

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

GUÍA CLÍNICA

Cáncer Gástrico.

SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL N°35

2006

Citar como:

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Cáncer Gástrico. SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL N°35. Santiago: Minsal, 2006.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido para fines de capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Grupos de trabajo que colaboraron en la formulación de la guía:

Los siguientes profesionales aportaron directamente o indirectamente a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

1. Grupo de Trabajo de Cáncer Gástrico, Subcomisión Tumores Digestivos, Protocolos de Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud.

Nota: Los cargos y filiación de cada miembro del grupo son los correspondientes al período en que participaron en la elaboración del Protocolo Ministerial.

AUTORES REVISORES Y EDITORES

COORDINACION CENTRAL

Dr. Alfonso Calvo Belmar
Enf. María Lea Derio Palacios
Dr. René Estay Gutiérrez
Dr. Cristián Trujillo Lamas
Dr. Alfonso Díaz Fernández

A. GRUPO DIAGNOSTICO

Dr. René Estay Gutiérrez Gastroenterólogo Soc. Ch. de Endoscopia Servicio de Medicina Hospital San Juan de Dios	Dr. Alfonso Calvo Belmar Cirujano Gastroenterólogo CRS La Florida Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente
Coordinador grupo diagnostico Profesor Dr. Pedro Llorens Soc. Ch. Gastroenterología y Endoscopia	Dr. Juan Carlos Concha Subsecretaría de Salud MINSAL

B. GRUPO TRATAMIENTO

Dra. Miriam Chávez Rivera Oncóloga Médico Jefe Hospital Barros Luco Trudeau Coordinadora grupo tratamiento	Dr. Alfonso Díaz Fernández Jefe Cirugía Digestiva Alta Hospital Sótero del Río Soc. Ch. Cirujanos
Dra. Silvia Armando Román Radioterapeuta Hospital Barros Luco Trudeau Clínica Radionuclear SA.	Dr. Cristián Trujillo Lamas Jefe Equipo Cirugía Digestivo y Partes Blandas Instituto Nacional del Cáncer Presidente Soc. Ch. Cancerología
Dr. Iván Roa Anatómo Patólogo Hospital de Temuco Universidad de la Frontera	Dr. Plácido Flores Ortíz Jefe Equipo Cirugía Digestiva Hospital de Temuco Universidad de la Frontera
Dr. Ricardo Cerda Segali Cirugía Digestiva Hospital Barros Luco Trudeau	Dr. Sergio Báez Vallejos Servicio de Cirugía Hospital Sótero del Río

Dr. Federico Hernández Fonseca
Sub Jefe Cirugía Digestiva Alta
Hospital Barros Luco Trudeau

Dra. Marisol Ahumada
Anestesióloga
Subcoordinadora Nacional Alivio del Dolor por
Cáncer y Cuidados Paliativos

Colaboradores de este grupo

Dr. Roberto Burmeister
Cirugía Digestiva Alta
Hospital San Borja Arriarán

Dr. Juan Eduardo Conteras
Cirujano Digestivo
Hospital Del Salvador

Dr. Marco Bustamante Zamorano
Jefe Equipo Cirugía Digestiva Alta
Hospital Del Salvador

Dr. Alfonso Sandoval Medina
Cirugía Digestiva Gastroenterólogo
Instituto Chileno Japonés de Enfermedades
Digestivas
Hospital San Borja Arriarán

Dr. Juan Stambuk M.
Jefe Cirugía Oncológica
Hospital San Juan de Dios

C. GRUPO REGISTRO

Dr. Sergio Báez Vallejos
Servicio de Cirugía
Hospital Sótero del Río

Enf. Lea Derio Palacios
Unidad de Cáncer
MINSAL

Coordinador grupo registro
Enf. Claudia Aguayo
Registros y Seguimientos
Servicio de Cirugía
Hospital Sótero del Río

REUNIONES DE CONSENSO

Dr. Patricio Burdiles P.
Departamento de Cirugía
Hospital Clínico U.Chile, J.J. Aguirre

Dr. Jorge Madrid A.
Médico Oncólogo
G. Oncológico Cooperativo
Chileno de Investigación

Dr. Patricio Olfos
Instituto de Radio Medicina

Dr. Luis Ibáñez A.
Jefe Departamento Cirugía Digestiva
Pontificia Universidad Católica de Chile

Jefatura DPP – DISAP MINSAL
Dr. Carlos Becerra Flores.
Jefe (S) División Programas de las Personas

Dr. José Riumallo
Encargado Unidad de Nutrición,
MINSAL

Dra. M. Cristina Escobar
Encargado Programa de Salud
del Adulto, MINSAL

Alicia Villalobos
Enfermera Encargada Programa de Salud del
Adulto Mayor
MINSAL

Patricia Morgado Alcayaga
Enfermera Encargado Programa de Salud del
Adulto MINSAL

DIRECTORIO PANDA

Dra. M. Elena Cabrera
Dra. Miriam Chávez
Dra. Berta Cerda

Dr. Denis Suárez
Dra. Vivianne Lois
Dr. Hernán García

Dra. Lucía Bronfman
M. Lea Derio

Dr. Hernán Rojas
Dr. César del Castillo

Dr. Rodrigo Soto
Jefe División Atención Primaria MINSAL

Sra. Cecilia Jarpa
Jefe Comercialización FONASA

Dr. César Castillo Córdoba
Oncólogo Médico
Hospital Barros Luco-Trudeau

Dr. Hernán Pulgar Aguirre
Cirujano Gástrico Encargado Programa Cáncer
Servicio de Salud Maule

Dra. Gilda Gnecco T.
Unidad de Calidad y Regulación MINSAL

2. Grupo de trabajo que elaboró las pautas de procesamiento y diagnóstico de muestras de biopsia endoscópica y gastrectomía en cáncer gástrico del protocolo ministerial

Dra. Wanda Fernández	Hospital San Borja Arriarán
Dra. Fancy Gaete	Hospital Santiago Oriente
Dra. Elsa Olave	Hospital San José
Dr. Raúl Pisano	Hospital San Juan de Dios

3. Grupo de trabajo del estudio “Análisis de información científica para el desarrollo de protocolos auge: Cáncer Gástrico (2004)”, comisionado por el Ministerio de Salud a la Universidad de Chile

Nota: Los cargos y filiación de cada miembro del grupo son los correspondientes al período en que participaron en la elaboración del estudio.

Dra. María Teresa Valenzuela B.
Coordinador
Médico Epidemiólogo
Directora del CICEEC, Escuela de Salud Pública
Facultad de Medicina Universidad de Chile

Dr. Guillermo Watkins
Médico Cirujano
Departamento de Cirugía
Hospital Clínico de la Universidad de Chile “J.J. Aguirre”

QF Ariel Castro L.
Unidad Análisis y Gestión Clínica
Hospital Clínico de la Universidad de Chile “J.J. Aguirre”

Dr. Stefan Danilla E.
Epidemiólogo Clínico
Centro de Epidemiología Clínica
Hospital Clínico de la Universidad de Chile “J.J. Aguirre”

4. Dr. Eddy Marcelo Ríos Castellanos

Gastroenterólogo, Master en Epidemiología Clínica
Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco, Departamento de Medicina. Universidad de la Frontera (UFRO), Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna.
Centro de Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en la Evidencia, UFRO.

El Dr. Ríos realizó una revisión sistemática de la literatura adicional y formuló una primera versión de esta GPC para el Ministerio de Salud. En este trabajo participaron también como revisores:

Dr. Edmundo Hofmann Frene
Gastroenterólogo.
Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco.
Departamento de Medicina UFRO

Dr. Armando Sierralta
Gastroenterólogo.
Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco.
Departamento de Medicina UFRO

Asesoría metodológica

Dr. Miguel Araujo A.
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud/Unidad GES
Ministerio de Salud

Declaración de conflicto de interés de los participantes: No registrado

Esta guía está dirigida a:

- Médicos cirujanos generales
- Médicos cirujanos digestivos
- Médicos gastroenterólogos
- Médicos radiólogos
- Médicos oncólogos
- Médicos anatomopatólogos
- Médicos de atención primaria o de otras especialidades que atienden adultos
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en el manejo de pacientes con cáncer gástrico
- Directivos de instituciones de salud

Fecha de publicación: Julio 2006.

Plazo estimado de vigencia: 2 años. Esta guía será sometida a revisión cada vez que exista nueva evidencia disponible que pueda afectar sus recomendaciones, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

Indice

	Página
Grupos de trabajo que colaboraron en la formulación de la guía	3
Resumen	10
Lista de abreviaturas utilizadas en la guía	11
1. Introducción	12
1.1 Descripción y epidemiología del cáncer gástrico	12
1.2 Declaración de intención	13
1.3 Alcance de la guía	14
Escenarios clínicos a los que se refiere la guía	14
2. Objetivos	14
3. Métodos	15
Niveles de evidencia	16
4. Recomendaciones	16
4.1 Prevención primaria	16
Síntesis de evidencia	16
Recomendaciones sobre prevención primaria	17
4.2 Pesquisa precoz (prevención secundaria) y diagnóstico	17
Síntesis de evidencia	17
Sintomatología	17
Endoscopia digestiva	18
Tamizaje poblacional masivo	18
Tamizaje selectivo en pacientes sintomáticos	18
Recomendaciones para la pesquisa precoz y diagnóstico	18
4.3 Etapificación del cáncer gástrico	19
Síntesis de evidencia	19
Clasificaciones para la etapificación	19
Laparotomía exploratoria	19
Ecotomografía	19
Tomografía computarizada	20
TEP/RNM	20
Laparoscopia	20
Endosonografía endoscópica	20
Recomendaciones para la etapificación	20
4.4 Tratamiento del cáncer gástrico	21
Síntesis de evidencia	21
Tratamiento quirúrgico	21
Mucosectomía endoscópica	21
Quimioterapia	21
Radioterapia	22
Quimioradioterapia	22
Recomendaciones para el Tratamiento	22
A. Tratamiento quirúrgico	22
B. Tratamientos adyuvantes	24

C. Cuidados paliativos	25
4.5 Seguimiento	25
Síntesis de evidencia	25
Recomendaciones para el seguimiento	25
5. Validación de la guía	26
6. Diseminación e implementación de la guía	27
7. Evaluación	27
Tabla 1: Sobrevida del cáncer gástrico	12
Tabla 2: Niveles de evidencia	15
Anexo 1: Modelo de solicitud de endoscopia	28
Anexo 2: Técnica de endoscopia digestiva alta	29
Anexo 3: Modelo de informe de endoscopia	32
Anexo 4: Modelo de información al paciente para endoscopia	33
Anexo 5: Pautas de Procesamiento y Diagnóstico	34
Anexo 6: Clasificación macroscópica para la etapificación del Cáncer Gástrico	37
Anexo 7: Modelo de Registro para Cáncer Gástrico	39
Anexo 8: Esquemas de Quimioterapia Neoadyuvante y Radioquimioterapia	40
8. Referencias	43

Resumen

Introducción: en Chile el cáncer gástrico constituye la primera causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos, y es reconocido como una prioridad de salud pública para el país.

Objetivos: orientar a los equipos de salud sobre el manejo del cáncer gástrico, y contribuir a disminuir su mortalidad mediante la detección de casos en estadios más precoces, mediante la endoscopia digestiva alta selectiva en población sintomática, de acuerdo a la mejor evidencia disponible, el consenso de expertos y a las condiciones nacionales.

