

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: UNA
GUÍA ACTUALIZADA PARA EL
CIRUJANO GENERAL**

**Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de
la Especialidad en Cirugía General para optar por el grado y título de
Especialista en Cirugía General**

DR. EDGAR JAVIER GRANADOS MORA

2020

Hoja de aprobación del trabajo final de graduación

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Cirugía General del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General.

Dr. Alexander Sánchez Cabo, Coordinador del Posgrado de Cirugía General



SG16

Dr. José Alberto Ayi Wong, tutor del Trabajo Final de Graduación



4891

Dr. Luis Diego Camacho Alfaro, lector del Trabajo Final de Graduación



CS95

Dr Edgar Javier Granados Mora



Carta de aprobación del proyecto por el profesional en filología

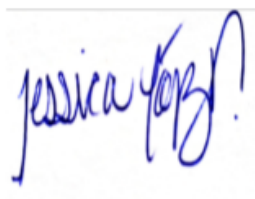
San Pedro de Montes de Oca, 18 de julio de 2020

Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Universidad de Costa Rica

La suscrita, Jessica López Víquez, profesional en filología española, cédula de identidad número 1-1259-0900, hace constar que:

- El trabajo final de graduación, titulado "Adenocarcinoma gástrico: una guía actualizada para el cirujano general", es presentado para optar por el grado y título de Especialista en Cirugía General.
- Dicho trabajo final de graduación es sustentado por el estudiante Edgar Javier Granados Mora.
- Se incorporaron las correcciones pertinentes en ortografía, puntuación, sintaxis y otras propias del discurso académico.

Atentamente,



Jessica López Víquez
Bachiller en Filología Española
Número de cédula: 1-1259-0900
Carné de Asociación Costarricense de Filólogos: 144

Índice

Hoja de aprobación del trabajo final de graduación	i
Carta de aprobación del proyecto por el profesional en filología	ii
Resumen	v
Abstract.....	vi
Índice de Anexos	vii
Significado de Abreviaturas	viii
Primera Sección: Introducción	1
Objetivos.....	4
Segunda Sección: Desarrollo	6
Epidemiología: ¿qué se conoce del cáncer gástrico en el mundo?.....	6
Presentación clínica del cáncer gástrico	9
¿Cómo se hace el diagnóstico del cáncer gástrico?	12
Estadaje clínico: un reto para el cirujano general.....	15
Tomografía axial computarizada con doble medio de contraste	17
Ultrasonido endoscópico.....	18
Laparoscopia de estadaje	20
Estatus nodal (n)	23
Implicaciones del estadaje en el tratamiento	24
Pruebas adicionales en pacientes seleccionados.....	27
FDG-PET.....	27
Marcadores serológicos.....	28
Indicaciones para realizar pruebas genéticas.....	28
Definiendo el cáncer de la unión gastroesofágica	30

Tratamiento del cáncer gástrico:	32
Un enfoque multidisciplinario	32
Aspectos más relevantes del tratamiento quirúrgico y oncológico.....	33
Tratamiento quirúrgico: el área del cirujano	37
El objetivo de la cirugía: ¿se puede curar al paciente?	37
Extensión de la gastrectomía.....	39
Márgenes de resección ¿Hasta dónde?	40
Linfadenectomía: un reto oncológico para el cirujano	41
Diferencias quirúrgicas del cáncer de la unión esofagogástrica.....	43
Aspectos quirúrgicos relevantes	45
Cirugía laparoscópica vs. abierta	46
Biopsia de ganglio centinela	48
Manejo endoscópico del cáncer gástrico temprano	50
Curabilidad de la resección endoscópica.....	53
Tx oncológico: neoadyuvancia y adyuvancia	56
Pacientes con cirugía inicial potencialmente curativa	56
Paciente aún no operados con potencial curativo.....	58
Pacientes en etapa IV.....	60
Recaída del paciente: tratando de la recurrencia	62
Tratamiento paliativo: mejorando la calidad de vida del paciente	64
Vigilancia posterior al tratamiento	67
Pronóstico del cáncer gástrico: ¿Qué se puede esperar?.....	70
Tercera sección: conclusiones y recomendaciones	72
Cuarta Sección: Anexos.....	79
Quinta Sección: Bibliografía	102

Resumen

El adenocarcinoma gástrico es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, solo detrás del cáncer de pulmón. Su incidencia varía según el lugar donde se encuentre, al igual que su agresividad, debido a razones aún no definidas. Existe una disminución constante de la mortalidad. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, la pérdida de peso y el dolor abdominal son los síntomas más comunes. La mayoría del cáncer gástrico es esporádico, aunque del 1 al 3% está asociado a síndromes hereditarios.

El método de estadiaje más utilizado es el sistema TNM de la AJCC / UICC y su pronóstico va de la mano al estadio clínico y patológico de la enfermedad. El ultrasonido endoscópico (EUS) es mejor que la tomografía para evaluar la profundidad del tumor y el estado de los ganglios regionales. La laparoscopia de estadiaje ofrece información que permite evitar una cirugía innecesaria al paciente. Es esencial un estadiaje preciso y una adecuada localización del tumor para definir la extensión de la resección gástrica y el tipo de linfadenectomía que genere menor morbilidad posquirúrgica al paciente.

La gastrectomía laparoscópica podría eventualmente llegar a suplantar a la cirugía abierta, pero aún no hay suficiente evidencia. El tratamiento endoscópico solo está indicado para el cáncer gástrico temprano, siempre y cuando el paciente sea elegible; además, cuenta con un potencial de curabilidad es excelente.

Existen varios abordajes del tratamiento citotóxico. Es la opinión de expertos que la quimioterapia neoadyuvante perioperatoria es el mejor abordaje para los cT2 y/o N+. El mejor esquema aún no se ha definido, pero el FLOT ha demostrado ventajas con respecto a los demás, aunque su uso depende de la condición basal del pacientes.

La enfermedad M1 puede tener cierto grado de curabilidad. Según su respuesta a la quimioterapia, los pacientes pueden optar por una terapia de conversión, con intención curativa. El resto aún tiene opciones paliativas, dentro de las cuales la quimioterapia ha demostrado mejores resultados, pero no es una opción para todos. La mayoría del cáncer gástrico recurre dentro de los primeros 2 años (70 a 80%) y casi todas las recurrencias se presentan al cabo de 5 años (aproximadamente un 90%) después de completar la terapia definitiva. La vigilancia postoperatoria es importante para identificar las recurrencias.

Abstract

Gastric adenocarcinoma is the second leading cause of cancer death in the world, only behind lung cancer. Its incidence varies depending on the geographic location, as well as its aggressiveness, for reasons not yet defined. There is a constant decrease in mortality. Most patients are asymptomatic, with weight loss and abdominal pain being the most common symptoms. Most gastric cancer is sporadic, although 1 to 3% is associated with inherited syndromes.

The most widely used staging method is the AJCC / UICC TNM system and its prognosis goes hand in hand with the clinical and pathological stage of the disease. Endoscopic ultrasound (EUS) is better than tomography to assess tumor depth and perhaps lymph node involvement. Staging laparoscopy offers information that avoids unnecessary surgery for the patient. Accurate staging and adequate tumor localization are essential to define the extent of gastric resection and the type of lymphadenectomy that results in less post-surgical morbidity to the patient.

Laparoscopic gastrectomy could eventually supplant open surgery, but there is not enough evidence yet. If the patient is eligible, endoscopic treatment is only indicated for early gastric cancer, and studies have shown excellent curability potential.

There are several approaches to cytotoxic treatment. It is the opinion of experts that perioperative neoadjuvant chemotherapy is the best approach for cT2 and/or N+. The best scheme of treatment has not yet been defined, but FLOT has shown advantages over the others, although its use depends on the baseline condition of the patients.

M1 disease may have some degree of curability. Depending on their response to chemotherapy, patients may opt for conversion therapy, with curative intent as the main goal of treatment. The rest still have palliative options, within which chemotherapy has shown better results, but it is not an option for everyone. Most gastric cancer recur within the first 2 years (70 to 80%), and almost all recurrences occur within 5 years (approximately 90%) after completing definitive therapy. Postoperative surveillance is important to identify recurrences.

Índice de Anexos

Figuras

FIGURA 1. APARIENCIA ENDOSCÓPICA DE UN ÚLCERA GÁSTRICA SOSPEHOSA	79
FIGURA 2. SUPERVIVENCIA GENERAL EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO QUE SE SOMETIERON A RESECCIÓN QUIRÚRGICA CON LINFADENECTOMÍA ADECUADA SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA O RADIOTERAPIA, ESTRATIFICADA POR GRUPOS DE ESTADIOS PATOLÓGICOS	80
FIGURA 3. ETAPA DE TERAPIA POST NEOADYUVANTE (YPTNM) Y SUPERVIVENCIA GENERAL PARA PACIENTES QUE SE SOMETIERON A RESECCIÓN Y RECIBIERON QUIMIOTERAPIA Y RT ANTES DE LA CIRUGÍA, ESTRATIFICADOS POR GRUPO DE ETAPAS DE PRONÓSTICO (8A EDICIÓN, 2017)	81
FIGURA 4. GRUPOS DE NÓDULOS LINFÁTICOS INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER GÁSTRICO	82
FIGURA 5. GRUPOS DE NÓDULOS LINFÁTICOS INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER GÁSTRICO (TOMADO DIRECTAMENTE DE LAS GUÍAS JAPONESAS DE CÁNCER GÁSTRICO)	83
FIGURA 6 GRUPOS DE NÓDULOS LINFÁTICOS INVOLUCRADOS EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA	84
FIGURA 7. NIVELES DE LINFADENECTOMÍA EN LA GASTRECTOMÍA TOTAL	85
FIGURA 8. NIVELES DE LINFADENECTOMÍA EN LA GASTRECTOMÍA DISTAL	85
FIGURA 9. NIVELES DE LINFADENECTOMÍA EN LA GPP	87
FIGURA 10. NIVELES DE LINFADENECTOMÍA EN LA GASTRECTOMÍA PROXIMAL	88

Tablas

TABLA 1 CLASIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN	89
TABLA 2. ESTADIAJE CLÍNICO Y PATOLÓGICO TNM DEL CÁNCER GÁSTRICO, SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN	90
TABLA 3. ESTADIAJE TNM POST-NEOADYUVANCIA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y DEL CÁNCER DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA (UGE), SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN	91
TABLA 4. CLASIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UGE SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN	92
TABLA 5. ESTADIAJE CLÍNICO Y PATOLÓGICO TNM Y GRADOS HISTOLÓGICOS DEL CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA, SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN	93
TABLA 6. CLASIFICACIÓN DE SIEWERT PARA EL CÁNCER DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA	94
TABLA 7. DIFERENTES CLASIFICACIONES PARA EL CÁNCER DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA	94
TABLA 8. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES ABORDAJES PARA LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA	95
TABLA 9. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DE RECONSTRUCCIÓN GASTROINTESTINAL SEGÚN EL TIPO DE GASTRECTOMÍA	96
TABLA 10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA TERAPIA ENDOSCÓPICA DEL CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO	97
TABLA 11. EVALUACIÓN DE LA CURABILIDAD Y CONDUCTA POR SEGUIR POSTERIOR A LA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DEL CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO (JAGC)	97
TABLA 12. CLASIFICACIÓN DE YOSHIDA PARA CÁNCER GÁSTRICO ETAPA IV	97
TABLA 13. TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN DIFERENTES ENFOQUES. SEGÚN LA NCCN, JAGC, ESMO	99
TABLA 14. VIGILANCIA DEL CÁNCER ÁSTRICO TEMPRANO SEGÚN LAS GUÍAS JAPONESAS	99
TABLA 15. VIGILANCIA DEL CÁNCER GÁSTRICO ETAPA II-III SEGÚN LAS GUÍAS JAPONESAS	99

Algoritmos

ALGORITMO 1. ABORDAJE SUGERIDO PARA EL ESTADIAJE DEL PACIENTE CON CÁNCER GÁSTRICO	100
ALGORITMO 2. GUÍA DE LA EXTENSIÓN DE LA LINFADENECTOMÍA EN EL CÁNCER DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA	101

Significado de Abreviaturas

ACE: antígeno carcinoembrionario

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CAPOX: capecitabina y oxaliplatino

DES: Disección endoscópica de la submucosa

ECF: epirubicina y FU

ECX: epirubicina, cisplatino y capecitabina

ESMO: European Society for Medical Oncology

FDG-PET: tomografía por emisión de positrones

FOLFOX: oxaliplatino más fluorouracilo (FU) infusional y leucovorina

FNA: aspiración por agua fina

FLOT: docetaxel, oxaliplatino, leucovorina y fluorouracilo infusional

JAGC: Japanese Association of Gastric Cancer

NL: LN nódulos linfáticos

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PPG: gastrectomía preservadora de píloro

LAPPG: gastrectomía preservadora del píloro asistida por laparoscopia

SLN: biopsia de ganglio centinela

UICC: Unión para el Control Internacional del Cáncer

USE: ultrasonido endoscópico

UICC: Unión para el Control Internacional del Cáncer



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Edgar Javier Granados Mora, con cédula de identidad 114090200, en mi condición de autor del TFG titulado Adenocarcinoma Gástrico: una Guía Actualizada para el Cirujano General

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Edgar Javier Granados Mora

Número de Carné: B69423 Número de cédula: 114090200

Correo Electrónico: granadoe@hotmail.com

Fecha: 13/01/2020 Número de teléfono: 88180972

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr José Alberto Ayi Wong

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Primera Sección: Introducción

El cáncer gástrico ha sido descrito desde una época tan temprana como 3000 a.C., en Egipto. El primer análisis estadístico mayor de la incidencia de cáncer y mortalidad que se hizo en Italia alrededor de los años 1700 a 1800 demostró que el cáncer gástrico era común y letal. Se ha mantenido desde entonces como una de las enfermedades malignas más importantes, con diferencias geográficas, étnicas y socioeconómicas en la distribución.

Se trata de uno de los tumores malignos más comunes a nivel mundial. Aproximadamente 22220 pacientes son diagnosticados de forma anual en los Estados Unidos, de los cuales 10990 [1]. A pesar del declive en general de la incidencia, el número absoluto de casos nuevos por año ha venido en aumento, probablemente por el envejecimiento de la población. Por razones que se desconocen, en los últimos años la tendencia hacia la baja ha sido interrumpida; existe un aumento de casos en pacientes más jóvenes. Esto traduce que el adenocarcinoma gástrico seguirá representando una importante causa cáncer y de mortalidad en el futuro cercano. [2].

Existen diferencias significativas en la incidencia del cáncer gástrico por región. El valor del tamizaje en pacientes asintomáticos para esta patología es controversial, incluso en áreas con una incidencia relativamente más alta [3]. Existen dos modalidades principales para el tamizaje de cáncer gástrico, la *endoscopia alta* y la *radiografía contrastada*. Existen otras modalidades, aunque los estudios sugieren que la endoscopia podría ser el estudio más sensible para diagnosticar esta enfermedad en poblaciones de riesgo. Aunque varios estudios observacionales sugieren que el tamizaje en zonas de alta incidencia ha contribuido a la detección de la patología en etapas más tempranas y una disminución general en la mortalidad relacionada al adenocarcinoma gástrico, no hay información disponible de estudios randomizados grandes que demuestren una clara reducción de la mortalidad en las poblaciones tamizadas. El tamizaje del cáncer gástrico es controversial y las recomendaciones difieren basándose en la incidencia del sitio donde se ubique.

El pronóstico ha mejorado solo de forma modesta en las últimas dos décadas y se le atribuyen a los avances en el tratamiento quirúrgico, el cuidado postoperatorio y la terapia multimodal. La alta tasa de mortalidad refleja la prevalencia de la enfermedad avanzada al momento de detectarse, así como la relativa agresividad biológica de este tipo de tumor. Las

lesiones tempranas usualmente son asintomáticas e infrecuentemente identificadas por fuera de un programa de tamizaje.

Un factor contribuyente adicional a la persistente alta tasa de mortalidad es el cambio en la distribución anatómica del cáncer durante los últimos 20 años, antes era más frecuente en el antro y cuerpo; actualmente en el estómago proximal. El cáncer del estómago proximal y de la unión gastroesofágica ha tenido una tasa de crecimiento que supera la de cualquier otro cáncer, excepto por el cáncer de pulmón y el melanoma. Aparte de guardar una relación cercana con la obesidad, las razones para esto no están claras. Las lesiones proximales son biológicamente más agresivas y tienen un peor pronóstico que las distales [4]. Esto sugiere que la patogénesis es diferente de las de otras partes del estómago. El tratamiento quirúrgico puede ser necesario para el estadiaje, un tratamiento curativo de enfermedad localizada, o como medida paliativa en la enfermedad avanzada. La laparoscopia de estadiaje se realiza para determinar la posibilidad de una resección quirúrgica curativa y forma un complemento en la evaluación preoperatoria a los estudios radiológicos, los cuales tienen limitaciones en identificar la extensión regional del tumor primario y enfermedad metastásica, por ejemplo, la carcinomatosis peritoneal.

El cáncer gástrico temprano se define cuando este no invade más allá de la submucosa, independientemente de la presencia o no de metástasis en los nódulos linfáticos (T1, cualquier N). Este estadio temprano de la enfermedad ha llevado al desarrollo de nuevas tecnologías de imagen (chromoendoscopia), así como técnicas avanzadas de resección endoscópicas (resección mucosa endoscópica y disección submucosa endoscópica).

Los cánceres gastrointestinales son enfermedades agresivas que representan más de un cuarto de los cánceres recién diagnosticados en todo el mundo (más de 4 millones de casos nuevos por año). Entre los cánceres gastrointestinales, la unión esofagogástrica (EGJ), es un sitio anatómico especial con un riesgo notablemente alto de adenocarcinoma. La incidencia de adenocarcinoma de la unión ha mostrado una tendencia al alza en las últimas décadas, tanto en el oeste como en el este [74]. Debido a su ubicación entre el esófago y el estómago, algunos investigadores consideran el cáncer EGJ como una entidad separada de los cánceres esofágico y gástrico. Se ha debatido mucho sobre la patogenia, el diagnóstico, la clasificación y la terapia óptima para el cáncer de EGJ y el debate continúa [75].

Los esfuerzos por mejorar los resultados obtenidos solo por la cirugía, así sea una resección microscópicamente completa (R0), se han centrado en estrategias de tratamiento oncológicos neoadyuvante y adyuvante, así como una terapia combinada multidisciplinaria. El impacto positivo de dichas terapias en la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico resecado se ha vuelto más evidente a lo largo del tiempo, aunque a la fecha no existe un consenso de cuál es el mejor abordaje o terapia multimodal disponible.

La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico va a requerir de tratamiento paliativo en algún punto del curso de su enfermedad. Aproximadamente el 50% de los pacientes ya tienen una enfermedad avanzada no curable al momento de la presentación inicial, e incluso en aquellos que se logra hacer una resección, tienen altas tasas de enfermedad a distancia, así como recurrencia local. El tratamiento paliativo para el cáncer gástrico avanzado puede ser local o sistémico. Mientras que la quimioterapia es la modalidad de tratamiento más efectiva para los pacientes con enfermedad metastásica, frecuentemente es inadecuada para aliviar los síntomas locales, como las náuseas, vómitos, dolor, obstrucción, perforación o sangrado de un tumor localmente avanzado o recurrente. En este escenario, resulta importante optar por un manejo multidisciplinario, empleando abordajes quirúrgicos, radioterapéuticos e incluso endoscópicos, según sean necesarios.

Objetivos

Objetivo General

1. Hoy día existe una densa cantidad de información en constante actualización acerca del cáncer gástrico, y es necesario un documento que resuma de forma práctica la información más relevante y actualizada. Para el profesional en cirugía general es un compromiso conocer las guías de manejo internacional de mayor relevancia clínica y con esto tomar decisiones sólidas para emitir un criterio médico basado en la evidencia, garantizando una atención adecuada a los usuarios e impactando de forma positiva en la calidad de vida y sobrevida de estos pacientes.

Objetivos Específicos

1. Revisar los aspectos generales acerca de la epidemiología actual del cáncer gástrico, con énfasis en la distribución mundial y los cambios observados en la incidencia, así como los factores de riesgo que predisponen a la población a padecer de esta enfermedad.
2. Definir las aristas del abordaje multidisciplinario del paciente con adenocarcinoma gástrico, según su estadiaje clínico, así como describir los aspectos técnicos y teóricos más relevantes de los diferentes tratamientos quirúrgicos y médicos disponibles a nivel internacional.
3. Detallar los aspectos más relevantes del manejo endoscópico de los pacientes con adenocarcinoma gástrico temprano, enfocándose en describir las indicaciones y las categorías de curabilidad, con el fin de lograr en el lector un criterio que no solo garantice una mejor calidad de vida, sino una mayor sobrevida en este subgrupo poblacional.
4. Resumir las modalidades de tratamiento paliativo que existen, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad metastásica.
5. Describir las recomendaciones internacionales actuales del seguimiento en la consulta externa de los pacientes que fueron tratados por un adenocarcinoma gástrico, al individualizar al paciente según su estadiaje clínico/patológico, la probabilidad de recidiva que tenga, así como el comportamiento oncológico esperable a corto, mediano y largo plazo.

Segunda Sección: Desarrollo

Epidemiología: ¿qué se conoce del cáncer gástrico en el mundo?

El cáncer gástrico era la causa principal de muerte relacionada al cáncer en el mundo hasta los años ochenta, cuando fue superada por el cáncer de pulmón. La incidencia de esta enfermedad ha venido en declive en las últimas décadas, principalmente por la identificación de factores de riesgo modificables como el *H. pylori* y la dieta. Esta disminución se logró en países con baja incidencia como los Estados Unidos, mientras que en lugares de alta incidencia como Japón fue más lento [5,6]. En China, este descenso fue menos dramático que en otros lugares. A pesar de una disminución general, se observó un aumento en los grupos más jóvenes y añosos; mientras que hubo un descenso menos marcado en el sexo femenino [7]. En los Estados Unidos, los factores de riesgo para cáncer gástrico incluyen sexo masculino, no ser de raza blanca y edad avanzada [8].

Una hipótesis interesante es que el uso de refrigeradoras marca un punto pivote en este declive. Los refrigeradores mejoraron el almacenaje de los alimentos. De esta forma, se redujo la preservación de la comida a base de sal. También, se previno la contaminación bacteriana y fúngica; además de permitir que los alimentos y vegetales estuvieran más frescos al momento del consumo, lo cual es una rica fuente de antioxidantes importantes para prevenir el desarrollo de cáncer [9].

La incidencia del cáncer gástrico varía según las diferentes regiones geográficas. Las tasas más altas se encuentran en Asia oriental, Europa oriental y América del Sur; mientras que las tasas más bajas, en América del Norte y partes de África [1]. Más del 70% del cáncer gástrico ocurre en países en desarrollo y tiene predisposición por el sexo masculino, independientemente del estatus socioeconómico del lugar donde se presente. También hay diferencias sustanciales en la incidencia entre los diferentes grupos étnicos dentro de la misma región. Se ha observado una diferencia en la incidencia y mortalidad de norte a sur en varios países; las áreas del norte tienen un mayor riesgo de mortalidad que las del sur. Este gradiente es particularmente más marcado en el hemisferio norte [10] que en el sur, el riesgo de mortalidad tiende a ser mayor en las partes meridionales.

En Japón parece haber una división norte y sur, con una mayor mortalidad e incidencia de cáncer gástrico en las zonas del noreste [11]. En Inglaterra y Gales, existe una doble diferencia en las tasas de mortalidad e incidencia en todo el país, con niveles más bajos en el sur y el este; en tanto, niveles más altos en el norte y el oeste, particularmente notable en el noroeste de Gales [12]. En China, la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico varía de provincia a provincia (generalmente muy alta en el norte, pero relativamente baja en el sur). Parece que latitudes geográficas más altas están asociadas con un mayor riesgo de cáncer gástrico.

La histología del cáncer gástrico fue clasificada por Lauren y colaboradores [13] y se divide en dos entidades biológicas que son diferentes en cuanto la epidemiología, etiología, patogénesis y comportamiento.

- El *tipo intestinal* es más común en hombres y en grupos de mayor edad. Es más frecuente en áreas de alto riesgo y es probable que esté más relacionado con factores ambientales.
- El *tipo difuso o infiltrativo* es igualmente frecuente en ambos sexos; más común en grupos de edad más jóvenes y con un peor pronóstico que el tipo intestinal.

Se ha identificado una disminución en la incidencia del tipo intestinal en las últimas décadas, la cual es paralela a la disminución general en la incidencia de cáncer gástrico. Por el contrario, la disminución en el tipo difuso ha sido más menos marcada. Como resultado, el tipo difuso ahora representa aproximadamente el 30% del adenocarcinoma gástrico, según estudios recientes [14].

A pesar de la disminución del cáncer gástrico en general, se ha documentado un aumento explosivo en la incidencia de cáncer del cardias gástrico [15]. El cambio del estómago distal al proximal puede deberse en parte a los factores previamente mencionados. Sin embargo, también se ha propuesto que el carcinoma en el cardias gástrico es una entidad diferente del resto de cáncer gástrico en general.

Los tumores proximales comparten características demográficas y patológicas con el adenocarcinoma esofágico asociado al epitelio de Barrett. Es más probable que ocurran en

hombres, lo que es paralelo al predominio masculino en la creciente incidencia de carcinoma en el tercio inferior del esófago. Los tumores proximales también difieren de los tumores distales en que no están asociados con una forma grave de gastritis caracterizada por atrofia o metaplasia intestinal. Además, tienden a ser más agresivos que los que se originan en sitios distales. Los factores ambientales o carcinógenos químicos (como el tabaco y alcohol) pueden estar más fuertemente asociados con carcinomas del cardias en comparación con adenocarcinomas más distales [16].

Se ha observado una disminución constante en la mortalidad de cáncer gástrico. Un estudio sobre la mortalidad por cáncer gástrico en Europa y otras áreas del mundo entre 1980 y 2005 demostró un cambio porcentual anual en la tasa de mortalidad gástrica alrededor de 3-4% en los principales países europeos. Las tasas fueron similares para la República de Corea (4.3%), Japón (3.5%), Australia (3.7%) y los Estados Unidos (3.6 %). En América Latina, el descenso fue menos marcado, pero constante (1,6 a 2,6%) [17].

Presentación clínica del cáncer gástrico

La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico son asintomáticos. La pérdida de peso y el dolor abdominal persistente son los síntomas más comunes en el diagnóstico inicial, presentándose la primera en el 62% de los casos, seguido de dolor abdominal (52%), náuseas (34%), disfagia (26%), melena (20%), saciedad temprana (18%), dolor ulceroso (17%) [18]. Aproximadamente 25% de los pacientes con cáncer gástrico tienen antecedentes de úlcera gástrica. El cáncer gástrico distal sigue siendo una causa relativamente común de síndrome pilórico maligno y representa hasta 35% de esta condición. Sin embargo, el número absoluto de casos probablemente ha disminuido debido a la menor incidencia de cáncer gástrico en los países desarrollados; así como al aumento en la proporción de cánceres gástricos que surgen de una ubicación proximal.

La pérdida de peso generalmente se le atribuye a una ingesta calórica insuficiente y no tanto a un aumento del catabolismo que induzca la caquexia, aunque puede presentarse en casos avanzados, y puede atribuirse a anorexia, náuseas, dolor abdominal, saciedad temprana y disfagia. Cuando está presente, el dolor abdominal tiende a ser epigástrico, poco localizado y leve al comienzo de la enfermedad, pero más severo y constante a medida que progresa. La disfagia es el síntoma más común en pacientes con cáncer del estómago proximal o en la unión esofagogástrica (UEG). Un síndrome de pseudoacalasia puede ocurrir como resultado de la participación del plexo de Auerbach debido a la extensión local o la obstrucción maligna cerca de la unión gastroesofágica.

La masa tumoral puede causar náuseas o saciedad temprana. En los casos de una forma agresiva de cáncer gástrico de tipo difuso llamado linitis plástica, estos síntomas surgen de la incapacidad del estómago para distenderse. También se puede presentar obstrucción de la salida gástrica por un tumor distal avanzado, ocasionando en ocasiones lo que se le conoce como síndrome pilórico maligno.

El sangrado gastrointestinal oculto, con o sin anemia por deficiencia de hierro, no es infrecuente, mientras que el sangrado activo (melena o hematemesis) se observa en menos del 20% de los casos. La presencia de una masa abdominal palpable, aunque poco frecuente,

es el hallazgo físico más común y generalmente indica que se trata de una enfermedad avanzada y de larga evolución [18].

Los pacientes también pueden presentar signos o síntomas de enfermedad metastásica a distancia. Los sitios más comunes de enfermedad metastásica son el hígado, las superficies peritoneales y los ganglios linfáticos no regionales o distantes. Con menos frecuencia, pueden ocurrir metástasis en ovario, sistema nervioso central (cerebro o leptomeníngeo), hueso, intratorácico (pleural o parenquimatoso) o en los tejidos blandos.

En pacientes con diseminación linfática, el examen físico puede revelar un ganglio linfático supraclavicular izquierdo (nódulo de Virchow [19], que es el hallazgo más común en el examen físico de enfermedad metastásica), un nódulo periumbilical (nódulo de la hermana Mary Joseph) [20] o un nódulo axilar izquierdo (nodo irlandés).

