

# CÁNCER GÁSTRICO, PRIMERA REUNIÓN DE CONSENSO

AGOSTO 2006

JESÚS F. PARRA<sup>1</sup>, RUBÉN D. HERNÁNDEZ<sup>1</sup>, ARMANDO GIL A<sup>1</sup>, NERY UZCÁTEGUI<sup>1</sup>, AUGUSTA HONORATO<sup>1</sup>, RAFAEL BARRIOS ARMAS<sup>1</sup>, ARON KRYGIER<sup>1</sup>, ÁNGEL PÉREZ<sup>1</sup>, YIHAD KALEK<sup>1</sup>, HUGO GORI<sup>2</sup>, MIGUEL APARCERO<sup>2</sup>, DERSVIS BANDRES<sup>2</sup>, MANUEL BRONSTEIN<sup>2</sup>, RAMÓN POLEO<sup>2</sup>, DENNY CASTRO<sup>2</sup>, JOHANEL WANDERLINDER<sup>2</sup>, ÁNGELA RUIZ<sup>3</sup>, SIMÓN PERAZA<sup>3</sup>, ALDO REIGOSA<sup>3</sup>, INGRID NASS<sup>4</sup>, THAIS REBOLLEDO<sup>4</sup>, MARÍA AGUILERA<sup>4</sup>, ANA ARCIA<sup>4</sup>, PATRICIA NÚÑEZ<sup>5</sup>, PATRICIA ARBELOA<sup>5</sup>, MARÍA BELÉN FUENTES<sup>5</sup>, EDUARDO UNDRERINER<sup>5</sup>, RAÚL VERA GIMÓN<sup>5</sup>, JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ<sup>5</sup>, SANTIAGO GAJZENBERG<sup>5</sup>, ÁNGELO GARÓFALO<sup>5</sup>, CARLOS MONTESINO<sup>5</sup>

<sup>1</sup> GRUPO DE TRABAJO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA, <sup>2</sup> GRUPO DE TRABAJO GASTROENTEROLOGÍA, <sup>3</sup> GRUPO DE TRABAJO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, <sup>4</sup> GRUPO DE TRABAJO DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA, <sup>5</sup> GRUPO DE TRABAJO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

## INTRODUCCIÓN

**P**or iniciativa de la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Oncología se propició a participar en una reunión que agrupara a una serie de médicos especialistas, con dilatada experiencia en sus diferentes campos, provenientes de diversas partes del país.

Se seleccionaron parte de quienes han demostrado interés y dedicación, tanto en su práctica cotidiana, como por aporte en sus publicaciones sobre el tópico que motivó esta agrupación de trabajo.

Estamos claros, y pienso que el grupo de expertos reunidos también comparte la

impresión, que una sola actividad de trabajo como la que realizamos el sábado 29 de agosto de 2006 de 8 am a 2 pm es exiguo tiempo dedicado a un tema de gran complejidad y trascendencia por su alta mortalidad, que hasta el momento se escapa de su control y no obstante a la intención constante y profunda investigación científica a que está sometido, dinámico, controversial en muchos aspectos, sin uniformidad de criterios en otros y con una gran frustración en los resultados terapéuticos, con la excepción del cáncer gástrico precoz.

La sesión de trabajo se organizó por mesas:

- a. Mesa de Gastroenterología
- b. Mesa de Anatomía Patológica
- c. Mesa de Cirugía Oncológica
- d. Mesa de Radioterapia Oncológica
- e. Mesa de Oncología Médica

Hubo intercambio de ideas, discusión de criterios, aporte de experiencias y conocimientos entre los diferentes integrantes de cada grupo

---

Recibido 11/09/2006      Revisado 24/12/2006

Aceptado para publicación 07/11/2006

Correspondencia: Sociedad Venezolana de Oncología  
Torre del Colegio, Av. José María Vargas,  
Piso 2 Of. 2-C, Santa Fe Norte, Caracas, Venezuela.  
Teléfono:0212-9798635

---

de trabajo. Al final se presentó un resumen de los objetivos logrados por cada mesa de trabajo, quedando el compromiso que en un tiempo perentorio, consignarán el texto elaborado para su publicación en la Revista Venezolana de Oncología, órgano divulgativo oficial de la Sociedad Venezolana de Oncología.

Es encomiable la labor realizada en tan corto tiempo y por las razones antes expuestas, abrigamos la esperanza y el deseo de que este material sirva de guía y ayuda a numerosos colegas que se ocupan de este grave problema.

La mesa de trabajo de cirugía oncológica, en mutuo y común acuerdo y por lo extenso y complejo del tópico a tratar recomendaron dejar para otra ocasión abordar la patología relacionada con adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica.

Nuestro agradecimiento a la Junta Directiva de la Fundación Badan, por su esmerado y efectivo apoyo logístico para la realización exitosa de este primer consenso de cáncer gástrico, a su vez felicitamos a la SVO por su motivación y cumpliéndose uno de sus objetivos de propender al avance científico médico, la animamos para que continúe realizando estas reuniones de consenso.

Dr. Jesús Felipe Parra  
Coordinador

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer gástrico (CG) ha estado disminuyendo en varios países, sin embargo, continua siendo el cáncer más común en el mundo<sup>(1)</sup>. Y el más frecuente en Japón<sup>(2)</sup>, la Agencia Internacional para Investigación sobre el Cáncer en 2002, informó que el cáncer gástrico es la segunda causa de muerte por cáncer (CA) en el mundo, luego de CA de pulmón, siguiéndole en orden el CA del hígado y el CA de colon.

En Japón el CG es la segunda causa de muerte por CA<sup>(3)</sup>.

En Venezuela en el último quinquenio, el CG es la primera causa de mortalidad por tumores malignos en los órganos digestivos con un 37 %. Le siguen los tumores hepatobiliares 33,5 % y el CA del colon en 23 %<sup>(4)</sup>. A pesar de los grandes progresos logrados a nivel mundial en estudios básicos y en el área clínica en los últimos 50 años, el CG continúa siendo un serio problema de salud pública mundial. Los estudios básicos sobre epidemiología, carcinogénesis experimental, patología, bioquímica y genética molecular han permitido un mayor acercamiento a la naturaleza de la enfermedad. En el área clínica el dramático desarrollo del diagnóstico radiológico y en especial el endoscópico, ha dado como resultado un sostenido aumento del diagnóstico de CG, en su estado precoz, en el mundo. Como consecuencia, las modalidades de tratamiento han variado, y el punto más importante es la selección del mejor método para cada paciente, de acuerdo al estadiaje seguro de la enfermedad.

## LESIONES PRECANCEROSAS

Muchas condiciones y enfermedades del estómago: úlcera péptica, adenoma gástrico, metaplasia intestinal, estómago remanente y gastritis crónica, se consideraron como “lesiones precancerosas”, antes de que la relación entre la infección del *Helicobacter pylori* (Hp) y el desarrollo del CG se investigara.

Gran cantidad de evidencia epidemiológica indica una relación significativa entre la infección por el Hp y la gastritis crónica, úlcera péptica, metaplasia intestinal y desarrollo del adenocarcinoma o linfoma gástrico, condujeron a que en 1994, la Organización Mundial de la Salud Agencia Internacional para la Investigación sobre el cáncer, concluyera que “el *Helicobacter pylori* es un carcinógeno biológico definido”<sup>(5)</sup>. La infección por Hp casi siempre resulta en gastritis antral crónica, sin embargo, solamente una proporción de pacientes desarrollan CG, por ello la bacteria

no puede ser el único factor causal. Se considera que la infección por Hp causa gastritis atrófica, seguida por el desarrollo de metaplasia intestinal y adenocarcinoma bien diferenciado<sup>(6)</sup>.

Estudios experimentales en Japón concluyen que la metaplasia intestinal es importante como fenómeno paracanceroso, más bien que lesión precancerosa, de acuerdo a estudios de expresión genética de cada célula cancerosa y metaplasia intestinal de estómago. La intestinalización progresa desde el tipo gástrico a través del tipo gastrointestinal al tipo intestinal, independientemente tanto en tejido no canceroso como en tejido canceroso. Las células del tipo intestinal podrían aparecer en la mucosa gástrica, independientemente, en metaplasia intestinal o en CG. Así como también el Hp más que iniciador es un fuerte promotor en la carcinogénesis gástrica y su erradicación con la reducción de la ingesta de sal, podría prevenir efectivamente el desarrollo del CG<sup>(7)</sup>. La infección por Hp, experimentalmente ha demostrado que favorece la carcinogénesis gástrica iniciada con carcinógeno químico y este efecto, en un corto período, era reducido, efectivamente, con la erradicación del Hp. Sin embargo, con la eliminación de la bacteria, a menudo ocurre esofagitis por reflujo<sup>(8)</sup>, lo cual se piensa que constituye un importante factor para el desarrollo del adenocarcinoma esofágico.

La dieta rica en sal actúa promoviendo efectos de la infección por Hp sobre la carcinogénesis gástrica, siendo dos factores con acción sinérgica, que conducen al desarrollo del CG en el modelo experimental, Mongolian Gerbi<sup>(9)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

La década de 1950-1959 fue una época memorable del comienzo de la detección del cáncer gástrico precoz (CGP) en Japón. Irie, inició el sistema de pesquisa con la radiografía indirecta en 1953, lo que se incorporó como importante política nacional de salud. En 1958, Shirakabe introdujo el método radiológico de doble

contraste, en la rutina del sistema de pesquisa en Japón. Paralelamente la endoscopia como otra importante herramienta para la detección del CG. La gastrocámara fue inventada por Uji y Sugaira en Japón en 1950, lo que permitió la detección del CG mucosal. En 1957 Hirschowitz demostró el principio de la transmisión de luz a través de fibras de vidrio y las industrias e investigadores japoneses desarrollaron los fibroscopios.