Metodología: La guía se elaboró sobre la base del protocolo para el manejo del cáncer gástrico formulado para el sector público por el grupo asesor del Ministerio de Salud, que integraron cirujanos, gastroenterólogos, oncólogos, anatomopatólogos y otros especialistas representativos, una revisión sistemática de la literatura llevada a efecto por la Universidad de Chile, y un primer borrador de guía realizado por expertos de la Universidad de La Frontera.

Síntesis de recomendaciones: Se estima que la única estrategia viable para alcanzar el objetivo sanitario de reducir la mortalidad por esta causa es la implementación de un programa de prevención secundaria mediante endoscopia selectiva en población sintomática, que permita aumentar la proporción de casos detectados en fases incipientes. La cirugía se mantiene como el único tratamiento con potencial curativo. Los efectos de los tratamientos adyuvantes siguen siendo modestos.

Lista de abreviaturas utilizadas en la guía

ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ESE	Endosonografía endoscópica
GGT	Gamaglutamiltranspeptidasa
NCI	National Cancer Institute
RNM	Resonancia nuclear magnética
TAC	Tomografía axial computarizada
TEP	Tomografía por Emisión de Positrones

1. Introducción

1.1 Descripción y epidemiología del cáncer gástrico

El cáncer gástrico corresponde generalmente a un adenocarcinoma. En 1965, Lauren y Jarvi identificaron dos tipos histológicos principales, con características epidemiológicas, clínicas, anatómo-patológicas y pronósticas distintas: un tipo de cáncer gástrico Intestinal que se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal y otro Difuso, que se origina en la mucosa gástrica propiamente tal. El primero predomina en personas de más edad, mayoritariamente en el sexo masculino y sería más frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico). El Difuso se presenta en sujetos más jóvenes, la proporción entre hombres y mujeres es similar y sería más frecuente en zonas de bajo riesgo (endémico).

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más común en el mundo con 934,000 casos nuevos por año en el 2002 (8.6% todos los casos nuevos de cáncer). Su incidencia varía en forma importante de un país a otro, y Chile se cuenta entre los países con las tasas más altas, junto a Japón, Costa Rica y Singapur¹. En nuestro país, representa la primera causa de muerte por tumores malignos para ambos sexos. La tasa de mortalidad ha estado declinando en la gran mayoría de los países del mundo. Similar fenómeno ha ocurrido en Chile hasta comienzos de los ochenta, fecha desde la cual se ha estabilizado, manteniendo su tasa cruda en torno a 20 por 100.000 habitantes, aunque al ajustar por edad se aprecia una tenue declinación. En términos absolutos, fallecen al año por esta causa en Chile alrededor de 3.000 personas. Dentro del país, existen regiones de alta mortalidad (Araucanía, Bío Bío), otras de mortalidad intermedia (Zona central), y algunas de baja mortalidad (Arica, Antofagasta).²

Es un cáncer de predominio masculino con una relación hombre mujer de 2,6:1. Los grupos de edad más afectados son la séptima y octava década de la vida –promedio 65 años-, pero si se considera sólo a aquellos pacientes pesquisados en etapa precoz (cáncer incipiente), la edad promedio desciende a 40-45 años.

El pronóstico de esta neoplasia está en directa relación con el estadio al momento de la confirmación diagnóstica. En 1962, la Sociedad Japonesa de Endoscopia-Gastroenterológica estableció el concepto de Cáncer Gástrico Precoz, confinado a la mucosa o submucosa gástrica, independiente del compromiso ganglionar. En general, independiente del compromiso ganglionar, estos cánceres precoces progresan hacia estadios avanzados en el curso de varios años³, aunque también pueden tener un curso rápido. La pesquisa en estos estadios alcanza la curación en la mayoría de los casos con sobrevidas muy altas. En los casos avanzados la sobrevida promedio es de 6 meses. La sobrevida depende del grado de profundidad y del compromiso ganglionar, y existe a su vez una correlación directa entre ambos, a mayor profundidad, mayor compromiso ganglionar en distancia:

Tabla 1: Sobrevida del cáncer gástrico

Profundidad	Sobrevida promedio a 5 años	Compromiso ganglionar	Sobrevida promedio a 5 años
Mucoso	90%	N0	80%
Submucoso	85%	N1	47%
Muscular	75%	N2	20%
Seroso	40%	N3	10%
Órganos vecinos	15%		

En nuestro país, se calcula que cerca de la mitad de los pacientes ya tienen metástasis ganglionares o compromiso de órganos vecinos al momento del diagnóstico, y aún la mayoría de los enfermos que pueden ser resecados se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad. Por ello, en términos teóricos, la mejor forma de disminuir la carga enfermedad por esta patología sería mediante intervenciones de prevención primaria o detección temprana efectivas.^{4 5 6 7 8}

Factores de riesgo

Se han identificado diversos factores de riesgo para este cáncer, la mayoría con asociaciones de baja magnitud, que incluyen el tabaquismo^{9 10}, la ingesta de sal, alimentos ahumados, nitritos y tocino^{11 12 13 14}, o poseer parientes de primer grado con historia de cáncer gástrico¹⁵. También se vinculan a este cáncer los estratos socioeconómicos bajos, el sexo masculino, la raza negra, la presencia de adenomas gástricos, el grupo sanguíneo A, la anemia perniciosa, la gastritis atrófica, la enfermedad de Menetrier, el síndrome de Peutz-Jeghers con hamartomas gástricos y el antecedente de gastrectomía parcial por lesiones benignas a lo menos 15 años antes. Un estudio identificó además una fuerte asociación entre el consumo de carnes rojas¹⁶ y los cánceres gástricos con inestabilidad microsatelital.

Es conocido también el hecho que cuando personas de zonas de alto riesgo emigran a zonas de bajo riesgo, sus descendientes presentan una incidencia de cáncer menor que sus progenitores.

Sin embargo, la asociación más estudiada en los últimos años es con la infección por *Helicobacter pylori*^{17 18 19}, que ha sido demostrada de manera consistente (RR: ~2-3) en diversas variedades de estudio y revisiones sistemáticas^{20 21 22}. La infección induciría alteraciones histológicas en la mucosa gástrica que podrían ser precursores de cáncer.

1.2 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier guía local derivada de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

1.3 Alcance de la guía

Escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Esta guía es aplicable a:

- Población sintomática de ambos sexos > de 40 años de edad
- Pacientes con cáncer gástrico diagnosticado, en cualquier estado de avance

2. Objetivos

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

3. Métodos

La presente guía fue elaborada mediante una metodología que abarcó las siguientes etapas:

- a. Identificación y focalización del problema de salud. Se realizó a partir de las orientaciones dadas en documentos referenciales del Ministerio de Salud^{1 2} que tratan sobre las prioridades sanitarias nacionales.
- b. Identificación de escenarios clínicos y de las tecnologías de salud a considerar en la formulación de la Guía: intervenciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y otras necesarias para el manejo del problema de salud.
- c. Proceso de búsqueda bibliográfica, selección y análisis de estudios relevantes según criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Esta fase tuvo por objetivo identificar revisiones sistemáticas actualizadas, y en ausencia de ellas, estudios primarios del mejor nivel de calidad disponible. Parte de este proceso fue desarrollado por la Universidad de Chile, que realizó una revisión sistemática de la literatura sobre el tema²³, una segunda revisión ampliada y actualización de la realizada por la Universidad de Chile, a cargo del Dr. Eddy Ríos y colaboradores (gastroenterólogos y epidemiólogos clínicos de la Universidad de la Frontera), y se utilizó además la revisión de literatura desarrollada por la Subcomisión Tumores Digestivos del Ministerio de Salud para la confección del protocolo “Cáncer Gástrico”, 2004 (formulado originalmente para el sector público de salud)²⁴.
- d. Síntesis de resultados sobre la efectividad y seguridad de las tecnologías. Se confeccionó tablas resumen con los hallazgos de la revisión de la literatura, y se asignó a cada intervención la categoría de evidencia que la respalda. Esta información –y los detalles sobre la búsqueda bibliográfica- será publicada en documentos anexos y no forma parte del cuerpo de la guía. La revisión de la literatura utilizó como referencia el documento “Instructivo: Establece Requisitos Básicos para la Elaboración de Guías Clínicas y Protocolos del Ministerio de Salud” (Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud, Departamento de Calidad en Salud, División de Planificación y Presupuesto, Subsecretaría de Redes Asistenciales), disponible en www.minsal.cl, sección Calidad de prestadores.
- e. Formulación de recomendaciones para el manejo del problema de salud: se hicieron tomando como referencia la síntesis de evidencia, una primera propuesta de guía formulada por el equipo de la Universidad de La Frontera, y el protocolo elaborado por el Grupo de Trabajo de Cáncer Gástrico, Subcomisión Tumores Digestivos del Ministerio de Salud.

¹ Sistema de acceso universal con garantías explícitas (AUGE): Informe Técnico sobre la Construcción del Régimen de Garantías en Salud Año Base. Tomo II: Fichas Técnicas Preliminares de los Componentes y Problemas Prioritarios. Enero 2003. Ministerio de Salud, Secretaría Ejecutiva de la Reforma.

² Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010. Ministerio de Salud. División de Rectoría y Regulación Sanitaria. DAPertamento de Epidemiología. Primera Edición, Octubre 2002.

Niveles de evidencia

La evidencia científica disponible en torno a las intervenciones consideradas en la guía fue clasificada según los niveles descritos en la Tabla 2. Esta clasificación fue adaptada de la literatura internacional y pretende aportar a los profesionales del ámbito clínico un sistema de categorías que sea simple y fácilmente interpretable. Se excluyó del sistema de clasificación los estudios de pruebas diagnósticas.

Tabla 2: Niveles de evidencia para intervenciones preventivas, de tamizaje, tratamiento o rehabilitación

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

Nota: Cuando la evidencia principal deriva de una revisión sistemática o un metaanálisis, fue clasificada tomando como base el tipo de estudios incluidos en la revisión.

4. Recomendaciones

4.1 Prevención primaria

Síntesis de evidencia

Ensayos aleatorizados no han demostrado de manera concluyente la efectividad de la suplementación alimentaria con antioxidantes, alfa tocoferol, beta caroteno²⁵, vitamina E, vitamina C, multi vitaminas²⁶, ni ácido fólico, aunque éste último parece favorecer la estabilización o reversión de la atrofia y la metaplasia en pacientes con gastritis atrófica²⁷. Sobre el consumo de ajo, la evidencia que sugiere un efecto protector deriva de estudios no experimentales y no puede considerarse definitiva²⁸.