La diseminación peritoneal puede presentarse como un ovario agrandado (tumor de Krukenberg) [21] o una masa en el fondo de saco al tacto rectal (Blumer) [22]. Si bien hay pacientes con metástasis ováricas sin otra enfermedad peritoneal, generalmente son un presagio del desarrollo posterior de una carcinomatosis peritoneal visible. La presencia ascitis también puede ser el primer indicio de que hay carcinomatosis peritoneal. Una masa hepática palpable puede indicar metástasis, aunque la enfermedad metastásica al hígado a menudo es multifocal o difusa. La afectación hepática a menudo, pero no siempre, está asociada con una elevación en la concentración de fosfatasa alcalina en suero. La ictericia y alteración de las pruebas de función hepática, si se observaran, sugiere enfermedad metastásica avanzada [23]. Sin embargo, la ictericia también se puede observar ocasionalmente con tumores distales localmente avanzados y, por lo general, se asocian a un síndrome pilórico. Es infrecuente que se presenten complicaciones por extensión directa del cáncer a través de la pared gástrica; por ejemplo, los vómitos fecaloides o el paso de material recientemente ingerido en las heces pueden ser síntomas de una fístula gastro-cólica maligna, aunque en la actualidad esta presentación es bastante rara. Es más frecuente que ocurra una obstrucción colónica por invasión de la pared, como en los tumores con estadiaje T4b.

Las manifestaciones sistémicas del cáncer gástrico relacionadas con los fenómenos paraneoplásicos son pocas veces encontradas en la presentación inicial. Los hallazgos dermatológicos pueden incluir la aparición repentina de queratosis seborreicas difusas

(signo de Leser-Trélat) [24] o acantosis nigricans [9], caracterizada por parches aterciopelados y de pigmentación oscura en los pliegues de la piel. Ninguno de estos hallazgos son específicos para cáncer gástrico y pueden estar asociados con otras neoplasias malignas gastrointestinales o simplemente con un proceso benigno subyacente.

Otras anomalías paraneoplásicas que pueden ocurrir incluyen la presencia de una anemia hemolítica microangiopática, nefropatía membranosa y estados hipercoagulabilidad (síndrome de Trousseau) [25]. Al igual que con la mayoría de los tumores malignos gastrointestinales avanzados, los pacientes con cáncer gástrico pueden desarrollar un tromboembolismo pulmonar. La poliarteritis nodosa se ha informado como la manifestación única de un cáncer gástrico precoz y curable quirúrgicamente.

¿Cómo se hace el diagnóstico del cáncer gástrico?

Es normal que el paciente sea referido a la consulta de cirugía general con el diagnóstico, por lo general de una enfermedad avanzada, como se describió anteriormente. Sin embargo, muchas veces el paciente no tiene un diagnóstico confirmado y es referido por otra especialidad médica sin los estudios apropiados.

Para pacientes con sospecha de cáncer gástrico, la tomografía axial computarizada con contraste (TC) proporciona información valiosa y específica sobre el tumor primario; también se puede visualizar ascitis de bajo volumen, metástasis peritoneales, metástasis hepáticas y ganglios perigástricos o distantes a la enfermedad primaria. Es menos sensible para identificar lesiones peritoneales. Aunque la TC no sea muy precisa para evaluar la profundidad de la invasión tumoral de la pared del estómago o la afectación ganglionar regional, puede detectar metástasis ganglionares o viscerales a distancia del tumor primario, ascitis o carcinomatosis. Las tomografías computarizadas preoperatorias a menudo subestiman la extensión de la enfermedad, principalmente debido a metástasis radiográficamente indetectables que afectan el hígado y el peritoneo [33]. Más adelante, se describirá en detalle su utilidad en el estadiaje clínico del cáncer gástrico (*ver estadiaje clínico a continuación*).

Los estudios de bario pueden identificar úlceras gástricas malignas y lesiones infiltrantes, incluso puede encontrar lesiones tempranas. Sin embargo, los falsos negativos pueden ocurrir hasta en 50% de los casos [26]. Este es un problema particular en el cáncer gástrico temprano, donde la sensibilidad de los estudios de bario puede ser tan baja como 14% [27]. Dada la amplia disponibilidad de endoscopia digestiva superior y tomografías computarizadas con contraste, es extremadamente raro en nuestra experiencia ver a un paciente cuyo tumor se sospechaba inicialmente por un estudio de bario.

El único escenario en el que un estudio de bario puede ser superior a la gastroscopía para la evaluación diagnóstica es en pacientes con linitis plástica. La disminución de la distensibilidad del estómago rígido con apariencia de "frasco de cuero" es más evidente en el estudio con bario; mientras que la apariencia endoscópica puede ser relativamente

normal. Sin embargo, el estadiaje clínico y la confirmación histológica requieren una evaluación endoscópica y complementario a esto, se puede solicitar un ultrasonido endoscópico.

El cáncer gástrico se debe descartar en pacientes con dolor abdominal o pérdida de peso crónica con antecedentes de úlcera gástrica, o ya sea que los propios hallazgos en la endoscopia alta o imágenes radiográficas (TC o estudios de bario) así lo sugieran. Sin embargo, se requiere un biopsia del tejido sospechoso para confirmar el diagnóstico. Esto casi siempre se adquiere con la endoscopía.

El diagnóstico y la localización anatómica del tumor primario se obtienen mejor mediante endoscopía digestiva alta. El uso temprano de este estudio en pacientes que presentan problemas gastrointestinales puede estar asociado con una mayor tasa de detección de cáncer gástrico temprano. La apariencia típica es una masa ulcerada friable (ver anexos, figura 1). Cuando se identifica una úlcera gástrica, la presencia de pliegues nodulares, apuñalados, fusionados que rodean el cráter de la úlcera o que se detienen cerca del margen de la úlcera, así como la presencia de márgenes ulcerosos sobresalientes, irregulares o engrosados también sugieren una úlcera maligna.

La unión gastroesofágica es una zona anatómica particular, cuya apariencia en la endoscopia puede ser diferente de lo que se observa en los estudios de imagen y su aspecto histopatológico es diferente del estómago no cardial. La línea de la unión, mejor conocida como línea Z, se define teóricamente como la transición histológica desde la unión donde cambia el epitelio escamoso a columnar entre el esófago y el estómago. En realidad, esta transición no ocurre exactamente en la transición anatómica entre el esófago y el estómago [76]. En la práctica clínica, la unión esofagogástrica se define por el margen proximal de los pliegues longitudinales del estómago y el extremo distal del epitelio tubular del esófago.

La mucosa gástrica puede parecer normal en pacientes con linitis plástica, una forma particularmente agresiva de cáncer gástrico de tipo difuso. Los tumores con diseminación submucosa extensa pueden ser difíciles de identificar endoscópicamente. De hecho, esto es responsable de la gran mayoría de los cánceres gástricos para los cuales la endoscopia

superior no es diagnóstica o tiene un falso negativo. Estos tumores tienden a infiltrarse en la submucosa y la muscularis propia ampliamente. Es posible que no haya hallazgos superficiales en la mucosa. La poca distensibilidad del estómago puede ser el único hallazgo en la evaluación endoscópica.

Durante la endoscopia, se debe realizar una biopsia de cualquier úlcera gástrica de apariencia sospechosa. Dado que hasta 5% de las úlceras malignas parecen ser benignas, es imperativo que todas esas lesiones sean estudiadas y tengan evaluación histológica [28]. Se obtienen biopsias usando pinzas especiales y muestreando los bordes de la úlcera. Una biopsia única tiene una sensibilidad del 70% para diagnosticar un cáncer gástrico existente, mientras que realizar siete biopsias desde el margen y la base de la úlcera aumenta la sensibilidad a más del 98% [28]. Si bien está claro que cualquier lesión de apariencia sospechosa requiere una biopsia, puede ser aún más importante tomar numerosas biopsias de úlceras gástricas más pequeñas y de apariencia benigna, especialmente en pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico, *ya que el diagnóstico de cáncer gástrico temprano ofrece una mayor oportunidad de curación quirúrgica y de supervivencia a largo plazo*. Debido a que estos tumores tienden a infiltrarse en la submucosa y la muscularis propia, las biopsias superficiales de la mucosa pueden ser falsamente negativas. Por esta razón, la combinación de las técnicas de *biopsia de mordida sobre mordida* debe usarse cuando hay sospecha de un tipo de cáncer gástrico difuso [29]. Si el sangrado con biopsia es motivo de preocupación para el endoscopista, es razonable cepillar la base de la úlcera, ya que el riesgo de sangrado por esta técnica es insignificante. La citología con cepillo aumenta la sensibilidad de una sola biopsia, pero el grado en que mejora el rendimiento diagnóstico cuando se logran obtener las siete biopsias previamente descritas sigue siendo desconocido [30].

Estadialaje clínico: un reto para el cirujano general

Los pacientes con cáncer gástrico documentado deben someterse a un estadialaje completo para guiar la terapia y predecir de manera más confiable el resultado final de la terapia. Un estadialaje cuidadoso permite al clínico seleccionar la terapia más adecuada, minimizar la cirugía innecesaria y maximizar la probabilidad de beneficio del tratamiento seleccionado. Sin embargo, los estudios no son perfectos, el cirujano general debe saber interpretarlos y tomar decisiones certeras en cuanto a su uso. Muchas veces se da por sentado que el reporte del radiólogo es la última palabra y esto puede llevar a fallas en el abordaje del paciente, que afectan directamente el tratamiento de la enfermedad, al generar un problema para el cirujano, con consecuencias devastadoras para el paciente. Ante esta cruda realidad, al igual que un soldado que se prepara para la guerra, el cirujano tiene que saber cuáles armas tiene en su repertorio para minimizar las sorpresas en el quirófano, disminuir complicaciones transoperatorias y evitar cirugías innecesarias; aspectos que pueden impactar de forma negativa en la sobrevida del paciente.

Actualmente existen dos sistemas de clasificación principales para el cáncer gástrico. La Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (JAGC, por sus siglas en inglés), describe una amplia clasificación en cuanto a la localización del tumor y las estructuras locoregionales afectadas. Es esta de las más elaboradas en cuanto al detalle de las ubicaciones anatómicas, particularmente de las estaciones de ganglios linfáticos [31], razón por la cual es ampliamente usada en el mundo para homogeneizar la terminología de los diferentes grados de presentación del cáncer gástrico. Sin embargo, solo sirve para clasificar y funciona como un complemento al sistema TNM, el cual se usa para definir la etapa oncológica del tumor, es decir, qué tan temprano o avanzado esté con respecto a la evolución natural de la enfermedad. Este es el sistema de estadialaje más utilizado en cualquier parte del mundo para cáncer de cualquier tipo, desarrollado en conjunto por el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC, por sus siglas en inglés). El esquema de estadialaje de AJCC / UICC se basa en las clasificaciones de tumor primario (estadío T), estado clínico, patológico y posneoadyuvante

de los ganglios linfáticos, según corresponda (estadío N) y la presencia o no de metástasis (TNM).

La revisión más reciente de la clasificación de estadiaje TNM AJCC / UICC es la octava edición, emitida en el 2017 y define subgrupos de estadíos con su pronóstico respectivo por separado, según el estadiaje clínico (prequirúrgico) y patológico (con el reporte de la biopsia o pieza quirúrgica), incluida también el estadiaje patológico después de un curso de terapia neoadyuvante (denominada como la etapa yp) (ver anexos y tablas 1, 2, 3) [32]. Este último es un reflejo del panorama que ha venido cambiando dramáticamente debido al uso de la terapia neoadyuvante para el cáncer gástrico en los Estados Unidos, así como en todo el mundo durante los últimos 15 años. La estratificación en la supervivencia global de acuerdo con la etapa patológica en ausencia de terapia neoadyuvante y después de la terapia neoadyuvante, respectivamente, se representa en las figuras 2 y 3 de la sección de anexos. [32].

El cáncer gástrico tiene diferentes familias de nódulos linfáticos (NL), todas interconectadas. Los NL son ampliamente detallados en las figuras 4,5, y 6, y se pueden encontrar en la sección de anexos. Los NL regionales se dividen en perigástricos, y abarcan del 1 al 6 y en vasculares, que abarcan del 7 al 12. Más adelante se especificará cuando hay que disecar cada nivel, según así lo indique el estadío del paciente. La participación de otros grupos nodales intraabdominales (es decir, pancreatoduodenal, retropancreático, peripancreático, mesentérico superior, cólico medio, paraaórtico y retroperitoneal) se clasifica como metástasis a distancia [32].

Uno de los cambios más importantes de la clasificación anterior del 2010 es una nueva definición del límite entre el cáncer de esofágico y el gástrico. Los tumores que involucran la unión esofagogástrica (UEG) con el epicentro del tumor a no más de 2 cm dentro del estómago proximal se clasifican como cánceres esofágicos en lugar de gástricos (ver anexos, tablas 4, 5, 6, 7 y 8). En contraste, los tumores de la UEG con su epicentro ubicado a más de 2 cm en el estómago proximal se clasifican como cánceres de estómago. Para esta zona se ha permitido usar la clasificación de Siewert (ver anexos, tabla 6).

Para mejorar el diagnóstico y permitir la comparación de los resultados del tratamiento, Siewert y sus colegas desarrollaron un sistema que separó los tumores de la unión esofagogástrica (UEG) en tres subtipos basados únicamente en la ubicación macroscópica del epicentro del tumor [77].

- Tipo I: los tumores tienen un epicentro de 1 a 5 cm por encima de la UEG.
- Tipo II: aquellos dentro de 1 cm por encima y 2 cm por debajo de la UEG.
- Tipo III: abarcan los 2-5 cm debajo de la UEG.

La clasificación de Siewert tiene implicaciones prácticas para la propagación de los ganglios linfáticos y es la clasificación más utilizada. Esto se discutirá en la sección de tratamiento, más adelante. El objetivo de la clasificación de Siewert no es solo el pronóstico sino también la toma de decisiones terapéuticas (ver tablas 6,7,8 en anexos).

El mejor tratamiento depende de un estadiaje preciso de la extensión de la enfermedad. La evaluación preoperatoria permite la evaluación del estadio clínico, que es importante para guiar las decisiones sobre la terapia preoperatoria o perioperatoria. El estadiaje patológico depende de los hallazgos en la exploración quirúrgica posterior y el examen de la muestra patológica, lo que facilita la evaluación de la respuesta a la terapia preoperatoria y decidir si está o no indicada la terapia adyuvante.

El estadiaje clínica o preoperatorio completo de pacientes con cáncer gástrico incluye lo siguiente: un examen físico completo (incluida la evaluación de las áreas nodales apropiadas, especialmente los ganglios supraclaviculares izquierdos, así como el abdomen), estudios de extensión, ultrasonido endoscópico y una laparoscopia diagnóstica.

Tomografía axial computarizada con doble medio de contraste

Todos los pacientes en los que se sospecha o se confirma histológicamente un cáncer gástrico deben someterse a una imagen transversal del tórax, el abdomen y la pelvis, generalmente con una tomografía computarizada con contraste (típicamente oral e intravenoso). En la actualidad, la tomografía es ampliamente disponible, no es invasiva y es muy adecuada para evaluar una enfermedad metastásica grande o muy evidente,

especialmente con metástasis hepáticas o anexiales, ascitis o diseminación ganglionar distante. Los pacientes con enfermedad metastásica visceral definida por TC pueden evitar una cirugía innecesaria, aunque se recomienda la confirmación de la biopsia debido al riesgo de hallazgos falsos positivos.

Sin embargo, *las metástasis peritoneales y las metástasis hematógenas menores de 5 mm con frecuencia se pasan por alto en la tomografía*, incluso utilizando técnicas modernas de esta modalidad de imagen [44]. En 20% a 30% de los pacientes con una tomografía negativa, la enfermedad intraperitoneal (incluidos los lavados peritoneales positivos) será detectada en la laparoscopia de estadiaje o en la exploración abierta [45].

Otra limitación de la tomografía es su incapacidad para evaluar con precisión la profundidad de la invasión tumoral primaria (particularmente con tumores pequeños) y la presencia de compromiso de los ganglios linfáticos. La tomografía evalúa con precisión la etapa T del tumor primario en solo aproximadamente del 50 al 70% de los casos, generalmente para los casos más avanzados [46]. Más a menudo, el tumor tiene un subestadiaje, porque se subestima la profundidad de la invasión; sin embargo, también puede suceder lo contrario.

La clasificación del estado ganglionar generalmente se basa en el tamaño de los ganglios linfáticos, y la sensibilidad de la tomografía para detectar metástasis ganglionares regionales es limitada para ganglios afectados que sean menores de 0,8 cm [47]. Además, los resultados falsos positivos pueden atribuirse a una linfadenopatía inflamatoria. En una serie de pacientes que se someten a una tomografía de estadiaje por cáncer gástrico, las tasas de sensibilidad y especificidad para metástasis ganglionares regionales varían entre 65-97% y entre 49-90%, respectivamente [48].

Ultrasonido endoscópico

El ultrasonido endoscópico (USE) puede proporcionar una evaluación de estadiaje más precisa del tumor (T) y el estadio nodal (N) que la TC y también permite biopsias preoperatorias. *Sus funciones principales son la evaluación de un paciente considerado para*

terapia neoadyuvante e identificar tumores que puedan ser susceptibles de resección endoscópica de la mucosa. Si no se ha realizado recientemente, los pacientes considerados para la resección quirúrgica deben someterse a una colonoscopia antes del procedimiento.

El ultrasonido endoscópico es el método no quirúrgico más confiable disponible para evaluar la profundidad de invasión de los cánceres gástricos primarios. Está recomendado tanto por la NCCN como por la ESMO para la evaluación previa al tratamiento de todos los pacientes con cáncer gástrico que no tienen evidencia radiográfica de enfermedad metastásica (M1) y tienen otra enfermedad potencialmente operable [35,43].

El ultrasonido endoscópico es un procedimiento de riesgo relativamente bajo, aunque es más invasivo que la tomografía. Una revisión identificó un riesgo de complicaciones graves del 0.3%, la mayoría de las cuales ocurrieron en el contexto de tumores esofágicos obstructivos [55].

En una revisión sistemática de estudios que compararon el estadiaje logrado por el ultrasonido endoscópico versus el identificado por biopsia (patológico), las tasas de sensibilidad y especificidad para distinguir los cánceres T1 de T2 con el ultrasonido endoscópico fueron 85% y 90%, respectivamente [49]. Las tasas de sensibilidad y especificidad para distinguir los tumores T1 y T2 de T3 y T4 fueron de 86% y 90%, respectivamente. Para la enfermedad metastásica de los ganglios linfáticos, las tasas de sensibilidad y especificidad fueron 83% y 67%, respectivamente. Se identificó una heterogeneidad significativa entre los estudios que no pudo explicarse fácilmente. Sin embargo, como con cualquier esfuerzo técnico, existe un grado de variabilidad en la experiencia del operador, lo que podría explicar al menos parcialmente estos hallazgos. Sin conocer el nivel de experiencia del endoscopista, es vital considerar la situación completa del paciente. Por ejemplo, si se informa que un paciente tiene un tumor T1, que puede ser candidato a cirugía inicial o disección endoscópica de la mucosa, pero se presenta con una hemorragia gastrointestinal, se debe evaluar esta discordancia clínica más a fondo.

El ultrasonido endoscópico es mejor que la tomografía para evaluar la profundidad del tumor (etapa T) y quizás la afectación de los ganglios linfáticos regionales (etapa N),

particularmente si también se realiza una aspiración con aguja fina (FNA, por sus siglas en inglés). En los estudios comparativos de estadiaje preoperatorio, el ultrasonido endoscópico generalmente proporciona una predicción más exacta de la etapa T que la tomografía [50]. Aunque, las técnicas más modernas de tomografía (como la tomografía tridimensional de fila multidetectora) y la resonancia magnética pueden lograr resultados similares en términos de precisión diagnóstica en el estadio T [48, 51, 52]. En contraste, la precisión para el estadiaje ganglionar es solo ligeramente mayor para el ultrasonido endoscópico en comparación con la tomografía [50, 53]. La FNA guiada por ultrasonido endoscópico de ganglios sospechosos y áreas regionales aumenta la precisión del estadiaje ganglionar [54].

Laparoscopia de estadiaje

La laparoscopia de estadiaje, aunque es más invasiva que la TC o el USE, tiene la ventaja de visualizar directamente la superficie del hígado, el peritoneo y los ganglios linfáticos locales y permite tomar biopsia de cualquier lesión sospechosa. Se puede identificar la enfermedad metastásica oculta radiográficamente y evitar así una laparotomía exploratoria innecesaria. En la laparoscopia, las metástasis peritoneales se documentan en 20% a 30% de los pacientes occidentales con cáncer gástrico con una tomografía negativa, que de otro modo se considerarían potencialmente resecables. Además, la citología peritoneal debe obtenerse durante el procedimiento.

La selección de pacientes que necesitan laparoscopia de estadiaje es controvertida. Algunos expertos sugieren restringir este procedimiento para pacientes con USE en estadio T3 / T4 [34]. Las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) solo sugieren que la laparoscopia de estadiaje se considere para los pacientes que parecen tener una enfermedad locorregional (es decir, que no sea etapa IV, Tis o T1a) después de un estadiaje radiográfico convencional y USE [35]. Sin embargo, a veces puede ser difícil diferenciar las lesiones T2 y T3 en el USE. Se recomienda utilizar la laparoscopia de estadiaje para cualquier paciente que sea candidato quirúrgico (por sus comorbilidades) que cumpla con las siguientes características: parezca tener una lesión T1 o superior en el USE, no tenga confirmación histológica de la enfermedad en estadio IV y que, de otro modo,

no requeriría una gastrectomía paliativa debido a los síntomas (*ver implicaciones del estadiaje en el tratamiento, a continuación*).

La laparoscopia diagnóstica también debe realizarse en pacientes que están siendo considerados para terapia neoadyuvante (por ejemplo, aquellos con citología peritoneal positiva). La citología peritoneal positiva en ausencia de enfermedad metastásica en otro lugar identifica a un grupo de pacientes que tienen un riesgo particularmente alto de fallo peritoneal [35, 37]. La supervivencia es pobre cuando la gastrectomía es la primera línea de terapia.

La opinión de expertos difiere en cuanto a la forma óptima de manejar a los pacientes con citología peritoneal positiva, en particular el papel de la gastrectomía. En algunas instituciones, a estos pacientes se le ofrece la entrada a un ensayo clínico de terapia dirigida al peritoneo. Sin embargo, aquellos que rechazan la entrada a los ensayos pueden ser referidos por cuatro a seis meses de quimioterapia inicial y luego reevaluados. Si no hay evidencia de progresión extragástrica, reciben cinco semanas de quimiorradioterapia, seguidas de un período de descanso de cinco semanas y una evaluación formal de reevaluación (que incluye una laparoscopia repetida con lavados peritoneales). Los pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica que se convierten en citología negativa se consideran elegibles para cirugía potencialmente curativa, ya que un pequeño porcentaje puede lograr una supervivencia específica de la enfermedad a largo plazo [38] (*ver más adelante terapia de conversión, en la sección de tratamiento médico*). Sin embargo, esta es un área controversial y otros expertos no están de acuerdo con este enfoque. No hay ensayos aleatorios que demuestren el beneficio de la terapia neoadyuvante en este contexto. En algunas instituciones (predominante pero no exclusivamente asiáticas), los pacientes con citología peritoneal positiva se consideran candidatos adecuados para la terapia dirigida al peritoneo [39]. En otros, a estos pacientes se les ofrece solo quimioterapia sistémica paliativa. Estos pacientes actualmente son objeto de un ensayo clínico de fase II de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica laparoscópica (HIPEC) antes de considerar hacerles una gastrectomía [40]. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para definir la mejor opción de tratamiento para este grupo selecto de pacientes.

La mayoría de los expertos recomiendan utilizar una laparoscopia exploratoria previamente a realizar una laparotomía como cirugía definitiva, con el fin de evitar una incisión innecesaria en caso de detectar que la enfermedad no tiene indicación quirúrgica. Esto ayuda a identificar una carcinomatosis peritoneal oculta en cualquier paciente que parece tener más de una lesión T1a por ultrasonido endoscópico, el cual no tiene confirmación histológica de la enfermedad en estadio IV y que, de otro modo, no requeriría una gastrectomía paliativa por síntomas. La laparoscopia diagnóstica también debe realizarse en cualquier paciente que esté siendo considerado para terapia neoadyuvante. Las pautas de ESMO sugieren hacer laparoscopia diagnóstica, con o sin lavados peritoneales, para todos los tumores $\geq T2N0$ que se consideran potencialmente resecables [43].

Otros expertos no están de acuerdo, sugiriendo que solo los pacientes con enfermedad por ultrasonido endoscópico en estadio T3 / T4 deben someterse a laparoscopia de estadiaje, debido al mayor rendimiento encontrado que en pacientes con enfermedad en estadio temprano [34]. Sin embargo, se cree que existe una dificultad suficiente en la distinción entre las lesiones T2 y T3 con el ultrasonido endoscópico para justificar hacer una laparoscopia de estadiaje.

Los estudios retrospectivos y prospectivos sobre el rendimiento de este abordaje en el cáncer gástrico encontraron que la enfermedad peritoneal y metastásica se identificó en 30% a 53% de los pacientes con una evaluación preoperatoria negativa de tomografía o resonancia [44]. Cuando solo se consideran tumores grandes (T3 o T4), la precisión diagnóstica aumenta. Un estudio prospectivo de 100 pacientes sometidos a laparoscopia de estadiaje encontró carcinomatosis peritoneal y metástasis hepáticas en 21 pacientes, todos los cuales tenían cánceres T3 o T4 localmente avanzados. Los valores predictivos positivo y negativo de resecabilidad fueron 96% y 50%, respectivamente [4,18].

La laparoscopia, aunque es más invasiva que la tomografía o el ultrasonido endoscópico, tiene la ventaja de visualizar directamente la superficie del hígado, el peritoneo y los ganglios linfáticos locales. Se estima que entre 20 y 30% de los pacientes que tienen una enfermedad que está más allá de la etapa T1 según el ultrasonido endoscópico, tienen metástasis peritoneales a pesar de tener una tomografía computarizada negativa [18]. El

riesgo de encontrar carcinomatosis peritoneal oculta es aún mayor para ciertos subgrupos de pacientes, incluidos aquellos con tumores primarios avanzados (T4) o con una apariencia de linitis plástica [60]. En tales casos, la realización de una laparoscopia diagnóstica puede alterar el manejo (generalmente evitando una laparotomía innecesaria) en hasta la mitad de los pacientes. Como se señaló anteriormente, la sensibilidad de las tomografías PET para la detección de carcinomatosis peritoneal es solo de 50% aproximadamente .

Otra ventaja de la laparoscopia es la oportunidad de realizar citología peritoneal en pacientes que no tienen evidencia visible de carcinomatosis peritoneal. En la mayoría de las series, pero no en todas [47], la presencia de carcinomatosis se considera un signo de mal pronóstico; incluso, en ausencia de una franca carcinomatosis, una citología positiva predice una recaída peritoneal temprana. La mayoría de los pacientes con enfermedad peritoneal en la laparoscopia nunca requerirán una laparotomía o resección gástrica. En la mayoría de las instituciones, la citología peritoneal positiva en ausencia de otra evidencia de enfermedad intraabdominal es una indicación para terapia neoadyuvante.

Muchos pacientes con cáncer gástrico se presentan con sangrado u obstrucción y requieren, como mínimo, un procedimiento paliativo. Solo para aquellos pacientes con síntomas obstructivos, el *stent* endoscópico en conjunto con una laparoscopia de estadiaje puede proporcionar un tratamiento paliativo eficaz y un diagnóstico adecuado, de esta forma, evitar a los pacientes una laparotomía innecesaria. Una alternativa diagnóstica y en pacientes con alta sospecha de enfermedad avanzada, puede ser realizar una biopsia percutánea guiada por imagen en lugar de la laparoscopia, lo cual ayuda a establecer un diagnóstico histopatológico de cáncer de forma menos invasiva. Esto podría resultar beneficioso en pacientes que no sean aptos para una intervención quirúrgica, así sea solamente una laparoscopia exploratoria.

Estatus nodal (n)

La presencia y el número de ganglios linfáticos afectados es uno de los indicadores pronósticos más importantes. La extensión óptima de la disección de ganglios regionales durante la gastrectomía para el cáncer gástrico ha sido, es y será un debate intenso entre los

expertos. En el centro del debate está la relación entre el pronóstico y el número de ganglios obtenidos en la muestra quirúrgica.

El número de nodos examinados influye en la precisión del estadiaje e influye en la supervivencia. La relación entre el número de ganglios y los resultados se ilustra en una serie de 1038 pacientes sometidos a resección potencialmente curativa para el cáncer gástrico [42]. La ubicación de los ganglios positivos no afectó significativamente la supervivencia media, mientras que el número de ganglios linfáticos positivos tuvo una profunda influencia en la supervivencia, siempre **que al menos 15 ganglios linfáticos** estuvieran disponibles para el análisis. Las pautas de estadiaje del AJCC recomiendan que al menos 16 nodos regionales se evalúen patológicamente, pero que es deseable la eliminación / evaluación de más nodos (30 o más) [32].

Implicaciones del estadiaje en el tratamiento

Aunque el pronóstico se determina con mayor precisión por la patología quirúrgica después de la resección del tumor, la etapa clínica dirige el enfoque inicial de la terapia.

Los pacientes que parecen tener una enfermedad locorregional (estadios I a III, ver anexos, tabla 1,2,3) después de las pruebas preoperatorias son potencialmente curables. Todos los pacientes con un tumor primario que se considera que invade a través de la submucosa (T2 o superior) o con una alta sospecha de compromiso ganglionar en los estudios de estadiaje previos al tratamiento deben ser remitidos para una evaluación multidisciplinaria para identificar la mejor estrategia de tratamiento; es decir, cirugía inicial versus quimioterapia o quimiorradioterapia inicial.

