



Guías Clínicas AUGE

Cáncer Gástrico

Marzo 2014

Subsecretaría de Salud Pública
División de prevención y Control de Enfermedades
Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores

Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Cáncer Gástrico.

Santiago: Minsal, 2014.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN:

Fecha 1ª edición: 2006, Minsal

Fecha 2ª edición: 2010, Minsal

Fecha 3ª edición: 2014. Minsal.

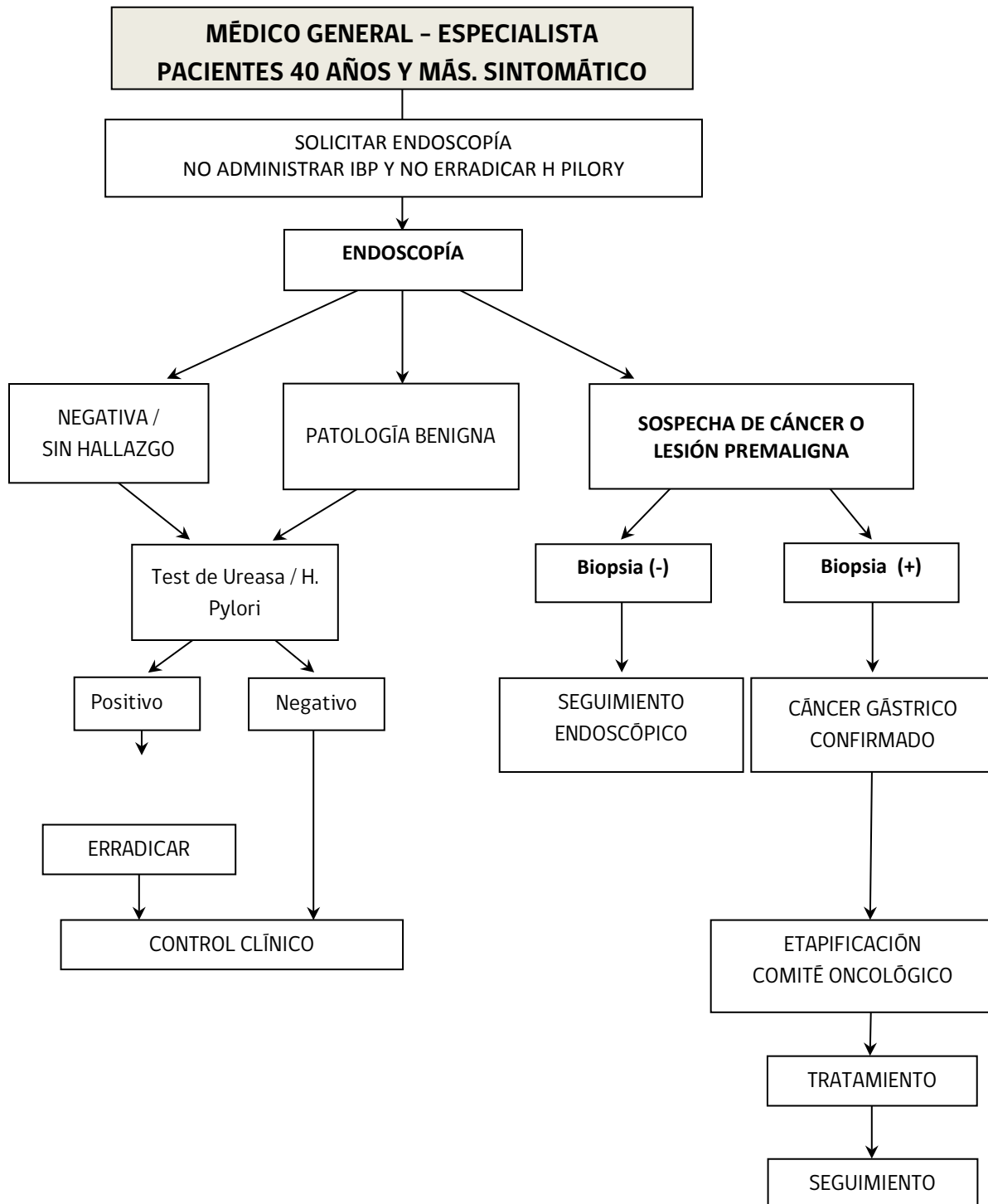
Actualización: Epidemiología, Procedimientos Detección y Tratamientos.