Respecto al rol de la erradicación de *Helicobacter Pylori* para la prevención primaria del cáncer gástrico, el beneficio observado es la no progresión o regresión de lesiones previas consideradas preneoplásicas, pero no una reducción global de la incidencia del cáncer^{29 30 31}. Existe ECA en curso en hombres entre 55 y 65 años de edad con gastritis e infección por *Helicobacter pylori* con fenotipo asociado a cáncer. Sus resultados definitivos aún no se encuentran disponibles.³²

Recomendaciones sobre prevención primaria	Nivel Evidencia
No se recomienda el uso rutinario de suplementos alimentarios para prevenir la ocurrencia de cáncer gástrico.	1
Ciertos factores de riesgo para cáncer gástrico son comunes a otras formas de cáncer y a otros tipos de patologías, por lo que, pese a la falta de evidencia directa sobre el efecto que pudiera tener sobre la incidencia de cáncer gástrico, se recomienda limitar la exposición a ellos, fomentando una dieta saludable, aumentar el consumo de frutas y verduras, disminuir las grasas y la sal o los alimentos preservados en ella, practicar actividad física y no fumar.	2
Se recomienda la búsqueda de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en todo paciente sometido a endoscopia, salvo que el examen sea normal o la mucosa estudiada sólo presente lesión superficial mínima. Se recomienda erradicar la infección cuando se asocie a úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastritis linfonodular, gastritis atrófica, linfoma, adenoma, cáncer gástrico, y en pacientes que tienen parientes en primer grado con historia de cáncer gástrico.	1,2,3,4
<i>Nota: la erradicación de Helicobacter pylori proporciona no solo un potencial mecanismo para impedir la progresión de lesiones preneoplásicas y eventualmente prevenir el cáncer –aunque este efecto no ha sido demostrado-, sino que además ofrece alivio o curación de diversas otras patologías gástricas, por lo que su indicación debe entenderse en ese contexto más amplio.</i>	

Esquema recomendado para la erradicación de *Helicobacter pylori*:

1

Claritromicina: 500 mg cada 12 hrs por 7 días

Amoxicilina: 1 g cada 12 hrs por 7 días

Omeprazol: 20 mg cada 12 hrs por 7 días

En caso de alergia a la penicilina:

Metronidazol: 500 mg cada 12 hrs por 7 días

Claritromicina: 500 mg cada 12 hrs por 7 días

Omeprazol: 20 mg al día por 7 días

4.2 Pesquisa precoz (prevención secundaria) y diagnóstico del cáncer gástrico

Síntesis de evidencia

Sintomatología: Estudios observacionales indican que la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico precoz refieren síntomas de tipo dispéptico (dolor epigástrico leve recurrente, pirosis, con o sin distensión abdominal, náuseas o vómitos), y no presentan síntomas de alarma (anemia, disfagia, pérdida de peso), siendo indistinguibles de sujetos con afecciones benignas^{33 34 35}. Estos hallazgos son consistentes con lo observado en la población chilena³⁶. Modelos predictivos basados en cuestionarios de síntomas han mostrado muy baja especificidad³⁷.

Por su parte, la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico avanzado presentan síntomas de alarma como dolor abdominal recurrente, anemia, pérdida de peso, vómitos, anorexia, y de acuerdo a la situación del tumor, disfagia o síndrome pilórico^{38 39}.

En términos generales, el antecedente con mayor asociación, junto al grupo de edad (>40 años), es el dolor epigástrico, que aumenta o disminuye con las comidas, que se mantiene por más de 15 días y que no responde a las medidas terapéuticas simples habituales, no farmacológicas, como el régimen de alimentación.

Endoscopia digestiva: la endoscopia de esófago estómago y duodeno con biopsia es el método estándar para el diagnóstico de cáncer gástrico. La técnica es altamente sensible cuando es realizada por especialistas con experiencia, y permite detectar lesiones en estadios precoces.

Tamizaje poblacional masivo: se ha aplicado con relativo éxito –con reducción de la mortalidad, especialmente en hombres- en países como Japón y Corea, pero a muy alto costo. En Japón el programa detecta aproximadamente 1 caso por cada 800 pacientes examinados, la mitad de ellos en etapa temprana (esto último explica el impacto sobre la mortalidad).^{40 41 42 43} Un estudio de tamizaje masivo y selectivo realizado en Chile requirió 230 endoscopías por cada cáncer detectado en el grupo masivo, de los cuales alrededor del 15% se encontraba en estadio precoz⁴⁴. Expertos nacionales no lo consideran practicable en Chile por su escasa costoefectividad y limitaciones logísticas.

Tamizaje selectivo en pacientes sintomáticos: estudios nacionales más recientes han demostrado que es posible detectar aproximadamente un caso de cáncer por cada 40-50 procedimientos endoscópicos⁴⁵, cuando el tamizaje se focaliza en los adultos (>40 años) sintomáticos, y que alrededor de un 20% de los cánceres detectados de esta forma son incipientes y el 60% son resecables. Otras experiencias nacionales previas fueron menos auspiciosas.⁴⁴

Recomendaciones para la pesquisa precoz y diagnóstico del cáncer gástrico	Nivel Evidencia
El método de elección para el diagnóstico de cáncer gástrico es la endoscopia digestiva alta asociada a biopsia y estudio histológico.	3
Para Chile se recomienda el tamizaje selectivo en adultos sintomáticos como método de detección precoz del cáncer gástrico.	3
Se recomienda realizar endoscopia digestiva alta en todo paciente: <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 40 años, y 2. Epigastralgia de más de 15 días de duración, asociada o no a: <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia digestiva (hematemesis o melena). - Anemia de causa no precisada. - Baja de peso no aclarada. - Sensación de plenitud gástrica, principalmente post prandial. - Compromiso del estado general (astenia, adinamia y anorexia) - Disfagia. 	4
Se recomienda también la endoscopia en los pacientes ≥ 40 años, si poseen antecedente de: <ul style="list-style-type: none"> - Gastrectomía hace más de 15 años. - Familiar directo con historia de cáncer digestivo. 	4
La endoscopia posee algunos riesgos y la probabilidad de error diagnóstico, por lo que debe realizarse bajo consentimiento informado del paciente.	4
Para asegurar su calidad y consistencia, además de las necesidades de capacitación del recurso humano y del equipamiento, se recomienda que todo el proceso de detección sea realizado mediante métodos estandarizados, desde la solicitud de endoscopia, la ejecución del examen propiamente tal (criterios en la toma de biopsias, prueba de ureasa y la tinción con índigo carmín o azul de metileno), y el informe con los resultados del procedimiento, entre otros (ver propuestas en Anexos 1 al 5).	4
<u>Conducta recomendada frente a lesiones benignas</u> : las lesiones benignas como úlcera gástrica deben recibir tratamiento médico con erradicación del <i>Helicobacter pylori</i> , y control a las 6 semanas o hasta alcanzar la cicatrización. Una vez terminado el tratamiento se recomienda un control endoscópico anual. Los pólipos son resecados endoscópicamente si es posible, y las lesiones submucosas deben ser estudiadas hasta esclarecer el diagnóstico.	1,2,3
<u>Conducta recomendada frente a lesiones preneoplásicas y lesiones dudosas o sospechosas de cáncer</u> : revisión de las placas junto con anatómo patólogos y control endoscópico e histológico con o sin erradicación previa de <i>Helicobacter pylori</i> . En lesiones preneoplásicas como adenomas, se recomienda la resección	3,4

endoscópica.

Las lesiones confirmadas deben ingresar a la etapa de etapificación y tratamiento.

4

4.3 Etapificación del cáncer gástrico

Síntesis de evidencia

Clasificaciones para la etapificación: existen diversas clasificaciones para el cáncer gástrico de acuerdo a sus características macroscópicas, histológicas, celulares y de grado de invasión que tienen valor pronóstico y relevancia para la selección del tratamiento.^{46 47 48 49} El pronóstico de la enfermedad tras la resección completa se relaciona fuertemente con el estadio, y en particular con la infiltración de la serosa (Estadio T3) y el compromiso de los ganglios linfáticos.

Ecotomografía: la sensibilidad y especificidad de esta técnica para determinar la presencia de metástasis en hígado es aproximadamente de un 50% y >85% respectivamente⁵⁰.

Tomografía computarizada: la sensibilidad y especificidad de esta técnica para determinar la presencia de metástasis en hígado es aproximadamente de un 72% y >85% respectivamente^{50 51}. Su capacidad de diferenciación entre T2 y T3 es del 73%, y entre T1/T2 con T3/T4 es del 83%.⁵²

TEP/RNM: son algo más sensibles que el TAC y la ecotomografía⁵⁰, pero no resultan costoefectivas ni se ha demostrado que su utilización modifique significativamente el manejo de los pacientes o su pronóstico.

Laparoscopia: es superior en sensibilidad y especificidad a la ultrasonografía endoscópica y la tomografía computarizada para determinar resectabilidad, con una exactitud (proporción de verdaderos positivos y negativos del total de exámenes realizados) cercana al 99%. Es especialmente útil para evitar laparotomías innecesarias en pacientes con grado avanzado de diseminación del cáncer gástrico⁵³, y para los cánceres en estadios T3 y T4 sin metástasis de órganos a distancia a priori⁵⁴.

Endosonografía endoscópica (ESE): su exactitud diagnóstica es de un 77%, con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 83% para la correcta clasificación del estadio⁵⁵. Un meta análisis de 27 estudios primarios, muestra una alta efectividad del ESE para diferenciar estadios T1 y T2 de los estadios T3 y T4, así como un mejor rendimiento que la tomografía computarizada⁵⁶, y que la laparoscopia⁵⁷. Su aplicación como examen de rutina se ve limitado en Chile por razones de disponibilidad y capacitación en la técnica.

Recomendaciones para la etapificación del Cáncer Gástrico

La etapificación macroscópica del cáncer gástrico se debe realizar mediante clasificación japonesa en los cánceres incipientes, clasificación de Borrmann en los avanzados, y según clasificación TNM (Ver Anexo 6).

A ello debe sumarse la clasificación con base al tipo histológico (Lauren-Jarvi; OMS), el grado de diferenciación celular y según su localización en tercio superior, medio o inferior.

La etapificación preoperatoria tiene por objetivo principal establecer la operabilidad del tumor, mediante la detección de metástasis hepáticas, peritoneales o a mayor distancia.

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

Se recomienda realizar una radiografía simple de tórax inicial a todos los pacientes.

La laparoscopia pre-operatoria puede estar indicada en casos de sospecha carcinomatosis peritoneal, principalmente en adenocarcinomas indiferenciados en estadios T3 y T4 sin evidencia de metástasis de órganos a priori.

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

En los pacientes operables, la etapificación se completa con la laparotomía exploratoria y el posterior estudio anatomopatológico.

4.4 Tratamiento del cáncer gástrico

Síntesis de evidencia

1. Tratamiento quirúrgico

Es la principal modalidad de tratamiento en el cáncer gástrico.^{58 59}

Dissección ganglionar. Por muchos años se ha discutido la extensión de la resección ganglionar (limitada o extendida) en casos potencialmente curables, pero no existe evidencia concluyente sobre la mayor efectividad en términos de sobrevida o mayor seguridad de un tipo de disección sobre el otro.^{60 61 62 63 64} Los dos ECA existentes sugieren que la disección extendida podría mejorar la sobrevida a 5 años en los tumores con infiltración serosa. Otras conclusiones son difíciles de extraer por las condiciones en que fueron realizados los estudios. Por su parte, los estudios observacionales disponibles sugieren que los resultados de la cirugía dependen de la curva de aprendizaje de quienes la realizan. En Chile existe consenso en utilizar la disección de N2 asociada a la gastrectomía (D2).