Para 1962, en Japón se registraba una incidencia de CGP de 6,2 % entre todos los CG y actualmente el CGP es visto en más del 50 % de los especímenes de CG resecados, en los mayores centros hospitalarios en Japón, debido al desarrollo de las modalidades diagnósticas.

La detección del CGP es un factor importante en la contribución a la reducción de la mortalidad por CG, con una sobrevida a los 5 años muy alta, luego de la resección quirúrgica la cual ha sido reportada de hasta 98 % para el total del CGP en Japón<sup>(11)</sup>.

En Venezuela, disponemos desde 1980 de un centro de pesquisa del CG en el Estado Táchira, área de alta prevalencia. Se usa el método radiológico, similar al de la escuela japonesa, con lo que se ha logrado un porcentaje de detección de CGP del 20 %. Sin embargo, en el resto de los centros hospitalarios de nuestro país, la detección de CGP está muy por debajo del 10 %. En 1962 la Sociedad Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica (SJEG) propuso la clasificación macroscópica del CGP<sup>(12)</sup>. El CGP se definió por su invasión confinada a la mucosa o mucosa y submucosa, independientemente de la existencia de ganglios linfáticos involucrados.

El tipo I: tipo protruido cuya elevación sobrepasa 5 mm de alto dentro del lumen gástrico.

El tipo II: tipo superficial es dividido en 3 subtipos: el IIa o superficial elevado, cuya protrusión no sobrepasa 5 mm de altura. El IIb o superficial plano, que aplica a una lesión con

irreconocible elevación o depresión en relación con la mucosa circundante. El IIc o superficial deprimido.

El tipo III: tipo excavado, indica una úlcera usualmente de apariencia benigna macroscópicamente.

Existen tipos mixtos cuando el CGP presenta diferentes patrones morfológicos, describiéndose primero al tipo con el patrón predominante, pe: Tipo IIc+III o IIa+IIc.

El CG avanzado es definido como la lesión que involucra al menos la capa muscular propia o capas más profundas de la pared gástrica: subserosa o serosa. Se usa la clasificación de Borrmann desde 1926<sup>(13)</sup>. El tipo 1: localizado protruido, el tipo 2: localizado ulcerado, tipo 3: infiltrante ulcerado, y el tipo 4: infiltrante difuso. Los casos de CG con apariencia macroscópica de CGP, que su estadio final resulta en CG avanzado, son descritos como no clasificables o Borrmann 5.

## DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

El diagnóstico radiológico del CG fue introducido en Japón en la década de los 60 y se transmitió al mundo el sistema radiológico de doble contraste para el diagnóstico del CGP. Hasta el presente es la modalidad estándar de examen en los centros de pesquisa. Sin embargo, si bien la radiología ha contribuido sustancialmente a la detección del CGP, los continuos avances en las técnicas endoscópicas, han conducido a que el papel primordial en el diagnóstico de CG haya sido heredado por la endoscopia. Todavía la radiología es ampliamente usada en el diagnóstico clínico y en especial como el sistema a utilizar en los centros de pesquisa. Actualmente se ha establecido la radiología digitalizada de alta resolución (CCD-DR). En Japón es el examen estándar en los centros de pesquisa, logrando un papel útil importante en el estadiaje preoperatorio de CG. En el plan de trabajo para

el estadiaje del CG, la tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear, ecoendoscópico, CT-PET y laparoscopia, aportan valiosa información sobre la extensión o invasión a órganos vecinos, metástasis a GL y otros órganos; evaluando así su resecabilidad. En 2002, en París, hubo un consenso internacional que condujo a la clasificación de las lesiones superficiales neoplásicas del esófago, estómago y colon. En 2004 la Asociación Japonesa del CG luego de modificaciones, establece la clasificación macroscópica del CG (Figura 1). El tipo 0 corresponde al CGP, tumores con mínima elevación o depresión, superficiales o planas.

## DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

La endoscopia se considera como el método estándar de oro para la detección de CGP. La cromosendoscopia o uso de colorantes tales como índigo-carmín 0,2 % (método de contraste), el azul de metileno 0,2 %-1 % (método de tinción), mediante rociamiento directo durante la endoscopia digestiva, es de gran utilidad para la visualización de los cambios patológicos de la mucosa gástrica y facilita la toma de la biopsia. El número de biopsias entre 4 a 7 depende de la forma macroscópica de la lesión. El marcaje con tinta negra mediante la inyección submucosal a 2 cm del borde macroscópico oral de lesiones proximales en CGP y 5 cm en CG avanzado, con toma de biopsia, es de gran ayuda para determinar el margen apropiado libre de neoplasia para la cirugía. Los avances endoscópicos tales como la endoscopia de magnificación asociada a la cromosendoscopia, han permitido la clasificación del patrón superficial mucosal de acuerdo a un patrón fino, "gastric pits". Se describen los patrones: A punteado, B líneas cortas, C rayado, D circular y patrón mixto. El cáncer diferenciado muestra un patrón C y el indiferenciado un patrón D<sup>(14-18)</sup>. La endoscopia de magnificación "narrow band image", combina la endoscopia electrónica

y fuente de luz con diferentes filtros banda corta: roja, verde y azul. Ello permite la observación nítida del patrón mucosal capilar. No necesita de la cromoscopia. El cáncer diferenciado muestra un patrón fino y delgado. El cáncer indiferenciado, muestra un patrón capilar de tirabuzón o sacacorchos <sup>(19)</sup>.

**CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS DEL CGP (Figura 1)**

**TIPO 0-I:**

Se define como una protrusión con un grosor mayor a dos veces el de la mucosa normal, según la Asociación Japonesa del cáncer gástrico en 2001 <sup>(20)</sup>. Puede ser pediculado subpediculado o sésil. La estructura de la superficie es irregular, con patrón desigual. El margen bien demarcado. La invasión de la submucosa debe pensarse cuando existe fuerte

enrojecimiento de la mucosa o ulceración.

**TIPO 0-II**

**O-IIa:**

Patológicamente se define como una protrusión con un grosor menor a dos veces el de la mucosa normal <sup>(2)</sup>. El margen es irregular y bien demarcado. La estructura de la superficie es un patrón granular irregular. La coloración generalmente es pálida, aunque en ocasiones hay enrojecimiento. La mayoría menores de 2 cm son mucosales. La invasión a la submucosa debe sospecharse cuando existan erosiones en el centro de la lesión.

**0-IIb**

Son lesiones planas poco frecuentes, cuya detección se basa en cambios de coloración de la superficie mucosal: pálidas o rojizas. Área mucosal gástrica con patrón finamente regular. Desaparición del patrón vascular. Las lesiones

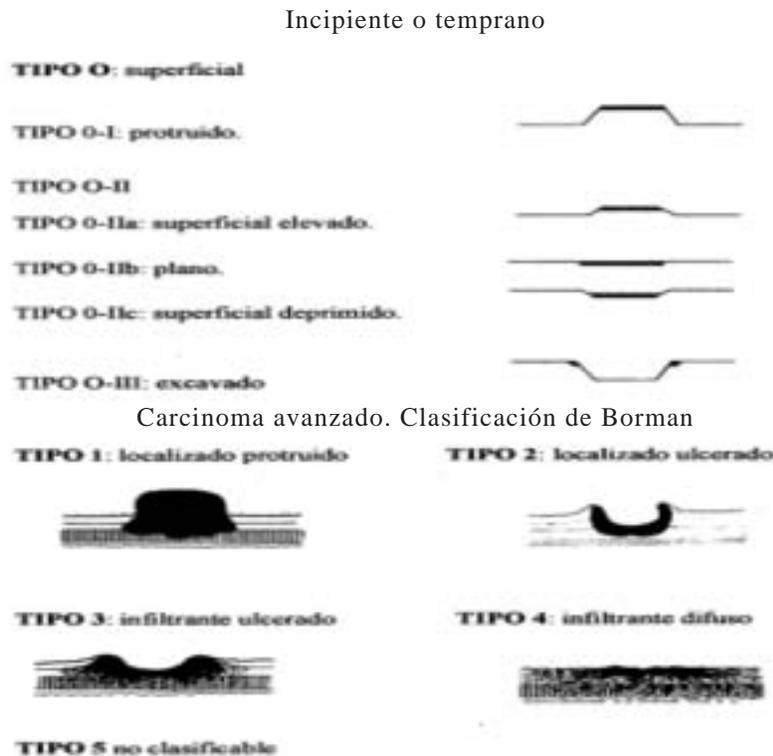


Figura 1. Clasificación macroscópica del cáncer gástrico.

rojizas tienen un margen pobremente definido y las pálidas tienen contornos claramente demarcados. En ocasiones hay imagen petequeal.

#### 0-IIc

Es el tipo más frecuente conjuntamente con sus formas mixtas: pe IIc + III, III + IIc. El área deprimida muestra un patrón mucosal irregular, cambios de color rojizos o pálidos, revestimiento blanquecino, sangrado, gránulos o "islas". El margen irregular puede ser demarcado o difuso, elevado o plano. El área mucosal circunvecina puede mostrar convergencia de pliegues con signos de malignidad. Hay amputación de los pliegues al llegar al borde de la lesión. Los pliegues en el borde pueden presentar estrechamientos repentinos, fusión, forma en garrote o en punta de palillo de tambor, como signos de malignidad. El margen elevado con acentuada fusión o forma de garrote de pliegues en el contorno de la lesión deprimida, es indicativo de invasión a la submucosa, y a veces a capas más profundas.

Para diferenciar la erosión benigna de la maligna, la depresión en la erosión benigna tiene forma variada con revestimiento blanquecino en su estado activo y una superficie plana, lisa y uniformemente rojiza en su estado de cicatrización.