ÍNDICE

FLUJOGRAMA	5
RECOMENDACIONES CLAVES	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Descripción y epidemiología del cáncer gástrico	7
1.2. Alcance de la guía	10
1.2.1. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía:.....	10
1.2.2. Usuarios a los que está dirigida la guía.....	11
1.3. Declaración de intención.....	11
2. OBJETIVOS	12
2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía.....	12
3. RECOMENDACIONES.....	13
3.1. Aspecto clínico.....	13
3.1.1. Pregunta clínica.....	13
3.1.2. Síntesis de Nivel de Evidencia	13
3.2. Aspecto clínico.....	14
3.2.1. Pregunta clínica	14
3.2.2. Síntesis de Nivel de Evidencia	14
3.2.3. Síntesis de Nivel de Evidencia	15
3.3. Aspecto clínico.....	17
3.3.1. Pregunta clínica	17
3.3.2. Síntesis de Nivel de Evidencia	17
3.4. Aspecto clínico	20
3.4.1. Pregunta clínica	20
3.4.2. Síntesis de Nivel de Evidencia	20
4. SEGUIMIENTO	31
4.1 Aspecto clínico.....	31
4.1.1 Pregunta clínica.....	31
4.1.2 Síntesis de Nivel de Evidencia	31
5. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	32

5.1 Situación de la atención del problema de salud en Chile.....	32
5.2. Facilitadores y Barreras para la implementación de las recomendaciones.....	32
5.3. Diseminación.....	32
5.4 Evaluación del cumplimiento	32
5.4.1. Indicadores de procesos recomendados:	32
5.4.2. Indicadores de resultado recomendados:.....	32
6. DESARROLLO DE LA GUÍA	34
6.1. Grupos de trabajo que colaboraron en la formulación de la guía:.....	34
6.2. Declaración de conflictos de interés	39
6.3. Revisión Sistemática de la literatura.....	39
6.4. Formulación de recomendaciones	40
6.4.1 Niveles de Nivel de Evidencia.....	40
6.4.2. Grados de recomendación.....	40
6.5. Validación de la guía	42
6.6. Vigencia y actualización de la guía	42
ANEXO 1. Lista de Abreviaturas Utilizadas en la Guía.....	43
ANEXO 2. Modelo de Solicitud de Endoscopia	44
ANEXO 2.1. Técnica de Endoscopia Digestiva Alta	45
ANEXO 3. Modelo de Información al Paciente para Endoscopia.....	50
ANEXO 4. Recomendación para Procesamiento e Informe Cáncer Gástrico.....	51
ANEXO 5. Clasificación Macroscópica para la Estadificación del Cáncer Gástrico	60
REFERENCIAS.....	62

FLUJOGRAMA



RECOMENDACIONES CLAVES

Recomendaciones	Grado recomendación
Es indispensable sospechar cáncer gástrico en persona de 40 años y más, con epigastralgia mayor a 15 días de duración, con o sin otros: síntomas digestivos, factores de riesgo familiar, síntomas ominosos de cáncer gástrico.	A
Ante la sospecha de Cáncer gástrico se debe derivar a la brevedad a especialista , endoscopista ¹ , con solicitud de endoscopía completo.	BP
La endoscopía digestiva alta (EDA) selectiva es indispensable en personas sintomáticas	A
Con test de ureasa positivo es indispensable tratar el helicobacter pylori y también, educar al paciente y grupo familiar.	A
La confirmación del cáncer gástrico es histológica.	A
El tratamiento para el cáncer gástrico está en directa relación con el estadio. Debe discutirse en comité oncológico.	A
La ecotomografía es recomendable para el diagnóstico de metástasis hepáticas por cáncer gástrico.	A
Es recomendable el estudio de Tomografía computarizada de Abdomen y pelvis (TC) para evaluar, principalmente, enfermedad a distancia.	A
La Laparoscopía es especialmente recomendable para evitar laparotomías innecesarias en pacientes con grado avanzado de diseminación del cáncer gástrico y para los cánceres en estadios T3 y T4 sin metástasis de órganos a distancia, en especial en los indiferenciados.	A

¹ Si el nivel secundario no dispone de endoscopista, se deberá citar a cirujano, gastroenterólogo.

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, anátomo-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). En cambio 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).