Gastrectomía total o parcial para lesiones del antro. Un ECA y otro ensayo no aleatorizado no demostraron mejor sobrevida con la gastrectomía total comparada con la gastrectomía parcial para lesiones situadas en el antro gástrico.^{65 66}

Esplenectomía y pancreatomectomía parcial. Diversos estudios, incluyendo un ECA realizado en Chile, han demostrado que ambas técnicas se asocian a mayor mortalidad sin mejoría en la sobrevida.^{67 68 69 70 71 72}

Cirugía paliativa. En casos seleccionados de cáncer gástrico avanzado (metástasis a distancia, metástasis peritoneales, metástasis de ganglios N4), la cirugía paliativa, definida como aquella que deja el tumor en el paciente o realiza remoción incompleta de éste, podría mejorar discretamente la sobrevida (± 3 meses) y la calidad de vida de los pacientes.⁷³

2. Mucosectomía endoscópica

Series de casos en Japón han descrito remisión del cáncer en cerca del 85% de los pacientes tratados (cánceres precoces o superficiales de un tamaño no mayor a 20 o 30 mm). La técnica todavía no ha sido adoptada ampliamente en occidente.^{74 75 76}

3. Quimioterapia

Quimioterapia adyuvante. Diversos metaanálisis de ECAs demuestran que a la fecha la quimioterapia postoperatoria ofrece resultados negativos o de dudosa significación clínica.^{77 78 79 80 81}

Quimioterapia intraperitoneal. ECAs que han evaluado la efectividad de esta terapia han arrojado en general resultados negativos y sugieren que puede asociarse a mayores tasas de complicaciones.^{82 83 84 85}

Quimioterapia neoadyuvante. El ensayo MAGIC⁸⁶ en pacientes con tumores gástricos y de la unión esófagogástrica operables, en que se comparó el régimen EFC (epirubicina, cisplatino y 5-fluoruracilo en el pre y postoperatorio) contra cirugía sola, demostró mejor sobrevida libre de enfermedad (HR=0,66) y sobrevida global a 5 años (36% vs 23%; HR=0,75), sin compromiso de la morbimortalidad operatoria. El efecto es atribuible especialmente a la fase preoperatoria de la quimioterapia. El análisis de subgrupos no demostró variación del efecto de la quimioterapia según el sitio primario del tumor, edad, ni estado sintomático del paciente. La gran mayoría de los efectos adversos asociados a la quimioterapia fueron de grados 0 a 2 según los criterios de toxicidad del National Cancer Institute.

Quimioterapia en cáncer avanzado. Diversas combinaciones de drogas han mostrado pequeños beneficios, con un 30%-50% de tasa de respuesta, y aumento de 3 hasta 6 meses de sobrevida^{87 88 89} (hazard ratios combinados ≈ 0.4 en tres metaanálisis publicados^{90 91 92}, al comparar quimioterapia con tratamiento de soporte exclusivo). Los tratamientos combinados resultan superiores a la monoterapia, y lo mismo ocurre con los tratamientos a base de tres drogas respecto de los de 2 drogas, aunque a expensas de una mayor toxicidad. Los regímenes a base de FU en infusión continua exhiben menos muertes por toxicidad que cuando la droga se administra en bolos.^{92 93 94}

4. Radioterapia

Radioterapia preoperatoria. ECAs que han evaluado la efectividad de esta terapia no han demostrado que sea efectiva.^{95 96 97}

5. Quimioradioterapia

Quimioradioterapia neoadyuvante. A la fecha sólo se dispone de resultados de estudios Fase I y II respecto a este tipo de tratamiento.⁹⁸

Quimioradioterapia adyuvante. El ensayo Fase III conocido como INT0116 aleatorizó 556 pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica operables, la mayoría con compromiso nodal y extensión a serosa, a cirugía sola o cirugía más quimioradioterapia postoperatoria. La

sobrevida global promedio fue mejor en el grupo tratado (36 vs 27 meses), con un 32% de toxicidad moderada o severa (grados III y IV) y un 1% de muertes asociadas a la quimioterapia. El efecto es atribuible especialmente a la disminución de las recaídas locoregionales y por lo tanto a la radiación. En el estudio más de la mitad de los pacientes fue sometido a una disección menor de D1 –subóptima- y sólo en un 10% llegó a D2. Si bien el estudio no detectó diferencias de sobrevida en los pacientes según el nivel de disección ganglionar, tampoco tenía poder suficiente para evaluarlas.

Recomendaciones para el Tratamiento del Cáncer Gástrico	Nivel Evidencia
---	-----------------

A. Tratamiento quirúrgico

Exámenes pre-operatorios recomendados: 4

- Hemograma
- Glicemia
- Nitrógeno Uréico
- Protrombinemia
- Albúmina (Transferrina o Pre-albumina, para determinación de estado nutricional)
- Fosfatasa Alcalinas y GGT
- Electrocardiograma

Criterios de Operabilidad 4

- a) Estudio de diseminación preoperatorio que no demuestre metástasis a distancia.
- b) Resecciones no curativas, paliativas en pacientes en que no se pueda efectuar una resección completa: sangramiento, perforación y retención gástrica.

Criterios de inoperabilidad (en pacientes electivos) 4

- a) Rechazo de la cirugía por el paciente y /o familiar(es) a cargo.
- b) Enfermedad grave concomitante que contraindique la cirugía.
- c) R2: Existencia de metástasis hepáticas, peritoneales o a mayor distancia.

Criterios de irresecabilidad 4

- a) Adherencias tumorales firmes a grandes vasos y estructuras anatómicas vecinas irresecables.
- b) Adenopatías metastásicas de ubicación retropancreática, mesentérica o lumboaórticas (N4, las que deberán ser confirmadas por biopsia contemporánea)
- c) Metástasis peritoneales supra e inframesocólicas o carcinomatosis peritoneal.
- d) Tumor de Krukemberg.

Indicaciones de gastrectomía subtotal 3

- a) Cáncer incipiente: Antral, medio o superior (margen proximal libre de al menos 2 cm).
- b) Cáncer avanzado: Antral de crecimiento lento, Borman I a III localizado (margen proximal de 5 cm).
- c) En todos los casos se debe efectuar biopsia contemporánea de los bordes de resección.
- d) Preferentemente, reconstitución con gastroyeyunoanastomosis en Y de Roux.

Indicaciones de gastrectomía total 3

- a) Cáncer incipiente alto o multifocal.
- b) Cáncer avanzado: que no permita un margen libre de 5 cm entre borde superior y cardias.

La gastrectomía se debe asociar a disección de N2 y no debe incluir esplenectomía ni pancreatectomía parcial. 1

Indicaciones para resección endoscópica 3

- a) Lesión elevada o plana no superior a 20 mm en su diámetro máximo.
- b) Lesión deprimida no superior a 10 mm.
- c) Sin cicatriz ulcerosa activa.
- d) Adenocarcinoma bien diferenciado.
- e) En casos seleccionados se pueden utilizar otras técnicas de ablación endoscópica.

Estudio Anatomopatológico 4

El estudio histológico para la etapificación definitiva debe establecer lo siguiente (ver Anexo 5 sobre Pautas de Procesamiento y Diagnostico):

- a) Descripción del tipo macroscópico, localización y tamaño.
- b) Profundidad de la invasión: mucosa (m), submucosa (sm), muscular propia (mp), subserosa (ss), serosa (s).
- c) Distancia de márgenes libres.
- d) Tipo histológico.
- e) Metástasis en ganglios linfáticos (N° de linfonodos comprometidos / N° de Linfonodos disecados), informado por grupo linfático.
- f) Permeación linfática y venosa.
- g) Clasificaciones de Lauren Jarvis y OMS.

El resultado del tratamiento quirúrgico se puede clasificar en: 4

- R0 Sin tumor residual
- R1 Tumor residual microscópico
- R2 Tumor residual macroscópico

La cirugía paliativa puede estar recomendada en pacientes seleccionados con cáncer avanzado, por ejemplo, en casos de hemorragia digestiva masiva, síndrome de retención gástrica, o perforación. 3

B. Tratamientos adyuvantes

Existen tratamientos adyuvantes para pacientes con cáncer gástrico operable que han demostrado beneficios en sobrevida. Los pacientes deben ser informados de estas opciones de tratamiento y de sus potenciales beneficios y efectos adversos. Conforme a los ensayos aleatorizados en los que se ha evaluado dichos tratamientos: 4

- A los pacientes con tumores localmente avanzados operables sin evidencia de metástasis y con estado funcional 0 o 1 (según clasificación de la OMS), se les puede ofrecer la opción de quimioterapia neoadyuvante con régimen EFC (epirubicina, cisplatino y 5-fluoruracilo en el pre y postoperatorio; ver Anexo 8). 1
- En pacientes operados con resecciones R0, con compromiso de la serosa o ganglios -estadios IB a IVM0- y estadio funcional ≤ 2 , puede indicarse un tratamiento a base de quimiorradioterapia postoperatoria (ver esquema de tratamiento utilizado en estudio INT0116 en Anexo 8). 1

Si bien no existe un consenso formal sobre la materia en Chile y cada caso debe evaluarse individualmente, la mayoría de los expertos consultados considera que, a la luz de la evidencia existente, las principales indicaciones de terapia adyuvante serían las siguientes:

Tipo de cirugía Escenario	R0 sin enfermedad residual	R1 enfermedad residual microscópica (ERMi)	R2 Enfermedad residual macroscópica (ERMa)
D0 (Estómago)	RTQT*	RTQT	---
D1 (-15 g)	RTQT	RTQT	---
D2 (15-25 g)	---	RTQT	---
D3 (Sin peritoneo)	RTQT	RTQT (?)	---
Localmente avanzado (ERMi, ERMa)	Qt ** / cirugía		

* RTQT: Radioquimioterapia según estudio SWOG-9008/INT0116

** Qt: Quimioterapia según estudio MAGIC

A los pacientes con cancer avanzado se les puede ofrecer la opción de quimioterapia paliativa con esquema de 5-Fluoruracilo 425 mg/mt² y Leucovorina 20 mg/mt² en días 1 al 5, y continuar cada 21 o 28 días por 6 ciclos. 1

C. Cuidados paliativos

Todos los pacientes que se encuentran fuera de alcance para tratamiento curativo deben recibir cuidados paliativos y manejo del dolor según necesidad (ver Guía Ministerial “Alivio del dolor por cáncer avanzado y cuidados paliativos” disponible en www.minsal.cl). 4

4.5 Seguimiento

Síntesis de evidencia

Estudios observacionales no han demostrado beneficio en los programas de seguimiento en términos de supervivencia⁹⁹ o de detección temprana de complicaciones o recurrencias¹⁰⁰, sin embargo, el seguimiento es considerado universalmente una buena práctica médica, y sí existe evidencia de que produce efectos beneficiosos sobre la calidad de vida en los pacientes oncológicos en general¹⁰¹.

Recomendaciones para el seguimiento

Todos los centros que atienden pacientes con cáncer gástrico deben poseer un sistema de registro estandarizado. El registro debe dar cuenta del proceso diagnóstico y del tratamiento efectuado a cada paciente, y de los desenlaces clínicos y efectos adversos observados en el corto y largo plazo. An Anexos se adjuntan modelos de registro que pueden servir de referencia para estos efectos.