Los pacientes con enfermedad localmente avanzada irreseccable o en estadio IV avanzado generalmente son derivados para terapia paliativa, dependiendo de sus síntomas y estado funcional. Múltiples estudios indican que hay una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida con el tratamiento. Se considera ampliamente que *la invasión de una estructura vascular principal, como la aorta, o el recubrimiento u oclusión de la arteria hepática, tronco celíaco o arteria esplénica proximal, representan una enfermedad localmente*

avanzada no resecable. En aproximadamente el 5% de los cánceres gástricos primarios, una amplia región de la pared gástrica o incluso todo el estómago está ampliamente infiltrada por malignidad, lo que resulta en un estómago rígido y engrosado, denominado linitis plástica. Este tipo de cáncer gástrico tiene un pronóstico extremadamente pobre, y muchos cirujanos consideran que su presencia es una contraindicación para la resección potencialmente curativa, incluso en ausencia de otros indicadores de irresecabilidad. En algunas instituciones, estos pacientes pueden considerarse candidatos para terapia neoadyuvante extendida. Por lo general, en este contexto se administran de cuatro a seis meses de quimioterapia y, si no hay evidencia de progresión, se continúa con quimiorradioterapia. Si después de completar este proceso, no hay evidencia de enfermedad a distancia, se puede considerar la resección quirúrgica.

El objetivo de la evaluación del estadiaje es estratificar inicialmente a los pacientes en dos grupos clínicos para guiar el manejo: aquellos con enfermedad locorregional, potencialmente resecable (estadios I a III) y aquellos con enfermedad localmente avanzada, irresecable o metastásica (estadio IV) enfermedad.

La elección final de la modalidad de estadiaje depende del escenario clínico y la experiencia local. El enfoque del estadiaje sugerido en esta revisión es consistente con las pautas de la NCCN [43] y la ESMO [24]. Se proporciona un algoritmo (ver anexos, algoritmo 1) y se resume en los siguientes párrafos.

La tomografía computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis está indicada en todos los pacientes con cáncer gástrico para evaluar la enfermedad metastásica (estadio M). No se debe confiar en las tomografías computarizadas abdominales para evaluar la profundidad del tumor (etapa T), la presencia o ausencia de compromiso de los ganglios linfáticos (etapa N) o la presencia de metástasis peritoneales, aunque pueden alertar al médico de que puede ser necesaria una evaluación adicional, detalladas más adelante. Si bien el engrosamiento de la pared del estómago puede estar relacionado con tumores, debe considerarse con precaución. El **grado de distensión del estómago tiene un impacto dramático en el grosor de la pared en general**. Hay otras causas de engrosamiento de la pared gástrica; además del adenocarcinoma gástrico, tanto benignos como malignos, que el clínico debe

conocer pero que están más allá del alcance de esta revisión del tema. Los hallazgos intratorácicos sospechosos, las lesiones viscerales (hepáticas), las masas omentales o peritoneales o los ganglios linfáticos retroperitoneales requieren confirmación con biopsia. Las lesiones hepáticas indeterminadas pueden evaluarse adicionalmente con resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) o ultrasonido si está indicado. La paracentesis debe realizarse cuando se detecta ascitis y el líquido debe enviarse para citología y análisis bioquímico estándar. La tomografía computarizada también puede revelar metástasis óseas en algunos pacientes con enfermedad avanzada. En pacientes que presentan dolor óseo, se puede considerar la evaluación con una gammagrafía ósea. Para la mayoría de los pacientes con enfermedad en estadio clínico $\geq T2N0$ y una evaluación de estadiaje radiográfico que es negativa para la enfermedad metastásica, se recomienda realizar una tomografía de emisión de positrones FDG-PET para detectar metástasis a distancia. Al igual que con la tomografía, las lesiones sospechosas pueden justificar una biopsia.

Para la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico que no tienen evidencia radiográfica de enfermedad metastásica (M1), se recomienda la ecografía endoscópica (USE) para la evaluación de los estadios T y N.

Los marcadores tumorales séricos (incluidos el antígeno carcinoembrionario [CEA] y el antígeno de cáncer de glucoproteína 125 [CA 125]) son de utilidad limitada, y no se deben analizar rutinariamente antes de la operación, a menos que un paciente esté recibiendo terapia neoadyuvante.

Para ciertos pacientes, como aquellos con un cáncer gástrico distal que obstruye o sangra significativamente sin evidencia de metástasis por tomografía computarizada, puede ser razonable proceder directamente a la cirugía sin requerir otros estudios.

La evaluación precisa de la etapa T y N (ver anexos, tabla 1 a la 5) es importante para la selección del tratamiento. Como ejemplos, en pacientes con cáncer gástrico temprano, es esencial una evaluación precisa de la invasión submucosa antes de considerar la opción de resección endoscópica de la mucosa. La quimioterapia neoadyuvante o la quimiorradioterapia pueden recomendarse para pacientes con un tumor primario que se

considera que invade la muscularis propia (T2 o superior) o con una alta sospecha de compromiso ganglionar en los estudios de estadiaje previos al tratamiento.

Pruebas adicionales en pacientes seleccionados

FDG-PET: este estudio, conocido como tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET por sus siglas en inglés), está indicado en pacientes con una enfermedad en estadio clínico $\geq T2N0$ y una evaluación por tomografía que es negativa para enfermedad metastásica, incluidos aquellos con tumores mucinosos o difusos, con el objetivo de detectar metástasis a distancia. Las guías de la NCCN recomiendan PET en todos los pacientes sin evidencia de metástasis radiográficas, siempre y cuando esté clínicamente indicado [35]) y las guías de ESMO sugieren que el FDG-PET puede no ser informativo en pacientes con tumores mucinosos o difusos [43]. Algunos expertos consideran que el rendimiento de este estudio sería extremadamente bajo en un paciente con un tumor clínico T1. Los pacientes con algo más que cáncer gástrico temprano pueden beneficiarse del uso más liberal del PET, tomando en cuenta que sea un buen candidato para terapia neoadyuvante.

FDG-PET es más sensible que la tomografía para la detección de metástasis a distancia. En un estudio prospectivo, el uso de esta herramienta identificó lesiones metastásicas ocultas radiográficamente en aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado (enfermedad $\geq T3$ o $\geq N1$) [56]. Desde el punto de vista del estadiaje locorregional, también puede ser útil para confirmar la presencia de linfadenopatía maligna detectada por CT [57], aunque esto pocas veces afecte la decisión de proceder con la cirugía. La FDG-PET tiene algunas limitaciones importantes que se detallan a continuación.

La sensibilidad para detectar carcinomatosis peritoneal es de solo 50% aproximadamente [58]. Por lo tanto, no es un reemplazo adecuado para la laparoscopia de estadiaje. Además, solamente es útil si el tumor es afín a la 18-fluorodesoxiglucosa. Debido a esto, un PET negativo no es útil, ya que incluso los tumores grandes con un diámetro de varios centímetros pueden ser falsamente negativos si las células tumorales tienen una

actividad metabólica bastante baja o no son afines a la 8FDG y, por desgracia, la mayoría de los cánceres gástricos de tipo difuso (adenocarcinomas en anillo de sello) no lo son [59].

Marcadores serológicos: los marcadores tumorales séricos (incluidos ACE y CA 125) tienen una utilidad limitada en pacientes seleccionados. Las bajas tasas de sensibilidad y especificidad impiden el uso de cualquiera de estos marcadores serológicos como pruebas de diagnóstico para el cáncer gástrico. Los niveles séricos de ACE (antígeno carcinoembrionario), CA-125, antígeno de carbohidrato 19-9 (CA 19-9; también llamado antígeno de cáncer 19-9) y antígeno de cáncer 72-4 (CA 72-4) pueden estar elevados en pacientes con cáncer gástrico [61]. Sin embargo, no se analizan rutinariamente antes de la operación, a menos que un paciente se someta a una terapia neoadyuvante. En una minoría de pacientes, una caída en un nivel elevado de ACE y/o CA-125 puede correlacionarse con una respuesta favorable a la terapia preoperatoria, pero las decisiones clínicas casi nunca se toman basadas solo en los cambios de marcadores tumorales. Del mismo modo, en muchos estudios [62], pero no en todos [63], las elevaciones preoperatorias de los marcadores tumorales en suero son un indicador independiente de mal pronóstico. Sin embargo, no se deben utilizar hallazgos serológicos para excluir a un paciente del tratamiento quirúrgico. Las recomendaciones para la evaluación preoperatoria y el estadiaje del cáncer gástrico de la NCCN [35] no incluyen el análisis de ningún marcador tumoral.

Algunos cánceres gástricos están asociados con niveles séricos elevados de alfafetoproteína (AFP); se les conoce como cánceres gástricos productores de AFP [64]. Un subconjunto de adenocarcinoma gástrico, denominado adenocarcinoma hepatoide del estómago, tiene una apariencia histológica similar a la del cáncer hepatocelular. Independientemente de la morfología, los cánceres gástricos productores de AFP son agresivos y se asocian con un mal pronóstico.

Indicaciones para realizar pruebas genéticas

Aunque la mayoría del cáncer gástrico es esporádico, la presentación dentro de las familias ocurre en aproximadamente el 10% de los casos. El cáncer gástrico verdaderamente hereditario (familiar) representa del 1% al 3% de la carga global del cáncer gástrico y

comprende al menos tres síndromes principales: cáncer gástrico difuso hereditario (HDGC, por sus siglas en inglés), adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago (GAPPS, por sus siglas en inglés) y cáncer gástrico intestinal familiar (FIGC, por sus siglas en inglés). El riesgo de desarrollar cáncer gástrico es alto en estas familias, pero solo HDGC se explica genéticamente [65]. Las pautas del International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) y otros recomiendan la referencia para asesoramiento genético y pruebas de ADN para mutaciones de cadherina 1 (CDH1) y grandes reordenamientos en pacientes con cáncer gástrico difuso que tienen uno o más de los criterios mencionados a continuación [43]:

- Antecedentes familiares de dos cánceres gástricos, a cualquier edad, con al menos un cáncer gástrico difuso confirmado.
- Cáncer gástrico difuso diagnosticado a <40 años, independientemente de los antecedentes familiares.
- Antecedentes personales o familiares de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobular, con al menos uno diagnosticado a <50 años.
- Además, las familias en las que podrían considerarse las pruebas incluyen las siguientes:
 - Cáncer de mama lobular bilateral o antecedentes familiares (pariente de primer o segundo grado de consanguinidad) de dos o más casos de cáncer de mama lobular en menores de 50 años.
 - Un historial personal o familiar (pariente de primer o segundo grado de consanguinidad) de labio leporino y paladar hendido, en un paciente con cáncer gástrico difuso.
 - Un individuo con adenocarcinoma con células en anillo de sello *in situ* y diseminación pagetoide de células de anillo de sello en una biopsia gástrica.
 - Las pautas del IGCLC se encuentran actualmente en revisión y se espera su publicación en algún momento del 2020.

Definiendo el cáncer de la unión gastroesofágica

En la edición actual (8ª) de la clasificación TNM de tumores malignos, se redefinió el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (UEG, por sus siglas en español). Los epicentros tumorales dentro de los 2 cm proximales o distales a la UEG se clasifican como adenocarcinomas esofágicos. Aquellos cuyos epicentros están a más de 2 cm distales de la UEG se clasifican como cáncer gástrico. La clasificación TNM también indicó que el uso de estudios genéticos y grado histológico de los cánceres de la unión puede identificar la célula de origen para el estadiaje del cáncer con mayor precisión que la ubicación macroscópica del tumor [78]. La genética del cáncer y su influencia en el estadiaje de estos tumores se incluirá en la novena y próxima edición de la clasificación TNM.

Las pautas japonesas para el tratamiento del cáncer gástrico definen el cáncer de la UEG como un tumor (≤ 4 cm de diámetro) con un epicentro ubicado a 2 cm de la UEG, ya sea adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas. La clasificación japonesa se basó en datos retrospectivos de 3177 pacientes operados entre 2001 y 2010 de 273 instituciones [66]. En la sección de anexos, las tablas 6 y 7 resumen las características más relevantes de la clasificación de Siewert y se comparan las diferentes clasificaciones actuales que tiene el cáncer de la UEG.

Los cánceres de la UEG tienen características únicas que aumentan el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos y son el mediastino y el abdomen las principales áreas de drenaje linfático. El abordaje quirúrgico y el tipo de linfadenectomía tienen una estrecha relación con la metástasis de los nódulos linfáticos. El patrón de propagación de metástasis linfática está estrechamente relacionado con la ubicación del tumor. Para desarrollar el tratamiento óptimo para los cánceres de la unión, es importante identificar la ubicación exacta del tumor para estimar de forma precisa la longitud y profundidad de la invasión esofágica y gástrica antes de la operación.

La localización precisa de los tumores con frecuencia puede ser difícil de interpretar solamente con el ultrasonido endoscópico y la tomografía computarizada, las cuales se consideran las mejores técnicas disponibles actualmente. Esto es particularmente

problemático para el cáncer tipo Siewert II. El ultrasonido endoscópico localiza con precisión los tumores solo el 66% del tiempo y la tomografía localiza con precisión los tumores el 57% de las veces, en comparación con la biopsia patológica de la pieza quirúrgica final [79].

Tratamiento del cáncer gástrico: Un enfoque multidisciplinario

La siguiente etapa en el manejo del paciente es la intervención terapéutica, la cual depende del trabajo diagnóstico que se hizo hasta el momento. Los resultados del tratamiento dependerán de la calidad de estadiaje que se le hizo al paciente, pero no solo de esto. El estatus nutricional del paciente, las comorbilidades, los recursos disponibles, según el área geográfica donde se encuentre, la experiencia y habilidad quirúrgica del cirujano, la posibilidad de recibir agentes citotóxicos, según las características médicas y socioeconómicas del paciente, la comunicación entre el cuerpo de médicos, la capacidad para identificar detalles; son solo algunos aspectos que influyen el resultado final del tratamiento del cáncer gástrico. Para lograr los mejores resultados, es necesario tener un enfoque multidisciplinario. El paciente oncológico no es un paciente corriente. Debe ser evaluado por los servicios de soporte nutricional para asegurar que esté en el mejor condición para afrontar una cirugía tan grande como lo es una gastrectomía. Los especialistas en psico-oncología, psiquiatría enfocada al cáncer y trabajo social deben garantizar que el paciente va a tener la actitud y la ayuda familiar o social necesaria para salir adelante después de una cirugía. Estos servicios también estudian la adherencia que se tendría al someter al paciente a un régimen de quimioterapia o radioterapia, lo cual puede ser la diferencia entre lograr un impacto en la sobrevida o generarle solo morbilidad al paciente. Todo esto es analizado por el cuerpo de médicos oncólogos y cirujanos especialistas en tratar esta enfermedad. No se trata de solo operar al paciente, se debe atacar la enfermedad desde todas las aristas, se debe individualizar y atender a los detalles del tratamiento oncológico quirúrgico y médico, los cuales serán ampliamente discutidos a continuación. Es mediante este abordaje integral que se puede garantizar una adecuada atención médica, al conocer las limitaciones geográficas y socioeconómicas de la zona y, de esta forma, lograr resultados finales de alta calidad, que se demuestran logrando una mejor calidad de vida y mayor sobrevida para el paciente.

A continuación, se presenta una revisión de las guías de mayor peso en nuestro medio: las guías japonesas para el tratamiento del cáncer gástrico publicadas en el 2018 [66] y los aspectos más relevantes del manejo oncológico según la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) [35].

Aspectos más relevantes del tratamiento quirúrgico y oncológico

El procedimiento quirúrgico estándar para tumores con NL clínicamente positivos (cN+) o T2-T4a es una gastrectomía total o distal. La gastrectomía distal es la mejor opción quirúrgica cuando se puede obtener un margen de resección proximal satisfactorio. Cuando esto no es posible, se debe realizar una gastrectomía total. Hay casos particulares, en los cuales, a pesar de poder lograr un margen de resección proximal satisfactorio, es preferible una gastrectomía total; por ejemplo, la invasión pancreática requiere de una gastrectomía total independientemente de la ubicación del tumor, asociada a una pancreaticoesplenectomía. Otro ejemplo es cuando un tumor gástrico se encuentra en la curvatura mayor y presenta metástasis al grupo nodal 4sb. En este caso es necesario considerar una gastrectomía total con esplenectomía, incluso si el tumor primario se pudiera extirpar mediante gastrectomía distal. Para el adenocarcinoma, cuya parte principal se localiza del lado proximal a la unión esofagogástrica, se debe considerar una esofagectomía de las partes media e inferior del esófago y una gastrectomía proximal, dejando un ascenso gástrico como plan de reconstrucción, similar a la cirugía para cáncer de esófago.

Para los tumores cT1N0, se pueden considerar los varios tipos de resección gástrica según la ubicación del tumor. La gastrectomía conservadora del píloro (PPG) es apta para tumores que se encuentran en la porción media del estómago, con el borde tumoral distal de al menos 4 cm proximal al píloro (ver la sección de tratamiento quirúrgico, más adelante). Una gastrectomía proximal se puede realizar solo en tumores en los que se pueda preservar más de la mitad del estómago distal. Según los expertos y la evidencia, las guías japonesas actualmente no dan espacio para las resecciones locales del estómago, ni para la

gastrectomía segmentaria o la cirugía de reducción en el manejo del adenocarcinoma gástrico.

Como se discutió en la sección de estadiaje, el cáncer gástrico se divide en dos grandes grupos, enfermedad locorregional potencialmente resecable (corresponde a los estadios I al III) y enfermedad localmente avanzada (estadio IV). A grandes rasgos, se puede dividir si hay o no enfermedad metastásica, denominada M1 según la octava edición del manual de estadiaje de cáncer de la AJCC. Los aspectos técnicos de manejo del cáncer gástrico temprano, linfadenectomía y regímenes quimiorradioterapéuticos se detallan por separado en cada sección, según corresponda.

Enfermedad M0

Se divide en cuatro grandes grupos, los cuales se detallan a continuación, así como su tratamiento específico.

cT1aN0: Se trata del cáncer gástrico temprano confinado a la mucosa. Existen varios criterios para hacer una resección endoscópica de la mucosa (ver tabla 10). De no cumplir con los requisitos para resección endoscópica, se debe realizar una gastrectomía con linfadenectomía D1 o D1+, según sea necesario. Si se cumple con los criterios para resección endoscópica, posterior a realizar la misma se debe evaluar el grado de curabilidad del paciente (ver tabla 11). Si se tiene un grado de curabilidad eCuraA/B, se puede observar; si no (es decir, tiene un eCuraC), se procederá a realizar una gastrectomía con linfadenectomía D1 o D1+, según su compromiso ganglionar.

cT1bN0: Se trata del cáncer gástrico temprano confiando a la submucosa. Existe la disección endoscópica de la submucosa, la cual está indicada cuando el paciente cumpla ciertas características que se detallan en la sección de cáncer gástrico temprano de esta revisión (ver tabla 11). De no cumplirlas, se procederá a realizar una gastrectomía con linfadenectomía D1 o D1+, según sea necesario.

cT1N+: Se trata de un cáncer gástrico temprano según la profundidad de invasión, pero con compromiso ganglionar, por lo que su tratamiento debe ser una gastrectomía estándar con una linfadenectomía D2.

cT2-T4: En este subgrupo, el criterio principal a tomar en cuenta es la presencia o no de metástasis extensas a grupos de nódulos linfáticos regionales las cuales apenas son consideradas resecables. De no presentar este tipo de enfermedad ganglionar, una gastrectomía estándar con una linfadenectomía D2 es la mejor opción. De lo contrario, la enfermedad se debe tratar como si la enfermedad fuera M1 al grupo nodal No. 16 a2/b1, los denominados NL paraaórticos). El tratamiento en este caso consiste en quimioterapia neoadyuvante, gastrectomía extendida y linfadenectomía D2 con disección de los NL paraaórticos.

Ahora bien, este abordaje (quimioterapia neoadyuvante y gastrectomía extendida) se recomienda condicionalmente para un paciente con metástasis extensas a los ganglios linfáticos que cumplan con los siguientes criterios y que no tengan otros factores no curativos: un pequeño número de adenopatías inflamadas limitadas al grupo de NL 16a2 (NL paraaórticos entre el margen superior del origen de la arteria celíaca y el borde inferior de la vena renal izquierda), 16b1 (NL paraaórticos, entre el borde inferior de la vena renal izquierda y el borde superior del origen del arteria mesentérica inferior) y/o NL inflamados que sean limítrofemente resecables alrededor de las ramas de la arteria celíaca.

Es importante destacar en este punto que los nódulos linfáticos (NL) del estómago se dividen en estaciones, llamados por un conjunto de número o letras (ver figuras 4, 5, y 6). Las estaciones de NL 1-12 y 14v se definen como las gástricas regionales. Si una de estas se encuentra enferma, se habla de metástasis linfática; pero no es lo mismo a decir metástasis a distancia (M1). La metástasis a cualquier otro ganglio fuera de los previamente citados se clasifica como M1.

En los tumores que invaden el esófago o de la unión esofagogástrica, se debe tomar en cuenta que los números de NL 19, 20, 110 y 111 se incluyen como ganglios linfáticos regionales. Para los carcinomas que surgen en el remanente gástrico con una gastroyeyunostomía, los ganglios linfáticos yeyunales adyacentes a la anastomosis están incluidos como ganglios linfáticos regionales. Cualquier afección de NL más allá de los citados como regionales, se tipifica como enfermedad metastásica a distancia o M1.

Enfermedad M1

Esta es la segunda división después del estadiaje y se subdivide, a su vez, en cuatro grandes grupos a tratar, al igual que su contraparte. El detalle aquí es identificar si tiene algún otro factor que no permite tener un tratamiento curativo; ya que, si este fuera el caso, el tratamiento sería quimioterapia paliativa y cirugía paliativa si así los síntomas la justificaran. Actualmente, la terapia de conversión es la opción en paciente que tengan una etapa IVA de la enfermedad (localmente avanzados, pero irresecables inicialmente), al igual que las categorías 1 y 2 de la clasificación de Yoshida para lo cáncer etapa IVB (los cuales son catalogados como M1) (ver la tabla 11 y 12 de la sección de anexos).

Metástasis a No 16 a2/b1: como previamente se describió, su tratamiento es igual los tumores cT2/4 con gran afectación linfática. Si no tiene algún factor que impida su curación, se debe considerar quimioterapia neoadyuvante con resección gástrica extensa y una linfadenectomía D2.

Metástasis hepáticas resecables: Si no se presenta algún factor que impide una terapia curativa, la resección quirúrgica está recomendada en casos con un pequeño número de metástasis, aunque su apoyo según a evidencia sea débil.

Carcinomatosis peritoneal: Este subgrupo abarca los pacientes que tienen una citología positiva (CY1, según la clasificación japonesa de cáncer gástrico [71]) o que tengan francas lesiones metastásicas en el peritoneo (P1). Si no presentan algún otro factor que impida la terapia curativa, la quimioterapia está recomendada en estos pacientes, aunque la evidencia no apoya tanto este manejo en pacientes con ascitis abundante o que no tengan una adecuada ingesta vía oral. Los estudios más detallados, como la clasificación de Yoshida [114], vienen a complementar esto, siendo las categorías 1 y 2 (ver tablas 11 y 12 de anexos) las que son elegibles para una terapia de conversión con meta curación y resección R0. No así las categorías 3 y 4, las cuales lo más probables es que terminen en quimioterapia paliativa. El estatus funcional y nutricional del paciente tiene mucho que ver en la toma de decisiones clínicas de estos pacientes.

Tratamiento quirúrgico: el área del cirujano

En esta sección, se explora la terminología quirúrgica necesaria para comprender la cirugía oncológica del estómago, así como sus definiciones e indicaciones. Se detallan los aspectos a considerar para saber cuál es la extensión mínima necesaria de resección gástrica y de la linfadenectomía, con el fin de obtener resultados oncológicos favorables. También, se comentan otros aspectos técnicos quirúrgicos como la preservación de los nervios vagos, omentectomía, resección de órganos adyacentes, el papel de la gastrectomía laparoscópica y los tipos de reconstrucción gastrointestinal disponibles. Todo esto con el objetivo de comprender las diferentes modalidades de tratamiento que existen.

El objetivo de la cirugía: ¿se puede curar al paciente?

El principal procedimiento quirúrgico realizado con intención curativa es la *gastrectomía estándar*, el cual implica la resección de al menos dos tercios del estómago con una linfadenectomía D2. Todo fuera de esta definición se le conoce como una *gastrectomía no estándar*, ya sea que no cumpla con la extensión mínima de la resección gástrica y linfadenectomía. La cirugía no estándar se puede dividir en *cirugía modificada*, cuando los límites de resección (del volumen gástrico o los NL) sean menores a los necesarios para una gastrectomía estándar, por ejemplo, una linfadenectomía D1 o D1+ y *cirugía extendida*, cuando la gastrectomía involucra la resección de otros órganos y una linfadenectomía mayor a una D2, esta última según el tipo de gastrectomía realizada, ya sea una total o distal.

La cirugía no curativa se ofrece a los pacientes que, por extensión de su enfermedad, no se benefician de una cirugía radical (llámese resección de todo o parte del estómago y de sus grupos linfáticos). Se puede clasificar en dos tipos: cirugía paliativa o cirugía de citoreducción, según sea el objetivo del procedimiento.

La *cirugía paliativa* está indicada para aliviar los síntomas graves del cáncer gástrico, como el sangrado, obstrucción o perforación, los cuales pueden desarrollarse en un paciente con cáncer avanzado o metastásico. En este contexto, se puede realizar una gastrectomía paliativa, de no ser posible, al menos una gastroyeyunostomía puede ser considerada en

estos pacientes, tomando en cuenta la resecabilidad del tumor primario y los riesgos quirúrgicos. La gastroyeyunoanastomosis con separación gástrica parcial en la obstrucción gástrica por cáncer gástrico avanzado irresecable ha demostrado ser una técnica segura y permite una dieta más completa con menor morbilidad y mejor supervivencia. La antrectomía con gastroyeyunostomía, conocido como el procedimiento de exclusión de Devine, ha demostrado ser una alternativa efectiva a la gastroyeyunostomía tradicional, ya que permite una mejor ingesta oral en estos casos. Sin embargo, presenta algunos inconvenientes, ya que requiere un tubo de drenaje en el remanente gástrico distal si fuera el caso que el antro está totalmente ocluido, además de que es imposible realizar esta técnica si se ha infiltrado la curvatura menor. En 1997, Kaminishi y colaboradores, con el fin de resolver estos problemas, presentaron una técnica quirúrgica que modificaba el procedimiento de Devine y que consistía en una gastroyeyunostomía y una separación parcial del estómago. Sus resultados demostraron una menor tasa de hemorragia tumoral, menores tasas de vaciamiento gástrico tardío y mayor y más completa tolerancia oral que la gastroyeyunostomía convencional. Esta modalidad produce una función superior en comparación con la gastroyeyunostomía simple [67] (ver la sección de tratamiento paliativo, más adelante).

Una alternativa no quirúrgica es la colocación endoscópica de un *stent* metálico autoexpandible. Esto da como resultado una resolución más rápida de los síntomas y una tasa de morbilidad más baja después del procedimiento, pero los inconvenientes con esta opción se han descrito e incluyen una recurrencia de los síntomas obstructivos y una mayor necesidad de reintervención a corto y mediano plazo [68].

La *cirugía de reducción o citoreducción* se define como la gastrectomía realizada en pacientes que albergan factores incurables, como metástasis hepáticas no resecables y metástasis peritoneales, sin sufrir síntomas asociados con el tumor, como hemorragia y obstrucción. Su objetivo es prolongar la supervivencia o retrasar la aparición de los síntomas al reducir el volumen del tumor. Sin embargo, un ensayo controlado aleatorio cooperativo internacional no pudo demostrar el beneficio de supervivencia de la cirugía de reducción [69]. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente a los cirujanos que ya no realicen este tipo de cirugía.

Extensión de la gastrectomía

La extensión de la gastrectomía se define según el volumen del estómago resecado durante la cirugía. Una *gastrectomía total* involucra una resección total del estómago, incluido el cardias y el píloro. Una *gastrectomía distal* se refiere a una resección gástrica que incluye el píloro, mientras que el cardias se conserva. En la gastrectomía estándar, se resecan dos tercios del estómago, como se explicó previamente.

Una *gastrectomía conservadora del píloro* (PPG, por sus siglas en inglés) se trata de una resección del estómago que preserva el tercio superior del estómago y el píloro junto con una porción del antro. La PPG es una cirugía que preserva la función gástrica para el tratamiento del cáncer gástrico temprano (EGC, por sus siglas en inglés), con el objetivo de disminuir la tasa de complicaciones y mejorar la calidad de vida postoperatoria. De acuerdo con las pautas japonesas para el tratamiento del cáncer gástrico, la PPG se puede realizar para el cáncer gástrico cT1N0M0 ubicado en el tercio medio del estómago, al menos a 4.0 cm del píloro. Aunque la longitud del remanente antral ha aumentado gradualmente (de 1,5 cm durante el uso inicial del procedimiento a 3,0 cm en la actualidad), su longitud óptima aún no está claramente definida. Las técnicas quirúrgicas necesarias para preservar la función pilórica, los vasos infrapilóricos y la rama hepática del nervio vago hacen que la PPG sea técnicamente más difícil y genera inquietudes sobre la disección incompleta de los ganglios linfáticos. Los resultados oncológicos y de supervivencia a corto y largo plazo de la PPG fueron comparables a los de la gastrectomía distal, pero con varias ventajas, como una menor incidencia de síndrome de dumping, reflujo biliar y formación de cálculos biliares, y un mejor estado nutricional. La estasis gástrica, una complicación típica de la PPG, puede tratarse eficazmente mediante dilatación con balón e inserción de un *stent*. La gastrectomía conservadora del píloro asistida por robot es factible para EGC en el tercio medio del estómago en términos del resultado clínico a corto plazo. Sin embargo, aún no se ha demostrado ningún beneficio sobre la PPG asistida por laparoscopia (LAPPG) desde la perspectiva del paciente. Un ensayo controlado aleatorio multicéntrico coreano en curso que compara LAPPG y la gastrectomía distal asistida por laparoscopia para cáncer gástrico temprano en el tercio medio del estómago, podría proporcionar evidencia más clara sobre las ventajas y la seguridad oncológica de la PPG [70].

Una *gastrectomía proximal* (PG, por sus siglas en inglés) implica una resección gástrica incluyendo el cardias (unión esofagogástrica), pero conservando el píloro. Una *gastrectomía segmentaria* se define como una resección circunferencial del estómago, preservando el cardias y el píloro, sin ser una PPG propiamente. Cuando no se hace una resección circunferencial, el procedimiento se llama una *resección local* y no es una gastrectomía como tal.

