematic review on oral nutritional supplement use in the community. *Proc Nutr Soc* 2000;59:469-476.
233. Delgado M, Gómez C, Cos A, et al. Evaluación nutricional en pacientes con gastrectomía total. *Nutr Hosp* 2002;17(5):236-239.
234. World Health Organization/International Agency of Research on Cancer. IARC Working Group Reports. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk2/index.php>