Todos los pacientes tratados por cáncer gástrico deben ser sometidos a un seguimiento programado cuyos objetivos son:

- El diagnóstico de recidivas
- El diagnóstico y manejo de complicaciones precoces o tardías derivadas del tratamiento

Pautas de seguimiento

CANCERES INCIPIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN ENDOSCÓPICA

Cronograma	Actividades	Exámenes
3° mes	Examen clínico	Endoscopia y anatomía patológica
6° mes	Examen clínico	Endoscopia y anatomía patológica
12° mes	Examen clínico	Endoscopia y anatomía patológica
18° mes	Examen clínico	Endoscopia y anatomía patológica
24° mes	Examen clínico	Endoscopia y anatomía patológica
3° al 5° año	Examen clínico anual	Endoscopia, TAC años 3 y 5

CANCERES INCIPIENTES SOMETIDOS A GASTRECTOMIA

Cronograma	Actividades	Exámenes
1° mes	Examen clínico (cirujano)	Hemograma, fosfatasas alcalinas
4° mes	Examen clínico (cirujano)	
8° mes	Examen clínico (cirujano)	TAC abdomen y Rx de tórax
12° mes	Examen clínico (cirujano)	
15° mes	Examen clínico (cirujano)	Hemograma, fosfatasas alcalinas
18° mes	Examen clínico (cirujano)	TAC abdomen y Rx de tórax
21° mes	Examen clínico (cirujano)	Hemograma
24° mes	Examen clínico (cirujano)	
3° al 5° año	Examen clínico anual	TAC abdomen y fosfatasas alcalinas

CANCERES AVANZADOS SOMETIDOS A GASTRECTOMIA

Cronograma	Actividades	Exámenes
3° mes	Examen clínico (cirujano)	Hemograma, fosfatasas alcalinas
6° mes	Examen clínico (cirujano)	TAC abdomen y Rx de tórax
9° mes	Examen clínico (cirujano)	
12° mes	Examen clínico (cirujano)	Hemograma
15° mes	Examen clínico (cirujano)	Hemograma, fosfatasas alcalinas
18° mes	Examen clínico (cirujano)	TAC abdomen y Rx de tórax
21° mes	Examen clínico (cirujano)	Hemograma
24° mes	Examen clínico (cirujano)	
3° Año	Examen clínico cada 6 meses	Fosfatasas alcalinas, TAC abdomen y Rx de tórax
4° Año en adelante	Examen clínico	TAC abdomen y fosfatasas alcalinas

5. Validación de la guía

Versiones preliminares de esta guía fueron publicadas a través del sitio Web del Ministerio de Salud y difundidas entre especialistas para recoger observaciones y sugerencias, las que fueron tomadas en consideración para la elaboración del documento final.

6. Diseminación e implementación de la guía

Versión resumida de la guía: No disponible

Versión para pacientes: No disponible

7. Evaluación

Indicadores de procesos recomendados:

- Proporción de pacientes con indicación de tratamiento de Helicobacter Pylori a los que se prescribió el tratamiento recomendado
- Tiempos promedio de espera desde indicación de endoscopia hasta la realización del procedimiento y desde el diagnóstico de cáncer gástrico hasta la cirugía en los casos operables
- Proporción de pacientes sometidos a tratamiento recomendado según protocolo del total de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico

Indicadores de resultado recomendados:

- Sobrevida global a 5 años
- Sobrevida libre de enfermedad a 5 años
- Curvas de sobrevida
- Distribución de frecuencia de los distintos estados de avance del total de cánceres gástricos detectados

Recomendaciones mínimas de registro de datos para el monitoreo de los pacientes con cáncer gástrico: Ver Anexo 7

Anexo 1

MODELO DE SOLICITUD DE ENDOSCOPIA

NOMBRE

EDAD RUT FECHA DE SOLICITUD

FONO DIRECCION

Realice el examen clínico y la anamnesis con especial atención a los síntomas señalados con (*).

ANTECEDENTES MORBIDOS MEDICOS Y QUIRURGICOS

Medicamentos	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Especificar (cantidad, tiempo) <input type="text"/>
Alcohol	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Especificar (cantidad, tiempo) <input type="text"/>
Tabaco	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Especificar (cantidad, tiempo) <input type="text"/>
Familiar 1º Ca. Gástrico	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Especificar (cantidad, tiempo) <input type="text"/>

SINTOMATOLOGIA ACTUAL

1. Dolor Abdominal NO SI Tiempo de evolución (<30 días)
 Intensidad EVA N°
 Localización
 Tipo Si es Dispéptico investigue (*)
 Irradiación
 Alivia con Inmediato
 Agrava con

2. Anorexia NO SI Tiempo de evolución (*)

3. Náuseas NO SI Tiempo de evolución (<30 días)

4. Vómito NO SI Tiempo de evolución (<30 días)
 Alimentario Bilioso De retención

5. Baja de peso NO SI Kg Tiempo de evolución (*)

6. Meteorismo NO SI Tiempo de evolución

7. Disfagia NO SI Ilógica Lógica Tiempo de evolución (*)

8. Regurgitación NO SI Diaria Ocasional Tiempo de evolución (*)

9. Pirosis NO SI Diaria Ocasional Tiempo de evolución (*)

10. Tránsito Intestinal Normal Alterado Tiempo de evolución (*)
 Diarrea Constipación Ambos

11. Plenitud gástrica post-prandial NO SI Diaria Ocasional Tiempo de evolución (*)

12. Hemorragia digestiva NO SI Tiempo de evolución (*)
 Hematemesis Melena Ambos

Endoscopías previas NO SI Fechas y diagnósticos
 Previa erradicación ulcus o atipias

Test de ureasa previos NO SI Antibióticos usados

NOMBRE Y FIRMA MEDICO

TELEFONO

FECHA DE RECEPCION DE LA SOLICITUD

NOMBRE

FIRMA

Anexo 2

TECNICA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Información al paciente:

- Los aspectos éticos y los riesgos de cada técnica, por bajos que ellos sean, deben ser considerados. Por tanto debe informarse al paciente de los objetivos del procedimiento, sus probables resultados y los probables riesgos. La responsabilidad de establecer un diagnóstico determinado es muy alta, así como informar que una exploración endoscópica ha resultado normal.
- La técnica de endoscopia alta requiere de un ayuno de 8 horas, debiendo indicarse al paciente que no ingiera alimentos líquidos o sólidos durante ese lapso.
- Además se debe instruir para que suspenda todo tipo de medicamentos por vía oral en ese periodo. Excepcionalmente se puede permitir la ingesta de 200 a 300 cc de líquidos hasta 4 horas antes del examen.

Premedicación:

- Retirar prótesis dentarias
- Preguntar por antecedentes de alergia a medicamentos
- Midazolam en dosis de 3 a 10 mg i.v.
- En caso de alguna reacción adversa (muy raras), puede ser tratada con Flumazenilo (Lanexat®) i.v. en dosis y tiempo necesario para neutralizar los efectos del Midazolam.

Anestesia:

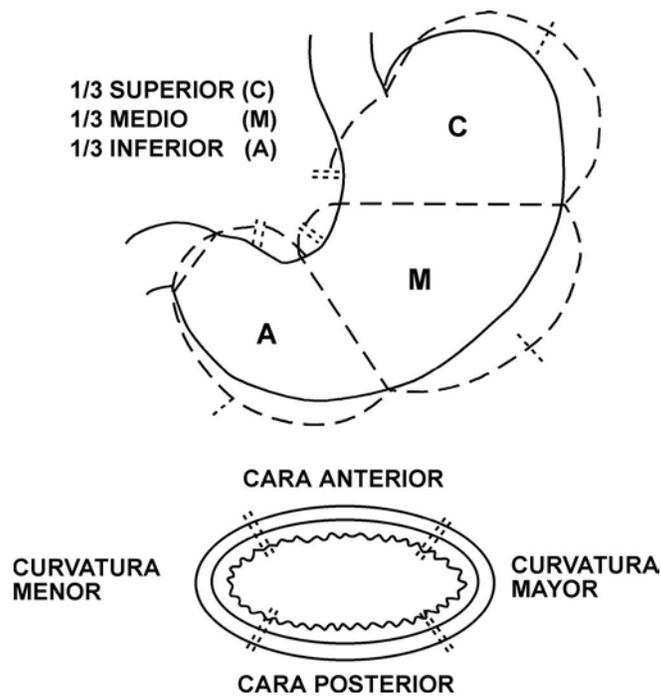
- La anestesia faríngea se realiza con Xylocaína spray o Dimecaína (Lidocaína Clorhidrato 10%). En caso de edema laríngeo se puede requerir de Racepinephrine spray al 2.25%.
- Recuperación de la anestesia, control de signos vitales y observación a cargo de enfermera y técnicos paramédicos capacitados.
- Carro de Paro disponible.

Posición del Paciente:

- La posición en que se le coloca el paciente en la camilla es en decúbito lateral izquierdo, ayudándole a estar cómodo y relajado.
- La posición de la cabeza es importante y la auxiliar debe cuidar que no la mueva, manteniéndola en una leve deflexión mientras se pasa el tubo, llevándola luego a que éste ha pasado a una leve flexión.
- La introducción del instrumento debe ser suave y en todo momento bajo la visión del lumen, sin ejercer presiones fuertes y basta con guiarlo desde fuera.
- Si hay dificultad, debe retirarse e intentarse nuevamente la introducción después de calmar al paciente, e invitarlo a que colabore haciendo una deglución con el instrumento.
- A medida que se avanza, con el instrumento ya recorriendo las primeras porciones del esófago, se va insuflando aire a fin de lograr una adecuada distensión de las paredes y es el momento de efectuar una buena observación del esófago, ya que posterior al retiro, es posible que un eventual sangramiento cardinal impida una visión satisfactoria.
- Al entrar al estómago debe acentuarse la insuflación, pues la que fuera suficiente para el esófago no es suficiente aquí. La exploración se realiza, siguiendo la curvatura menor, observando las paredes laterales y la curvatura mayor ocupada por el lago mucoso el cual se aspira parcialmente, se alcanza el antro y el píloro, pasando inmediatamente al duodeno el cual es explorado hasta su segunda porción después de una flexión lateral derecha.
- Al volver al estómago, es muy recomendable lavar bajo visión directa la mucosa antral y región angular, a fin de remover el mucus adherido, la bilis y las burbujas formadas, las cuales pueden dificultar en forma importante la visión, y en algunos casos, se recomienda lavar con una solución de Metilpoliciloxano.

- Explorado el antro es conveniente realizar la maniobra de retroflexión larga. Apoyado sobre la curvatura mayor flectar decididamente la punta del instrumento y se vuelve a introducir, con lo cual la punta queda mirando el ángulo desde abajo hacia arriba, con esta maniobra se logra una muy buena exploración del ángulo, recorriéndolo con movimientos de lateralidad en toda su extensión. Se recoge el instrumento llegando a ver el fondo y región sub cardial, después de un lavado con aspiración y bajo visión directa.
- Después de hacer la retrovisión se explora el cuerpo, aspirando el líquido y secreciones del lago mucoso e insuflando en forma enérgica. En estos momentos es de gran utilidad en algunos casos colocar al paciente en decúbito dorsal, con esta maniobra las secreciones se escurren dejando perfectamente visible la totalidad de la curvatura mayor.