En la erosión benigna el margen es mal definido. Macroscópicamente pueden ser protruidas con depresión central generalmente múltiples o planas.

#### Tipo 0-III

Es una úlcera con aparición macroscópica de benignidad, oval o circular, margen regular o finamente irregular. La biopsia del borde resulta positiva para malignidad. Es un tipo infrecuente.

### ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO

El ultrasonido endoscópico aporta información valiosa sobre la invasión a capas profundas y flujo sanguíneo, en otras palabras, contribuye eficazmente en el estadio tumoral

basado en el número de capas de la pared gástrica que están comprometidas por el tumor y la conservación o destrucción de la interfase endosonográfica entre adyacentes órganos y vasos. El estadio ganglionar se fundamenta en la presencia y localización de ganglios linfáticos periviscerales que llenan ciertos criterios (diámetro mayor de 10 mm, redondeado, estructura uniformemente hipoeoicas, márgenes circunscritos) o que la punción aspiradora transvisceral con aguja fina (PAF) guiada por EUS, reporta células malignas. A su vez, permite en la misma forma, obtener material de la submucosa, bien con PAF o con TRUCUT para diagnóstico tisular, lo cual es de imponderable ayuda en casos de linitis plástica con mucosa normal o cuando se planifica una disección submucosa endoscópica (DSE) en casos seleccionados de CGP.

La invasión en profundidad es evaluada en base a los hallazgos característicos en la pared gástrica. La profundidad "M": significa ausencia de cambios en la tercera capa. "SM": indica defecto hipoeoico en la tercera capa. "PM": interrupción marcada de la tercera capa sin cambios en la quinta capa. "SS": desplazamiento de la quinta capa. "SE": interrupción de la quinta capa por área hipoeoica.

El grado de seguridad de la invasión en profundidad ha sido reportado de 85,3 % en CG. Para CGP 89,3 % de seguridad para los casos "M" y 67,3 % para casos "SM". Sin embargo, en la actualidad es difícil diferenciar el tejido canceroso del tejido fibroso.

Sin la menor duda su mayor utilidad está en el CGP, donde la identificación de la enfermedad limitada a la mucosa con la presencia de ciertos criterios, puede ser susceptible de resección endoscópica más que una gastrectomía.

### TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La TAC es únicamente el medio no invasivo en detectar enfermedad metastásica. El

conocimiento del compromiso tumoral intramural o su extensión más allá de la pared gástrica, su información es importante en la planificación terapéutica. Aun cuando la profundidad de penetración del tumor en la pared gástrica se relaciona directamente con el pronóstico, la TAC tiene limitaciones para evaluar esta infiltración.

### **RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

Sus resultados son comparables, en relación con la evaluación de la penetración tumoral intramural gástrica y el compromiso ganglionar a los obtenidos con la TAC. Su indicación formal es cuando el medio de contraste combinado con yodo, está contraindicado por reacción anafiláctica o falla renal; también tiene su aplicación para confirmar la presencia de masas hepáticas no precisas apreciadas en la TAC.

### **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)**

La utilidad de su empleo se apoya en el aporte al estadio, detección de recidivas, señalar pronóstico y medir respuesta terapéutica. Tiene mayor resolución de contraste, lo cual le permite detectar metástasis linfáticas antes que su aumentado tamaño las determine la TAC. La combinación TC y PET en una misma sesión y fusión de imágenes aumenta la resolución espacial de la TC con la resolución de contraste del PET. Numerosos estudios han mostrado mayor acuciosidad de la CT-PET, cuando comparada con PET solamente. El grado de captación de la fluorodesoxiglucosa (FDG) en un CG conocido, tiene función pronóstica; una gran retención de FDG está relacionado con mayor profundidad de infiltración, tamaño tumoral y presencia de MT ganglionares y baja sobrevida, sin embargo, tumores con pobre pronóstico (mucinosos y en anillo de sello) acusan pobre captación de FDG. Se ha observado

mayor sensibilidad del PET para localizar MT en hígado y pulmones, pero no en hueso, peritoneo y pleura. Su valor ha sido comprobado en detectar enfermedad recidivante después de tratamiento con fines curativos.

### **LAPAROSCOPIA**

En CG elegible para resección quirúrgica, la laparoscopia entra como exploración importante en su manejo. Autores han informado que su uso de rutina ha reportado enfermedad metastásica en hígado o peritoneo evitando la laparotomía en un 29 % de pacientes, posteriormente estudios confirmaron que del 12 % a 52 % de pacientes considerados apropiados para resección gástrica les fueron diagnosticadas metástasis por laparoscopia evitando ser laparatomizados. Burke y col. en el *Memorial Sloan Kattering Cancer Center (MSKCC)* demostraron que la laparoscopia tiene un 100 % de sensibilidad y 84 % de especificidad. 24 de 110 pacientes quienes fueron a laparoscopia en el estudio del MSKCC, tenían enfermedad metastásica oculta. La importancia confirmada de la estadificación laparoscópica y las directrices prácticas proporcionadas por el *National comprehensive cancer network*, recomiendan que pacientes con CG y enfermedad locorregional (MO) deben ir a la laparoscopia para orientar un mejor manejo, igualmente no debe ser restringida en pacientes considerados resecables. Un preciso estadiaje en pacientes con afectación irresecable, la exploración laparoscópica ayudará a determinar si la combinación quimiorradiante podrá ofrecer algún beneficio. También puede ser usada para evaluar la extensión de la afección antes de entrar en ensayos de neoadyuvancia.

La laparoscopia permite visualización directa de la superficie del hígado, peritoneo y ganglios linfáticos antes de iniciar una laparotomía, de evidenciar enfermedad, se evitaría un potencial largo período de recuperación que podría resultar de una laparotomía exploradora.

## TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

En Japón gracias a los centros de pesquisa, logran detectar en más de la mitad de los pacientes con CG, estadio T1 o CGP. La incidencia de metástasis a GL aumenta y está en relación, a la invasión del tumor en profundidad.

La incidencia de metástasis a GL es de 2 %–3 % en T1 cáncer mucosal y 15 %–20 % en T1 cáncer submucosal.

Aunado al desarrollo de instrumentos y técnicas para RME, muchos de los CGP mucosales sin invasión a GL son tratados endoscópicamente.

Sin embargo, la gastrectomía radical estándar con linfadenectomía permanece como el método de tratamiento patrón de oro, para el CG, aun en T1 donde el 10 % de ellos tienen GL positivos.

En el grupo de CGP con GL negativos, casos escogidos pueden ser tratados endoscópicamente, evitando la gastrectomía y resultado en menor morbilidad.

Si la lesión es un CGP mucosal, tipo diferenciado sin relación al tamaño sin cambios ulcerativos la probabilidad de invasión a GL es menor a 0,3 %. Si hay cambios ulcerativos solamente los menores a 3 cm de tamaño pueden ser considerados GL negativos. En CGP con invasión mínima a la submucosa, menos de 500  $\mu$ m en profundidad, sm I, menores de 3 cm de tamaño y sin invasión vascular. La probabilidad de GL positivos es de 2,5 %.

La Asociación Japonesa de CG en 2001, emitió la primera versión de sus normas para el tratamiento del CG y establecía que la resección endoscópica estaba indicada en CG mucosal tipo intestinal sin cambios ulcerativos, menores de 2 cm de tamaño y sin relación a su forma macroscópica. Este criterio fue establecido considerando 2 aspectos: GL negativos y resección en bloque. La indicación para la resección endoscópica se ha venido expandiendo en general, a todos los CG con GL negativos,

preservando de este modo el estómago. El desarrollo de métodos novedosos de resección mucosal endoscópica (RME) y aparición de nuevos casorios de corte para la disección submucosal endoscópica (DSE) han tenido impacto sobre las indicaciones de la resección endoscópica del CGP.

### TÉCNICAS DE RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE CGP (Figura 2)

- RME: polipectomía” cortar o levantar + cortar. Especialmente indicada en lesiones protruidas de base estrecha.
- RME: inyección submucosal levantar + cortar. Requiere un endoscopio de doble canal. Indicada en pequeñas lesiones sin cambios ulcerativos, sin relación a la morfología.
- RME: inyección submucosal succionar y cortar. Usa un capuchón especial transparente que se adapta a la punta del endoscopio, luego inyección submucosal incisión de la mucosa y disección de la submucosa. Amerita el uso de bisturís endoscópicos especiales: aguja, punta con aislamiento de corriente, gancho y punta triangular. Permite la resección “en bloque” de toda la lesión y puede ser practicado en lesiones seleccionadas, con cambios ulcerativos. Este método requiere mayor destreza, realizado por expertos, consume tiempo y tiene mayor morbilidad (sangrado y perforación).