Además, la cirugía para el cáncer del remanente gástrico involucra básicamente la resección total del estómago remanente, incluido el cardias o el píloro, según el tipo de gastrectomía previa. Por último, se define como una *resección subtotal del estómago remanente* cuando se realiza una resección distal del remanente y se preserva el cardias [66].

Márgenes de resección ¿Hasta dónde?

Al realizar una gastrectomía oncológica, se debe garantizar un margen de resección suficiente, con intención curativa. Esto implica que ambos límites de resección no tengan enfermedad macro ni microscópica (una resección R0). Se recomienda un margen proximal de al menos 3 cm para los tumores T2 o más profundos con un patrón de crecimiento expansivo (tipos 1 y 2, según la clasificación del cáncer gástrico avanzado [71]) y 5 cm para aquellos con un patrón de crecimiento infiltrativo (tipos 3 y 4). Cuando no se pueden cumplir estas reglas, es aconsejable examinar todo el grosor del margen de resección proximal por biopsia de congelación transoperatoria. Para los tumores que invaden el esófago, no se requiere necesariamente un margen de resección > 5 cm, pero es preferible realizar una biopsia por congelación de la línea de resección para asegurar una resección R0 [66].

Para los tumores T1, se debe obtener un margen de resección de 2 cm. Cuando el borde del tumor no está claro y existen dificultades para decidir la línea de resección, resulta útil hacer un marcado endoscópico preoperatorio con clips del borde del tumor, para guiarse durante la resección [66].

Linfadenectomía: un reto oncológico para el cirujano

La extensión de la linfadenectomía se clasifica según los criterios de nivel D en D1, D1+ o D2, cada una de estas es diferente. El grado de linfadenectomía se define según el tipo de gastrectomía realizada. Cuando la extensión de la linfadenectomía realizada no cumple totalmente con los criterios de nivel D para ese tipo específico de gastrectomía, la estación de ganglios linfáticos que se resecó adicionalmente o se dejó *in situ* debe registrarse entre paréntesis y describirse siguiendo la nomenclatura que así corresponda, como en los siguientes ejemplos: D1 (+ No. XX), D2 (- No. XX). Dado que es más sencillo entender esto de forma visual, se ofrece al lector los diagramas de la Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico, en los que se define puntualmente el significado de cada nivel de disección linfática según el tipo de gastrectomía que corresponda (ver figuras 7,8,9,10). De igual forma, se toma el diagrama donde se describen las estaciones de nódulos linfáticos y se modifica para mejor entendimiento del lector en conjunto con una tabla que ayuda entender la anatomía de los grupos linfáticos relevantes en el cáncer gástrico (ver figuras 4, 5 y 6)

Para los tumores que invaden el esófago, el nivel ganglionar 110 debe disecarse adicionalmente en D1+. En el cáncer gástrico que invade el esófago, los NL número 110 (ganglios paraesofágicos torácicos inferiores) son aquellos unidos a la parte inferior del esófago y deben extirparse para obtener un margen de resección suficiente, en conjunto con una esofagectomía y gastrectomía proximal.

Una linfadenectomía D1 está indicada para tumores cT1a que no cumplen con los criterios para resección endoscópica de la mucosa o disección endoscópica de la submucosa, y para tumores cT1bN0 que sean histológicamente de tipo diferenciado y de 1.5 cm o menos de diámetro. Una linfadenectomía D1+ está indicada para tumores cT1N0 distintos de los anteriores.

En principio, la linfadenectomía D2 está indicada para tumores cN + o \geq cT2 y un D1 o D1+ para tumores cT1N0. Dado que los diagnósticos pre e intraoperatorios con respecto a la profundidad de la invasión tumoral y la afectación ganglionar siguen siendo poco confiables, la linfadenectomía D2 debe realizarse siempre que no se pueda descartar la posibilidad de afectación ganglionar.

Una linfadenectomía D2 está indicada para tumores cT2-T4 potencialmente curables, así como para tumores cT1N+. El bazo debería conservarse en la gastrectomía total para

cáncer avanzado de la parte superior del estómago, siempre que el tumor no involucre la mayor curvatura [72]. El papel de la esplenectomía para los tumores que invaden la curvatura mayor sigue siendo poco claro. Se recomienda encarecidamente no realizar una esplenectomía para el cáncer gástrico avanzado localizado en el tercio superior del estómago que no invade la curvatura mayor. Además, para lograr una disección del nivel 10 (ganglios linfáticos del hilio esplénico) no es necesario realizar una esplenectomía a menos de que el cáncer de la parte superior del estómago invada la curvatura mayor e infiltre el bazo. Actualmente esto es considerado como una linfadenectomía extendida (D2 + n10). En las ediciones anteriores de las pautas japonesas para el tratamiento del cáncer gástrico, la disección de este nivel formaba parte de una D2.

La gastrectomía con linfadenectomía extendida más allá de D2 se clasifica como una gastrectomía no estándar y podría considerarse para los casos mencionados a continuación (aunque faltan pruebas contundentes), siempre y cuando pueda realizarse de manera segura. Como se describió previamente, el nivel ganglionar 10 ya no forma parte de una D2 corriente; por lo que, si es necesario resecarlo, la nomenclatura del procedimiento es D2+. Cuando hay disección del nivel 14v (nódulos linfáticos a lo largo de la vena mesentérica superior) para el cáncer gástrico distal con metástasis a nódulos linfáticos del nivel 6, se puede considerar que es una linfadenectomía extendida (D2 + n. ° 14v).

Otro ejemplo de linfadenectomía D2+ es la disección del nivel 13 en tumores que invaden duodeno (D2 + No. 13) [73]. Las metástasis a los ganglios del nivel 13 (NL en la superficie posterior de la cabeza pancreática, craneal a la papila duodenal mayor), que no están incluidos en los ganglios linfáticos regionales para el cáncer gástrico, generalmente deben clasificarse como M1. Sin embargo, dado que los ganglios del nivel 13 se encuentran entre los ganglios linfáticos regionales para el cáncer del duodeno, de acuerdo con la clasificación TNM y la clasificación japonesa del carcinoma gástrico 15a edición, estos deben considerarse ganglios linfáticos regionales una vez que el cáncer gástrico invade el duodeno, razón por la cual se considera como una linfadenectomía D2+ y no una metástasis a distancia.

La disección del nivel 16 (ganglio linfático aórtico abdominal), después de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer con una afectación extensa de los ganglios linfáticos (D2 + n. ° 16), es otro caso en los que se realiza una D2 extendida.

Diferencias quirúrgicas del cáncer de la unión esofagogástrica

La edición actual de las guías japonesas para el tratamiento del cáncer gástrico define el alcance de la linfadenectomía de acuerdo con el tipo de gastrectomía, independientemente de la ubicación del tumor. Sin embargo, solo para el cáncer de unión esofagogástrica (adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas), cuyo centro se ubica dentro de los 2 cm de la unión esofagogástrica, no hay consenso sobre el tipo de resección y ni de la extensión de la linfadenectomía.

La NCCN establece que los tumores clasificados como Siewert III son considerados como parte del cáncer gástrico, por lo que se deben manejar según las guías respectivas. No obstante, los tumores Siewert I y II son tema aparte y su abordaje se detalla en una guía aparte específica para cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica.

En 2012-2013, la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico y la Sociedad Japonesa de Esófago unieron fuerzas para llevar a cabo una vigilancia nacional del cáncer de la unión, específicamente de menos de 4 cm de diámetro y se recopilaron datos retrospectivos de 3177 pacientes operados, entre 2001 y 2010 de 273 instituciones [80]. Con base en este estudio, se construyó un algoritmo que muestra el estándar tentativo en la extensión de la linfadenectomía basado en la ubicación del tumor, histología y categorías T (ver Anexos algoritmo 2). Actualmente se está realizando un estudio prospectivo de fase II por la misma fuerza conjunta para investigar más a fondo este problema [66].

Es importante notar que, aunque la metástasis linfática pone a un paciente en alto riesgo y se considera un indicador de mal pronóstico, la evidencia existente no respalda los beneficios de una linfadenectomía extensa. La extirpación de ganglios linfáticos moderadamente extensa puede ser suficiente para maximizar los resultados después de la cirugía de cáncer de la unión esofagogástrica [81].

El tratamiento quirúrgico definitivo puede ser cualquiera de los siguientes procedimientos, siempre y cuando el paciente sea candidato a la cirugía y no haya

contraindicación oncológica para la cirugía: gastrectomía proximal con o sin resección esofágica inferior, gastrectomía total con o sin resección esofágica inferior, y resección esofágica con resección gástrica superior. En la sección de anexos, en la tabla 9 se hace un resumen de las principales opciones quirúrgicas, así como sus respectivas desventajas.

El abordaje transtorácico generalmente se realiza con una laparotomía más una toracotomía; a veces, con una incisión cervical, lo que permite la exploración de todo el mediastino. La anastomosis final se realiza en el área intratorácica (abordaje Ivor Lewis) o el área cervical (abordaje McKeown). Las ventajas potenciales del enfoque transtorácico derecho son las siguientes:

1. Hay una distancia suficiente del margen de resección proximal incluso en cánceres de la UEG avanzados con invasión esofágica extensa.
2. Permite la exposición a todo el mediastino para cosechar incluso el nivel mediastinal superior. Este procedimiento puede beneficiar especialmente a pacientes en estadio avanzado con invasión esofágica prolongada.

Debido a la baja tasa de ganglios linfáticos mediastinales superiores invadidos, el enfoque de Ivor Lewis sin disección del nivel mediastinal superior generalmente es lo que se realiza en países occidentales [83].

El enfoque transtorácico izquierdo que consiste en el abordaje toracoabdominal izquierdo (LTA) y la toracofrenolaparotomía izquierda no es frecuentemente usado, aunque tiene las siguientes ventajas:

1. Se puede asegurar un margen proximal suficiente.
2. El cambio de posición del cuerpo no es necesario durante la operación.
3. El procedimiento quirúrgico alrededor del hiato esofágico es fácil de realizar bajo visualización directa.

La esofagectomía transhiatal generalmente se realiza a través de una laparotomía con una incisión cervical, sin una toracotomía. El estrés quirúrgico, particularmente el daño respiratorio, es la principal desventaja de una toracotomía. Dicho procedimiento transhiatal

minimiza tales desventajas porque evita una toracotomía. Los cambios en la posición del cuerpo tampoco son necesarios en este abordaje. No obstante, el mismo es inapropiado para el cáncer de esófago debido a la extracción limitada de nódulos linfáticos periesofágicos. Sin embargo, muchos estudios sobre el cáncer de esófago no han demostrado una ventaja de supervivencia significativa para una cirugía más radical [84]. De esta forma, el abordaje transhiatal puede usarse para tratar el cáncer de esófago, con una sobrevida general similar e incluso menor morbilidad. Con respecto a los cánceres de la UEG, se han informado pocos estudios que comparen el abordaje transhiatal y el enfoque transtorácico.

Las guías japonesas recomiendan un abordaje abdominal transhiatal para los cánceres gástricos que invaden menos de 3 cm del esófago distal [66, 86]. Cuando se trata de una mayor longitud de esófago, se debe considerar un enfoque transtorácico si la cirugía tiene potencial curativo.

Aspectos quirúrgicos relevantes

Durante la gastrectomía hay estructuras que son relevantes mencionar, ya que la disección del estómago puede lesionarlas produciendo morbilidad iatrogénica al paciente o en otros casos, impactando negativamente en el desenlace oncológico del paciente.

La preservación de la rama hepática del nervio vago anterior y / o la rama celíaca del nervio vago posterior contribuye a mejorar la calidad de vida postoperatoria a través de la reducción de la formación de cálculos biliares post-gastrectomía, el desarrollo de diarrea y su consecuente pérdida de peso. En caso de PPG, la rama hepática debe preservarse para mantener la función pilórica. Es importante mencionar que la PPG está débilmente recomendada por los expertos para el manejo del cáncer gástrico temprano en la porción media del estómago.

La extracción del epiplón mayor generalmente se incluye en la gastrectomía estándar para tumores T3 o de mayor profundidad. Para los tumores T1 / T2, se puede preservar el epiplón a más de 3 cm de la arteria gastroepiploica derecha.

La bursectomía consiste en una omentectomía más resección del peritoneo que recubre la porción anterior del mesocolon transversal y la cápsula pancreática. Dicho procedimiento se constituyó como un elemento integral del manejo quirúrgico radical del cáncer gástrico, con la finalidad de eliminar completamente micrometástasis presentes en la transcavidad de los epiplones y la enfermedad linfática peripancreática. Es del criterio general que al lograr remover en bloque dicha cavidad, se logra una disminución de la recurrencia local de la enfermedad. Sin embargo, las guías japonesas actuales no lo recomiendan. El beneficio de supervivencia que se pensaba de previo ha sido negado por un ensayo aleatorizado a gran escala, no solo para todos los pacientes registrados sino también para subconjuntos con tumores T4a y tumores ubicados en la pared posterior [85]. Una de las razones por las que el beneficio real se ha cuestionado es porque la bolsa omental es un espacio abierto con comunicación libre al resto de la cavidad abdominal a través del hiato de Winslow, no una cavidad aparte. Para los tumores en los que la lesión primaria o metastásica invade directamente los órganos adyacentes, se puede realizar una resección combinada del órgano involucrado para obtener una resección R0.

En cáncer gástrico metastásico, la metastasectomía hepática para lesiones aisladas no está asociada con la supervivencia a largo plazo. La metastasectomía pulmonar para lesiones aisladas puede potencialmente resultar en supervivencia a largo plazo en pacientes raros y altamente seleccionados.

Cirugía laparoscópica vs. abierta

La gastrectomía abierta sigue siendo el tratamiento quirúrgico preferido para el cáncer gástrico en todo el mundo. Sin embargo, en los centros experimentados de gran volumen, la resección gástrica laparoscópica ofrece una alternativa con ciertas ventajas como una recuperación más rápida y menos complicaciones, sin afectar el un número de ganglios linfáticos disecados en comparación con la cirugía abierta [89]. A continuación, se detallará la mejor evidencia contemporánea de las ventajas a corto plazo de la cirugía laparoscópica, en comparación con la cirugía gástrica abierta en ensayos prospectivos aleatorizados.

La gastrectomía laparoscópica se realiza con mayor frecuencia para los cánceres gástricos tempranos en pacientes que no son candidatos para la resección endoscópica. En el ensayo aleatorizado más grande, que incluyó a 1416 pacientes con cáncer gástrico en estadio I clínico en Corea, la gastrectomía distal laparoscópica obtuvo menores tasas de complicaciones de herida (3.1% vs. 7.7 %), intraabdominales (7.6% vs. 10.3%) y en general (13% vs. 20%) en comparación con la gastrectomía distal abierta [90]. La gastrectomía distal laparoscópica también se ha utilizado para tratar cánceres gástricos más avanzados, que requieren una disección más extensa de los ganglios linfáticos. En un ensayo multicéntrico realizado en China, 1056 pacientes con cáncer gástrico en estadio clínico T2-4a, N0-3, M0 fueron asignados aleatoriamente a una gastrectomía distal abierta o laparoscópica [91]. Los pacientes tratados con cirugía laparoscópica o abierta tuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad postoperatoria (0.4% vs. 0%), morbilidad (15% vs. 13%), y calidad de linfadenectomía D2 (99.4% vs. 99.6%). El seguimiento del estudio aún no es lo suficientemente largo como para informar de manera significativa los resultados oncológicos. Sin embargo, los resultados de este ensayo pueden no ser aplicables a Occidente, donde la experiencia de los cirujanos y las características de las diferentes poblaciones de pacientes son diferentes (dieta, peso, factores de riesgo).

Aunque muchos ensayos han demostrado la viabilidad técnica y las ventajas a corto plazo de la cirugía laparoscópica de cáncer gástrico, pocos han informado sobre resultados oncológicos a largo plazo (tasas de supervivencia y recurrencia del cáncer). Un estudio denominada el LOC-1 estudio alrededor de 1800 pacientes e identificó que las siguientes variables: la supervivencia general a cinco años (96.3% para cirugía abierta, 97.1% para cirugía laparoscópica), la supervivencia libre de recurrencia a tres años (97.4% vs. 97.7%, respectivamente) y la tasa de recurrencia (2.4% vs. 2.3%, respectivamente), fueron comparables entre ambos grupos.

Existe una revisión Cochrane de 2016 de 13 ensayos aleatorizados, tanto la gastrectomía abierta y laparoscópica obtuvieron resultados similares a corto y largo plazo, incluida la tasa de mortalidad, de recurrencia, de margen positivo, de complicaciones, de

duración de la estancia hospitalaria, y la necesidad de transfusión sanguínea. La desventaja de este estudio es la calidad de evidencia, la cual fue de baja o muy baja calidad [92].

Biopsia de ganglio centinela

Para los pacientes con cáncer gástrico temprano, el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos es muy bajo (2% a 18% para T1, 20% para T2). El mapeo del ganglio linfático centinela (SLN) se ha propuesto en este contexto para identificar a aquellos pacientes que van a ser operados (puesto que no son candidatos al tratamiento endoscópico) y que necesitan una cirugía más extensa [103,104]. Al menos en teoría, los pacientes con ganglios centinela positivos deben someterse a una gastrectomía parcial o total (según la localización de su tumor) con una linfadenectomía D2, mientras que aquellos con una biopsia de ganglio centinela negativa son elegibles para una resección gástrica menos extensa (resección segmentaria) con una D1 o incluso sin linfadenectomía formal [104]. Sin embargo, los datos disponibles son contradictorios y es la opinión de los expertos que actualmente su papel en el manejo del cáncer gástrico temprano sigue siendo investigativo y debe limitarse aún a ensayos clínicos.

En hospitales seleccionados de Asia (principalmente en Japón), la biopsia ganglio centinela se ofrece a pacientes con cáncer gástrico pequeño (<4 cm) en estadio clínico cT1/2 N0. Sin embargo, quedan dudas sobre su precisión para determinar el estado real de los ganglios linfáticos y si las tasas de detección de la enfermedad son aceptables. Los dos ensayos prospectivos más importantes que compararon los resultados de la biopsia de ganglio centinela con los resultados obtenidos mediante una linfadenectomía estándar han demostrado datos contradictorios. Dos metaanálisis tampoco la recomiendan debido a su relativamente baja sensibilidad para la detectar metástasis a los nódulos linfáticos (77 a 88 por ciento) y los altos niveles de heterogeneidad entre los cirujanos [105, 106]. Además, los datos a largo plazo sobre la recurrencia y la supervivencia después de usar una biopsia de ganglio centinela en el cáncer gástrico temprano aún no están disponibles [107]. Finalmente, existe una profunda diferencia entre el cáncer gástrico temprano y los otros dos cánceres para los cuales el ganglio centinela se ha convertido en una estrategia aceptada y apoyada (cáncer de mama y melanoma), en el sentido de que si la biopsia quirúrgica final difiere de

la biopsia obtenida por congelación transoperatoria, la reintervención quirúrgica es mucho mayor para el cáncer gástrico y se asocia con mayor morbilidad para el paciente. Por todas estas razones, el uso de esta estrategia para el cáncer gástrico temprano sigue siendo solo para fines investigativos en el mejor de los casos y debe limitarse ser usado en ensayos clínicos actualmente en proceso.

Manejo endoscópico del cáncer gástrico temprano

El cáncer gástrico temprano (EGC, por sus siglas en inglés) se define como un cáncer gástrico invasor, cuya profundidad no sobrepasa la submucosa, independientemente de la metástasis de los ganglios linfáticos (T1, cualquier N). Este estadio de la enfermedad ha impulsado el desarrollo de nuevas tecnologías de imagen (por ejemplo, la cromoendoscopia de aumento e imágenes de banda estrecha), así como técnicas avanzadas de resección endoscópica que se detallan a continuación. Las modalidades de tratamiento para el cáncer gástrico temprano incluyen dos tipos de resección endoscópica, cirugía (propriadamente la gastrectomía estándar previamente descrita), tratamiento con antibióticos para la erradicación de *Helicobacter pylori* y terapias adyuvantes. Todos los pacientes, deben ser evaluados para detectar infección por *H. pylori* y ser tratados si hay evidencia de infección. Algunos estudios, han encontrado que la erradicación de esta bacteria disminuye el riesgo de desarrollar displasia metacrónica o cáncer después del tratamiento del cáncer gástrico temprano [93, 94], pero otros no [95,96].

La resección endoscópica, ya sea por resección endoscópica de la mucosa (EMR, por sus siglas en inglés) o disección submucosa endoscópica (ESD, por sus siglas en inglés), es una opción para pacientes cuidadosamente seleccionados que cumplen con criterios específicos (es decir, tienen un riesgo suficientemente bajo de metástasis ganglionares, por lo que es probable que la resección endoscópica por sí sola sea curativa).

La resección endoscópica de la mucosa (EMR) consiste en tomar la lesión, junto con la mucosa circundante, y levantarla mediante una inyección submucosa de solución salina (normo o hipertónica), eliminándola posteriormente con una trampa de acero de alta frecuencia [87]. La disección submucosa endoscópica (ESD) consiste en incidir circunferencialmente la mucosa que rodea la lesión con un cuchillo eléctrico de alta frecuencia (generalmente con punta de aislamiento) y disecar la capa submucosa de la capa muscular [88].

La ESD ha venido creciendo como la técnica endoscópica preferida en Asia y en los centros occidentales con experiencia, porque logra un margen de resección más profundo y

permite una resección en bloque. La EMR se puede realizar para eliminar lesiones todavía más seleccionadas (por ejemplo, que el tamaño sea <10 mm) [97]. No hay estudios randomizados que comparen el tratamiento endoscópico con la gastrectomía estándar en este subgrupo específico. Los datos que comparan los resultados entre pacientes tratados con resección endoscópica por EMR y aquellos tratados con gastrectomía sugieren resultados clínicos similares [98, 99]. Los pacientes tratados con EMR supuestamente tenían un mayor riesgo de cáncer gástrico metacrónico, aunque todos fueron tratados con éxito. Los pacientes tratados con EMR tuvieron estancias hospitalarias medias más cortas y menores costos de atención. Existen publicaciones que incluyeron > 300 casos de ESD, las cuales describen las siguientes complicaciones: perforación (1% a 5%), perforación retrasada (0.5%), sangrado tardío (3.6% a 16%), estenosis (0.7% a 2% en general, con tasas hasta 17% y 7% para las resecciones cardiales y peripilóricas, respectivamente), y neumonía por aspiración (0,8% a 2%) [109, 110].

Las indicaciones generales para la resección endoscópica curativa se basan principalmente en el riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos observados en las resecciones quirúrgicas. Las siguientes recomendaciones se basan en las guías japonesas y europeas, así como en los estudios más relevantes a nivel internacional [43, 66, 100, 101, 102].

Un paciente es elegible para la resección endoscópica cuando cumple con varias características específicas, tiene alta probabilidad de resección en bloque, se presenta con un tumor de la mucosa sin ulceración, ≤ 20 mm de diámetro, histológicamente diferenciado y no hay invasión linfovascular demostrada. Las guías japonesas se refieren a los tumores ulcerados como UL1, y a los que carecen de ulceración como UL0. Los pacientes que no cumplen con estos criterios son elegibles para una gastrectomía estándar. En caso de que sean elegibles, la resección endoscópica es el abordaje de preferido, siempre y cuando exista una experiencia local adecuada en técnicas de resección endoscópica.

Existen otros criterios, denominados como *criterios ampliados*, los cuales fueron propuestos por los centros de Asia Oriental [103]. Es la opinión de expertos que el uso de los criterios ampliados para el tratamiento endoscópico curativo debe seguir siendo

investigado, limitarse a las categorías que se mencionarán a continuación y ser restringido solo a centros médicos de excelencia [11].

- Los tumores de la mucosa de cualquier tamaño, tipo diferenciado y sin ulceración.
- Los tumores de la mucosa de menos de 30 mm de tamaño, tipo diferenciado, con ulceración.
- Los tumores de la mucosa de 20 mm de tamaño o más pequeños, de tipo indiferenciado, sin ulceración.
- Tumores submucosos de menos de 30 mm confinados a los 0,5 mm superiores de la submucosa sin invasión linfovascular.

Los pacientes que cumplen con los criterios ampliados tienen un menor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos en comparación con los pacientes que no los cumplen. Sin embargo, los pacientes que cumplen con los criterios ampliados tienen un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos en comparación con aquellos que cumplen con los criterios estándar, aunque las tasas de afección linfática siguen siendo bajas (0.2% vs. 0.7% en una revisión sistemática) [108]. Además, la resección endoscópica también puede servir como biopsia excisional para mejorar la estadía del paciente.

Para tumores que no cumplen con las indicaciones absolutas o expandidas una terapia estándar es la resección quirúrgica. Sin embargo, la resección endoscópica aún podría ser una opción viable para los pacientes de edad avanzada y de alto riesgo quirúrgico con comorbilidades graves. Tal caso se considera como una *indicación relativa* y se podría realizar una resección endoscópica, siempre y cuando se obtenga el consentimiento del paciente, después haberle explicado que este abordaje aumentaría el riesgo de enfermedad residual (posiblemente en forma de metástasis a los ganglios linfáticos). La recurrencia local dentro de la mucosa después de una resección endoscópica inicial (para tumores que habían cumplido las indicaciones absolutas) podría considerarse como una indicación expandida para reintentar una resección endoscópica. Sin embargo, dada la escasez de evidencia sólida en este contexto y que apoye una resección repetida, los expertos consideran que su papel aún no está definido.

Curabilidad de la resección endoscópica

Se deben considerar dos factores para la evaluar la curabilidad: la integridad de la extirpación del tumor primario y posibilidad de metástasis en los ganglios linfáticos. La curabilidad endoscópica se clasifica en tres grupos:

Curabilidad endoscópica A (eCuraA): tumores resecaos que cumplen todas las condiciones siguientes, siempre que el cáncer no tenga hallazgos ulcerativos (UL0): resección en bloque, cualquier tamaño de tumor, tipo histológico predominantemente diferenciado, pT1a, margen horizontal negativo (HM0), margen vertical negativo (VM0) y sin infiltración linfovascular (Ly0, V0). Sin embargo, si el componente indiferenciado de la lesión excede los 2 cm de longitud, la curabilidad endoscópica se clasifica como C-2 (eCuraC-2).

Dado que el riesgo de albergar metástasis en los ganglios linfáticos es bajo, una de las siguientes alternativas podría seleccionarse de acuerdo con la política institucional después de obtener el consentimiento del paciente: repetición de la resección endoscópica, resección quirúrgica, observación cercana y coagulación endoscópica utilizando un láser o un coagulador de argón-plasma [112].

Cuando la lesión es de predominio histológico diferenciado ≤ 3 cm y UL1 o pT1b1 (SM1), el tamaño de la lesión mucosa residual debe reevaluarse mediante endoscopia. Cuando la suma de las longitudes de las lesiones resecaas y residuales excede los 3 cm, la gastrectomía con linfadenectomía debe considerarse el estándar de atención. Además, los pacientes con margen horizontal positivo dentro de la porción de invasión submucosa y aquellos que se sometieron a resección fragmentaria, en la cual la línea de resección involucró la porción de submucosa invadida, deben ser recomendados para someterse a una gastrectomía con linfadenectomía, ya que el diagnóstico histológico en estas circunstancias está destinado a ser incierto

Curabilidad endoscópica B (eCuraB): tumores resecaos con histología predominantemente poco diferenciada que cumplen todas las siguientes características: sin

ulceración (UL0), resección en bloque, pT1a, margen horizontal negativo (HM0), margen vertical negativo (VM0) y sin infiltración linfovascular (Ly0, V0), tamaño del tumor ≤ 2 cm.

La resección también se clasifica como eCuraB para el cáncer pT1b cuando se cumplen todas las condiciones siguientes: resección en bloque, histológicamente de predominio diferenciado, pT1b1 (SM1) (es decir, <500 μm de la muscularis mucosa), HM0, VM0, Ly0, V0, tamaño tumoral ≤ 3 cm. Sin embargo, si el componente indiferenciado se incluye en la porción de invasión submucosa, la curabilidad endoscópica se clasifica como C-2 (eCuraC-2) [111].

Curabilidad endoscópica C (eCuraC): este tipo de resección se clasifica como tipo eCuraC cuando no cumple las condiciones descritas anteriormente para ser clasificada como eCuraA o eCuraB. Esta a su vez se subdivide en eCuraC-1 y eCuraC-2. La resección se clasifica como curabilidad endoscópica C-1 (eCuraC-1) cuando es de tipo histológicamente diferenciado y cumple con otros criterios para clasificarse en eCuraA o eCuraB, *pero no se resecó en bloque o tuvo un margen horizontal positivo*. Todas las demás resecciones eCuraC se subclasifican como curabilidad endoscópica C-2 (eCuraC-2).

Tratamientos después de eCuraC-1: Dado que el riesgo de albergar metástasis en los ganglios linfáticos es bajo, una de las siguientes alternativas podría seleccionarse de acuerdo con la política institucional después de obtener el consentimiento del paciente: repetición de ESD, resección quirúrgica, observación cercana esperando un efecto de quemado de la ESD inicial y coagulación endoscópica utilizando un láser o un coagulador de argón-plasma [112].

Tratamientos después de eCuraC-2: La gastrectomía con linfadenectomía debe considerarse como el estándar de atención. Cuando no se puede recomendar la cirugía debido a la edad avanzada o las comorbilidades graves, el riesgo de enfermedad residual en forma de metástasis en los ganglios linfáticos y la posibilidad de recurrencia local posterior y metástasis a distancia es mayor. Debe explicarse lo suficiente a los pacientes que, junto con la información de que la enfermedad recurrente, generalmente es incurable y asocia un pronóstico sombrío.