LOCALIZACION DE LESIONES GASTRICAS



Fuente: Handbook of registration of stomach cancer patients, WHO international reference center to evaluate methods of diagnosis and treatment of stomach cancer, Tokyo, Japan, 1973.

Técnicas de Tinción

- Existen varias de ellas denominadas cromoendoscopia. En esófago es de gran utilidad el Lugol al 2% el cual es captado por el glicógeno de la mucosa esofágica que toma un color café negruzco. La mucosa no capta la coloración en caso de: inflamaciones severas, cicatrices, úlceras, áreas de metaplasia intestinal o gástrica, displasias y en el cáncer, lo cual permite delimitar las lesiones, resaltarlas y dirigir las biopsias. Antes de usar esta tinción, se debe interrogar al paciente sobre antecedentes de alergia al yodo.
- La absorción del lugol es inmediata, por lo que es conveniente lavar enérgicamente con agua y aspirar su remanente.
- La aplicación se efectúa de distal a proximal, teniendo la precaución de elevar la cabeza del paciente para proteger su vía aérea.
- Como esta aplicación puede ocasionar dolor, es necesario advertir al paciente y usar antiácidos o sucralfato al terminar el procedimiento.

- Algunos autores recomiendan la tinción con azul de metileno, que es absorbido por la mucosa con metaplasia intestinal, siendo especialmente útil en el diagnóstico y seguimiento del Esófago de Barrett.
- La cromo-endoscopia gástrica con azul de metileno o índigo carmín favorece notablemente la detección de lesiones, especialmente las planas y deprimidas estableciendo con mayor precisión su morfología y límites. Su uso es igualmente beneficioso para dirigir la toma de biopsias.
- La biopsia permite confirmar el diagnóstico endoscópico y facilita dilucidar la naturaleza de aquellas lesiones que ofrecen duda diagnóstica. Ocasionalmente la histología obtenida con la biopsia rescata el diagnóstico de malignidad en lesiones que parecían benignas y más raramente puede ocurrir lo opuesto. El número de biopsias debe ser suficiente y adecuado al tipo de lesión.
- Es necesario recalcar que toda lesión gástrica deprimida y ulcerada debe ser biopsiada por benigna que parezca.
- En las lesiones ulceradas las muestras deben ser tomadas de los bordes en número no menor de cinco.
- En las lesiones deprimidas planas es conveniente incluir biopsias del centro. Las lesiones polipoideas igualmente deben ser biopsiadas a fin de confirmar su etiología.

Prueba de ureasa

- Se recomienda el uso de la prueba de ureasa para la detección del *Helicobacter pylori* en aquellos casos en que se demuestre alguna patología gástrica, duodenal o esofágica.
- Las muestras deben ser tomadas de mucosa antral y fúndica. No es recomendable tomar las muestras en sitios donde hay patología, en aquellas zonas que se utilizó tinción de azul de metileno o en áreas hemorrágicas.
- La muestra se introduce en una solución de 1,5 cc de ureasa y se observa el cambio desde un color citrino hasta un rosado pálido en los casos positivos. La observación se debe mantener por 24 hrs a temperatura ambiente con el receptáculo cerrado.

Conclusión del examen

- Finalizada la exploración endoscópica el médico debe hacer el informe completo de lo observado, utilizando para ello un formulario y procedimiento estándar.

Anexo 3

MODELO DE INFORME DE ENDOSCOPIA

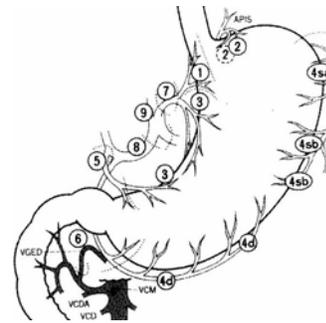
NOMBRE:	R.U.T.:
FECHA:	FECHA NACIMIENTO:
DIRECCION:	PROCEDENCIA:
EDAD:	Nº REGISTRO:
TELEFONO:	
PRIORIDAD:	
DIAGNOSTICO CLINICO:	

Instrumento:

Descripción:

Esófago:

Estómago:



Píloro:

Bulbo duodenal y D2 :

BIOPSIAS:

TEST UREASA:



VIDEO:



FOTOS:



CONCLUSIONES:

1.-

2.-

NOMBRE DEL MEDICO

Anexo 4

MODELO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA ENDOSCOPIA

NOMBRE:

FECHA CITACIÓN:

HORA:

- La endoscopia digestiva alta es un procedimiento diagnóstico e incluso sirve de tratamiento en algunas condiciones.
- Permite observar en forma directa la mucosa del esófago, estómago y duodeno.
- En caso de lesiones que requieran un estudio se toman biopsias que son analizadas por un patólogo, el cual hará un informe escrito y esto demora alrededor de siete días.
- También se puede estudiar la presencia de una bacteria, el *Helicobacter pylori*, en la mucosa gástrica, que se asocia con la úlcera gástrica duodenal, es importante resaltar que muchas personas son portadoras de esta bacteria y nunca tener enfermedad, por eso no es un examen de rutina y sólo se realiza si el endoscopista lo estima necesario, se efectúa con una muestra de mucosa en un reactivo especial.
- Algunas veces se complementa el examen con tinciones especiales de lugol e índigo carmín lo cual puede dejar un sabor a yodo terminado el procedimiento y alarga el tiempo de éste.
- Es un procedimiento que no duele, puede molestar y esto depende en gran parte de la adecuada sedación que reciba el paciente, como de las expectativas que éste tenga.

No Olvide

- Usted debe venir acompañado de un adulto.
- No podrá manejar después del procedimiento.
- Antes del examen debe permanecer sin comer por ocho horas como mínimo para los alimentos sólidos, y seis horas para los líquidos.
- Evite venir acompañada de niños pequeños porque no podrá cuidarlos y suelen aburrirse.
- Si tiene endoscopías antiguas traerlas.
- Si es portador de alguna enfermedad infórmelo en el momento del examen.
- Informe sobre alergias a medicamentos y al yodo.
- No consuma bebidas alcohólicas 24 horas después del examen.
- Puede comer después de una hora de terminada la endoscopia, los mismos alimentos que consumía antes, a menos que se le indique lo contrario.
- No olvide llevar siempre los resultados a su médico tratante y retirar las biopsias si éstas son tomadas.

Anexo 5

Pautas de Procesamiento y Diagnostico

BIOPSIA ENDOSCOPICA GASTRICA

1.- La solicitud debe incluir el nombre completo del paciente, edad, RUT, antecedentes clínicos pertinentes, hallazgos endoscópicos y sitio de toma de muestras (o una copia del informe endoscópico en la que consten estos antecedentes).

2.- Las muestras deben ser dispuestas en el orden numérico correspondiente dentro de una cápsula o frasco aplanado de boca ancha que contenga un papel filtro con números horarios, y luego cubiertas en formalina al 10%, idealmente tamponada. Identificar correctamente el envase. Si la muestra fuera enviada a otro sitio para su procesamiento, el envase debe ser sellado adecuadamente para evitar la desecación. Este proceso debe ser supervisado siempre por enfermera o por el endoscopista.

3.- El endoscopista debe procurar tomar muestras de tamaño adecuado. Muestras muy pequeñas corren el riesgo de perderse en el proceso o resultar insuficientes. De la misma manera, deben evitarse las muestras de tejido necrótico (lecho de lesión ulcerada), y procurar que contengan tejido viable del borde de la lesión.

4.- El envío de las muestras a Anatomía Patológica debe realizarse lo más pronto posible.

5.- En Anatomía Patológica, las muestras deben procesarse según el procedimiento habitual, cuidando de colocarlas en el porta en orden numérico creciente desde el borde esmerilado o el que lleva el número de la biopsia, en un máximo de 4 muestras por taco y con 2 a 3 desgastes. Las muestras demasiado pequeñas deben incluirse aparte y las de tamaño muy distinto, también. Realizar de rutina tinción de HE y Giemsa.

6.- El informe debe incluir: una descripción macroscópica con el número y localización de las muestras, una descripción microscópica que incluya tipo de mucosa y hallazgos patológicos, y una conclusión diagnóstica basada en clasificación japonesa:

- Grupo I : Mucosa normal o epitelio de lesiones benignas sin atipias.
- Grupo II : Lesiones con epitelio atípico interpretado definitivamente como benigno.
- Grupo III : Lesiones limítrofes entre los que se considera benigno y maligno.
- Grupo IV : Lesiones altamente sospechosas de cáncer.
- Grupo V : Definitivamente carcinoma.

Finalmente, incluir sugerencias o recomendaciones según corresponda (por ejemplo, “controlar y/o repetir, biopsias de Grupo III”, “repetir, biopsias de Grupo IV”).

7.- Los informes debieran estar disponibles en un máximo de 5 días hábiles.

8.- Los casos positivos deben quedar debidamente registrados.

GASTRECTOMIA POR CANCER GASTRICO

Gastrectomía total: Incluye cardias y píloro.

Gastrectomía subtotal: Incluye píloro.

Gastrectomía subtotal proximal o invertida: Incluye cardias.

PROCEDIMIENTO

1.- Abrir la pieza por la curvatura mayor, a menos que el tumor se encuentre en la curvatura mayor, en cuyo caso debe ser abierta por la curvatura menor.

2.- Disecar los linfonodos de acuerdo a los grupos ganglionares que trae la pieza quirúrgica:

- GRUPO 1 : Linfonodo cardial derecho.
- GRUPO 2 : Linfonodo cardial izquierdo.
- GRUPO 3 : Linfonodos a lo largo de la curvatura menor.
- GRUPO 4 : Linfonodos a lo largo de la curvatura mayor.
- GRUPO 5 : Linfonodo suprapilórico.
- GRUPO 6 : Linfonodo infrapilórico.
- GRUPO 10 : Linfonodo del hilio esplénico.
- GRUPO 11 : Linfonodo a lo largo de la arteria esplénica.
- Los otros grupos ganglionares deben enviarse identificados por separado por el cirujano (7-8-9).

3.- Si la pieza incluye bazo, disecar los linfonodos del hilio esplénico. Medir y pesar el Bazo.

4.- Pinchar la pieza extendida en una lámina de corcho o de parafina. Fijarla durante el tiempo necesario (por ejemplo, durante la noche), con la mucosa hacia la formalina.

5.- Tomar 2 fotografías o fotocopias donde se registrarán los cortes a usar.

6.- Pintar los bordes con tinta china.

7.- Las secciones debe ser hechas en forma perpendicular a los pliegues de la mucosa.

DESCRIPCION MACROSCOPICA:

1.- Identificar tipo de resección (total o subtotal), longitud por curvatura mayor, longitud de curvatura menor, longitud del duodeno, longitud del esófago.

2.- Características del tumor:

- Localización (tercio superior, medio, inferior o combinaciones y cara anterior, posterior, curvatura menor, curvatura mayor o combinaciones).
- Tamaño: Dos ejes, el ESPESOR Y PROFUNDIDAD DE LA INVASION: mucoso “m”, submucoso “sm”, muscular propia “mp”, subseroso “ss”, serosa “s”.
- Forma: Tipos de Bormann en infiltrante y clasificación japonesa del incipiente.
- Extensión a duodeno, distancia del tumor a los bordes quirúrgicos.