La incidencia de GL positivo en CG submucosal es del 20 % lo cual significa que, 80 % de ellos pudieran ser curados con tratamiento local. Las complicaciones de la resección endoscópica son dolor, sangrado, perforación y formación de estrecheces. El sangrado es la complicación más frecuente del 1 % al 15 % y tratable endoscópicamente. La perforación es

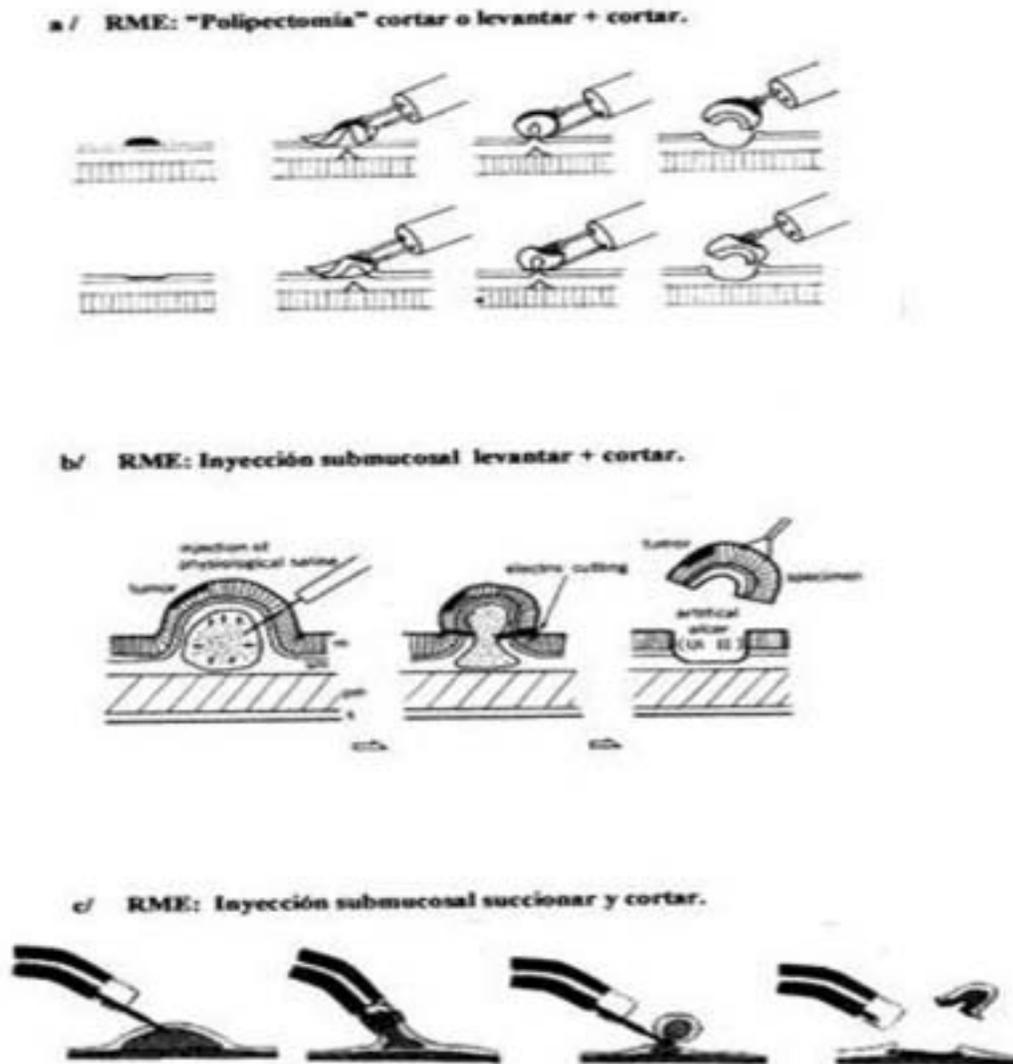


Figura 2.

infrecuente en la RME, aunque en la DSE puede ocurrir entre 1,5 % a 15,6 %<sup>(21-26)</sup>.

La resección endoscópica es una modalidad de tratamiento del CGP, razonable y conveniente, porque además de lograr la información histológica de toda la lesión, permite la curación de los casos de CGP con GL negativos, preservando el estómago, evitándose gastrectomías innecesarias.

La recurrencia luego de la resección endoscópica está en relación con la distancia entre el margen de la lesión y el borde de resección. Si es mayor a 2 mm lo que equivale a 10 glándulas, la recurrencia es de 0 % considerándose como resección completa y curativa. Si la distancia es menor de 2 mm, la recurrencia es de 17 % resección incompleta y si es de 0 mm la recurrencia es de 40 %, es decir,

resección no curativa<sup>(27)</sup>.

En el futuro se evitarán gastrectomías innecesarias usando novedosos predictores de metástasis a GL, con marcadores, usando análisis genéticos de las biopsias<sup>(25)</sup>.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

### DEFINICIÓN

CG: neoplasia maligna epitelial originada en la mucosa gástrica (adenocarcinoma).

Clasificación Macroscópica del CG:

1. Carcinoma incipiente o temprano: Clasificación de la Sociedad Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica (S.J.E.G.).
2. Carcinoma avanzado: Clasificación de Borman.
3. Clasificaciones histológicas: A) Clasificación de la OMS. B) Clasificación de Lauren.

### CLASIFICACIÓN MACROSCÓPICA

CGP (incipiente o temprano): es aquel limitado a la mucosa o mucosa y submucosa con o sin compromiso de metástasis a ganglio linfáticos e independientemente de su extensión.

#### TIPOS MACROSCÓPICOS

- Tipo I: protruido.  
 Tipo II a: superficialmente elevado  
 Tipo II b: plano  
 Tipo II c: superficialmente deprimido  
 Tipo III: excavado.

Las combinaciones de estos tipos se colocan en primer lugar la forma predominante. Ejemplo:

11 a + 11 c

Según Borrmann (1926)

CG que compromete más allá de la mucosa.

- I Polipoide
- II Ulcerado bien determinado
- III Ulcerado de límites imprecisos infiltrantes
- IV Linitis plástica (infiltrante no ulcerado)
- V CG que simula precoz o no clasificable.

### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

#### ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

- Papilar
- Tubular
- Mucoso
- De células en anillo de sello
- Adenoescamoso
- Escamocelular
- Células pequeñas
- Indiferenciado
- Otros

### CLASIFICACIÓN DE LAUREN

- Tipo intestinal
- Tipo difuso
- Tipo mixto
- Tipo indeterminado

La clasificación de Padua, Viena (versión 2003) y la japonesa (excepto CG P) no las describiremos por su uso inusual en nuestro medio.

### CITOLOGÍA GÁSTRICA

Está indicada en aquellas lesiones difusas (cáncer gástrico difuso) con biopsias negativas. Para la identificación de células en anillo de sello.

### CITOLOGÍA DE ASCITIS

Categoría 1: benigna/células indeterminadas o

sospechosas de malignidad

Categoría 2: células malignas

Categoría 3: no adecuada

### **BIOPSIAS ENDOSCÓPICAS**

Nº de fragmentos: (5 muestras ante la sospecha de cáncer).

En sospecha clínica con biopsias anteriores negativas se debe realizar biopsia dirigida por cromoscopia y biopsia sobre el mismo sitio ante la sospecha, especialmente en pliegues gruesos. El diagnóstico de CG aumenta en relación con el número de muestras obtenidas. Este aspecto es realmente relevante, para las lesiones ulceradas se recomienda de 7 a 8 fragmentos. El sitio del cual se toman las biopsias depende de las características macroscópicas (endoscópicas) y del patrón de crecimiento de la lesión.

Lesiones sospechosas de carcinoma.

Formas elevadas (Borrmann 1 e incipientes I, IIa) y planas (IIa, IIb y IIc) de la superficie de la lesión.

En lesiones ulceradas (Borrmann 2 y 3 e incipientes III) se toman biopsias de los bordes de la úlcera en cada cuadrante.

En linitis plástica (si se identifica un área deprimida), se deben tomar biopsias de los bordes y de la superficie, si no se identifica, se toman biopsias en el mismo sitio en los pliegues engrosados.

El material para estudio debe ser enviado en recipientes de boca ancha, de vidrio transparente o plástico de color claro, con cierre hermético y debidamente rotulado.

### **EXAMEN MACROSCÓPICO**

Resección endoscópica (mucosectomía)

Descripción macroscópica: se utiliza la nomenclatura del cáncer incipiente. Se consigna las medidas.

Se marca con tinta china los bordes de

resección. Se procesa toda la lesión por separado y los bordes laterales de acuerdo a referencias (tatuaje).

### **ESPÉCIMEN DE GASTRECTOMÍA**

Inspección macroscópica (evaluar si hay compromiso seroso). Medidas (curvatura menor y mayor).

Se debe abrir el estómago a lo largo de la curvatura mayor, excepto que el tumor esté localizado en esta zona.

Inspección de la superficie mucosa.

Aspecto macroscópico.

Medidas de la lesión.

Ubicación de la lesión y distancia entre ésta y bordes de resección.

Describir lesiones adicionales.

Examen de los ganglios linfáticos.

Los grupos ganglionares deben ser disecados por el cirujano y desde el punto de vista práctico enviados por separado de la siguiente manera:

Paracardiales derechos

Paracardiales izquierdos

Curvatura menor

Curvatura mayor (con sus diferentes subgrupos)

Suprapilóricos

Infrapilóricos

Se evaluarán y procesarán los grupos ganglionares del nivel II

### **INFORME ANATOMOPATOLÓGICO**

Diagnóstico del CG según las tres clasificaciones antes mencionadas. Especificar el nivel de infiltración con sus respectivas denominaciones (ejemplo submucosa 1, 2 ó 3).

Especificar los siguientes parámetros:

Grado de diferenciación  
 Nivel de infiltración  
 Infiltración vasculolinfática  
 Reacción estromal  
 Distancia de los bordes de resección proximal y distal y su estado  
 Estado ganglionar  
 Patologías asociadas  
 Estado de otros órganos enviados

- Todas las solicitudes deben consignar información clínica pertinente y los hallazgos endoscópicos y/o radiológicos.

Se debe tener presente que en el futuro la clasificación probablemente sea tanto histológica como inmunohistoquímica, dependiendo de la determinación de los tipos de mucina.

### BIOPSIA INTRAOPERATORIA

Todo paciente sometido a gastrectomía debe tener diagnóstico anatomopatológico previo. La biopsia peroperatoria se realiza para obtener información de los bordes de resección.