Las tabla 11 y 12 en la sección de anexos resumen lo más relevante en cuanto a la resección endoscópica en el cáncer gástrico temprano se refiere.

Tx oncológico: neoadyuvancia y adyuvancia

No siendo el área del cirujano, la quimioterapia y radioterapia han demostrado ser una parte vital del tratamiento del cáncer gástrico. A continuación se ofrece un resumen de las recomendaciones más aceptadas y actualizadas a nivel internacional, con base en ensayos aleatorios y los metaanálisis. La mayoría de estudios hechos en pacientes con cáncer gástrico no cardial, potencialmente resecable, indican un beneficio de supervivencia significativo sobre la cirugía sola para varios enfoques, dentro de los cuales se incluyen la *quimiorradioterapia adyuvante* (estudiada en dos ensayos intergrupales de Estados Unidos,), *quimioterapia perioperatoria* (preoperatoria más postoperatoria, ampliamente estudiada principalmente por el Consejo de Investigación Médica de Quimioterapia Infusional Adyuvante en Cáncer Gástrico (MAGIC por sus siglas en inglés) y por estudios centrados en la terapia FLOT) y *quimioterapia adyuvante sola* (como se ha usado en Asia Oriental). Es importante aclarar que la quimiorradioterapia adyuvante no es lo mismo que la quimioterapia sistémica. Son esquemas diferentes, los cuales se pueden o no combinar. En el caso del cáncer gástrico, la quimiorradioterapia adyuvante por sí sola (es decir, sin la quimioterapia sistémica concomitante) no ha demostrado tener beneficio. El tratamiento médico del cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica va más allá de la revisión de este tema.

Pacientes con cirugía inicial potencialmente curativa

Para pacientes que ya se han sometido a una resección gástrica potencialmente curativa y para quienes la participación en el protocolo de neoadyuvancia no es factible por alguna razón en particular, las guías sugieren terapia adyuvante en lugar de cirugía sola para pacientes con enfermedad N1 (que incluiría T1N1 estadio IB) y para todos los pacientes con enfermedad T3-4N0. Esto quiere decir que si la pieza describe un pT3N0 o enfermedad con ganglios positivos la terapia adyuvante está indicada.

Para los pacientes que ya han sido sometidos a una resección gástrica potencialmente curativa, se recomienda la terapia adyuvante en lugar de la cirugía sola para todos los pacientes con enfermedad patológica con ganglios positivos (incluida la enfermedad

patológica pT1N1 [estadio IB]) y para aquellos con enfermedad patológica pT3-4N0. Las opciones para una terapia adyuvante incluyen quimiorradioterapia más quimioterapia sistémica y quimioterapia sistémica sola. Para pacientes a los que no se les haya realizado una linfadenectomía D2 o no se haya logrado identificar 16 o más ganglios linfáticos, se sugiere quimiorradioterapia más quimioterapia en lugar de quimioterapia sola. Para los pacientes que se han sometido a una linfadenectomía adecuada (D2 y al menos 16 ganglios resecados), es razonable omitir la radioterapia, pero la quimiorradioterapia más quimioterapia sigue siendo una opción, especialmente para los pacientes previamente descritos.

Quimiorradioterapia adyuvante: Una de las áreas más controversiales en oncología gastrointestinal es el beneficio de la quimiorradioterapia postoperatoria sobre la quimioterapia sola después de la resección del cáncer gástrico. El interés en la radioterapia adyuvante proviene de la observación de que más del 80% de los pacientes que mueren de cáncer gástrico experimentan una recurrencia local en algún momento [119]. Sin embargo, a pesar de los múltiples ensayos aleatorios y metaanálisis, el beneficio de supervivencia al agregar quimiorradioterapia a la quimioterapia después de la cirugía para el cáncer gástrico sigue siendo incierto. Esta controversia se refleja en las pautas dispares de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y NCCN:

- Las pautas basadas en el consenso de la ESMO sugieren que para los pacientes con cáncer gástrico en etapa \geq IB que se han sometido a cirugía sin quimioterapia neoadyuvante, es adecuada la quimiorradioterapia posoperatoria o la quimioterapia adyuvante [43].
- Por otro lado, las guías de NCCN [35] sugieren quimiorradioterapia postoperatoria más quimioterapia para pacientes con enfermedad patológica T3-4 o con ganglios positivos si se han sometido a una disección insuficiente y quimioterapia sola (con la omisión de la quimiorradioterapia) para aquellos que se han sometido a una disección completa de ganglios linfáticos (D2).

El régimen óptimo para la quimioterapia adyuvante no ha sido establecido. Es recomendación de la evidencia administrar capecitabina más oxaliplatino (CAPOX) durante

seis meses, al igual que se usó en el ensayo clínico CLASSIC [116]. Otra opción y extrapolando los resultados obtenidos en otros cánceres gastrointestinales es administrar seis meses del esquema FOLFOX (oxaliplatino más FU (fluorouracilo) infusional y leucovorina (LV)).

Paciente aún no operados con potencial curativo

Quimiorradioterapia neoadyuvante: La quimioterapia combinada preoperatoria y la radioterapia se usan con más frecuencia para los cánceres de esófago, cánceres de la unión esofagogástrica y del cardias gástricos que para los adenocarcinomas gástricos no cardiales potencialmente resecables. Hasta que se disponga de más datos, los expertos y las guías sugieren no continuar con la quimiorradioterapia preoperatoria para pacientes con cáncer gástrico no cardinal.

Quimioterapia neoadyuvante perioperatoria: Para la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico clínico T2N0 o superior, potencialmente resecable, se sugiere la terapia neoadyuvante en lugar de cirugía inicial. Sin embargo, la cirugía inicial seguida de terapia adyuvante sigue siendo un enfoque aceptado, especialmente para pacientes con tumores T2 distales, clínicamente estadiados, no voluminosos y sin ganglios perigástricos visibles (N0). La quimioterapia neoadyuvante se puede administrar como un medio de "disminuir" un tumor localmente avanzado antes de un intento de resección curativa. Este enfoque se ha aplicado a pacientes que se cree que tienen enfermedad resecable, así como a aquellos con enfermedad aparentemente no resecable pero no metastásica.

Otro beneficio de la quimioterapia neoadyuvante es que los pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis a distancia (tumores voluminosos T3 / T4, ganglios perigástricos visibles mediante estudios de imagen preoperatorios [incluyendo ultrasonido endoscópico] o una apariencia de linitis plástica) pueden disminuir la morbilidad de una gastrectomía innecesaria si surge evidencia de metástasis a distancia después de la quimioterapia. Se debe considerar la evaluación laparoscópica antes del inicio de la terapia en cualquier paciente. Al menos cuatro ensayos han comparado directamente la cirugía sola con quimioterapia neoadyuvante o perioperatoria, tres de los cuales demostraron un beneficio de supervivencia para este enfoque [117].

El mejor régimen de quimioterapia para su uso en el entorno neoadyuvante no ha sido establecido de manera concluyente y la práctica clínica es variable. Para pacientes con un buen estado funcional y sin comorbilidades significativas, las guías clínicas sugieren docetaxel, oxaliplatino, leucovorina [LV] y fluorouracilo [FU] infusional a corto plazo (esquema llamado FLOT) en lugar de un régimen que contenga epirubicina (como epirubicina y FU [ECF] o epirubicina, cisplatino y capecitabina [ECX]), dado el informe preliminar de un beneficio de supervivencia en comparación con el ECF [118]. Para los pacientes con un estado funcional inferior o comorbilidades múltiples, el oxaliplatino más FU y LV por infusión (FOLFOX) y la capecitabina más oxaliplatino (CAPOX) son regímenes alternativos apropiados.

ECF / ECX: muchos médicos han utilizado el régimen de ECF (ver párrafo anterior), como se usó en el ensayo MAGIC (administró tres ciclos de quimioterapia antes de la resección y tres ciclos después de la cirugía) o una de las variantes de ECF, incluyendo ECX (epirubicina, cisplatino y capecitabina.) y EOX (epirubicina, oxaliplatino y capecitabina).

FLOT: Se trata de un régimen que incluye docetaxel (50 mg / m²), oxaliplatino (85 mg / m²) y LV (200 mg / m²) con fluorouracilo [FU] infusional a corto plazo (2600 mg / m² como infusión de 24 horas), todo el día 1 y administrado cada dos semanas. Los expertos consideran que los pacientes con un estadio clínico T2 o superior sin evidencia de metástasis a distancia o enfermedad inoperable localmente avanzada (según lo evaluado por CT, ecografía o laparoscopia), con un excelente estado funcional y sin comorbilidades significativas y que estén en condiciones de tolerar la quimioterapia intensiva, sean considerados elegibles para este régimen de tratamiento.

Se están realizando esfuerzos para mejorar el régimen de FLOT. El estudio aleatorizado de fase II RAMSES exploró la adición de ramucirumab a FLOT en 180 pacientes con cáncer de unión gástrica o gastroesofágica [120]. Los resultados iniciales sugieren tasas más altas de resecciones sin compromiso de margen (R0) (97% vs. 83%), pero las tasas de respuesta patológica completa fueron similares (27% vs. 30%). Un estudio en fase III en curso determinará si este enfoque tiene una ventaja de supervivencia.

Los estudios que comparan los abordajes de tratamiento han descrito que el FLOT se asoció con una tasa de respuesta completa patológica más alta (16% vs. 8%), y la toxicidad en general pareció ser más favorable. Al menos un evento adverso grave (que involucró una complicación médica o quirúrgica perioperatoria) fue observado en 25% y 40% de los pacientes en los grupos FLOT y ECF/ECX, respectivamente, y hubo menos náuseas severas (9% versus 17% por ciento), fatiga (9% vs. 14%) y vómitos (3% vs. 10%) en el grupo FLOT. Sin embargo, las tasas de neutropenia de grado 3 o 4 fueron más altas con FLOT (52% vs. 38%) [120, 121].

Pacientes en etapa IV

El manejo óptimo de pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, inicialmente no resecable, pero no metastásico o M0 (etapa IVA, ver sección de anexos, Tabla 2) *es incierto*, y no existe un enfoque estándar. El papel de la terapia de inducción en este grupo no está claro. Un intento inicial de reducir el estadiaje con *quimioterapia, quimiorradioterapia o una combinación*, seguido de una cuidadosa reevaluación y exploración quirúrgica en los pacientes que responden (es decir, que no se tenga evidencia de metástasis o progresión de la enfermedad), ha sido empleado por expertos como un enfoque razonable y se ha denominado *terapia de conversión*. La cirugía de conversión está indicada en pacientes con cáncer gástrico no resecable, quienes reciben quimioterapia por su etapa IV y después de una respuesta adecuada a la quimioterapia se llevan a cirugía con intención curativa. Esto demuestra las diferencias entre quimioterapia neoadyuvante y terapia de conversión, la cual consiste en iniciar con un nuevo esquema de quimioterapia que permite convertir tumores originalmente no resecables o marginalmente resecables en cirugías potencialmente curativas (R0) y es tanto aplicable para paciente M0 y M1.

Para el cáncer gástrico en etapa IVB (es decir, M1), la principal estrategia de manejo es la *quimioterapia paliativa* y la supervivencia media de estos pacientes es de solo 13 a 16 meses [113]. Tener una etapa IVB significa que la enfermedad es irresecable desde el punto de vista oncológico, pero no necesariamente quirúrgico, ya que esta etapa es una combinación de metástasis que puede ser técnicamente resecables o no resecables, metástasis hematológicas, carcinomatosis peritoneal en diferentes grados y compromiso

ganglionar extrarregional. Siendo esto tan amplio, se ha propuesto una nueva clasificación de la etapa IVB de esta enfermedad, denominada la clasificación de Yoshida (ver Tabla 12) en varias categorías con el objetivo de individualizar la biología del tumor y permitir un abordaje oncológico clínico y quirúrgico más apropiado [113,114]. La metastasectomía hepática para lesiones aisladas no está asociada con la supervivencia a largo plazo. La metastasectomía pulmonar para lesiones aisladas puede potencialmente resultar en supervivencia a largo plazo en pacientes raros y altamente seleccionados. Dentro de las diferentes opciones de tratamiento quimioterapéutico con enfoque de conversión o paliativo que hay para la etapa IV, se mencionan *la quimioterapia sistémica, la peritonectomía, la quimioterapia intraperitoneal y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica*, que pueden mejorar el pronóstico de estos pacientes cuando su indicación así lo permita [115]. En la tabla 13 se ofrece un resumen de los diferentes enfoques de terapia médica que hay según la etapa en la que se encuentre el cáncer gástrico.

Recaída del paciente: tratando de la recurrencia

La resección curativa a menudo no se intenta en pacientes con enfermedad localmente recurrente (que se define como un tumor de histología similar al original, que generalmente se desarrolla en el sitio anastomótico); aunque hay algunas series de casos que describen sobrevivientes a largo plazo. Si bien estos resultados sugieren que la cirugía de rescate puede contribuir a una supervivencia prolongada, la oportunidad de resecar tumores gástricos localmente recurrentes es poco frecuente. Este enfoque debe restringirse a pacientes altamente seleccionados y quirúrgicamente elegibles, con una recurrencia local aislada y sin evidencia de diseminación a distancia. Para los pacientes con metástasis peritoneales aparentemente aisladas, el papel de la cirugía citorreductora con o sin quimioterapia intraperitoneal sigue siendo controversial y no se considera ampliamente un enfoque estándar [123] (ver tablas 12 y 13).

La mayoría del cáncer gástrico recurre dentro de los primeros dos años (70% a 80%) y casi todas las recurrencias se presentan al cabo de 5 años (aproximadamente un 90%) después de completar la terapia local. Es importante notar que ocasionalmente es posible encontrarse con recurrencias más allá de los 5 años de haber sido aplicada la terapia con intento curativo. Por lo tanto, después de 5 años de no haberse presentado recurrencia, el seguimiento del paciente puede basarse en los factores de riesgo y comorbilidades.

En lugar de cirugía, a la mayoría de los pacientes con enfermedad recurrente se les ofrece quimioterapia sistémica para aliviar los síntomas. Ocasionalmente, se necesitan procedimientos paliativos locales, como la radioterapia (en pacientes que no hayan recibido previamente radioterapia en el sitio de recurrencia), para controlar los síntomas.

Una pequeña proporción de pacientes sometidos a gastrectomía subtotal por cáncer gástrico o enfermedad de úlcera péptica pueden desarrollar un carcinoma del remanente gástrico [124, 125]. En una serie de 541 pacientes que se sometieron a una gastrectomía subtotal por cáncer gástrico temprano y fueron seguidos durante al menos 15 años, se diagnosticó un carcinoma del remanente gástrico en 16 (2,9%) y el riesgo acumulativo a 20 años fue del 4%. El diagnóstico de un cáncer gástrico metacrónico versus recurrencia puede

ser difícil, pero un tipo histológico diferente en comparación con el tumor original y una ubicación no anastomótica favorece a que se trate de un cáncer metacrónico en el remanente gástrico.

El tratamiento habitual es la gastrectomía completa. Un abordaje endoscópico podría ser una opción para los carcinomas gástricos tempranos del remanente (es decir, aquellos limitados a la mucosa o submucosa), aunque los datos disponibles sobre el éxito a largo plazo de este enfoque son limitados [126]. Los resultados de la resección quirúrgica pueden ser más favorables cuando se desarrolla un adenocarcinoma remanente gástrico en un sitio fuera de la anastomosis. En una serie de 52 pacientes que se sometieron a una segunda operación con intención curativa debido a un cáncer del remanente gástrico, las tasas generales de supervivencia a cinco años fueron significativamente más altas para aquellos con una recurrencia no anastomótica (96% vs. 37%) [124].

Tratamiento paliativo: mejorando la calidad de vida del paciente

Los tratamientos paliativos para el cáncer gástrico avanzado pueden ser locales o sistémicos. Si bien la quimioterapia citotóxica es la modalidad de tratamiento más efectiva para pacientes con enfermedad metastásica, con frecuencia es inadecuada para mitigar los síntomas locales, como náuseas, dolor, obstrucción, perforación o sangrado de un tumor primario localmente avanzado o localmente recurrente, que requiere multidisciplinario manejo utilizando enfoques endoscópicos, quirúrgicos, radioterapéuticos u otros.

Las opciones terapéuticas para controlar los síntomas de la progresión local de la enfermedad (náuseas, dolor, sangrado y obstrucción), incluyen resección quirúrgica paliativa, derivación quirúrgica (gastroeyunostomía), radioterapia y técnicas endoscópicas. Todas las formas de terapia paliativa deben tener en cuenta el pronóstico general del paciente para evitar morbilidad excesivas e injustificadas y largas estadías en el hospital en aquellos con una vida limitada.

Se han evaluado una variedad de medidas no quirúrgicas para paliar los síntomas obstructivos o el sangrado incontrolado, el cual puede ser agudo o crónico. Las terapias médicas, como los antiácidos y los antagonistas H₂, a menudo son de poco beneficio. En general, se prefiere la radioterapia en la mayoría de las circunstancias, particularmente en los casos en que es necesario controlar el sangrado tumoral, ya que proporciona un control tumoral a más largo plazo.

Para lograr un alivio más inmediato en un paciente donde la quimioterapia no puede administrarse simultáneamente con radioterapia, es mejor la colocación de un *stent* endoscópico. Además de una menor duración del control del tumor, los *stents* también pueden aumentar la acidez estomacal y requieren modificaciones en la dieta para evitar su desplazamiento, lo cual podría afectar la calidad de vida de los pacientes.

La radioterapia de haz externo tiene una función bien definida en el control del dolor, sangrado u obstrucción en pacientes con cáncer gástrico localizado, pero irresecable [135]. Una revisión retrospectiva de 115 pacientes con cáncer gástrico tratados con radioterapia paliativa (que van desde 8 Gy en una sola fracción hasta 40 Gy en 16 fracciones) reveló que

el control del sangrado, la disfagia / obstrucción y el dolor se logró en 81%, 53% y 46% de pacientes, respectivamente, al mes [136]. El tratamiento fue bien tolerado, con solo tres pacientes (2.6%) que presentaron toxicidad grado 3 (náuseas, vómitos y anorexia). En la mayoría de los pacientes no fue necesario volver a realizar otra intervención.

No existen estudios controlados que comparen directamente la radioterapia o la quimiorradioterapia con técnicas endoscópicas o quirúrgicas en cuanto a la efectividad para aliviar los síntomas. Sin embargo, las respuestas a radioterapia no son tan inmediatas como con el *stent* o la resección quirúrgica. Además, aunque el control del sangrado puede ser posible con dosis bajas de radioterapia (no asociadas a efectos secundarios significativos) [137], a menudo se requieren dosis superiores a 40 Gy para paliar la obstrucción, las cuales sí pueden estar asociadas a efectos adversos significativos.

Para paliar los síntomas obstructivos, la colocación endoscópica de un *stent* proporciona una alternativa menos invasiva a la cirugía para la paliación de los síntomas y posiblemente sea más eficaz para su alivio. Los datos disponibles sugieren que la colocación de *stent* enteral tiene una tasa de éxito similar a la paliación quirúrgica (con aproximadamente el 90% de los pacientes mejorando clínicamente) con las ventajas de menor costo, morbilidad y mortalidad que la cirugía. Además, la colocación de *stent* puede lograr una mejor calidad de vida en comparación con otras formas de paliación (como la alimentación no oral a través de un tubo de yeyunostomía), aunque no se han comparado directamente en ensayos controlados.

En una revisión de dos ensayos aleatorios de endoprótesis endoscópica versus gastroyeyunostomía paliativa, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos procedimientos en términos de eficacia o complicaciones. La colocación de *stents* se asoció con una estancia hospitalaria más corta, una mayor tasa de éxito clínico y un alivio más rápido de los síntomas obstructivos [138]. Sin embargo, nótese que los pacientes tratados con *stents* requirieron con mayor frecuencia una reintervención en comparación con los que se les ofreció cirugía inicialmente.

No se recomienda la **gastrectomía paliativa** en la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico avanzado que están recibiendo terapia sistémica. La gastrectomía paliativa debe reservarse solo para casos extremos y altamente sintomáticos en los que no se pueden utilizar métodos menos invasivos. Para los pacientes con cáncer gástrico avanzado, los

beneficios de la gastrectomía paliativa incluyen un alivio sintomático rápido y definitivo del dolor, náuseas, sangrado, obstrucción y perforación. Además, varios informes retrospectivos y un pequeño estudio prospectivo realizado en pacientes con enfermedad metastásica limitada sugieren que el procedimiento podría estar asociado con un beneficio de supervivencia [139, 140], aunque esto no se ha visto en todos los estudios [141,142]. Un problema importante con todos estos informes es el sesgo de selección, la mayoría de los informes no controlan otros factores que podrían influir en la supervivencia, como el uso de quimioterapia sistémica postoperatoria [143].

La **gastroeyunostomía paliativa** para pacientes con cáncer gástrico metastásico se reserva para casos en los que los métodos menos invasivos, como la radioterapia paliativa con o sin quimioterapia, y los procedimientos endoscópicos, como la ablación, la colocación de *stent* o la colocación de un tubo en J para establecer una ruta para la nutrición enteral, no se puede utilizar. El uso de esta terapia puede mejorar la ingesta de alimentos [144].

Vigilancia posterior al tratamiento

El seguimiento después de la cirugía es útil, para que los pacientes puedan reajustarse a sus vidas en el hogar, hacer frente a los síntomas posgastrectomía y superar los problemas nutricionales. Además, la vigilancia para detectar de forma temprana la recurrencia o algún cáncer secundario generalmente se individualiza y se realiza de acuerdo con el nivel de riesgo de recurrencia que tiene el paciente y según su estadio patológico. Sin embargo, falta evidencia para decidir qué tanta vigilancia realmente vaya a mejorar las tasas de supervivencia, debido a la escasez de estudios prospectivos que se centren en examinar los programas de seguimiento del paciente con cáncer gástrico.

Mientras que la mayoría del cáncer gástrico recurre dentro de los primeros dos años (70% a 80%) y casi todas las recurrencias se presentan al cabo de cinco años (aproximadamente un 90%) después de completar la terapia local. Es importante notar que ocasionalmente es posible encontrarse con recurrencias más allá de los cinco años de haber sido aplicada la terapia con intento curativo. Por lo tanto, después de cinco años de no haberse presentado recurrencia, el seguimiento del paciente puede basarse en los factores de riesgo y comorbilidades.

No hay ensayos aleatorios para guiar una estrategia de vigilancia postoperatoria. Los expertos sugieren seguir las recomendaciones basadas en el consenso de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) [35] las cuales se detallan a continuación:

Para todos los pacientes

- Historia y examen físico completo cada tres a seis meses durante uno o dos años, luego cada 6 a 12 meses durante tres a cinco años y luego anualmente .
- Hemograma completo y perfil bioquímico según esté clínicamente indicado en cada cita de seguimiento.
- Monitorizar la deficiencia de hierro y vitamina B12 en pacientes tratados quirúrgicamente (especialmente después de una gastrectomía total) y tratar según esté indicado

Para los pacientes con cáncer gástrico temprano

- Para el estadio patológico resecao I (pT1aN0, pT1bN0) tratado con gastrectomía o pT1a tratado con resección endoscópica, tomografía computarizada de tórax / abdomen / pelvis con contraste oral e intravenoso según esté clínicamente indicado.
- Para los estadios patológicos resecados II / III (tratados con terapia neoadyuvante y / o adyuvante), se recomienda una tomografía computarizada del tórax / abdomen / pelvis con contraste oral e intravenoso cada 6 a 12 meses durante los primeros dos años, luego anualmente hasta cinco años.
- Para los pacientes que se sometieron a una gastrectomía parcial o subtotal, una endoscopia gastrointestinal superior, según esté clínicamente indicado (particularmente aquellos pacientes tratados sin quimiorradioterapia).
- Por otro lado, las pautas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugieren un seguimiento regular posterior al tratamiento con apoyo nutricional (evaluación de deficiencias de vitaminas y minerales), pero no tienen una guía específica sobre otras pruebas o la frecuencia de seguimiento [43].

Las diferencias en la vigilancia del cáncer gástrico temprano reflejan un potencial muy heterogéneo para presentar recidivas. Los tumores Tis con resección R0 tienen un pronóstico muy favorable; sin embargo, los cánceres T1b T1a no tienen esta ventaja. Por lo tanto, las recomendaciones se basan según el grado de profundidad de invasión; para pacientes con resección endoscópica, se recomienda una gastroscopía cada seis meses a un año, con seguimiento por cinco años.

Para el cáncer gástrico avanzado

Para los tumores en etapa II/III o ypI-III (tratado con neoadyuvancia con o sin terapia adyuvante), se recomienda un TAC cada 6 a 12 meses por los primeros dos años, luego anual hasta los cinco años y se debe considerar un FDG-PET, según sea necesario.

La NCCN no indica cada cuanto está indicada una endoscopia alta. La guías japonesas son un poco más detalladas en cuanto a este aspecto se refiere. Se recomienda una endoscopia

control al año, a los tres años y a los cinco años; pero las principales diferencias se notan en la vigilancia para el cáncer etapa II-III. Primero las citas son cada tres meses hasta los primeros dos años. Luego pasan a ser cada 6 meses. El TAC se hace cada seis meses durante los primeros tres años y luego uno anual. La endoscopia se recomienda igual que en la etapa I: al año, los tres y los cinco años. Las tablas 14 y 15 presentan un resumen de los intervalos recomendados para el seguimiento de los pacientes con cáncer gástrico en estadios I y II-III, respectivamente.

Pronóstico del cáncer gástrico: ¿Qué se puede esperar?

El pronóstico posterior a la resección varía según la extensión patológica de la enfermedad, la ubicación del tumor y la población estudiada. A las poblaciones asiáticas les va mejor que a las occidentales, por factores que aún se encuentran en estudio. Aunque la distribución por etapas de la enfermedad explica parte de esta diferencia (ya que el cáncer gástrico en etapas tempranas es más frecuentemente identificado en orientales) [127], los resultados difieren incluso cuando se estratifican por etapa [4,128,129]. En general, los tumores proximales (en el cardias, o en la unión esofagogástrica) tienen peor pronóstico que los cánceres distales. Los factores pronósticos más importantes después de la resección del cáncer gástrico son el estadio patológico (que refleja la extensión de la enfermedad), el tipo histológico, el estado de los márgenes de resección y, en algunos informes, la edad y el sexo.

Otros análisis también han demostrado resultados superiores en las poblaciones asiáticas en comparación con las poblaciones no asiáticas [130]. La estratificación en la supervivencia global según la etapa patológica en ausencia de terapia neoadyuvante (ver figura 2) [131] y después de la terapia neoadyuvante (ver figura 3) [32] quedan representadas en las figuras.

Se han presentado varias hipótesis para explicar las diferencias entre los pacientes occidentales y asiáticos, incluidas las diferencias en el tratamiento (particularmente las técnicas quirúrgicas) y las diferencias relacionadas con la raza en la biología del tumor, el comportamiento y las interacciones entre el huésped y el tumor. No está claro si los factores de tratamiento predominan sobre los factores biológicos y los datos son conflictivos.

Para cada etapa de la enfermedad (utilizando el sistema de estadiaje TNM) las tasas de supervivencia a cinco años fueron superiores para los pacientes japoneses no inmigrantes:

- Etapa I - 96% versus 86%
- Etapa II - 77% versus 69%
- Etapa III - 49% versus 21%
- Etapa IV: 14% versus 4%

Curiosamente, se mostró una ventaja de supervivencia para la etnia asiática en otro análisis que incluyó solo pacientes tratados en los Estados Unidos. Esto puede sugerir quizás alguna base genética subyacente que explique las diferencias. En este estudio, la supervivencia fue mejor para los pacientes de etnia asiática que para los de raza blanca, en general, (supervivencia a cinco años 41% versus 29%) y la diferencia en los resultados fue más pronunciada para aquellos que se encontraban en una etapa temprana de la enfermedad (es decir, IA a IIB).

El fracaso del tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico resecado puede dividirse en *recurrencia local* y *metástasis a distancia*. En la mayoría de las series, predominan las fallas por metástasis a distancia, incluso en pacientes con un margen quirúrgico positivo [4,131-132]. En los datos del Colegio Americano de Cirujanos, la recurrencia después de un intento de resección curativa fue local o regional en 40% y sistémica en 60% [4]. Sin embargo, las recurrencias locorregionales tienden a ser más frecuentes en pacientes tratados con cirugía sola o cirugía más quimioterapia postoperatoria sin radioterapia, y/o en aquellos que tienen un menor número de ganglios linfáticos resecados negativos en la muestra quirúrgica [133]. Los sitios de falla locorregional incluyen los márgenes luminales, el lecho de la resección y los grupos nodales regionales [42].

Los sitios de mayor recurrencia sistémica en la era de la terapia preoperatoria son el hígado y el peritoneo [134]. Con el uso más extendido de terapia neoadyuvante, parece existir un cambio de los períodos de tiempo posteriores a los cuales se presentan las recurrencias. Aparte de los ganglios supraclaviculares, la enfermedad metastásica más allá del abdomen es infrecuentemente el primer sitio de recurrencia.

Tercera sección: conclusiones y recomendaciones

ACERCA DE LA EPIDEMIOLOGÍA: El cáncer gástrico sigue siendo una de las formas más comunes de cáncer en todo el mundo. La incidencia mundial ha disminuido rápidamente en las últimas décadas, las razones por las cuales esto sucede no se comprenden completamente. Sin embargo, la tasa de disminución ha sido variable en diferentes regiones. La incidencia del cáncer gástrico varía según las diferentes regiones geográficas. Las tasas de incidencia más altas se encuentran en Asia oriental, las regiones andinas de América del Sur y Europa del Este, mientras que las tasas más bajas se encuentran en América del Norte, Europa del Norte y la mayoría de los países de África y Asia sudoriental. También hay una diferencia sustancial en la incidencia entre diferentes grupos étnicos dentro de la misma región. Se ha identificado un cambio histológico importante en los últimos años, al evidenciarse una disminución en el tipo intestinal con respecto al tipo difuso. Al igual, ha cambiado la presentación de la enfermedad a una localización más proximal en vez de distal, como se veía antes cuando la enfermedad ácido péptica era más frecuente. Este cambio es congruente con la modificación del estilo de vida de las personas y las condiciones ambientales (tabaco, alcohol). Estas le confieren un mayor riesgo de metaplasia intestinal y atrofia de la mucosa asociado a una gastritis más severa. La agresividad de los tumores proximales es mayor que los distales. También, se ha identificado una disminución constante de la mortalidad por cáncer gástrico en todo el mundo; aunque la tasa de disminución varía según la región y el grado histológico, se muestra una disminución menos marcada para el tipo difuso.