3.- Apariencia de la mucosa y pared normal.

SECCIONES HISTOLOGICAS:

- TUMOR: 4 secciones a través de la pared, incluyendo el borde tumoral y mucosa adyacente.
- Mucosa no neoplásica: 2 cortes.
- Margen proximal.
- Margen distal.
- Bazo si está presente.
- Páncreas si está presente.
- Linfonodos: todos los encontrados en los grupos 1-2-3-4-5-6-10 y 11.

DIAGNOSTICO FINAL

Debe consignar:

- 1.- Tipo de cirugía: Gastrectomía total o parcial.
- 2.- Si es un cáncer incipiente y avanzado: tipo macroscópico (clasificación de Bormann y clasificación japonesa del cáncer gástrico incipiente).
- 3.- Ubicación en el estómago.
- 4.- Tamaño y nivel de invasión en la pared.
- 5.- Tipo histológico.
- 6.- Compromiso de vasos linfáticos, sanguíneos y neural.
- 7.- Distancia de márgenes quirúrgicos del tumor.
- 8.- Diagnóstico del resto del estómago: Presencia de gastritis, metaplasia intestinal, otras lesiones, Helicobacter Pylori.
- 9.- Diagnóstico la disección ganglionar: grupos ganglionares estudiados, cantidad de ganglios por grupo, número de ganglios comprometidos y de que grupos, informar si existe compromiso de cápsula ganglionar y del tejido adiposo periganglionar.
- 10.- Informar presencia de neoplasia en epiplón menor y mayor.
- 11.- Informar bazo, vesícula biliar y otros órganos que se hayan mandado a estudio.

Anexo 6

Clasificación macroscópica para la etapificación del Cáncer Gástrico

CANCER INCIPIENTE: Clasificación japonesa

I	Elevado
Ila	Levemente Elevado
IIb	Plano
IIc	Deprimido
III	Excavado o Ulcerado
En tipos mixtos se colocara primero el que tiene mayor diámetro	

CANCER AVANZADO: Clasificación de Borman

Tipo I	Lesión polipoidea, base ancha y bien demarcada de la mucosa alrededor
Tipo II	Similar a la anterior con ulceración central.
Tipo III	Ulcerado sin limites definidos, infiltrando la mucosa de alrededor.
Tipo IV	Difusamente infiltrante o Linitis plástica.
Tipo V	No asimilable a los anteriores

ETAPIFICACION (AMERICAN JOINT COMISSION ON CANCER, 1997)

(T) Tumor primario

TX:	tumor Primario no puede evaluarse
T0:	Sin evidencia de tumor primario
Tis:	Carcinoma en situ: tumor d intra epitelial sin la invasión de la lámina propia
T1:	Tumor invade lamina propia o submucosa
T2:	Tumor invade muscular propia o subserosa *
T3:	Tumor penetra serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes **, ***
T4:	Tumor invade las estructuras adyacentes ***
* El tumor puede penetrar la muscular propia con extensión a los ligamentos gastrocólico o gastrohepatico o al omentum mayor o menor sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor es clasificado T2. Si hay perforación de peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos u omentum el tumor debe ser clasificado T3.	
** Las estructuras adyacentes al estómago incluyen bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón, intestino delgado y el retroperitoneo.	
*** Extensión Intramural al duodeno o al esófago se clasifica por la invasión de mayor profundidad en cualquiera de estos sitios, incluso el estómago.	

(N) Linfonodos regionales

Los linfonodos regionales son los nodos perigástricos, encontrados a lo largo de las curvaturas menor y mayor, y los nodos localizados a lo largo de las arterias gástricas izquierda, hepática, esplénica. Para pN, un espécimen de linfadenectomía regional contendrá ordinariamente por lo menos 15 ganglios linfáticos. El compromiso tumoral de otros ganglios linfáticos intra-abdominales, como hepatoduodenal, retropancreaticos, mesentéricos, y para-aórticos, se clasifica como metástasis a distancia.

NX:	Linfonodo no puede evaluarse
N0	Sin metástasis a linfonodos regionales
N1:	Metástasis en 1 a 6 linfonodos regionales
N2:	Metástasis en 7 a 15 linfonodos regionales
N3:	Metástasis en más de 15 linfonodos regionales
(M) Metástasis	
MX:	Metástasis no pueden evaluarse
M0:	Sin metástasis
M1:	Metástasis

ESTADIOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estadio IIIB	T3	N2	M0
Estadio IV	T1,T2,T3	N3	M0
	T4	N1,N2,N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Anexo 8

Quimioterapia Neoadyuvante (Cunningham; MAGIC Trial)

Tres ciclos preoperatorios y tres ciclos postoperatorios.

Cada ciclo de 3 semanas consiste en:

- Epirubicin (50 mg/mt²) en bolo IV el día 1
- Cisplatin (60 mg/mt²) IV con hidratación el día 1, y
- Fluorouracil (200 mg/mt²) diario por 21 días mediante infusión continua. Un mg diario de warfarina recomendado para profilaxis de trombosis.

Previo a cada ciclo: recuento hematológico completo, BUN, electrolitos, creatininemia y pruebas de función hepática.

Modificaciones del régimen son recomendables en pacientes con mielosupresión y trombocitopenia, y del fluorouracilo en aquellos con estomatitis, síndrome mano-pie (palmar-plantar eritrodisestesia palmar-plantar), y diarrea.

En pacientes con historia de cardiopatía isquémica, evaluar fracción de eyección mediante ecocardiograma. Si ésta es menor al 50%, omitir epirubicina.

Si se produce aumento en niveles de creatininemia, ajustar dosis de cisplatino según clearance. Descontinuar la droga en pacientes con ototoxicidad o daño sensorial significativo.

Quimiorradioterapia (MacDonald; INT Trial SWOG-9008/INT0116)

Quimioterapia: fluorouracil, 425 mg/mt² por día y leucovorina, 20 mg/mt² por día por 5 días, 20 a 40 días después de la cirugía.

Quimio-radioterapia: comienza 28 días después del inicio del primer ciclo de quimioterapia. Consiste en 4500 cGy a 180 cGy diarios, 5 días a la semana por 5 semanas, sumado a fluorouracilo (400 mg/mt² por día) y leucovorina (20 mg/mt² por día) en bolo IV en los primeros 4 y últimos 3 días de la radioterapia. Un mes después de completar la radioterapia, aplicar dos ciclos de 5 días de fluorouracil, 425 mg/mt² por día y leucovorina, 20 mg/mt² por día, separados por un mes. La dosis de fluorouracilo debe reducirse en pacientes con efectos tóxicos mayores (grados III y IV).

Los 4500 cGy de radiación se administran en 25 fracciones, 5 días a la semana, al lecho tumoral, los ganglios regionales y dos cms más allá de los márgenes distal y proximal de la resección.

La presencia de lesiones proximales T3 requiere tratamiento del hemidifragma izquierdo medial.

Los campos de radiación incluyen los ganglios perigástricos, celiacos, paraaórticos locales, esplénicos, hepatoduodenales o hepático-portales, y pancreaticoduodenales.

Se permite la exclusión de ganglios esplénicos en pacientes con lesiones antrales si es necesario para respetar el riñón izquierdo.

La radiación se administra con al menos 4 MeV photons.

8. Referencias

- ¹ D. Max Parkin, Freddie Bray, J. Ferlay and Paola Pisani, Global Cancer Statistics, 2002 CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108
- ² Csendes A, Smok G, Medina E, Salgado I, Rivera R, Quitral M. Clinical course characteristics of gastric cancer, 1958-1990. Rev. Med Chi. 1992 Jan; 120(1):36-42.
- ³ Csendes A, Smok G, Medina E, Salgado I, Rivera R, Quitral M.[Clinical course characteristics of gastric cancer 1958-1990. Rev Med Chil. 1992 Jan; 120(1):36-42.
- ⁴ Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; British Society of Gastroenterology; British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2002 Jun; 50 Suppl 5:v1-23.]
- ⁵ Federation nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommendations for clinical practice: 2004 Standards, Options and Recommendations for management of patients with adenocarcinomas of the stomach (excluding cardiac and other histological forms of cancer) Federation nationale des centres de lutte contre le cancer] Gastroenterol Clin Biol. 2005 Jan;29(1):41-55.
- ⁶ Toshifusa Nakajima. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. Gastric Cancer, 2002, 5: 1-5.
- ⁷ “Estudio del análisis de la información científica para el desarrollo de protocolos AUGE: Cáncer Gástrico”, Universidad de Chile, 2004.
- ⁸ Capítulo de Cáncer Gástrico de: Clinical Evidence, de la British medical Journal: A compendium of the best available evidence for effective health care, 2000 – 2004.
- ⁹ Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. Int J Cancer. 1997 Aug 7; 72(4):565-73.
- ¹⁰ Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). Cancer Causes Control. 2001 Oct; 12(8):721-32.
- ¹¹ Van den Brandt PA, Botterweck AA, Goldbohm RA. Salt intake, cured meat consumption, refrigerator use and stomach cancer incidence: a prospective cohort study (Netherlands). Cancer Causes Control. 2003 Jun; 14(5):427-38.
- ¹² Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, Farrow DC, Schoenberg JB, Stanford JL, Ahsan H, West AB, Rotterdam H, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001 Oct; 10(10):1055-62.
- ¹³ Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, Bonaguri C, Cipriani F, Cocco P, Giacosa A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II. Association with nutrients. Int J Cancer. 1990 May 15; 45(5):896-901.
- ¹⁴ Knekt P, Jarvinen R, Dich J, Hakulinen T. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. Int J Cancer. 1999 Mar 15; 80(6):852-6.
- ¹⁵ La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. Cancer. 1992 Jul 1; 70(1):50-5.

-
- ¹⁶ Palli D, Russo A, Ottini L, Masala G, Saieva C, Amorosi A, Cama A, D'Amico C, Falchetti M, Palmirotta R, Decarli A, Costantini RM, Fraumeni JF Jr. Red meat, family history, and increased risk of gastric cancer with microsatellite instability. *Cancer Res.* 2001 Jul 15; 61(14):5415-9.
- ¹⁷ Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 1998 Jun; 114(6):1169-79
- ¹⁸ Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 2003 Dec; 125(6):1636-44.
- ¹⁹ Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS, Bandekar RR, Scheiman JM. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med.* 1999 Jan 25; 159(2):142-8
- ²⁰ An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet.* 1993 May 29; 341(8857):1359-62. Erratum in: *Lancet* 1993 Jun 26; 341(8861):1668.
- ²¹ Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Jul; 13(7):851-6. Review.
- ²² *Helicobacter and Cancer Collaborative Group.* Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001 Sep; 49(3):347-53. Review.
- ²³ Valenzuela MT, Watkins G, Castro A, Danilla S. Universidad de Chile. Análisis de información científica para el desarrollo de protocolos auge: Cáncer Gástrico (2004).
- ²⁴ Calvo A y Cols. "Protocolos Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud 2005. Cáncer Gástrico"
- ²⁵ Malila N, Taylor PR, Virtanen MJ, Korhonen P, Huttunen JK, Albanes D, Virtamo J. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on gastric cancer incidence in male smokers (ATBC Study, Finland). *Cancer Causes Control.* 2002 Sep; 13(7):617-23.
- ²⁶ Jacobs EJ, Connell CJ, McCullough ML, Chao A, Jonas CR, Rodriguez C, Calle EE, Thun MJ. Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and stomach cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Jan; 11(1):35-41.
- ²⁷ Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M, Zhou Y, Jin G, Xie Y, Wu G, Xia D, Qian Z, Soh H, Zhang L, Russell R, Xiao S. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. *Chin Med J (Engl).* 2003 Jan; 116(1):15-9.
- ²⁸ Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr.* 2000 Oct; 72(4):1047-52.
- ²⁹ Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS; China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Jan 14; 291(2):187-94.
- ³⁰ Zhou L, Sung JJ, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, Xia Z, Guo H, Liu J, Chao W. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J (Engl).* 2003 Jan; 116(1):11-4.
- ³¹ Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Dec 6; 92(23):1881-8.