### RECOMENDACIONES GENERALES

- En las instituciones que cuentan con laboratorios de patologías, los especímenes deben enviarse en fresco.
- En aquellas que no cuentan con estos, el espécimen debe abrirse por la curvatura mayor previa identificación y disección de los ganglios. El estómago debe fijarse en una lámina de corcho con la superficie serosa sobre dicho material y la mucosa sumergida en formol neutro taponado al 10 %.
- En casos de carcinomas tempranos o precoces se debe incluir la totalidad de la lesión en cortes paralelos de aproximadamente 3 mm de espesor por 3 cm de longitud.
- En carcinomas avanzados se seleccionan las áreas que macroscópicamente muestren un mayor compromiso de infiltración.
- En los especímenes de mucosectomías es importante resaltar, que el endoscopista debería tatuar la zona antes de su resección para identificar los bordes proximales y distales. La pieza debe ser extendida en una lámina de corcho con las mismas previsiones que para la gastrectomía.

### GENERALIDADES EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO

Dr. Jesús Felipe Parra

Consideraciones generales y conceptos que se deben tener claros en el momento de planificar el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico:

1. La cirugía con intenciones curativas es la piedra angular o el tratamiento de elección por constituir la única modalidad terapéutica con posibilidades curativas.
2. En principio se programa tratamiento quirúrgico a todo paciente en ausencia de MT, ascitis, repisa rectal y/o ganglio de Virchow y todo aquel que con estos signos presente sangrado u obstrucción.
3. Enfermedad residual:
  - R0: Ausencia de enfermedad residual
  - R1: Presencia de enfermedad residual microscópica.
  - R2: Persistencia de enfermedad residual macroscópica.
4. Diagnóstico positivo de cáncer gástrico con su precisa extensión (estadio).
5. Tratamiento óptimo (adecuada radicalidad) de acuerdo a cada estadio.
6. El concepto de curabilidad se define en base al grado de curación obtenida con el tipo de cirugía realizada de acuerdo a los hallazgos intraoperatorios. Aun cuando no siempre es factible lograr la curación por lo avanzado

de la enfermedad, se mantiene el ánimo de ofrecer la mejor y mayor oportunidad de supervivencia y calidad de vida.

7. Curabilidad tipo "A", cuando la cirugía se realiza en un paciente con un tumor (T) igual o menor a T2 (precoces o invasión a la muscular propia o subserosa), donde el compromiso ganglionar sea igual o menor al nivel 1 (ganglios perigástricos) para ese tumor, que no hayan MT hepáticas ni implantes peritoneales (HO y PO), márgenes de resección libres de tumor y se practique una radicalidad D2.

Curabilidad tipo "B": en caso de no cumplirse rigurosamente los requisitos anteriores.

Curabilidad tipo "C": siempre que "P" y "H" sean mayores a 1, la radicalidad menor a "N" y los márgenes de resección positivos. En estas condiciones se considera cirugía paliativa.

#### 8. Concepto de radicalidad

El conocimiento del compromiso ganglionar en CG, se ha relacionado directamente con el grado de penetración del tumor dentro de la pared del órgano. A mayor compromiso intramural, más posibilidades de MT ganglionares, lo cual conlleva la necesidad de adecuar la radicalidad al tipo de invasión tumoral. Por consiguiente la radicalidad se fundamenta en la extensión de la disección linfática, independientemente de la amplitud de resección del órgano (estómago). Se utiliza la letra "D" para definir el grupo ganglionar disecado: D1, D2, D3 y D4. Siempre se le debe asignar a la gastrectomía realizada el nivel ganglionar disecado.

#### 9. Tipos de gastrectomías según la radicalidad:

- a. Gastrectomía estándar: es la que se acompaña de una radicalidad D2, la recomendada por la JSRGC como mínima en toda cirugía por CG, incluyendo algunas formas precoces con invasión submucosa.
- b. Gastrectomía extensa: cuando se le anexa

una radicalidad D3 o D4.

- c. Gastrectomía con radicalidad intermedia: D2 + a (alfa). Comprende una radicalidad D2 más un grupo ganglionar de otro nivel 3 ó 4.

#### 10. Gastrectomía según la amplitud del órgano:

- a. Gastrectomías totales
- b. Gastrectomías subtotales.
- c. Gastrectomía extendida o ampliada (infiltración esófago-torácico, páncreas, colon, diafragma, hígado, bazo, intestino delgado u otros órganos).
- d. Compromiso ganglionar fuera del grupo Linfático N° 11 (arteria esplénica) se consideran como MT a distancia (clasificación TNM de 2002).

La precisión en el diagnóstico de la profundidad de invasión es el factor de mayor importancia para practicar una cirugía con limitada disección ganglionar.

**Cuadro 1.** Tipos de gastrectomías

Gastrectomía	Área de resección	Disección ganglionar	Opcional
Modificada A	<2/3	D1+N° 7	Preservación del vago
Modificada B	<2/3	D1+N° 7, 8a, 9	Preservación del píloro
Laparoscópica			
Estándar	>2/3	D2	
Extensa	>2/3	D2	D3
	Resección combinada		

**Cuadro 2.** Métodos de tratamiento para el estadio Ia.

Profundidad de invasión	Histología	Tamaño	Métodos
Mucosa (M)	Diferenciado	< 2 cm	RME
Mucosa (M)	Otras condiciones		GMA
Submucosa (SM)	Diferenciado	< 1,5 cm	GMA
Submucosa (SM)	Otras condiciones		~ GMB

**Cuadro 3.** Pautas del tratamiento en Japón <sup>(28)</sup>

T N	NO	N1	N2	N3
TI (M)	IA RME (bien o moderado, <_2cm ul (-). GMA (otras condiciones)	IB GMA (<_2cm) D2 (>2 cm)	II D2	IV D3
TI (SM)	IA MGA (bien o moderado, <_ 1,5 cm) GMB (otras condiciones)	IB MGB (<2cm) D2 (>2cm)	II D2	IV D3
T2	IB D2	II D2	IIIA D2	I V D3
T3	II D2	IIIA D2	IIIB D2 (D3)	I V D3
T4	IIIA D2 extendida	IIIB D2 extendida	IV D2 extendida	IV D3 extendida

La gastrectomía proximal en cáncer precoz tiene un mayor beneficio que una gastrectomía total. Así para EGC en el tercio proximal del estómago, la gastrectomía proximal se prueba en algunas instituciones con o sin preservación del nervio vago; la cual se realiza cuando al menos se pueda conservar la mitad del estómago para mantener la radicalidad de la operación y una capacidad del estómago remanente. Un

procedimiento antirreflujo, como la interposición de un asa yeyunal (esfínter fisiológico) y la formación de un nuevo fundus se agrega de rutina. La literatura reporta que mejora la absorción posoperatoria y se recupera el peso corporal. La función del píloro se preserva con este método por la conservación del nervio vago incluyendo las ramas pilóricas y hepáticas.

La gastrectomía con preservación del píloro (PPG) se aplicó inicialmente para la enfermedad ulceropéptica y también se practica para EGC. Los dos tercios distales del estómago se resecan con conservación de un segmento de aproximadamente 2 cm. Todos los ganglios regionales, excepto los suprapilóricos (N° 5) pueden ser disecados como en la operación estándar D2. La PPG está indicada para EGC en estómago medio en el cual las metástasis al grupo N° 5 son extremadamente raras.

La gastrectomía segmentaria: es una gastrectomía con una más limitada resección del cuerpo del estómago, está indicado para tumores mucosos en el cuerpo gástrico. Un segmento del estómago conteniendo el tumor es resecado con o sin preservación de las ramas de Latarjet del nervio vago. Las ramas hepática y pilórica se preservan. La linfadenectomía se limita a la región perigástrica cerca del segmento resecado, pero en la curvatura menor los ganglios de la arteria gástrica izquierda (N° 7) se disecan; los resultados funcionales son generalmente satisfactorios.

Resección en cuña o local: se reportó, un intento de resección local en cuña con linfadenectomía regional.

Varios trabajos demuestran la posibilidad de desarrollar la cirugía del ganglio centinela para CG.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía con intención curativa es el tratamiento de elección para el CG, sin embargo, es importante realizar algunas acotaciones. El fin último de los estudios diagnósticos y de extensión es el de llevar a los pacientes a cirugía adecuadamente estudiados para ofrecerles una terapéutica óptima de acuerdo a la etapa de su enfermedad, pronóstico y condiciones fisiológicas generales.

Se define como cirugía con intención curativa, la resección de la pieza de gastrectomía

incluyendo el tumor primario con márgenes suficientes y negativos, tanto macroscópicos como microscópicos (resección RO) tanto en sentido proximal como distal, en conjunto con los ganglios que conforman el territorio de drenaje del estómago. La magnitud de la disección ganglionar dependerá del estadio de la enfermedad, y una vez culminada la cirugía, no debe quedar ningún foco de enfermedad. Está indicada en pacientes con enfermedad local o locorregional, en ausencia de enfermedad metastásica a distancia.

La cirugía con intención paliativa es aquella que tiene como objetivo principal la extirpación en lo posible de todo el tumor macroscópicamente visible, así sea con márgenes estrechos, con el fin de aliviar obstrucciones o hemorragias no susceptibles de tratamiento endoscópico, en conjunto con una disección ganglionar subóptima limitada a los ganglios perigástricos. Es posible que en algunos casos queden márgenes microscópicos positivos (resección R1) o enfermedad residual macroscópica irresecable (resección R2); cuando ello es así, la resección es definitivamente paliativa pues la recurrencia local o la persistencia de enfermedad es la norma. Los *by pass* o puentes gastroenterales, están indicados en lesiones distales irresecables que obstruyen el tracto de salida gástrico, o en pacientes con elevado riesgo quirúrgico que no puedan tolerar una ablación mayor del estómago.