ACERCA DEL DIAGNÓSTICO: La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico son asintomáticos y son la pérdida de peso y el dolor abdominal los síntomas más comunes. La mayoría de los pacientes en los Estados Unidos son sintomáticos y ya tienen una enfermedad avanzada e incluso incurable al momento al solicitar atención médica. A pesar de los avances en la medicina, aproximadamente la mitad tiene una enfermedad diseminada en el momento de la presentación; solo la mitad de aquellos que parecen tener afectación local pueden eventualmente someterse a una resección con intento curativo. El cáncer gástrico temprano

generalmente es asintomático y solo se detectan con poca frecuencia fuera de los programas de tamizaje. En países que tienen una incidencia muy alta, como Japón, Corea, Venezuela y Chile, los programas de tamizaje son ampliamente usados y ayudan a identificar la enfermedad en una etapa más temprana, lo cual se traduce en una disminución de las tasas de mortalidad.

ACERCA DEL ESTADIAJE: El esquema de estadiaje más utilizado para el cáncer gástrico es el del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC), que se basa en las clasificaciones de tumor, ganglios y metástasis (TNM). La versión más reciente (octava edición, 2017) incluye grupos de etapas de pronóstico basadas en la etapa clínica y patológica, incluido el estadiaje patológico después de la terapia neoadyuvante. Uno de los cambios más importantes en comparación con la clasificación anterior del 2010 es una redefinición de la límite entre el cáncer esofágico y el gástrico. La clasificación de Siewert aclara la anatomía de esta zona y ayuda a definir el manejo de los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica, el cual es aparte al del cáncer gástrico no cardial.

El ultrasonido endoscópico (EUS) es mejor que la tomografía para evaluar la profundidad del tumor (etapa T) y quizás la afectación de los ganglios linfáticos (etapa N) y su sensibilidad aumenta, si también se realiza una aspiración con aguja fina (FNA). Una evaluación precisa de las etapas T y N es importante para la selección del tratamiento, particularmente cuando se seleccionan pacientes para quimioterapia neoadyuvante o quimiorradioterapia en lugar de cirugía inicial. De acuerdo con las guías de la NCCN y la ESMO, se recomienda realizar un ultrasonido endoscópico a pacientes que de otro modo no tienen evidencia de enfermedad metastásica (M1).

Hay una fuerte cantidad de evidencia que apoya la conducta de realizar una laparoscopia de estadiaje antes de la cirugía inicial para cualquier paciente quirúrgicamente apto, que impresiona tener una lesión superior a T1a en el ultrasonido endoscópico, con el fin de identificar lesiones intraabdominales que diagnostiquen una enfermedad M1 y evitar así una cirugía innecesaria. La laparoscopia diagnóstica también debe realizarse en cualquier paciente que esté siendo considerado para terapia neoadyuvante. Rutinariamente se

obtienen lavados peritoneales en ausencia de enfermedad peritoneal visible, con el objetivo de identificar citologías positivas y readecuar el tratamiento al paciente.

Existe una profunda diferencia entre el cáncer gástrico temprano y los otros dos cánceres para los cuales el ganglio centinela se ha convertido en una estrategia aceptada y apoyada (cáncer de mama y melanoma). En el sentido de que, si la biopsia quirúrgica final difiere de la biopsia obtenida por congelación transoperatoria, la reintervención quirúrgica es mucho mayor para el cáncer gástrico y se asocia con mayor morbilidad para el paciente. Por estas razones, el uso de esta estrategia para el cáncer gástrico temprano sigue siendo solo para fines investigativos.

ACERCA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: La elección del tipo de cirugía para el cáncer gástrico depende de la ubicación del tumor dentro del estómago, el estadiaje clínico y el tipo histológico. Lo más relevante en cuanto al tratamiento es definir cuál será el objetivo; es decir, si se puede curar o no al paciente logrando una resección R0, A partir de ahí, el abordaje toma forma y se puede seleccionar la mejor estrategia quirúrgica en cuanto a la extensión tanto de la resección gástrica como de la linfadenectomía.

La extensión óptima de la linfadenectomía es un tema controversial. Si bien varios ensayos aleatorios no lograron mostrar un beneficio de supervivencia general de una resección D2 en comparación con una resección D1, el exceso de morbilidad y mortalidad se asociaron claramente con el uso de esplenectomía y pancreatometomía distal para lograr una disección completa de los ganglios linfáticos. Una linfadenectomía D1 está indicada para tumores cT1a que no cumplen con los criterios para resección endoscópica de la mucosa o disección endoscópica de la submucosa y para tumores cT1bN0 que sean histológicamente de tipo diferenciado y de 1.5 cm o menos de diámetro. Una linfadenectomía D1+ está indicada para tumores cT1N0 distintos de los anteriores. La linfadenectomía D2 está indicada para tumores cN positivos o \geq cT2. Dado que los diagnósticos pre e intraoperatorios con respecto a la profundidad de la invasión tumoral y la enfermedad ganglionar siguen siendo poco confiables, la linfadenectomía D2 debe realizarse siempre que no se pueda descartar la posibilidad de compromiso ganglionar.

En cuanto a la cáncer de la unión esofagogástrica, la clasificación de Siewert tiene implicaciones en disección de los ganglios linfáticos y es la clasificación más utilizada. Los

diferentes tipos de cáncer de la unión esofagogástrica tienen diferentes incidencias de metástasis de nódulos linfáticos mediastinales y abdominales; además, los diferentes enfoques quirúrgicos tienen ventajas y desventajas únicas. La longitud del tumor y la profundidad de invasión tumoral también deben considerarse al decidir la técnica quirúrgica más adecuada. Una linfadenectomía extensa puede no proporcionar beneficios adicionales. Las cirugías mínimamente invasivas se aplican cada vez más en la práctica clínica y muestran resultados oncológicos comparables. La resección endoscópica puede ser una buena terapia para el cáncer temprano de la unión esofagogástrica.

ACERCA DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA: Si bien es cierto que la gastrectomía abierta sigue siendo el tratamiento quirúrgico estándar para el cáncer gástrico en todo el mundo, la gastrectomía laparoscópica se ha realizado con mayor frecuencia en centros de gran volumen con una adecuada curva de aprendizaje (principalmente en países asiáticos). La cirugía laparoscópica del cáncer gástrico se realiza con mayor frecuencia para los cánceres gástricos tempranos que no son susceptibles a resección endoscópica. Se ha demostrado que la gastrectomía laparoscópica para cánceres gástricos más avanzados es factible en Asia. No obstante, se necesita información adicional de mayor relevancia en cuanto a sus resultados a largo plazo, en comparación con la cirugía abierta en las poblaciones occidentales antes de que pueda considerarse como un enfoque estándar. Tanto la gastrectomía abierta como la laparoscópica obtuvieron resultados similares a corto y largo plazo, incluida la tasa de mortalidad, de recurrencia, de margen positivo, de complicaciones, de duración de la estancia hospitalaria, y la necesidad de transfusión sanguínea. La desventaja de este estudio es la calidad de evidencia disponible, la cual fue calificada como baja o muy baja. Son necesarios más estudios para definir de forma más concreta sus resultados a largo plazo, antes de que pueda considerarse oncológicamente equivalente a la cirugía abierta en el tratamiento del cáncer gástrico invasor.

ACERCA DEL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO: Las indicaciones generales para realizar una resección endoscópica con intención curativa son muy específicas. Su potencial de curabilidad se basa principalmente en el riesgo estimado de metástasis a ganglios linfáticos, según las características histológicas de las biopsias obtenidas con la resección. De

acuerdo con la opinión de expertos, el uso de los criterios ampliados para el tratamiento endoscópico curativo debe seguir siendo investigado y ser restringido solo a centros médicos con gran experiencia en la materia. Para evaluar la curabilidad se deben considerar dos factores determinantes: la integridad de la extirpación del tumor primario y posibilidad de metástasis a ganglios linfáticos. Según el grado de curabilidad que se haya obtenido y las características de la biopsia endoscópica, hay varias conductas por seguir, las cuales varían desde observar, volver a intentar otra resección endoscópica u operar al paciente como tratamiento definitivo. La selección del paciente, así como la experiencia del endoscopista en este caso es vital para lograr resultados de alta calidad.

ACERCA DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO: Para la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico potencialmente resecable (estadio clínico T2 o superior o evidencia de compromiso ganglionar de cualquier grado en el estadiaje preoperatorio), la quimioterapia neoadyuvante perioperatoria antes de la cirugía definitiva y seguida de terapia adyuvante han demostrado tener beneficio oncológico en sobrevida y progresión de la enfermedad, especialmente para aquellos con alta probabilidad de desarrollar metástasis a distancia (es decir, aquellos con tumores voluminosos T3 / T4, ganglios perigástricos visibles mediante estudios de imagen preoperatorios o una apariencia de linitis plástica). Sin embargo, en casos donde la quimioterapia perioperatoria no es una opción, ya sea porque el paciente presenta una hemorragia, obstrucción o perforación del tumor, o porque no sea candidato a este abordaje oncológico, la cirugía inicial seguida de quimioterapia adyuvante sigue siendo un enfoque aceptado. Esto es especialmente para pacientes con tumores T2 distales, clínicamente estadificados y no voluminosos, sin ganglios perigástricos visibles. Hasta que se disponga de más datos, la evidencia sugiere no dar quimiorradioterapia preoperatoria; porque esta no ha demostrado beneficio significativo con respecto a la quimioterapia sistémica neoadyuvante por sí sola.

No existe un régimen quimioterapéutico que haya demostrado ser contundentemente mejor, además de que en la práctica clínica, su uso es heterogéneo. Para los pacientes que tienen un excelente estado funcional sin comorbilidades significativas y sean capaces de tolerar la quimioterapia intensiva, sugieren FLOT a corto plazo en lugar de un régimen que contenga epirubicina, como el ECF, ampliamente descrito en el estudio

MAGIC. Existen otras alternativas aceptables, especialmente para pacientes con un estado funcional menor o mayor comorbilidad, dentro de las cuales se destaca el FOLFOX.

Para los pacientes que ya han sido sometidos a una resección gástrica potencialmente curativa, se recomienda la terapia adyuvante en lugar de la cirugía sola para todos los pacientes con enfermedad patológica con ganglios positivos (incluida la enfermedad patológica pT1N1 [estadio IB]) y para aquellos con enfermedad patológica pT3-4N0. Las opciones para una terapia adyuvante incluyen quimiorradioterapia más quimioterapia sistémica y quimioterapia sistémica sola. Para pacientes a los que no se les haya realizado una linfadenectomía D2 o no se haya logrado identificar 16 o más ganglios linfáticos, se sugiere quimiorradioterapia más quimioterapia en lugar de quimioterapia sola. Para los pacientes que se han sometido a una linfadenectomía adecuada (D2 y al menos 16 ganglios resecaados), es razonable omitir la radioterapia; pero la quimiorradioterapia más quimioterapia sigue siendo una opción, especialmente para los pacientes previamente descritos.

El enfoque óptimo para pacientes con enfermedad localmente avanzada, no resecaable, pero no metastásica, es incierto. Un intento inicial de reducir el estadiaje clínico con quimioterapia, quimiorradioterapia o una combinación, seguido de una cuidadosa reevaluación y exploración quirúrgica en los pacientes respondedores que no tienen evidencia de enfermedad metastásica, es un enfoque razonable para un paciente quirúrgicamente apto y con un buen estatus funcional de base.

ACERCA DEL PRONÓSTICO Y RECURRENCIA: La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico requerirán tratamiento paliativo en algún momento de la enfermedad. Aproximadamente 50% de los pacientes ya tienen una enfermedad incurable avanzada en el momento de la presentación inicial. E, incluso, aquellos que se someten a una resección potencialmente curativa tienen altas tasas de recurrencia distante y local a corto, mediano y largo plazo.

El fracaso del tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico resecaado puede dividirse en recurrencia local y metástasis a distancia y dentro de estas, predominan las fallas por metástasis a distancia, incluso en pacientes con un margen quirúrgico positivo. La recurrencia después de un intento de resección curativa fue local o regional en 40% y

sistémica en 60%. Sin embargo, las recurrencias locorregionales tienden a ser más frecuentes en pacientes tratados con cirugía sola o cirugía más quimioterapia postoperatoria sin radioterapia y en aquellos que tienen un menor número de ganglios linfáticos resecados negativos en la muestra quirúrgica. Los sitios de mayor recurrencia sistémica en la era de la terapia preoperatoria son el hígado y el peritoneo

Los tratamientos paliativos para el cáncer gástrico avanzado pueden ser locales o sistémicos. Si bien la quimioterapia es la modalidad de tratamiento más efectiva para pacientes con enfermedad metastásica, con frecuencia es inadecuada para lograr un control de los síntomas (como náuseas, dolor, obstrucción, perforación o sangrado) de un tumor primario localmente avanzado o recurrente, que requiere manejo multidisciplinario utilizando enfoques endoscópicos, quirúrgicos y radioterapéuticos. En general, se prefiere la radioterapia en la mayoría de las circunstancias, particularmente en los casos en que es necesario controlar el sangrado tumoral, ya que proporciona un control tumoral a más largo plazo. El *stent* endoscópico y la cirugía proveen un alivio más rápido para los síntomas, con la desventaja que confieren mayor morbilidad al paciente.

ACERCA DE VIGILANCIA: La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico recurren en los primeros dos años (70% a 80%) y casi todas las recurrencias (aproximadamente 90%) se presentan al cabo de cinco años después de completar la terapia definitiva. Ocasionalmente es posible encontrarse con recurrencias más allá de los cinco años de haber sido aplicada la terapia con intento curativo. Por lo tanto, después de cinco años de no haberse presentado recurrencia, el seguimiento del paciente puede basarse en factores de riesgo, comorbilidades y otras características como la histología del tumor. El seguimiento en la consulta externa varía de una guía a otra; aún así, todas recomiendan citar al paciente de forma trimestral o semestral, siempre realizar una historia clínica completa y un examen físico completo buscando datos que sugieran la aparición de una recidiva, laboratorios con perfil bioquímico completo y estudios de imagen a intervalos definidos, según su estadio patológico. La endoscopia se recomienda al menos al año de haber recibido el tratamiento definitivo y se prefiere repetirlo a los tres y a los cinco años, según las guías japonesas.

Cuarta Sección: Anexos

FIGURA 1. APARIENCIA ENDOSCÓPICA DE UN ÚLCERA GÁSTRICA SOSPEHOSA

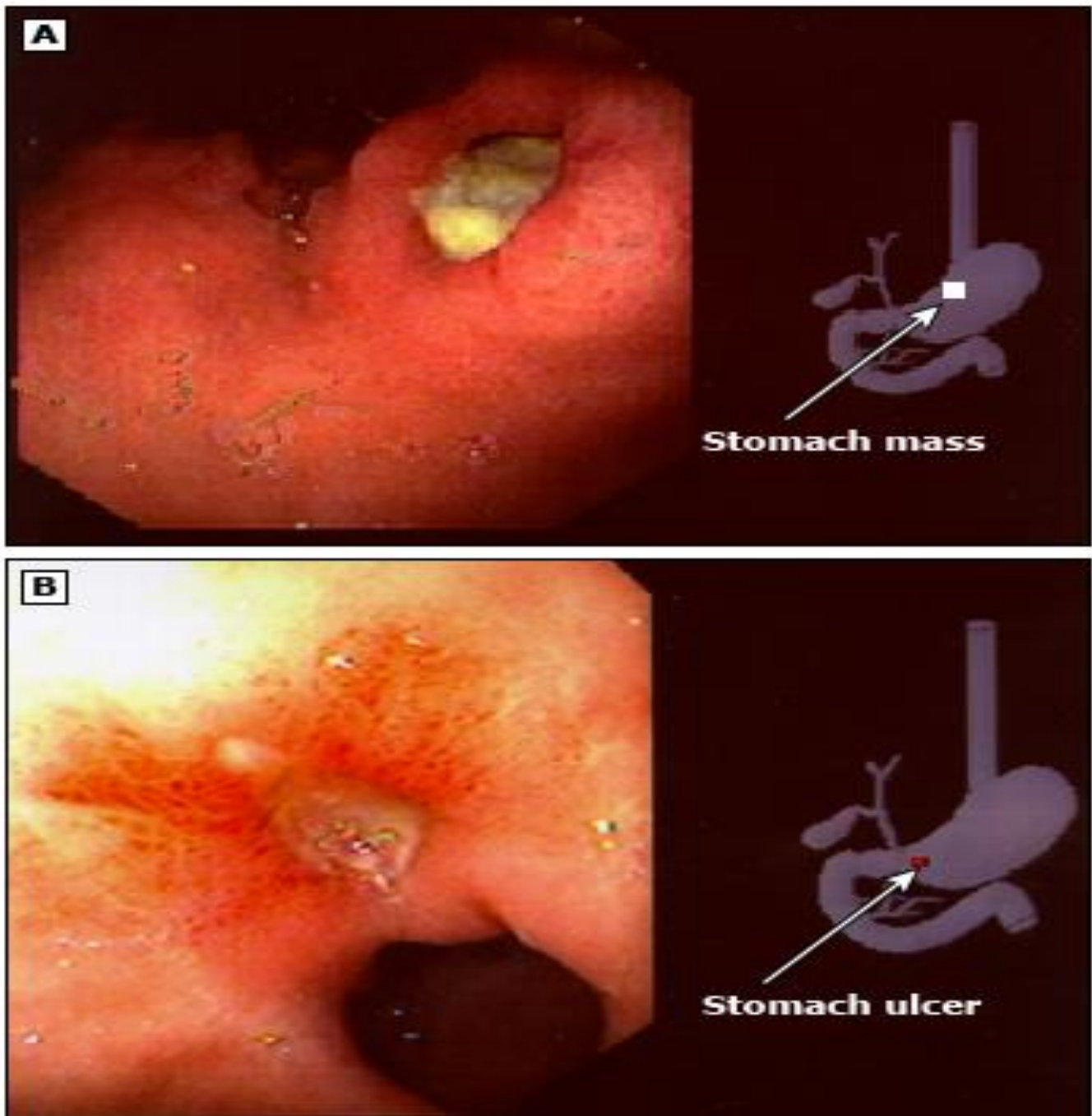
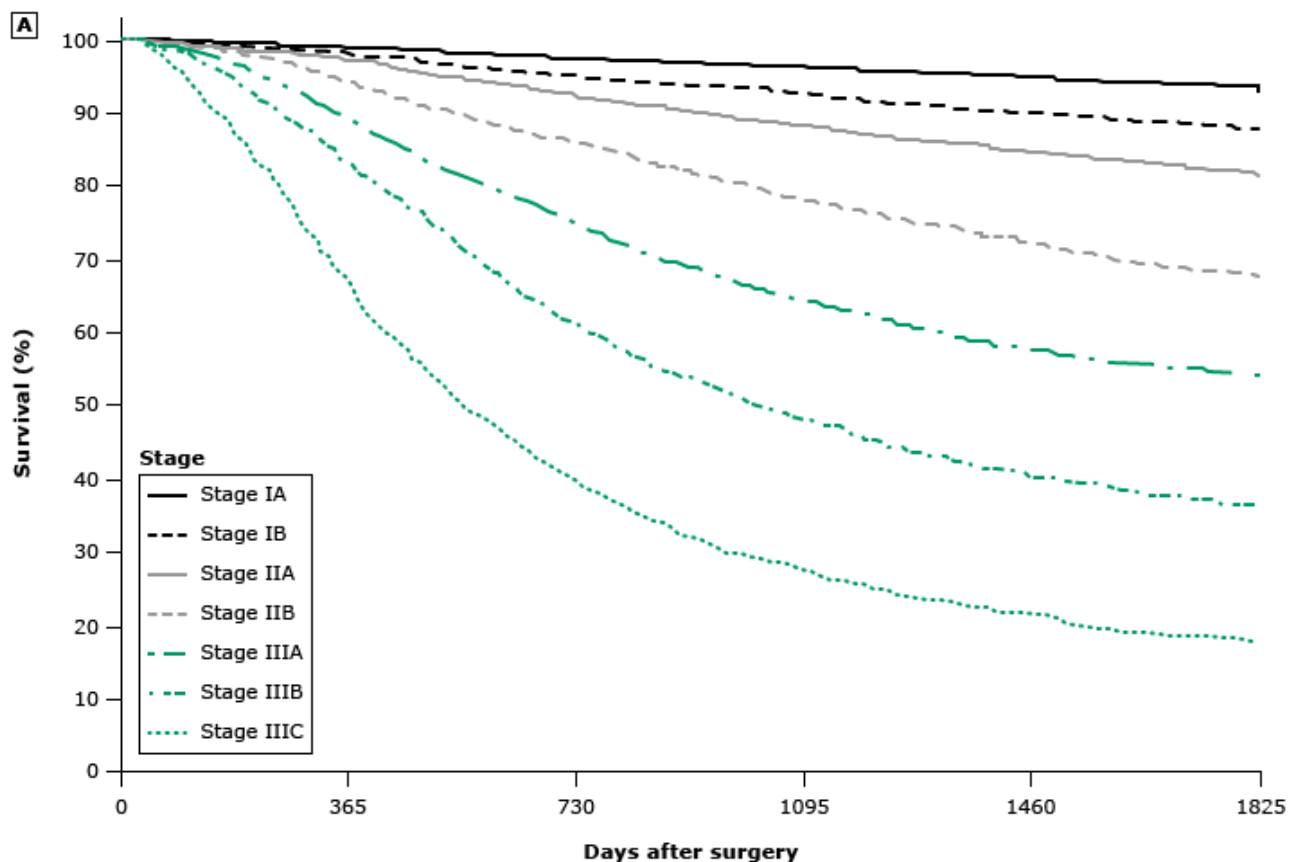


FIGURA 2. SUPERVIVENCIA GENERAL EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO QUE SE SOMETIERON A RESECCIÓN QUIRÚRGICA CON LINFADENECTOMÍA ADECUADA SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA O RADIOTERAPIA, ESTRATIFICADA POR GRUPOS DE ESTADIOS PATOLÓGICOS



B

Pathological stage group	Patients (n)	1-year survival (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)	Median survival
IA	10,606	99.00	96.30	93.60	Not reached
IB	2606	98.00	92.80	88.00	Not reached
IIA	2291	97.40	88.30	81.80	Not reached
IIB	2481	94.30	78.20	68.00	Not reached
IIIA	3044	89.00	64.40	54.20	Not reached
IIIB	2218	83.10	48.20	36.20	32.8 months
IIIC	1350	66.80	27.70	17.90	18.5 months

FIGURA 3. ETAPA DE TERAPIA POST NEOADYUVANTE (ypTNM) Y SUPERVIVENCIA GENERAL PARA PACIENTES QUE SE SOMETIERON A RESECCIÓN Y RECIBIERON QUIMIOTERAPIA Y RT ANTES DE LA CIRUGÍA, ESTRATIFICADOS POR GRUPO DE ETAPAS DE PRONÓSTICO (8A EDICIÓN, 2017)

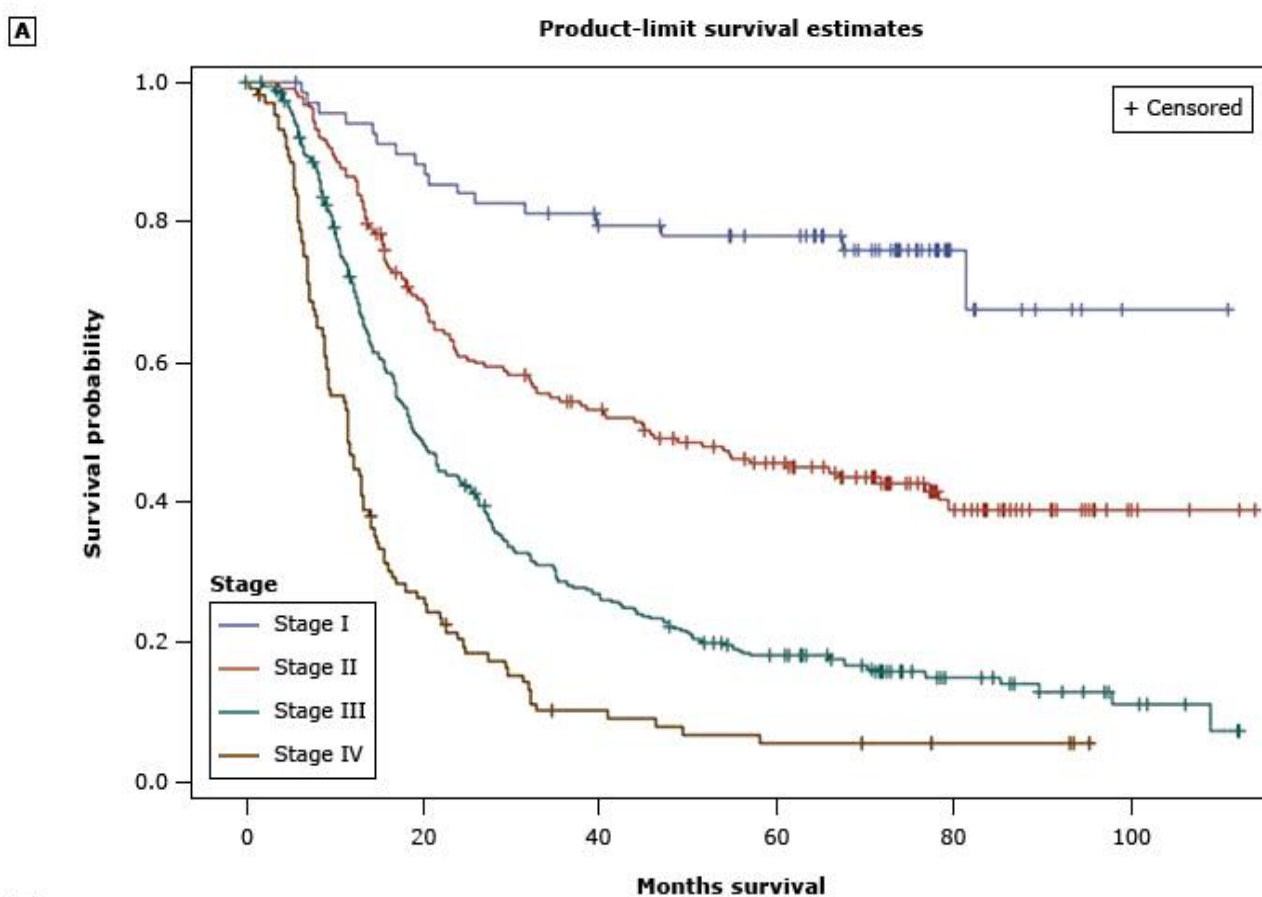
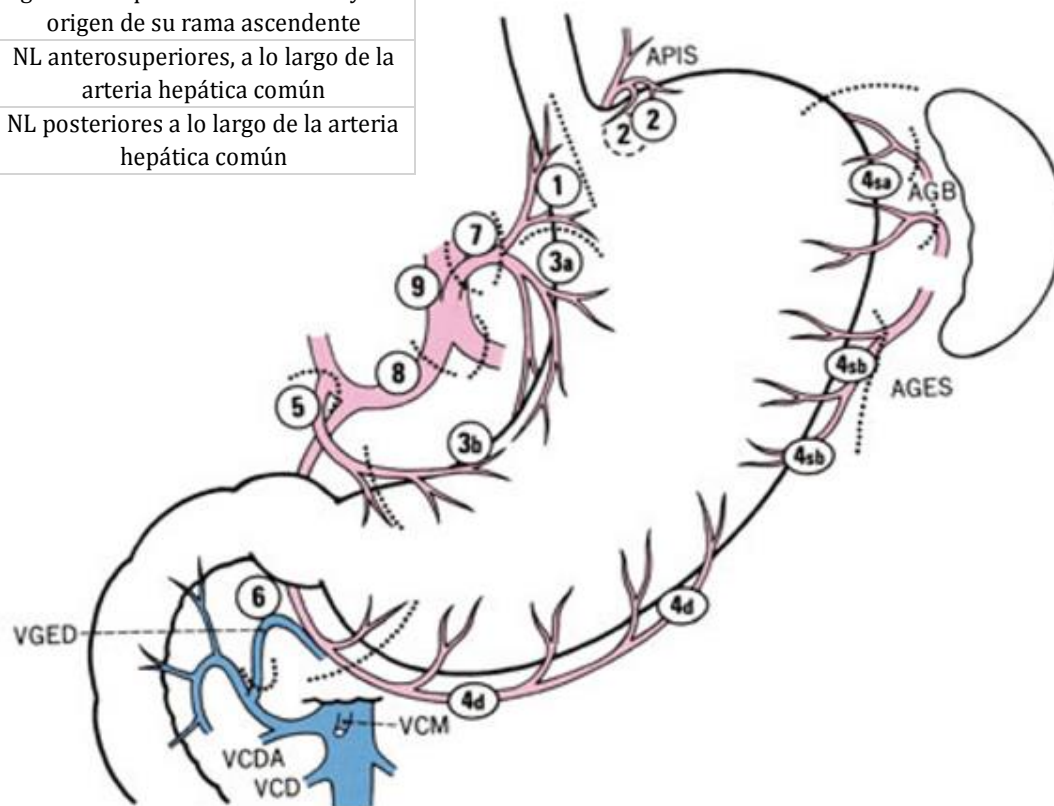