-
- ³² Miehlike S, Kirsch C, Dragosics B, Gschwantler M, Oberhuber G, Antos D, Dite P, Lauter J, Labenz J, Leodolter A, Malfertheiner P, Neubauer A, Ehninger G, Stolte M, Bayerdorffer E. Helicobacter pylori and gastric cancer: current status of the Austrain Czech German gastric cancer prevention trial (PRISMA Study). *World J Gastroenterol*. 2001 Apr; 7(2):243-7.
- ³³ www.nice.org.uk/CG017
- ³⁴ Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JW. Early detection of gastric cancer. *BMJ*. 1990 Sep 15; 301(6751):513-5.
- ³⁵ Eckardt VF, Giessler W, Kanzler G, Remmele W, Bernhard G. Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. A case-control study. *Gastroenterology*. 1990 Mar; 98(3):708-14.
- ³⁶ Csendes A, Smok G, Velasco N, Godoy M, Medina E, Braghetto I et al. Cáncer gástrico incipiente e intermedio. Análisis clínico y sobrevida de 51 casos. *Rev Méd Chile* 1980; 108: 1011-5.
- ³⁷ Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Malchow-Moller A. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The value of predictive score models. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Feb; 32(2):118-25.
- ³⁸ de Aretxabala X, Araya JC, Flores P, Roa I, Fernandez E, Wistuba I, Villaseca MA, Huenchullan I, Arredondo G, Flores M, et al. [Characteristics of gastric cancer in the IX region of Chile] *Rev Med Chil*. 1992 Apr; 120(4):407-14.
- ³⁹ Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1995 Jul 6; 333(1):32-41.
- ⁴⁰ Tsubono Y, Nishino Y, Tsuji I, Hisamichi S. Screening for Gastric Cancer in Miyagi, Japan: Evaluation with a Population-Based Cancer Registry. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2000;1(1):57-60
- ⁴¹ Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, Hoshiyama Y, Yatsuya H, Sakata K, Kondo T, Kikuchi S, Toyoshima H, Hayakawa N, Tamakoshi A, Ohno Y, Fujino Y, Kaneko S; Japan Collaborative Cohort Study Group. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer*. 2003 Aug 10; 106(1):103-7.
- ⁴² Hisamichi S. Screening for gastric cancer. *World J Surg*. 1989 Jan-Feb; 13(1):31-7. Review.
- ⁴³ Kong SH, Park DO J, Lee HJ, Jung HC, Lee KU, Choe KJ, Yang HK. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Jan; 34(1):1-7.
- ⁴⁴ Llorens P. Gastric Cancer Mass Survey in Chile. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 339-43
- ⁴⁵ Alfonso Calvo B, Martha Pruyas A, Eva Nilsen V, Patricia Verdugo L. Frequency of gastric cancer in endoscopies performed in symptomatic patients at a Secondary Care Health Center. *Rev. Méd.Chile*. v.129 n.7.Santiago jul. 2001.
- ⁴⁶ Clasificación Japonesa del Cáncer Gástrico 2° Edition English Version. *Gastric Cancer* (1988) 1: 10-24.
- ⁴⁷ Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Path Microbiol Scan* 1965; 64: 31-49.
- ⁴⁸ Klein Kranenbarg E, Hermans J, van Krieken JH, Van de Velde C. Evaluation of the 5th edition of the TNM classification for gastric cancer: improved prognostic value. *Br J Cancer*. 2001 Jan 5; 84(1):64-71.
- ⁴⁹ Bunt AM, Hogendoorn PC, van de Velde CJ, Bruijn JA, Hermans J. Lymph node staging standards in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1995 Sep; 13(9):2309-16.

-
- ⁵⁰ Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*. 2002 Sep; 224(3):748-56.
- ⁵¹ Kuntz C, Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999 Sep; 17(2):96-102. Review
- ⁵² Fukuya T, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, Maehara Y, Masuda K. Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 1997 Jan-Feb; 21(1):73-81.
- ⁵³ Asencio F, Aguilo J, Salvador JL, Villar A, De la Morena E, Ahamad M, Escrig J, Puche J, Viciano V, Sanmiguel G, Ruiz J. Video-laparoscopic staging of gastric cancer. A prospective multicenter comparison with noninvasive techniques. *Surg Endosc*. 1997 Dec; 11(12):1153-8.
- ⁵⁴ Onate-Ocana LF, Gallardo-Rincon D, Aiello-Crocifoglio V, Mondragon-Sanchez R, de-la-Garza-Salazar J. The role of pretherapeutic laparoscopy in the selection of treatment for patients with gastric carcinoma: a proposal for a laparoscopic staging system. *Ann Surg Oncol*. 2001 Sep; 8(8):624-31.
- ⁵⁵ Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc*. 2000 Oct; 14(10):951-4.
- ⁵⁶ Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, Gathercole L, Smith MA. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*. 2001 Oct; 49(4):534-9. Review.
- ⁵⁷ Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitz M, Felsenberg D, Stein H, Germer C, Deutschmann C, Riecken EO. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut*. 1993 May; 34(5):604-10.
- ⁵⁸ Akoh JA, Macintyre IM. Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br J Surg*. 1992 Apr; 79(4):293-9.
- ⁵⁹ Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol*. 1996 Jun; 23(3):360-8.
- ⁶⁰ Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Bruijn JA. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol*. 1995 Jan; 13(1):19-25.
- ⁶¹ McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18 ;(4):CD001964. Review.
- ⁶² Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999 Mar; 79(9-10):1522-30.
- ⁶³ Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25; 340(12):908-14.
- ⁶⁴ Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Bottcher K, Roder JD, Muller J, Fellbaum C, Hofler H. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg*. 1996 Aug; 83(8):1144-7.

-
- ⁶⁵ Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg.* 1999 Aug; 230(2):170-8.
- ⁶⁶ Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, Paquet JC, Hay JM. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg.* 1989 Feb; 209(2):162-6.
- ⁶⁷ Griffith JP, Sue-Ling HM, Martin I, Dixon MF, McMahon MJ, Axon AT, Johnston D. Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer. *Gut.* 1995 May; 36(5):684-90.
- ⁶⁸ Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Stewart AK, Fremgen AM. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *J Am Coll Surg.* 1997 Aug; 185(2):177-84.
- ⁶⁹ Okajima K, Isozaki H. Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. *World J Surg.* 1995 Jul-Aug; 19(4):537-40. Review.
- ⁷⁰ Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery.* 2002 Apr; 131(4):401-7.
- ⁷¹ Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg.* 1995 Jul-Aug; 19(4):532-6. Review.
- ⁷² Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg.* 1997 Nov; 84(11):1567-71.
- ⁷³ Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ; Dutch Gastric Cancer Group. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg.* 2002 Nov; 89(11):1438-43.
- ⁷⁴ Hiki Y, Shimao H, Mieno H, Sakakibara Y, Kobayashi N, Saigenji K. Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. *World J Surg.* 1995 Jul-Aug; 19(4):517-22.
- ⁷⁵ Shibata Y, Yokota K. [Endoscopic treatment of esophageal and gastric cancers] *Hokkaido Igaku Zasshi.* 1995 May; 70(3):359-64.
- ⁷⁶ Takekoshi T, Baba Y, Ota H, Kato Y, Yanagisawa A, Takagi K, Noguchi Y. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy.* 1994 May; 26(4):352-8.
- ⁷⁷ Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, Arcangeli V, Drudi G, Canuti D, Fochessati F, Ravaioli A. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori.* 2002 Jan-Feb; 88(1):21-7.
- ⁷⁸ Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer.* 1999 Jul; 35(7):1059-64.
- ⁷⁹ Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Tian J, Chen JP, Wang L, Wang CH, Chen HY, Li YP. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2002 Dec; 8(6):1023-8.
- ⁸⁰ Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg.* 2002; 168(11):597-608.

-
- ⁸¹ Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, Cascinu S, Barni S, Labianca R, Torri V. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol*. 2000 Jul; 11(7):837-43.
- ⁸² Rosen HR, Jatzko G, Repse S, Potrc S, Neudorfer H, Sandbichler P, Zacherl J, Rabl H, Holzberger P, Lisborg P, Czejka M. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol*. 1998 Aug; 16(8):2733-8.
- ⁸³ Kelsen D, Karpch M, Schwartz G, Gerdes H, Lightdale C, Botet J, Lauers G, Klimstra D, Huang Y, Saltz L, Quan V, Brennan M. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol*. 1996 Jun; 14(6):1818-28.
- ⁸⁴ Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1994 May; 12(5):970-4.
- ⁸⁵ Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg*. 1998 Sep; 228(3):347-54.
- ⁸⁶ Allum W, Cunningham D, Weeden S. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc Am Soc Clin Oncol 2003*; 22: 249
- ⁸⁷ Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995 Mar; 71(3):587-91.
- ⁸⁸ Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993 Jul 1; 72(1):37-41.
- ⁸⁹ Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linne T, Sellstrom H, Heuman R. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 1997 Feb; 8(2):163-8.
- ⁹⁰ Wohrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2004 Nov; 15(11):1585-95.
- ⁹¹ Wagner AD, Grothe W, Behl S, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004064.
- ⁹² Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2903-9.
- ⁹³ Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Yamamichi N, Miyata Y, Ikeda N, Yamamoto S, Fukuda H, Yoshida S; Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1; 21(1):54-9.

-
- ⁹⁴ Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, Planker M, Santos JG, Piedbois P, Paillot B, Bodenstein H, Schmoll HJ, Bleiberg H, Nordlinger B, Couvreur ML, Baron B, Wils JA. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2000 Jul; 18(14):2648-57.
- ⁹⁵ Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS, Titova LN. A prospective, randomized trial of preoperative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer.
- ⁹⁶ Kramling HJ, Wilkowski R, Duhmke E, Cramer C, Willich N, Schildberg FW. [Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma] *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1996; 113:211-3. German.
- ⁹⁷ Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Dec 1; 42(5):929-34.
- ⁹⁸ Sastre J, García-Saenz JA, Díaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(2):204-213
- ⁹⁹ Huguier M, Houry S, Lacaine F. Is the follow-up of patients operated on for gastric carcinoma of benefit to the patient? *Hepatogastroenterology*. 1992 Feb; 39(1):14-6.
- ¹⁰⁰ Bohner H, Zimmer T, Hopfenmuller W, Berger G, Buhr HJ. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer--is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepatogastroenterology*. 2000 Sep-Oct; 47(35):1489-94.
- ¹⁰¹ Kiebert GM, Welvaart K, Kievit J. Psychological effects of routine follow up on cancer patients after surgery. *Eur J Surg*. 1993 Nov-Dec; 159(11-12):601-7.