Definir que pacientes deben ir a cirugía con intención curativa o paliativa requiere de una adecuada estratificación preoperatoria del enfermo basada en los estudios preoperatorios de extensión. Sin embargo, existe un pequeño grupo de pacientes que aún con estudios de extensión negativos pueden tener enfermedad metastásica no detectada a hígado o peritoneo, al momento de la cirugía. Debido a ello, se impone el uso de la laparoscopia diagnóstica previa en aquellos enfermos a quienes se les planifica una resección con intención curativa,

sobre todo si el procedimiento planificado es una gastrectomía total

## LAPAROSCOPIA

Las limitaciones del USE y la TAC en la evaluación de la enfermedad peritoneal a conducido a muchos grupos a utilizar la laparoscopia diagnóstica con el fin de evitar laparotomías innecesarias en pacientes con enfermedad metastásica no sospechada. El uso de la laparoscopia en combinación con la TAC y el US mejoran la tasas de resecciones con intenciones curativas a un 93 %<sup>(29-35)</sup>.

## DISECCIÓN GANGLIONAR

La magnitud de la disección ganglionar se define en base al grupo de ganglios disecados de acuerdo a la clasificación japonesa de la RJACG. Se define como:

- Disección D1: la extirpación de los grupos ganglionares paracardiales derechos e izquierdos, de la curvatura menor, de la curvatura mayor, los suprapilóricos y los infrapilóricos (grupos 1 a 6).
- Disección D2: incluye además de los grupos anteriores (1-6), los de la segunda estación nodal: arteria gástrica izquierda, arteria hepática, tronco celíaco, arteria esplénica (grupos 7-11).
- Disección D3: incluye la extirpación adicional a los niveles D1 y D2, los ganglios del grupo hepato-duodenal, de la región retropancreática, y de la raíz de la vena mesentérica superior (grupos 12 al 13).
- Disección D4: resección de todos los anteriores, más los de la arteria cólica media y paraaórtica (grupos 15 y 16).

## CÁNCER GÁSTRICO PRECOZ

La gastrectomía radical con disección ganglionar D1, ya sea subtotal o total, es el tratamiento quirúrgico estándar para el CGP.

La magnitud de la ablación gástrica dependerá de la localización, del tipo histológico, y del tamaño de la lesión. Un margen de 2 cm para las lesiones bien diferenciadas y del tipo intestinal de la clasificación de Lauren se estima como adecuado, mientras que un margen mayor de 5 cm será el requerido para las lesiones difusas. Las recurrencias por CGP después de una resección adecuada son raras, la incidencia promedio mundial se estima en 3 %. La mayoría ocurren durante los 5 primeros años posteriores al tratamiento.

El grado de linfadenectomía necesaria en el CGP es motivo de discusión intensa entre Occidente y Japón. La disección D1, la cual incluye los nodos perigástricos, según los criterios de clasificación japonesa, ha producido tasas de sobrevida similares en pacientes occidentales con y sin compromiso linfático ganglionar<sup>(29)</sup>. Los estudios japoneses no muestran diferencias significativas entre los tipos de disección linfática (D1 o D2) y las tasas de sobrevida de los pacientes libres de metástasis ganglionar en CGP, sin embargo, han notado un beneficio en la sobrevida en los pacientes ganglios positivos en quienes se les realiza una disección ganglionar D2. Como el 90 % de los pacientes tienen enfermedad ganglionar negativa, la gastrectomía con disección D1 sería tratamiento suficiente para la mayoría de los pacientes, y sólo se requeriría una linfadenectomía más radical (D2) cuando se detectan metástasis ganglionares intraoperatorias. El error humano en la estimación de las metástasis ganglionares esta alrededor de un 30 %.

Se ha recomendado recientemente el uso de procedimientos más limitados como las gastrectomías parciales, abiertas o por laparoscopia, en los casos especiales de lesiones precoces sin invasión linfática, diagnosticados preoperatoriamente con USE, acompañando el procedimiento quirúrgico de la determinación intraoperatoria del ganglio centinela, para la adecuada estadificación patológica ganglionar,

sin embargo, estos procedimientos no han ido validados en estudios fase III y el nivel de evidencia hasta la fecha es de reportes preliminares de series individuales. Este enfoque sólo ha sido aceptado en pacientes con lesiones mucosas de 2 a 3 cm de diámetro, pues el riesgo de enfermedad ganglionar en este subgrupo es de sólo 4 %. También se han efectuado en pacientes con elevado riesgo quirúrgico, o mayores de 75 años, que por sus condiciones comórbidas asociadas pudieran no tolerar el tratamiento quirúrgico estándar<sup>(36-40)</sup>. Las ventajas teóricas residen en la menor agresividad del tratamiento y la preservación de la función y del reservorio gástrico en pacientes muy seleccionados.

### TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Como ya lo mencionamos la cirugía radical es el tratamiento estándar para el CGP, sin embargo, el tratamiento del CGP ha cambiado recientemente, y algunos carcinomas son tratados ahora con cirugía limitada: resecciones en cuña, irradiación con láser, resección mucosal endoscópica y resección laparoscópica en cuña, porque muchos carcinomas intramucosos están libres de enfermedad ganglionar (90 %). Las resecciones limitadas tienen como prerrequisito una adecuada estadificación preoperatoria antes de ser ofrecidas como alternativa terapéutica a los pacientes. Antes de mencionar los criterios para cirugía limitada debemos considerar lo siguiente: el cáncer diagnosticado endoscópicamente puede mostrar variaciones en su tamaño microscópico, la profundidad de invasión es erróneamente juzgada hasta en un 20 % de los casos; la presencia o ausencia de metástasis ganglionares no puede ser determinada precisamente en el pre o en el intraoperatorio; la disección inapropiada de los ganglios podría incidir en la recurrencia y en la sobrevida de los pacientes; y la disección ganglionar no aumenta la mortalidad posoperatoria.

Teniendo en cuenta lo anterior podemos enunciar que los GP que satisfagan los siguientes criterios pueden ser sometidos a resecciones limitadas: 1) el carcinoma debe estar limitado a la mucosa, 2) el tumor debe ser elevado desde el punto de vista macroscópico, 3) debe ser histológicamente bien diferenciado, 4) debe medir menos de 10 mm de diámetro, 5) no debe estar acompañado de úlceras o cicatrices<sup>(41)</sup>. El criterio en cuanto al tamaño de las lesiones susceptibles de ser sometidas a resección endoscópica varía entre los diferentes autores entre 10 a 30 mm; como la probabilidad de enfermedad ganglionar es mayor a medida que aumenta el tamaño de la lesión, creemos que en aquellos centros donde la experiencia con la resección endoscópica sea limitada, deben seleccionar sus primeros casos a lesiones de 10 mm, pues la probabilidad de diagnosticar o tratar erróneamente a un CGP será menor. Utilizando criterios estrictos de selección, algunos autores han reportado tasas de sobrevida que se acercan al 100 %<sup>(6)</sup>. Los tumores que no cumplan con los criterios anteriores son potencialmente ganglios positivos y deben ser tratados apropiadamente con cirugía radical.

### CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO

El CG avanzado, se tratará con intención curativa en aquellas lesiones estadios II y III, y las lesiones estadio IV serán tratadas con intención paliativa. El tratamiento estándar consiste en una gastrectomía total o subtotal dependiendo de su localización siempre con una linfadenectomía D2 como mínimo. La decisión sobre el tipo de resección la definirá la localización de la lesión relación al ángulo gástrico (proximal o distal), el tipo histológico (intestinal o difuso) para decidir la distancia mínima del margen de resección, y las condiciones fisiológicas y comórbidas del paciente. Aunque aún existe controversia en cuanto al nivel de la linfadenectomía, se acepta en general que una linfadenectomía D2, con

preservación pancreatoesplénica, es el nivel de disección estándar para los casos avanzados. La linfadenectomía D2 incluye la disección de los grupos ganglionares del 1 al 11<sup>(35)</sup>.

La aparición en 1999 de la quinta edición de la clasificación TNM estableció un mínimo de 15 ganglios analizados para considerar clasificable a un paciente como N negativo, aparte de cambiar la filosofía general de la estadificación ganglionar. Esto mejora la homogeneidad dentro de cada estadio TNM en cuanto al pronóstico de supervivencia y resuelve ciertas diferencias al respecto con la clasificación japonesa. A partir de la 6ta edición de 2002, del TNM, se elimina la localización por regiones de la linfadenectomía y se adopta como patrón el número de ganglios disecados<sup>(38)</sup>. A partir de este consenso se acepta como deseable una disección D2 para clasificar adecuadamente a los enfermos.

La linfadenectomía D2 incrementa la sobrevida global sobre todo en aquellos pacientes ganglios positivos hasta en un 10 % según reportes japoneses y alemanes, pero implica un aumento en la morbimortalidad operatoria si se acompaña de pancreatoesplenectomía, por lo que pareciera existir consenso en no realizar la resección pancreatoesplénica de manera rutinaria sino solamente en aquellos casos seleccionados con afectación de la cola del páncreas o el bazo por lesiones T4<sup>(31-38)</sup>.

Las resecciones laparoscópicas con un nivel de disección radical D1 y D2 son aparentemente procedimientos técnicamente factibles según reportes preliminares de series individuales, pero son procedimientos demandantes y costosos, por el empleo de tecnología laparoscópica avanzada. Fuera de grupos de estudio estos procedimientos no pueden ser recomendados para su uso generalizado por el momento, pues falta la prueba de validación del tiempo en cuanto a resultados de sobrevida y recurrencia local en comparación a los

procedimientos con cirugía convencional. Quizás su rol actual se limite a las resecciones parciales en los casos de CGP, asociada a determinación del GC intraoperatorio.

La cirugía con intención paliativa tiene su papel en las lesiones obstructivas o sangrantes, no resecables o con enfermedad metastásica a distancia (hígado, pulmón, carcinomatosis peritoneal). Siempre que sea posible, la resección es el tratamiento deseable, sin embargo, en la mayoría de los casos sólo los *by-pass* gastroentéricos pueden aliviar a estos enfermos. No se recomienda el uso rutinario de estomas (gastrostomías o yeyunostomías) de alimentación como medida paliativa, pues su uso no suele paliar en el largo plazo y sólo prolonga la agonía de estos pacientes en etapa terminal.