FIGURA 4. GRUPOS DE NÓDULOS LINFÁTICOS INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER GÁSTRICO

NÚMERO	ESTACIONES DE GANGLIOS LINFÁTICOS
4sb	NL de la curvatura mayor izquierda a lo largo de la arteria gastroepiploica izquierda (área perigástrica)
4d	NL de mayor curvatura derecha a lo largo de la segunda rama y parte distal de la arteria gastroepiploica derecha
5	NL suprapilóricos a lo largo de la 1ª rama y parte proximal de la arteria gástrica derecha
6	NL infrapilóricos a lo largo de la primera rama y parte proximal de la arteria gastroepiploica derecha hasta la confluencia de la vena gastroepiploica derecha y la vena pancreatoduodenal anterosuperior
7	NL a lo largo del tronco de la arteria gástrica izquierda entre su raíz y el origen de su rama ascendente
8a	NL anterosuperiores, a lo largo de la arteria hepática común
8p	NL posteriores a lo largo de la arteria hepática común

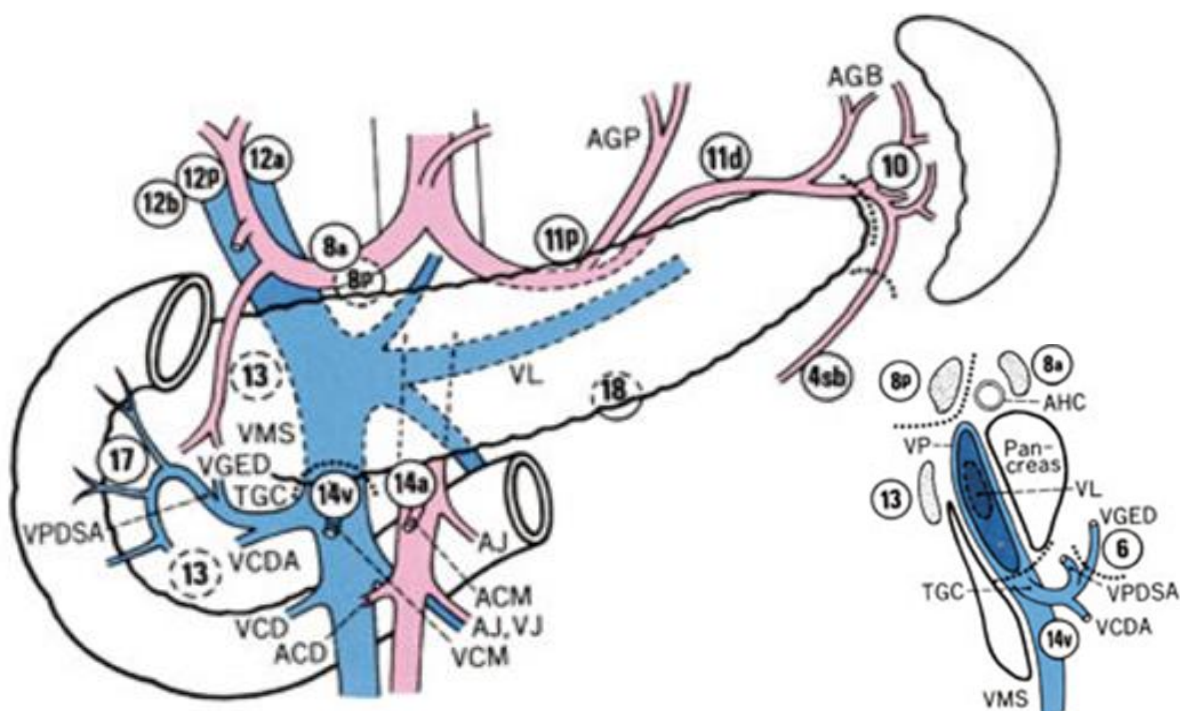
NÚMERO	ESTACIONES DE GANGLIOS LINFÁTICOS
1	NL paracardiales derechos, incluidos aquellos a lo largo de la primera rama de la porción ascendente de la arteria gástrica izquierda
2	NL paracardiales izquierdos, incluidos aquellos a lo largo de la rama esofagocardiaca de la arteria subfrénica izquierda
3a	Curvatura menor, NL a lo largo de las ramas de la arteria gástrica izquierda
3b	Curvatura menor, NL a lo largo de la segunda rama y parte distal de la arteria gástrica derecha
4sa	NL de la curvatura mayor izquierda a lo largo de las arterias gástricas cortas (área perigástrica)



Fuente: AJCC

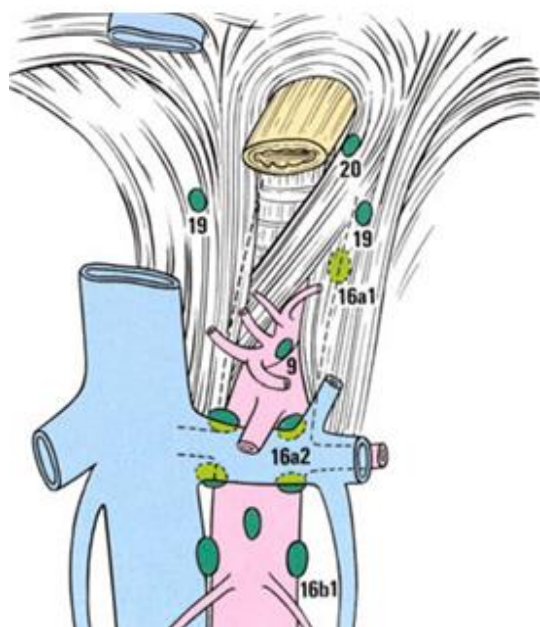
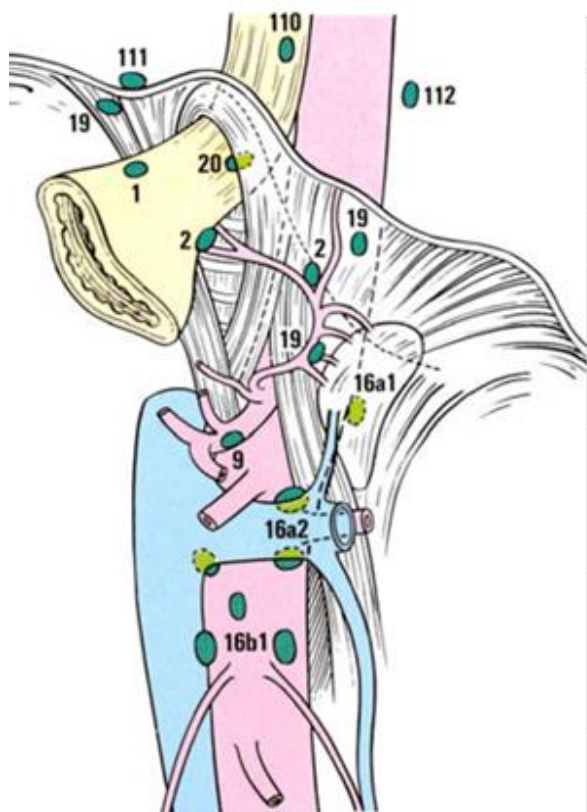
FIGURA 5. GRUPOS DE NÓDULOS LINFÁTICOS INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER GÁSTRICO (TOMADO DIRECTAMENTE DE LAS GUÍAS JAPONESAS DE CÁNCER GÁSTRICO)

NÚMERO	ESTACIONES DE GANGLIOS LINFÁTICOS	NÚMERO	ESTACIONES DE GANGLIOS LINFÁTICOS
9	NL propios de la arteria celíaca	12a	NL del ligamento hepatoduodenal a lo largo de la arteria hepática propia, en la mitad caudal definida por un punto entre la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, y el borde superior del páncreas
10	NL propios del hilio esplénico, incluidos los adyacentes a la arteria esplénica distal a la cola pancreática; NL en las raíces de las arterias gástricas cortas; NL a lo largo de la arteria gastroepiploica izquierda proximal a su primera rama gástrica	12b	NL del ligamento hepatoduodenal a lo largo del conducto biliar, en la mitad caudal definida por un punto entre la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, y el borde superior del páncreas
11p	NL de la arteria esplénica proximal desde su origen hasta la mitad definida entre su origen y el final de la cola pancreática	12p	NL del ligamento hepatoduodenal a lo largo de la vena porta, en la mitad caudal definida por un punto entre la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, y el borde superior del páncreas
11d	NL de la arteria esplénica distal desde un punto en la mitad entre su origen y el extremo de la cola pancreática, hasta el final de la cola pancreática		



Fuente: AJCG

FIGURA 6 GRUPOS DE NÓDULOS LINFÁTICOS INVOLUCRADOS EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA



NÚMERO	ESTACIONES DE GANGLIOS LINFÁTICOS
13	NL en la superficie posterior de la cabeza pancreática, craneal a la papila duodenal mayor
14v	NL a lo largo de la vena mesentérica superior
15	NL a lo largo de los vasos cólicos medios
16a1	NL paraaórticos, en el hiato aórtico diafragmático
16a2	NL paraaórticos entre el margen superior del origen de la arteria celíaca y el borde inferior de la vena renal izquierda
16b1	NL paraaórticos, entre el borde inferior de la vena renal izquierda y el borde superior del origen del arteria mesentérica inferior
16b2	NL paraaórticos, entre el borde superior del origen de la arteria mesentérica inferior y la bifurcación aórtica
17	NL en la superficie anterior de la cabeza pancreática debajo de la vaina pancreática
18	NL a lo largo del borde inferior del cuerpo del páncreas
19	NL infrafragmáticos predominantemente a lo largo del arteria subfrénica
20	NL paraesofágicos, en el hiato esofágico diafragmático
110	NL paraesofágicos en el tórax inferior
111	NL supradiafragmáticos, separados del esófago
112	NL mediastinales posteriores, separados del esófago y del hiato esofágico

Fuente: AJCG

FIGURA 7. NIVELES DE LINFADENECTOMÍA EN LA GASTRECTOMÍA TOTAL

Fuente: AJCG

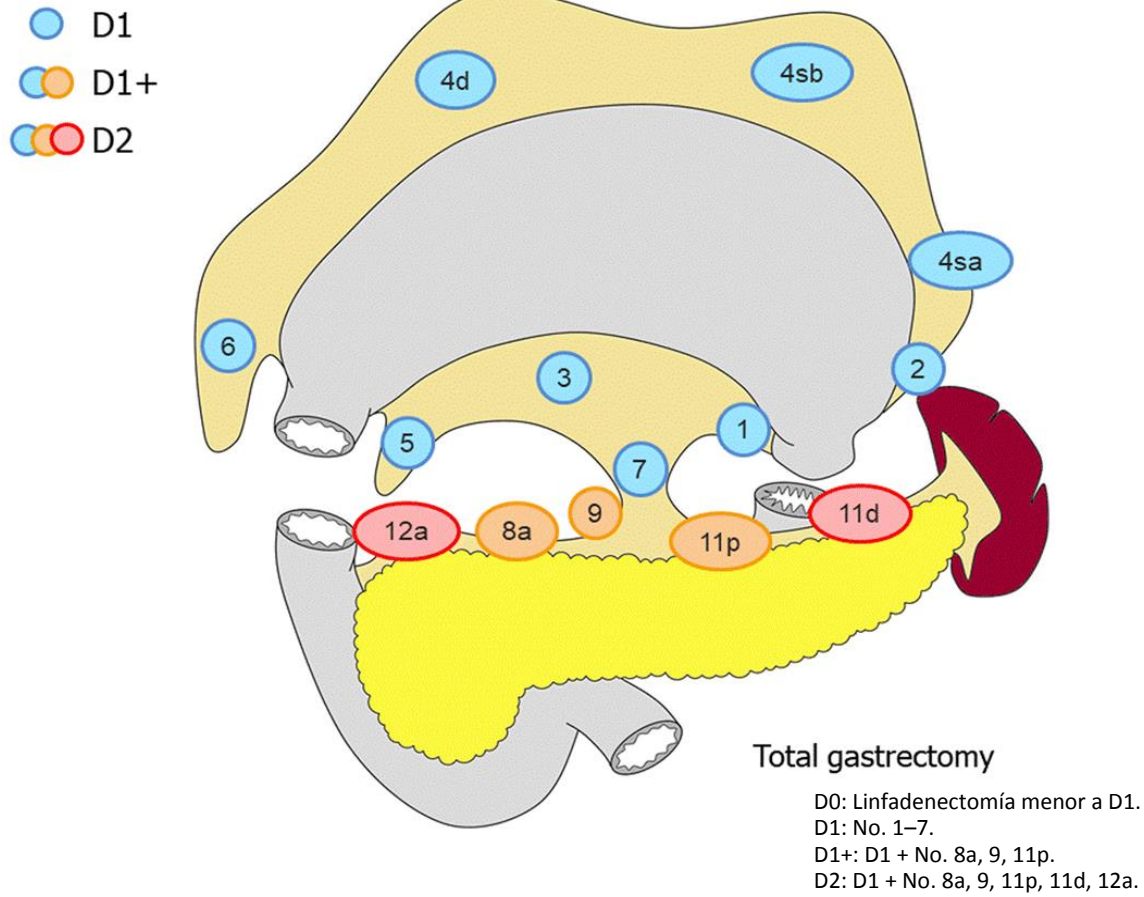
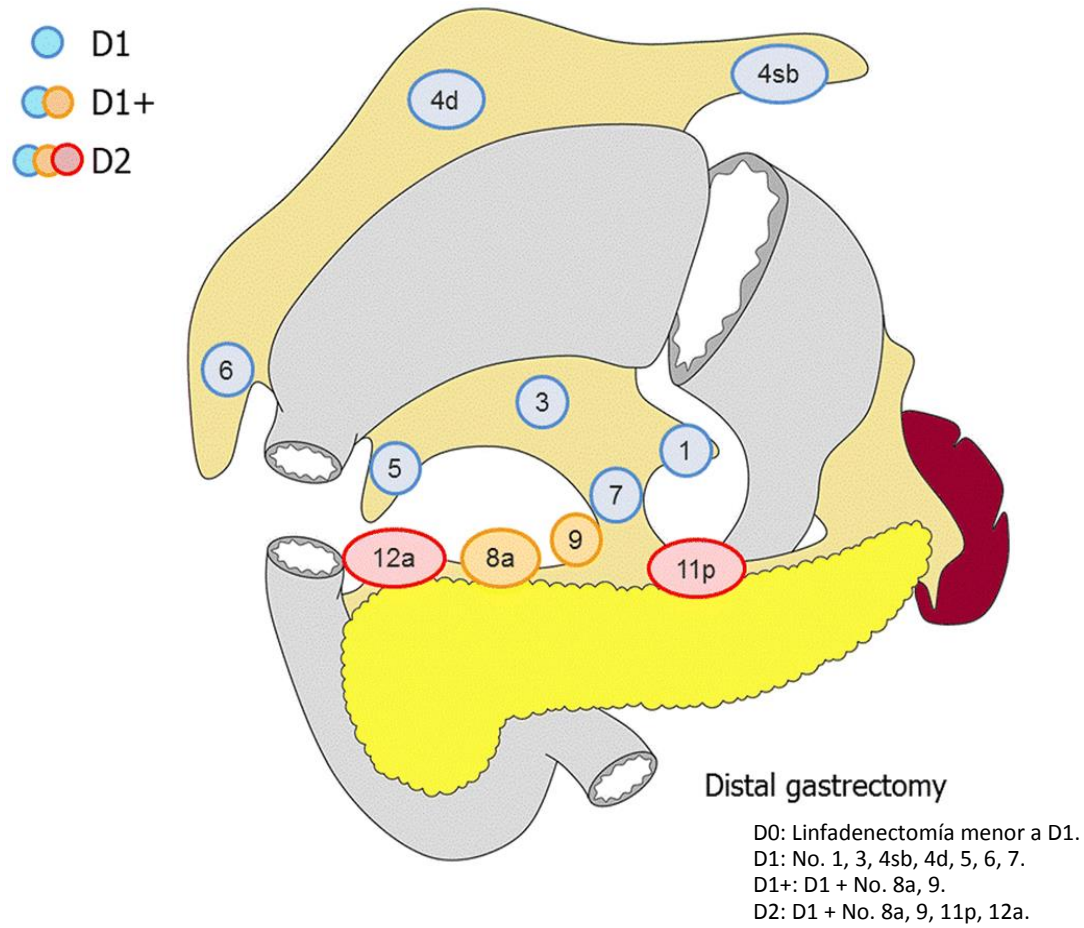
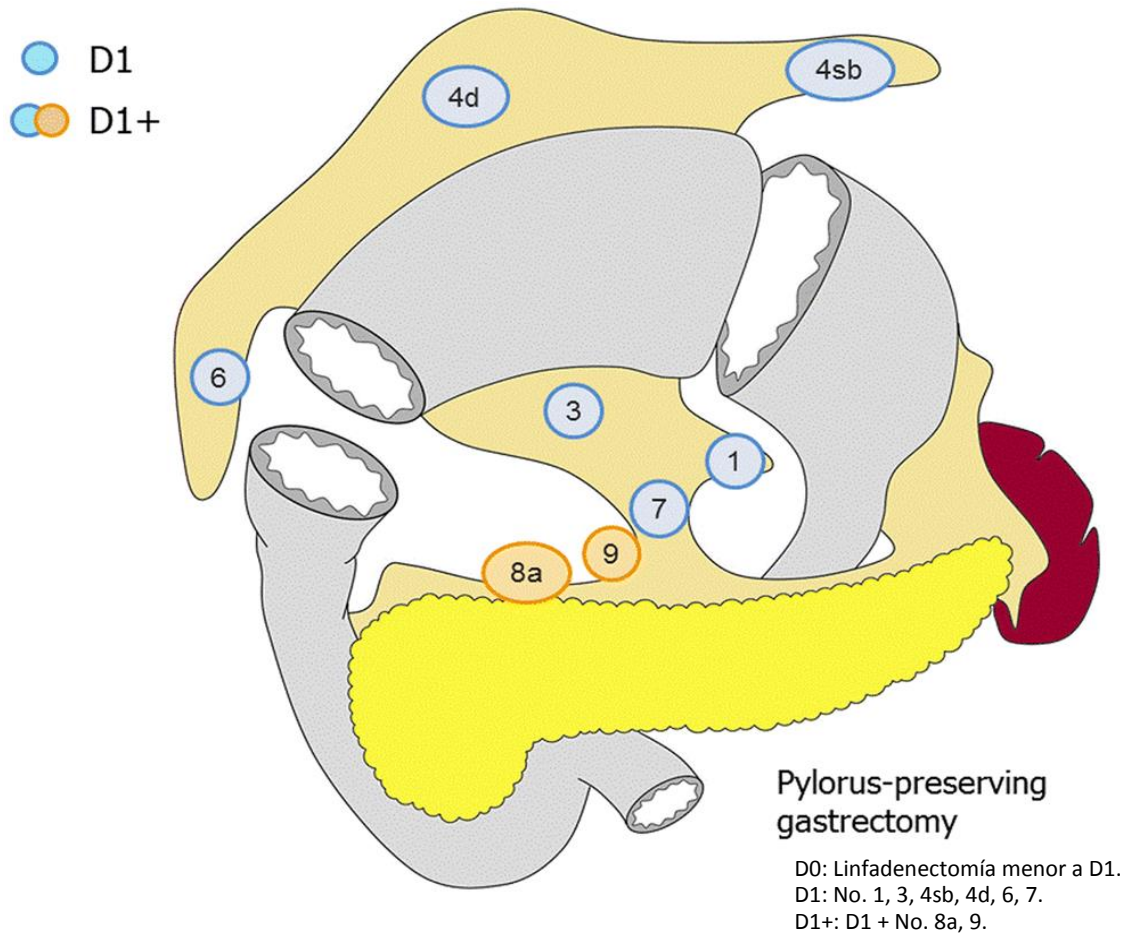


FIGURA 8. NIVELES DE LINFADENECTOMÍA EN LA GASTRECTOMÍA DISTAL



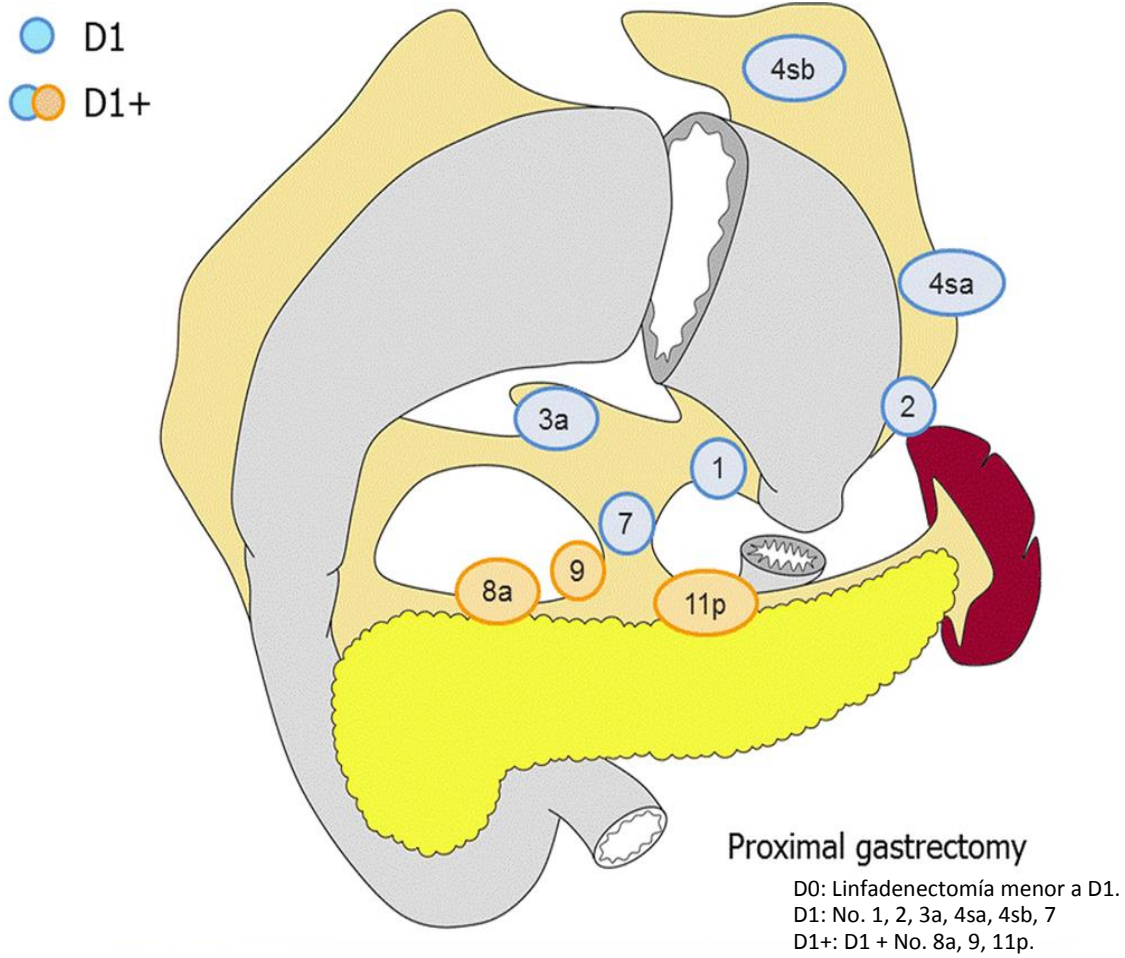
Fuente: AJCG

FIGURA 9. NIVELES DE LINFADENECTOMÍA EN LA GPP



Fuente: AJCG

FIGURA 10. NIVELES DE LINFADENECTOMÍA EN LA GASTRECTOMÍA PROXIMAL



Fuente: AJCG

TABLA 1. CLASIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN

TUMOR PRIMARIO (T)	
CATEGORÍA T	CRITERIOS
TX	El tumor primario puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia, displasia de alto grado
T1	El tumor invade la lámina propia, la muscularis de la mucosa o la submucosa.
T1a	El tumor invade la lámina propia o la muscularis mucosa.
T1b	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia
T3	El tumor penetra en el tejido conectivo subseroso sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes
T4	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o las estructuras adyacentes
T4a	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral)
T4b	El tumor invade estructuras / órganos adyacentes.

NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES	
TIPO DE N	CRITERIOS
NX	NL no pueden ser evaluados
N0	No hay invasión a NL regionales
N1	Metástasis in 1 or 2 NL regionales
N2	Metástasis en 3 a 6 NL regionales
N3	Metástasis en 7 o más NL
N3a	Metástasis en 7 a 15 NL regionales
N3b	Metástasis en 16 o más NL regionales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
TIPO DE M	DEFIICIÓN
M0	NO HAY METÁSTASIS A DISTANCIA
M1	HAY METÁSTASIS A DISTANCIA

TABLA 2. ESTADIAJE CLÍNICO Y PATOLÓGICO TNM DEL CÁNCER GÁSTRICO, SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN

ESTADIAJE CANCER GÁSTRICO			
PATOLÓGICO (pTNM)			
T	N	M	ESTADÍO
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IB
T2	N0	M0	IB
T1	N2	M0	IIA
T2	N1	M0	IIA
T3	N0	M0	IIA
T1	N3a	M0	IIB
T2	N2	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T2	N3a	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4a	N1	M0	IIIA
T4a	N2	M0	IIIA
T4b	N0	M0	IIIA
T1	N3b	M0	IIIB
T2	N3b	M0	IIIB
T3	N3a	M0	IIIB
T4a	N3a	M0	IIIB
T4b	N1	M0	IIIB
T4b	N2	M0	IIIB
T3	N3b	M0	IIIC
T4a	N3b	M0	IIIC
T4b	N3a	M0	IIIC
T4b	N3b	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

ESTADIAJE CANCER GÁSTRICO			
CLÍNICO (cTNM)			
T	N	M	ESTADÍO
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1, N2, or N3	M0	IIA
T2	N1, N2, or N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1, N2, or N3	M0	III
T4a	N1, N2, or N3	M0	III
T4b	Any N	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB

TABLA 3. ESTADIAJE TNM POST-NEOADYUVANCIA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y DEL CÁNCER DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA (UGE), SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN

ESTADIAJE CANCER GÁSTRICO			
Post-neoadjuvancia (ypTNM)			
T	N	M	ESTADÍO
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1	M0	I
T3	N0	M0	II
T2	N1	M0	II
T1	N2	M0	II
T4a	N0	M0	II
T3	N1	M0	II
T2	N2	M0	II
T1	N3	M0	II
T4a	N1	M0	III
T3	N2	M0	III
T2	N3	M0	III
T4b	N0	M0	III
T4b	N1	M0	III
T4a	N2	M0	III
T3	N3	M0	III
T4b	N2	M0	III
T4b	N3	M0	III
T4a	N3	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

ESTADIAJE CANCER UGE			
Post-neoadjuvancia (ypTNM)			
T	N	M	ESTADÍO
T0-2	N0	M0	I
T3	N0	M0	II
T0-2	N1	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIB
T0-3	N2	M0	IIIB
T4a	N0	M0	IIIB
T4a	N1-2	M0	IVA
T4a	NX	M0	IVA
T4b	N0-2	M0	IVA
Any T	N3	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB

TABLA 4. CLASIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UGE SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN

TUMOR PRIMARIO (T): ADENOCARCINOMA Y CA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	
TIPO T	CRITERIOS
TX	El tumor primario puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Displasia de alto grado, definida como células malignas confinadas al epitelio por la membrana basal
T1	El tumor invade la lámina propia, la muscularis mucosa o la submucosa
T1a	El tumor invade la lámina propia o la muscularis mucosa.
T1b	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia
T3	El tumor invade la adventicia
T4	El tumor invade las estructuras adyacentes.
T4a	El tumor invade la pleura, el pericardio, la vena ácigos, el diafragma o el peritoneo
T4b	El tumor invade otras estructuras adyacentes, como la aorta, el cuerpo vertebral o las vías respiratorias.

NODULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N): ADENOCARCINOMA Y CA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	
TIPO N	CRITERIOS
NX	NL no pueden ser evaluados
N0	No hay invasión a NL regionales
N1	Metástasis in 1 or 2 NL regionales
N2	Metástasis en 3 a 6 NL regionales
N3	Metástasis en 7 o más NL regionales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
TIPO DE M	DEFICIÓN
M0	NO HAY METÁSTASIS A DISTANCIA
M1	HAY METÁSTASIS A DISTANCIA

TABLA 5. ESTADIAJE CLÍNICO Y PATOLÓGICO TNM Y GRADOS HISTOLÓGICOS DEL CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA, SEGÚN LA AJCC / UICC OCTAVA EDICIÓN

ESTADIAJE CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UGE				
PATOLÓGICO (pTNM)				
T	N	M	GRADO	ESTADÍO
Tis	N0	M0	N/A	0
T1a	N0	M0	G1	IA
T1a	N0	M0	GX	IA
T1a	N0	M0	G2	IB
T1b	N0	M0	G1-2	IB
T1b	N0	M0	GX	IB
T1	N0	M0	G3	IC
T2	N0	M0	G1-2	IC
T2	N0	M0	G3	IIA
T2	N0	M0	GX	IIA
T1	N1	M0	Any	IIB
T3	N0	M0	Any	IIB
T1	N2	M0	Any	IIIA
T2	N1	M0	Any	IIIA
T2	N2	M0	Any	IIIB
T3	N1-2	M0	Any	IIIB
T4a	N0-1	M0	Any	IIIB
T4a	N2	M0	Any	IVA
T4b	N0-2	M0	Any	IVA
Any T	N3	M0	Any	IVA
Any T	Any N	M1	Any	IVB

ESTADIAJE CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UGE			
CLÍNICO (cTNM)			
T	N	M	ESTADÍO
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIB
T2	N1	M0	III
T3	N0-1	M0	III
T4a	N0-1	M0	III
T1-4a	N2	M0	IVA
T4b	N0-2	M0	IVA
Any T	N3	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IV

GRADO HISTOLÓGICO (G), ADENOCARCINOMA Y CA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	
G	DEFINICIÓN
GX	El grado no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Poco diferenciado, indiferenciado

TABLA 6. CLASIFICACIÓN DE SIEWERT PARA EL CÁNCER DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA

CLASIFICACION DE SIEWERT			
PROPIEDADES	TIPO I	TIPO II	TIPO III
Criterios endoscópicos	Masa tumoral que se origina 1 a 5 cm proximal al cardias	Masa tumoral que se origina a menos de 1 cm por encima hasta 2 cm por debajo del cardias	Se origina de 2 a 5 cm por debajo del cardias
Características particulares	Predominancia en hombres	Tiende a ser más similar al tipo 3	70% son pobremente diferenciados y 60% tienen patrones de crecimiento difusos
Metástasis linfática	Hacia las estaciones mediastinales y abdominales	Predominantemente hacia estaciones abdominales	Principalmente a estaciones abdominales
Lesiones precursoras	Esófago de Barret en un 80%	Esófago de Barret en 10%	Esófago de Barret solo en 2%, H. pylori predominantemente
Tratamiento quirúrgico óptimo	Esofagectomía transtorácica o transhiatal	Controversial, como tipo 1 o tipo 2	Gastrectomía total

Fuente: "Classification of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction", Siewert et al.