## SEGUIMIENTO

Una vez que el CG ha sido manejado adecuadamente, el seguimiento posoperatorio será cada tres meses por los primeros dos años, y después anualmente. El examen físico completo, pruebas de laboratorio, enzimas hepáticas, ultrasonido abdominal, radiología de tórax y EDS con toma de biopsias al azar si no hay lesión visible, debe ser parte de la rutina anual de seguimiento.

## RADIOTERAPIA JUSTIFICACIÓN

El tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico con fines curativos presenta un alto número de recaídas locorregionales, evidenciadas en reintervenciones y autopsias apremiando terapia adyuvante.

1. En pacientes resecables, los trabajos de Minnesota y de series de autopsias presentan un importante fallo de evidencia de la necesidad de tratamiento adyuvante a las cirugías, dadas las altas cifras de recaídas locorregionales demostradas en las series de reintervenciones y autopsias<sup>(43)</sup>.

2. La evaluación de las series del grupo Británico de Bijing, Clínica Mayo y el intergrupo gastrointestinal presentan las evidencias de mejoría de las cifras de recidiva local cuando se asocia la radioterapia y mejor aún la combinación de radio-quimioterapia. Haciendo notar que el grupo de Bijing obtuvo estos resultados con radioterapia y quimioterapia "preoperatoria" (44-45).

### MODALIDADES DE LA RADIOTERAPIA

- Preoperatoria
- Posoperatoria
- Intraoperatoria.

La comparación entre el uso de la radioterapia preoperatorio y la posoperatoria están representadas en el Cuadro 4.

### INTRAOPERATORIA

Mayor dosis de radioterapia en áreas de mayor riesgo de recidiva.

Su importancia en el cáncer gástrico avanzado es superior demostrado por los trabajos de Kyoto (45).

### INDICACIONES DE RADIOTERAPIA

Estadio. IIA

Que no haya podido ser reseccable técnicamente o por contraindicación médica

Combinación de RT - QT recomendable para todos los pacientes en estadios IB, II, IIIA o IV con MO.

En conclusión la combinación de RT-QT debe considerarse para todos los pacientes de alto riesgo.

### RADIOTERAPIA PALIATIVA

Para tratar síntomas como sangrado, dolor y obstrucción de vías biliares

### TÉCNICAS

**Cuadro 4.** Pre operatoria Vs Posoperatoria

↑ Tejidos oxigenados  
 = Reducción tamaño tumoral  
 → Mayores márgenes  
 (Microscópicamente negativos)  
 == Mejor tolerado por el paciente 88 % Vs  
 El 65 % en posoperatorio  
 = Pueden detectarse MT y superior cirugía radical

Sub- clasificación de MT intraperitoneales o hepáticas y se lleva a cirugía siendo sobre tratados.

**Cuadro 5.** Técnicas de tratamiento

Campos	Individualizados atendiendo a la localización tumoral y extensión de la enfermedad
Regiones a incluir	Lecho tumoral, ganglios linfáticos regionales, curvatura mayor, área celíaca, pancreático, duodenales, esplénicos, suprapancreáticos, porta hepáticos, preesofágica (Figura 3)

**Cuadro 6.** Tipos de campos

Campos AP- PA	Sigue siendo la mejor opción de tratamiento cuando se conforma el campo y se protege la médula espinal, a la dosis de tolerancia. La ponderación por el campo AP (radiación con carga) permite la mejor protección de la médula espinal en la técnica AP- PA
Técnica de múltiples campos	Han demostrado utilidad en RT pre operatoria cuando se puede reconstruir por imágenes bien delimitadas el volumen blanco a tratar
Técnicas de cuatro campos	Los campos AP - PA y lateral (cuatro campos) de ser factible protegen más la médula espinal y dan mejor homogeneidad a la dosis. Si la o las lesiones están localizadas en fundus gástrico posterior, deben realizarse los campos laterales tomando en cuenta la dosis límite de hígado y riñón y no pasar de 10 a 20 Gy

**Cuadro 7.** Otras técnicas de tratamiento.

RT Tridimensional e intensidad modulada	A1 compararse 3D con 2D se observa menos irradiación a médula y riñón y mayor a hígado. Princes Margaret comparó 3D (5 campos) vs. intergrupo 01 16 (2D). Toxicidad 3-4 = en ambos grupos y un mínimo impacto de sobrevida.
Intensidad modulada	Genera menor dosis al riñón y a médula, pero por el movimiento de los órganos abdominales existe el peligro de excluir áreas críticas. Hoy todavía es experimental
Dosis	45 Gy en 25 fracciones de 1.8 cGy/día
Cuidados en la planificación del tratamiento	Localización por clip de lecho tumoral. Localización de volumen renal a incluir. Verificar posición de la unión gastrointestinal del estómago residual, posición de anastomosis especial cuando está por encima del diafragma.

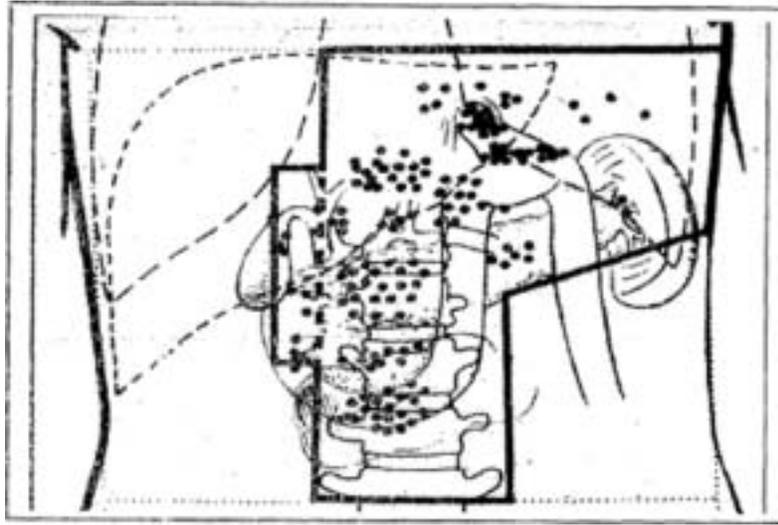


Figura 3. Campo de Gunderson.

#### Cuadro 8. Cuidados a tener con el paciente.

##### Cuidados a tener con el paciente

Nutrición	Pérdida de peso, deshidratación
Mielosupresión	Náuseas Protectores gástricos que evitan producción de jugos
Soporte emocional	Orientación al paciente

- T1: El tumor invade la lámina propia o la submucosa
- T2: El tumor invade la muscularis propia o la subserosa\*  
T2a: El tumor invade la muscularis propia  
T2b: El tumor invade la subserosa
- T3: El Tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes\*\* \*\*\*
- T4: El tumor invade las estructuras adyacentes\*\* \*\*\*.

## QUIMIOTERAPIA INTRODUCCIÓN

En general la clasificación TNM y por estadio es la aprobada por la AJCC y sólo se le agrega el concepto de enfermedad residual (R).

### Definiciones TNM

#### Tumor primario (T)

- TX: El tumor primario no puede evaluarse
- TO No hay indicación de tumor primario
- Tis: Carcinoma *in situ*: tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia

\* Nota: Un tumor puede penetrar la muscularis propia con extensión a los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos o al epiplón mayor o menor sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor se clasifica T2. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o los epiplones, el tumor debe ser clasificado como T3.

\*\* Nota: Las estructuras adyacentes del estómago incluyen el bazo, el colon transver-

sal, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón, el intestino delgado y el retroperitoneo.

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

### Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales comprenden los ganglios perigástricos, los cuales se encuentran alrededor de la curvatura mayor y menor, y los ganglios localizados alrededor al lado izquierdo de las arterias gástrica, hepática común, esplénica y celíaca. Para la pN, un espécimen de linfadenectomía regional ordinariamente constaría de al menos 15 ganglios linfáticos. El compromiso de otros ganglios linfáticos intraabdominales, como el hepatoduodenal, retropancreático, mesentérico, y paraaórtico, se clasifica como metástasis a distancia.

- NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
- N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales\*
- N1: Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales
- N2: Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
- N3: Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales

\* [Nota: Se debe utilizar una designación de pN0 si todos los ganglios linfáticos que se examinaron resultaron negativos, a pesar del número total que se extirpó y examinó].

### Metástasis a distancia (M)

- MX: La metástasis a distancia no puede evaluarse
- M0: No hay metástasis a distancia

- MI: Metástasis a distancia

Enfermedad residual (R)

RO: Sin enfermedad residual

R1: Enfermedad residual microscópica

R2: Enfermedad residual macroscópica

### Agrupación por estadios del AJCC

Estadio 0

Tis, N0, MO

Estadio IA

TI, N0, MO

Estadio IB

TI, N1, MO

T2a/b, N0, MO

T3, N0, MO

Estadio II

TI, N2, MO

T2a/b, N1, MO

T3, N0, MO

Estadio IIIA

T2a, N2, MO

T2b, N2, MO

T3, N1, MO

T4, N0, MO

Estadio IIIB

T3, N2, MO

Estadio IV

T4, N1, MO

T4, N2, MO

T4, N3, MO

T1, N3, MO

T2, N3, MO

T3, N3, MO

Cualquier T, cualquier N, M1

### Terapéutica adyuvante

Sólo en aquellos casos de T1NOM0 y R0: no se considera tratamiento adyuvante.

Todo paciente intervenido con R1 se preconiza de ser posible, proceder a reintervenirlo; de lo contrario se recomienda tratamiento concurrente: RT/QT (5-FU 375425 mg/m<sup>2</sup>) de acuerdo al estudio INT-0116 SWOG 9008<sup>(45)</sup>.