TABLA 7. DIFERENTES CLASIFICACIONES PARA EL CÁNCER DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA

Diferentes Clasificaciones del Cáncer de Unión Gastroesofágica		
Sistema	Clasificación	Descripción
Clasificación de Siwert	Tipo 1	1 a 5 cm por encima de la UEG
	Tipo 2	Dentro de 1 cm por encima y 2 cm por debajo del UEG
	Tipo 3	2-5 cm debajo de la UEG
AJCC/UICC TNM	Adenoca. Esófago	Dentro de los 2 cm proximales o distales a la UEG
	Cáncer Gástrico	Más de 2 cm distales de la UEG
Clasificación Japonesa	...	Un tumor (≤ 4 cm de diámetro) con un epicentro ubicado dentro de los 2 cm de la UEG (adenocarcinoma o ca de células escamosas)

Fuente: "Classification of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction", Siewert et al.

TABLA 8. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES ABORDAJES PARA LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

DIFERENTES ABORDAJES PARA LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA			
ABORDAJE	TÉCNICA QX	PROCEDIMIENTO	DESVENTAJAS
TRANSTORÁCICO DERECHO	Ivor Lewis	Laparotomía en línea media	Margen proximal limitado Necesidad de cambio de posición corporal Estrés quirúrgico significativo.
	Mckeown	Toracotomía derecha	Mayor riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente
		Laparotomía en línea media	Estrés quirúrgico significativo.
		Incisión cervical izquierda	...
TRANSTORÁCICO IZQUIERDO	Toracoabdominal izquierdo	Toracotomía izquierda extendida a laparotomía media superior	Sin linfadenectomía torácica media o superior Estrés quirúrgico significativo.
	Toracofrenolaparotomía izquierda	Toracotomía transdiafragmática	Sin linfadenectomía torácica media o superior
		Laparotomía en línea media	Estrés quirúrgico significativo
TRANSHIATAL	...	Laparotomía en línea media	Margen proximal limitado
		Incisión cervical izquierda	La visión quirúrgica del mediastino inferior es pobre. Sin linfadenectomía torácica media o superior
GASTRECTOMIA TOTAL	...	Laparotomía en línea media	Margen proximal limitado Sin linfadenectomía torácica

Fuente: Adaptado de la revista [World J Gastrointest Oncol](#).

TABLA 9. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DE RECONSTRUCCIÓN GASTROINTESTINAL SEGÚN EL TIPO DE GASTRECTOMÍA

PROCEDIMIENTOS QX DE RECONSTRUCCIÓN GASTROINTESTINAL	
GASTRECTOMÍA TOTAL	Esófagoyeyunostomía en Y de Roux
	Interposición yeyunal (A)
	Método de los dos trayectos (B)
GASTRECTOMÍA DISTAL	Billroth I gastroduodenostomía
	Billroth II gastroyeyunostomía
	Gastroyeyunostomía en Y de Roux (C)
	Interposición yeyunal
GASTRECTOMÍA PPG	Gastrogastrostomía (D)
GASTRECTOMÍA PROXIMAL	Esofagogastrostomía (E)
	Interposición yeyunal
	Método de los dos trayectos

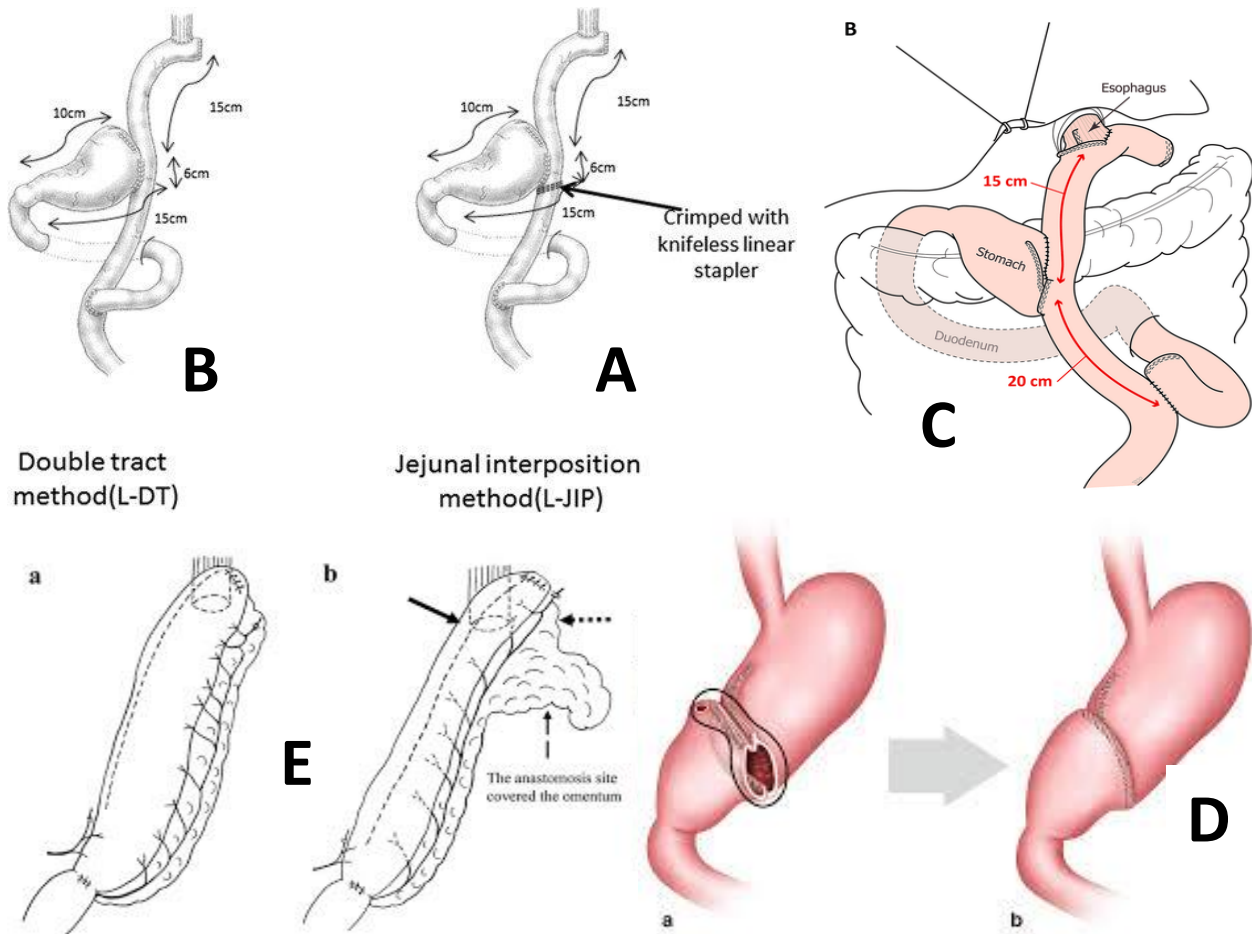


TABLA 10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA TERAPIA ENDOSCÓPICA DEL CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO

CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO		
INDICACIONES PARA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA		
CRITERIOS ABSOLUTOS	Alta probabilidad de lograr una resección en bloque	
	Características histológicas	Diferenciado
		NO invasión linfovascular
		Tumor confinado a la mucosa
	Tamaño y morfología	Tumor sin ulceración
≤20 mm de diámetro		
CRITERIOS AMPLIADOS	TUMORES DE LA MUCOSA	de cualquier tamaño, tipo diferenciado y sin ulceración
		de menos de 30 mm de tamaño, tipo diferenciado, con ulceración.
		de 20 mm de tamaño o más pequeños, de tipo indiferenciado, sin ulceración.
	TUMORES DE LA SUBMUCOSA	de menos de 30 mm confinados a los 0,5 mm superiores de la submucosa sin invasión linfovascular.

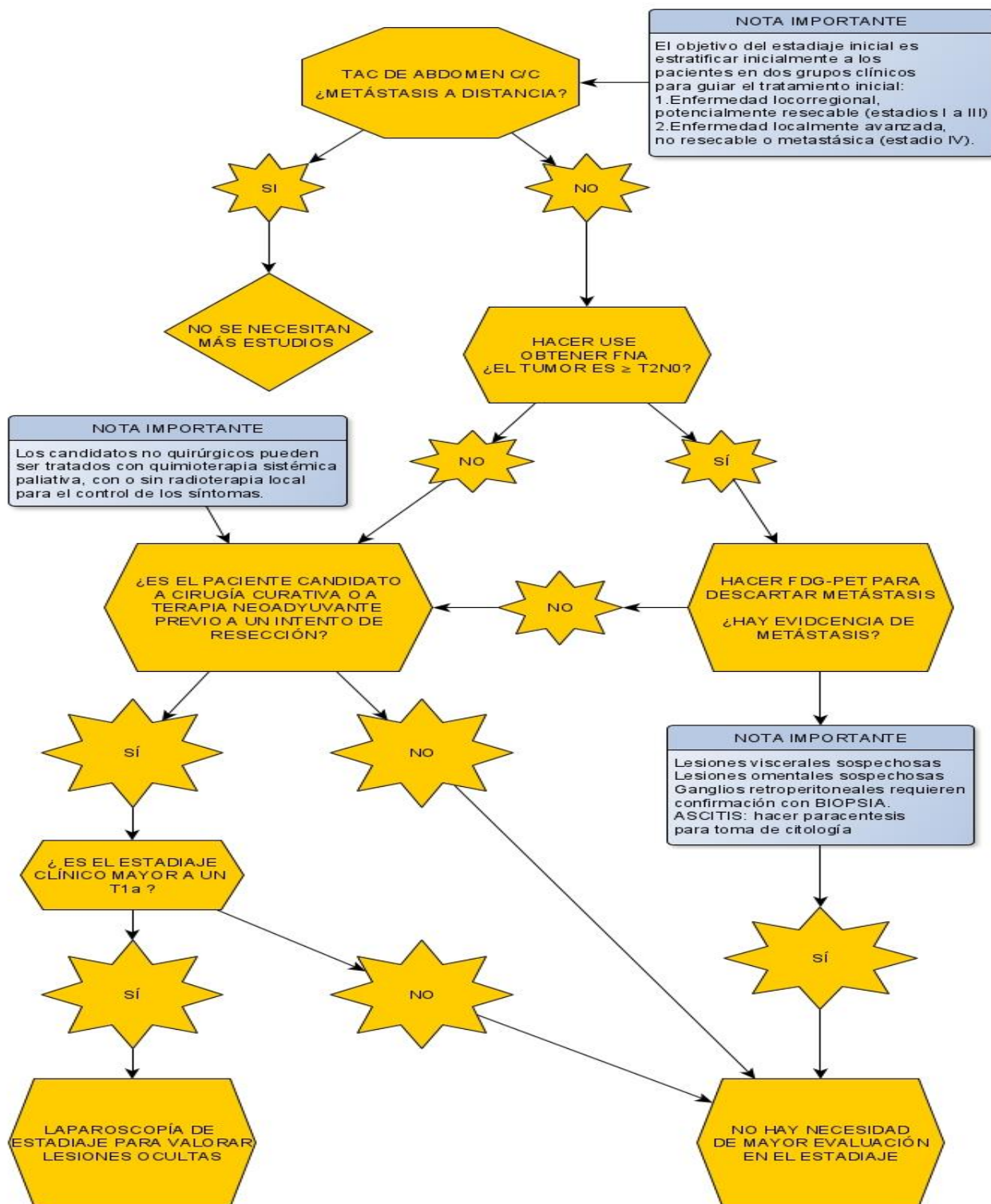
TABLA 11. EVALUACIÓN DE LA CURABILIDAD Y CONDUCTA POR SEGUIR POSTERIOR A LA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DEL CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO (JAGC)

Decisión de curabilidad y tratamientos adicionales para pacientes sometidos a resección endoscópica							
DOMINANCIA HISTOLÓGICA	CARACTERÍSTICAS			RESECCIÓN	CONDUCTA		
DIFERENCIADO	pT1a, UL0	VM0, Ly0, V0	Sí cumple ver HM	HMO	eCuraA, B	Observación	
	pT1a, UL1, ≤ 3cm			HM1 o HMX	eCuraC-1	1. Re-ESD	3. Observ.
	pT1b (SM1), ≤ 3cm		NO cumple			eCuraC-2	Cirugía
NO DIFERENCIADO	pT1a, UL0, ≤ 2cm	HMO, VM0, Ly0, V0	Sí cumple	eCuraB	Observación		

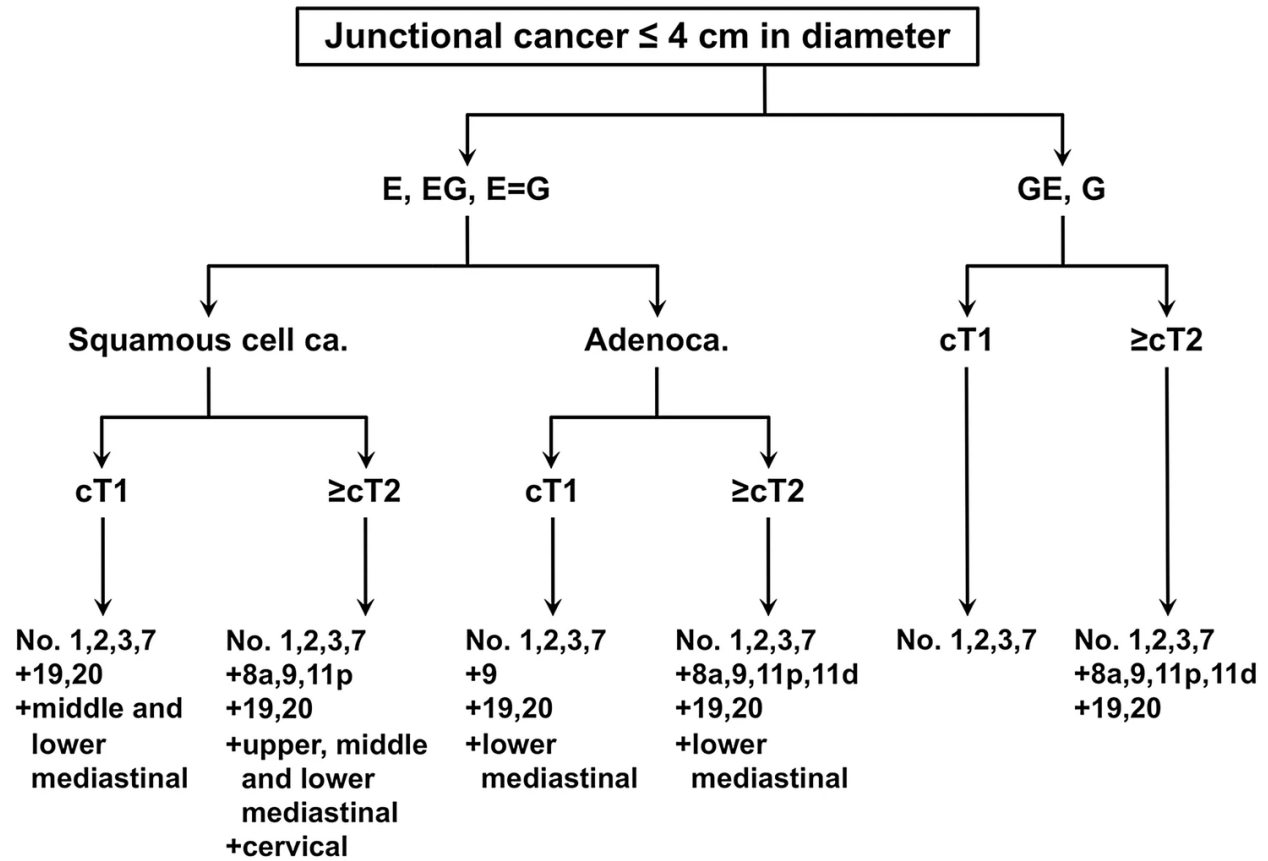
TABLA 12. CLASIFICACIÓN DE YOSHIDA PARA CÁNCER GÁSTRICO ESTAPA IV

CLASIFICACIÓN DE YOSHIDA PARA CG EIV		
CATEGORIA	CARACTERÍSTICAS	ENFOQUE
1	Carcinomatosis peritoneal (-), con metástasis potencialmente resecables	Candidatos a quimioterapia neoadyuvante. Resección del tumor primario y de las metástasis logrando R0
2	Carcinomatosis peritoneal (-) con metástasis marginalmente resecables	Quimioterapia intensiva, si es efectiva se hace cirugía con resección del tumor primario y de las metástasis logrando R0
3	Carcinomatosis peritoneal (+), incurable o no resecable	Quimioterapia sistémica, quimioterapia intraperitoneal y terapia blanco, considerar Cirugía citorreductora
4	Carcinomatosis peritoneal (+) y metástasis no resecables	Quimioterapia, quimioterapia intraperitoneal y terapia blanco. Si esto no es efectivo, se lleva a quimioterapia paliativa

ALGORITMO 1. ABORDAJE SUGERIDO PARA EL ESTADIAJE DEL PACIENTE CON CÁNCER GÁSTRICO



ALGORITMO 2. GUÍA DE LA EXTENSIÓN DE LA LINFADENECTOMÍA EN EL CÁNCER DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA



Fuente: AJCG

Quinta Sección: Bibliografía

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
2. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci* 2011; 56:1585.
3. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9:279.
4. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.
5. HAENSZEL W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21:213.
6. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:804.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
8. Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1978.
9. La Vecchia C, Negri E, Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62:136.
10. Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1050.
11. Kakizoe IW. Figures on cancer in Japan-1993. Foundation for Promotion of Cancer Research, Tokyo 1993.
12. OPCS (Office of Population, Census and Surveys). 1994 Cancer statistics: Registrations in England and Wales (Series MB No.21). HMSO, London 1978.
13. 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.
14. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:424.

15. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
16. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984; 86:461.
17. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125:666.
18. Feussner H, Omote K, Fink U, et al. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 1999; 31:342.
19. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg* 1979; 138:703.
20. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology* 1986; 27:558.
21. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364.
22. Winne BURCHARD BE. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg* 1965; 44:477.
23. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *New England J Med* 1995; 333:32.
24. Dantzig PI. Sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700.
25. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749.
26. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101:538.
27. Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989; 55:100.
28. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.

29. Karita M, Tada M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy and bite biopsy. *Gastrointest Endoscopy* 1994; 40:749.
30. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? *Acta Cytol* 1991; 35:195.
31. Kanahara Shuppan. *The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology*. Japanese Research Society for Gastric Cancer. 1993;12th ed.
32. Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.
33. Sussman SK, Halvorsen RA Jr, Illescas FF, et al. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology* 1988; 167:335.
34. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208:173.
35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN clinical practice guidelines in oncology*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on January 17, 2020).
36. Oh CA, Bae JM, Oh SJ, et al. Long-term results and prognostic factors of gastric cancer patients with only positive peritoneal lavage cytology. *J Surg Oncol* 2012; 105:393.
37. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014; 110:291.
38. Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, et al. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2684.
39. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendra 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.

40. Manzanedo I, Pereira F, Rihuete Caro C, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP). *Ann Surg Oncol* 2019; 26:2615.
41. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New England J Med* 2001; 345:725.
42. 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.
43. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38.
44. Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64- detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253:407.
45. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119:611.
46. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut* 1997; 41:314.
47. Dux M, Richter GM, Hansmann J, et al. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomography* 1999; 23:913.
48. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009; 100:205.
49. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;: CD009944.

50. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endoscopy* 2000; 14:951.
51. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, et al. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endoscopy* 2004; 59:619.
52. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J. Clin Oncol* 2007; 25:2107.
53. Pollack BJ, Chak A, Sivak MV Jr. Endoscopic ultrasonography. *Semin Oncol* 1996; 23:336.
54. Chang KJ, Katz KD, Durbin TE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:694.
55. Nickl NJ, Bhutani MS, Catalano M, et al. Clinical implications of endoscopic ultrasound: the American Endosonography Club Study. *Gastrointest Endos* 1996; 44:371.
56. 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; 118:5481.
57. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46:1582.
58. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:690.
59. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383.
60. Minami M, Kawauchi N, Itai Y, et al. Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. *Radiology* 1992; 185:173.
61. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001; 181:16.
62. Mihmanli

M, Dilege E, Demir U, et al. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1544.

63. Duraker N, Celik AN. The prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 in patients with resectable gastric carcinoma: comparison with CEA. *J Surg Oncol* 2001; 76:266.

64. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010; 102:249.

65. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16: 60.

66. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018. 5th edition. *Gastric Cancer*.

67. Kaminishi M, Yamaguchi H, Shimizu N, et al. Stomach-partitioning gastrojejunostomy for unresectable gastric carcinoma. *Arch Surg*. 1997; 132:184.

68. M. Khashab, A.S. Alawad, E.J. Shin, K. Kim, N. Bourdel, V.K. Singh, et al. Enteral stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc*. 2013; 2068:2075.

69. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus hemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:309–18.

70. Seung-Young Oh, Hyuk-Joon Lee, Han-Kwang Yang. Pylorus-Preserving Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2016 Jun;16(2):63-71.

71. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Japanese Gastric Cancer Association et al. Japanese classification of gastric carcinoma: Stomach Cancer Study. *Gastric Cancer*. 2011; 3rd English edition 14:101–112.

72. Group of the Japan Clinical Oncology Group: randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Ann Surg*. 2017; 265:277–83.

73. Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, et al. Therapeutic value of lymph node dissection in advanced gastric cancer with macroscopic duodenum invasion: is the posterior pancreatic head lymph node dissection beneficial? *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:1241–6.
74. Imamura Y, Watanabe M, Toihata T, Takamatsu M, Kawachi H, Haraguchi I, Ogata Y, Yoshida N, Saeki H, Oki E, Taguchi K, Yamamoto M, Morita M, Mine S, Hiki N, Baba H, Sano T. Recent Incidence Trend of Surgically Resected Esophagogastric Junction Adenocarcinoma and Microsatellite Instability Status in Japanese Patients. *Digestion*. 2019; 99:6–13
75. Kauppila JH, Lagergren J. The surgical management of esophago-gastric junctional cancer. *Surg Oncol*. 2016; 25:394–400.
76. Riddell RH. The genesis of Barrett esophagus: has a histologic transition from gastroesophageal reflux disease-damaged epithelium to columnar metaplasia ever been seen in humans? *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129:164–169.
77. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998; 85:1457–1459.
78. Hayakawa Y, Sethi N, Sepulveda AR, Bass AJ, Wang TC. Oesophageal adenocarcinoma and gastric cancer: should we mind the gap? *Nat Rev Cancer*. 2016; 16:305–318
79. Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RC, Siersema PD, Offerhaus GJ, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Staging of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42:400–406.
80. Yamashita H, Seto Y, Sano T, et al. Japanese Gastric Cancer Association and the Japan Esophageal Society: results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma. *Gastric Cancer*. 2017;20(Suppl 1):69–83
81. Okholm C, Fjederholt KT, Mortensen FV, et al. The optimal lymph node dissection in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surg Oncol* 82. Shun Zhang. Current surgical treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Aug 15; 11(8): 567–578.

83. Giacomuzzi S, Bencivenga M, Weindelmayer J, Verlato G, de Manzoni G. Western strategy for EGJ carcinoma. *Gastric Cancer*. 2017; 20:60–68.
84. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, Orringer MB, Birkmeyer JD. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85:424–429.
85. Terashima M, Doki Y, Kurokawa Y, et al. Primary results of a phase III trial to evaluate bursectomy for patients with subserosal/serosal gastric cancer (JCOG1001). *J Clin Oncol*. 2017; 35:4
86. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502): left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7:644–51.
87. Tada M, Murakami A, Karita M, et al. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy*. 1993; 25:445–50.
88. Ono H, Hasuike N, Inui T, et al. Usefulness of a novel electrosurgical knife, the insulation-tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2008; 11:47–52.
89. Chen XZ, Wen L, Rui YY, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015; 94:454.
90. Kim W, Kim HH, Han SU, et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg* 2016; 263:28.
91. Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:1350.
92. Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD011389.
93. Kwon YH, Hoe J, Lee HS, et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:609.

94. Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. *Am Gastroenterol* 2014; 109:60.
95. Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:793.
96. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:39.
97. Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic Submucosal Dissection: Indications and Application in Western Endoscopy Practice. *Gastroenterology* 2018; 154:1887.
98. Choi KS, Jung HY, Choi KD, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:942.
99. Etoh T, Katai H, Fukagawa T, et al. Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:868.
100. Min YW, Min BH, Lee JH, Kim JJ. Endoscopic treatment for early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20:4566.
101. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016; 28:3.
102. Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:485.
103. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3:219.
104. Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel lymph node biopsy in gastric cancer. *Cancer J* 2015; 21:21.
105. Wang Z, Dong ZY, Chen JQ, Liu JL. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1541.

106. Ryu KW, Eom BW, Nam BH, et al. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J Surg Oncol* 2011; 104:578.
107. Takeuchi H, Kitagawa Y. Is lymphadenectomy a predictor or savior for patients with gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1257.
108. Abdelfatah MM, Barakat M, Lee H, et al. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87:338.
109. Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center. *Gastric Cancer* 2014; 17:130.
110. Shin KY, Jeon SW, Cho KB, et al. Clinical outcomes of the endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer are comparable between absolute and new expanded criteria. *Gut Liver* 2015; 9:181.
111. Jung DH, Bae YS, Yoon SO, et al. Poorly differentiated carcinoma component in submucosal layer should be considered as an additional criterion for curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: S772–7.
112. Eguchi T, Gotoda T, Oda I, et al. Is endoscopic one-piece mucosal resection essential for early gastric cancer? *Dig Endosc*. 2003; 15:113–6.
113. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016;19(2):329-38. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0575-z>
114. Yamaguchi K, Yoshida K, Tanaka Y, et al. Conversion therapy for stage IV gastric cancer—the present and future. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1:50.
115. Kim SW. The result of conversion surgery in gastric cancer patients with peritoneal seeding. *J Gastric Cancer*. 2014;14(4):266-70.
116. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 79:315.

117. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England J Med* 2006; 355:11.
118. Al Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial (abstract). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 4004).
119. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1.
120. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Schmalenberg H, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II- portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM (abstract). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4501).
121. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomized phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1697.
122. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3:1237.
123. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1575.

124. An JY, Youn HG, Ha TK, et al. Clinical significance of tumor location in remnant gastric cancers developed after partial gastrectomy for primary gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:689.
125. Irino T, Hiki N, Ohashi M, et al. Characteristics of gastric stump cancer: A single hospital retrospective analysis of 262 patients. *Surgery* 2016; 159:1539.
126. Fukui Y, Shindoh J, Inoshita N, et al. Efficacy of Endoscopic Management for Early Remnant Gastric Cancer: Is Completion Gastrectomy Truly Necessary in Cases with Marginally Noncurative Histopathologic Features? *Ann Surg Oncol* 2018; 25:1608.
127. Verdecchia A, Mariotto A, Gatta G, et al. Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *Eur J Cancer* 2003; 39:1603.
128. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11:418.
129. Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40:77.
130. Macdonald JS. Gastric cancer: Nagoya is not New York. *J Clin Oncol* 2011; 29:4348.
131. Wang SY, Yeh CN, Lee HL, et al. Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2738.
132. Bickenbach KA, Gonen M, Strong V, et al. Association of positive transection margins with gastric cancer survival and local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:2663.
133. Li F, Zhang R, Liang H, et al. The pattern and risk factors of recurrence of proximal gastric cancer after curative resection. *J Surg Oncol* 2013; 107:130.
134. Ikoma N, Chen HC, Wang X, et al. Patterns of Initial Recurrence in Gastric Adenocarcinoma in the Era of Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:2679.
135. 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.
136. Tey J, Choo BA, Leong CN, et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:118.

137. Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, et al. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:1117.
138. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:18.
139. Zhang JZ, Lu HS, Huang CM, et al. Outcome of palliative total gastrectomy for stage IV proximal gastric cancer. *Am J Surg* 2011; 202:91.
140. Jeong O, Park YK, Choi WY, Ryu SY. Prognostic significance of non-curative gastrectomy for incurable gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2587.
141. Kahlke V, Bestmann B, Schmid A, et al. Palliation of metastatic gastric cancer: impact of preoperative symptoms and the type of operation on survival and quality of life. *World J Surg* 2004; 28:369.
142. Schmidt B, Look-Hong N, Maduekwe UN, et al. Noncurative gastrectomy for gastric adenocarcinoma should only be performed in highly selected patients. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3512.
143. 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.
144. Takeno A, Takiguchi S, Fujita J, et al. Clinical outcome and indications for palliative gastrojejunostomy in unresectable advanced gastric cancer: multi-institutional retrospective análisis *Ann Surg Oncology* 2013; 20:3527.