Todo paciente intervenido con R2 se aconseja:

RT/QT con igual esquema anterior

QT con esquema: 5-FU/LV(5 Fluouracilo, leucovorina)

QT basados en 5-FU

5-FU/Cis-platino

ECF (Epirubicina, cisplatino, fluouracilo)

QT basado en Taxanos

Tratamiento sintomático y de apoyo si el paciente no está en buenas condiciones.

En aquellos pacientes T2NOM0 R0: Observación vs QT/RT. Debe considerarse tratar al paciente en caso de:

- Tumor poco diferenciado
- Invasión vascular o linfática
- Menores de 40 años

Todo paciente con T3-4, con cualquier N y R0: debe considerarse RT/QT según esquema anterior. En caso de ser R1, si es posible proceder a re-intervenirlo; de lo contrario considerar QT/RT.

### TERAPÉUTICA EN CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO

Se recomienda tratamiento con quimioterapia en las siguientes situaciones:

1. Todo paciente con buen estado funcional sintomático o asintomático debe ser tratado porque hay evidencia de que se prolonga la sobrevida.
2. Todo paciente con mal estado funcional puede ser tratado a criterio del médico tratante en conjunto con el paciente.
3. La evidencia sugiere que dos drogas son mejores que una y a su vez tres que dos.
3. Paciente mayores de 65 años pueden ser tratados de acuerdo a su estado funcional y la co-morbilidad. Si la enfermedad progresa en este grupo y el paciente mantiene un buen estado funcional, debe dársele oportunidad con esquema de segunda línea.

### QUIMIOTERAPIA PROPUESTA

Actualmente no hay un régimen uniforme

1. Esquema del estudio TAX325 pero a la siguiente dosis: docetaxel: 60 mg/m<sup>2</sup> dL; CDDP (cisplatino): d1; 5-FU (5-fluouracilo) 750mg-m<sup>2</sup> d1-5 (infusión continua) c/21 días.
2. TAX 325 modificado (para aquellos pacientes que no se pueden colocar 5-FU en infusión continua) utilizar capecitabine: 1000mg/m<sup>2</sup> BID x 14d (2 000 mg/m<sup>2</sup> día), docetaxel: 60 mg/m<sup>2</sup> dL; CDDP: 60 mgm<sup>2</sup> dL c/21 d (hacer ajustes de acuerdo a la toxicidad).
3. Se puede además utilizar esquemas mono-droga o la combinación de dos o tres drogas (la evidencia indica que dos drogas son mejores que una y a su vez tres que dos).

ECF:

(Epirubicina: 50mg/m<sup>2</sup> dL; CDCP: 60 mg 1m<sup>2</sup> día 1; 5-FU: 200 mg/m<sup>2</sup> (infusión continua). día 1-21 c/21 d).

5-FU/PLAT (5 fluouracilo, platino)

CAMP/PLAT (irinotecan, Platino)

CAMP/5FU (irinotecan, 5 fluoracilo)

FAM/FAMTX/ XELOX (fluoracilo, doxorubicina, mitomicina, metotrexate, capecitabine, oxaliplatino)

DOCETAXEL/UFT (Tegafur)

control sistémico.

Mejoría de la sintomatología atribuida al tumor.

Demostración de sensibilidad y efectividad del tratamiento sistémico.

Mejora la sobrevida.

## TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Todo paciente con cáncer gástrico T2 en adelante y no metastático (estadio II y III), resecable debe considerarse el tratamiento perioperatorio basado en:

Disminuir el tamaño tumoral para permitir mejor cirugía.

Eliminar las micrometástasis con mejor

Basándonos en lo anterior, se recomienda el esquema del estudio MAGIC: (ECF x 3) seguido 3 a - 6 semanas de cirugía 6 a 12 semanas después/ECF x 3).

Se puede considerar este esquema perioperatorio en pacientes donde el gastroenterólogo o el cirujano consideren que la enfermedad es irresecable.

---

## REFERENCIAS

1. Parkin DM. Estimates of the world wide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999;80:827-841.
2. Tajima K. Cancer mortality and morbidity statistics, Japan and the world. Japan Scientific Society Press. Tokyo. 2004;35:176-177.
3. Minister's Secretariat, Statistics and Information Department Vital Statistics of Japan. Ministry of Health Labour and Welfare of Japan. Tokio. 2002;3:384-385.
4. Lizarzabal M. La Gastroenterología en Venezuela durante el primer quinquenio del siglo XXI. Revisión de Anuarios Oficiales de Mortalidad. Congreso de Gastroenterología. Caracas, 2006.
5. IARS Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Helicobacter Pylori. En: Schistosomes, liver flukes, and Helicobacter pylori. IARC, Lyon. 1994.p.177-241.
6. Correa P. Helicobacter Pylori and gastric cancer: Stat of the art. *Cancer Epidemiol Biomarkyrs Prev*. 1996;5:477-481.
7. Tatematsu M. History of Gastric Carcinoma Research in Japan: Basic aspects. The diversity of gastric carcinoma. Springer Verlag, Tokyo. 2005.p.3-28.
8. Labenz J. Curing Helicobacter Pylori infection in patients with duodenal ulcers may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1442-1447.
9. Tsugane S. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle aged Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004;90:128-134.
10. Yoshida S. Endoscopic diagnosis: Latest trends. Gastric cancer. Springer, Tokyo. 1993.p.246-262.
11. Maruyama K. Surgical treatment and end result of gastric cancer. National Cancer Center Press, Tokyo. 1985:27.
12. Tasaka T. National questionnaire of gastric cancer in Japan. *Gastroenterol Endosc*. 1962;4:4-14.
13. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums. Springer, Berlin. 1926;4:812-1054.
14. Okumura T, Maruyama M. A prospective study of advanced gastric cancer detection by mass screening. Gastric cancer. Springer Verlag, Tokyo. 1993:263-277.
15. Iinuma G. Diagnosis of gastric cancers: Comparison of conventional radiography with a 4 million - pixels charge-coupled device. *Radiology*. 2001;214:497-502.
16. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointes Endosc*. 2003;6:34-42.

17. Japanese Gastric Cancer Association. Gastric cancer treatment guidelines. 2ª edición. Kanehara Tokyo. 2004.
18. Sasaki N. Important points in the diagnosis of gastric cancer using magnifying endoscopy. *Endosc Dig.* 2003;15:567-572.
19. Tajiri H. Recent advances in the endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Stomach Intest.* 2003;38:21-29.
20. The Japanese Gastric Cancer Association. Gastric cancer treatment guidelines. Kanehara, Tokyo. 2001.
21. Siewert JR. Carcinoma of the cardia: An attempt for a therapeutically relevant classification. *Chirurg.* 1987;58:25-30
22. Yasuda H. Ultrasonic diagnosis of gastric cancer. The diversity of gastric carcinoma. Springer- Verlag, Tokyo. 2005:203-219.
23. Yoshino J. Standard technique in endoscopic ultrasonography for assessment of the depth of invasion of gastric cancer. *Endosc Dig.* 2003;15:553-558.
24. Sasako M. What is reasonable treatment for gastric adenocarcinoma? *J Gastroenterol.* 2000;35:116-120.
25. Sasako M. Gastric cancer treatment guidelines, the diversity of gastric carcinoma. Springer- Verlag, Tokyo. 2005:235-241.
26. Yamamoto H. A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:251-256.
27. Hamada T. Endoscopical Resection for Early Gastric Cancer measuring 1 cm or less in size. *Stomach and Intestine.* 1991;26:255-263.
28. Nakajima T: Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer.* 2002;5:1-3.
29. Pearlstone DB, Staley CA. Gastric carcinoma. En: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editores. 2ª edición. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 1999.
30. Hochwald SN, Brennan MF, Klimstra DS, Kim S, Karpeh MS. Is lymphadenectomy necessary, for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(7):664-667.
31. Seyo Y, Nagawa H, Muto Y, Kaizaki S, Kitajama J, Muto T. Preliminary report on local resection with lymphadenectomy for early gastric cancer. *Br J Surg.* 1999;86:526-528.
32. Namieno T, Koito K, Higashi. Assessing the suitability of gastric carcinoma for limited resection: Endoscopic prediction of lymph node metastases. *World J Surg.* 1998;22:859-864.
33. Kitagawa Y, Kitano S, Kubota T, Kumai K. Minimally invasive surgery for gastric cancer toward a confluence of two major streams: A review. *Gastric Cancer.* 2005;8(2):103-110.
34. Hioki K, Nakane Y, Yamamoto M. Surgical strategy for early gastric cancer. *Br J Surg.* 1999;77:1330-1334.
35. Roder JD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR, et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. *Cancer.* 1998;82:621-631.
36. Sobin LH, Fleming ID. TNM. Classification of malignant tumors. *Cancer.* 1997;80:1803-1804.
37. Sobin LH, Wittekind CH. International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors. 6ª edición. Nueva York. Wiley. 2002.
38. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg.* 1995;82:346-351.
39. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JI. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228:449-461.
40. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. 40 Patient survive after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surg Co-operative group. *Br J Cancer.* 1999;79:1522-1530.
41. 4th IGCC Abstract #547: Hartgrink HH, van de Velde CJH, Dutch Gastric Cancer Group: Update of the Dutch D1 vs D2 gastric cancer trial. International Gastric Cancer Congress Abstract Book. 2001.p.665.
42. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach (Review). 2005 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
43. McNeer G, Vanderberg H, Donn FY. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of cancer of the stomach. *Ann Surg.* 1951;134: 2-7.
44. Stout A. Pathology of carcinoma of the stomach. *Arch Surg.* 1943;46:807-822.
45. Mc Donald JS, Smalley Sr, Benedetti J, Hundahl SA, Esler NC, Stemmerman GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-730.