	Hombre	Mujer	Todos
MUNDO			
Población (miles)	3557717	3496728	7054446
Numero de casos nuevos de cáncer (miles)	7427.1	6663.0	14090.1
Tasa estandarizada/edad (W)	205.4	165.3	182.3
Riesgo de contraer cáncer antes de los 75 años (%)	21.0	16.4	18.5
Numero de defunciones de cáncer (miles)	4653.1	3547.9	8201.0
Tasa estandarizada/edad (W)	126.3	82.9	102.4
Riesgo de morir por cáncer antes de los 75 años (%)	12.7	8.4	10.4
Prevalencia a 5 años, adultos (miles)	15362.3	17182.3	32544.6
Proporción (por 100,000)	592.0	661.4	626.7
5 tipos de cáncer más frecuentes (ranking definido por el número total de casos)			
	Pulmón	Mama	Pulmón
	Próstata	Colorrectal	Mama
	Colorrectal	Pulmón	Colorrectal
	Estómago	Cervico uterino	Próstata
	Higado	Estómago	Estómago

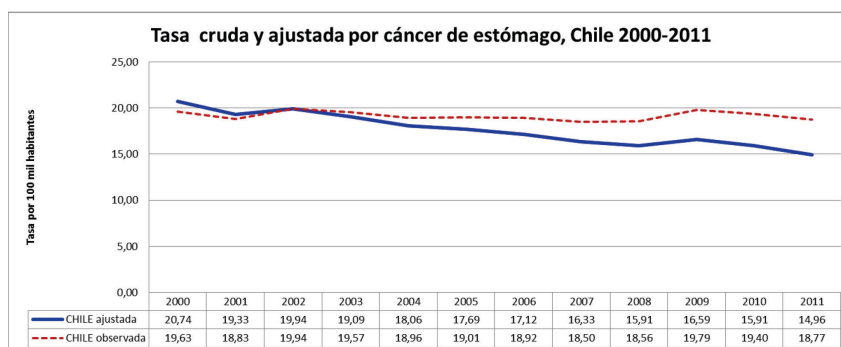
El cáncer de estómago se ubica entre las 5 principales localizaciones de cáncer en el mundo, tanto en hombres como en mujeres.

Globocan, IARC 2012.

Su incidencia varía en forma importante de un país a otro, Chile se cuenta entre los países con las tasas más altas, junto a Japón, Costa Rica y Singapur (1, 2). Con relación a la mortalidad, en Chile el cáncer gástrico constituye la primera causa en hombres y tercera causa en mujeres, es reconocido como un problema y prioridad de Salud Pública para el país. (3)

La tasa de mortalidad ha estado declinando en la gran mayoría de los países del mundo.

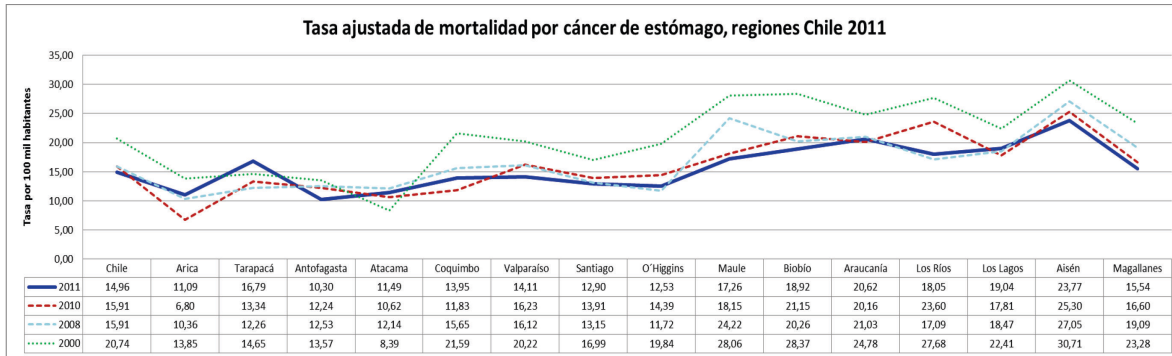
Gráfico n° 1. Tasa cruda y ajustada por cáncer de estómago.



Similar fenómeno ha ocurrido en Chile. Según DEIS, la tasa cruda ha fluctuado entre 19,63 (año 2000) a 18,77 por 100.000 habitantes, el 2011.

En términos absolutos, fallecen al año por esta causa en Chile alrededor de 3.237 personas. (2146 hombres y 1091 mujeres)

Gráfico n° 2. Tasa ajustada de mortalidad por cáncer de estómago, regiones Chile 2011



Dentro del país, existen regiones de alta mortalidad (Aysén, Araucanía, Los Lagos, Los Ríos, Biobío y Maule), y otras de mortalidad intermedia (Zona central) (4).

En el mundo, es un cáncer de predominio masculino con una relación hombre/ mujer de 2,6:1. En Chile, la relación hombre mujer es de 2,0:1.

Gráfico n° 3. Mortalidad de cáncer de estómago, según género, Chile

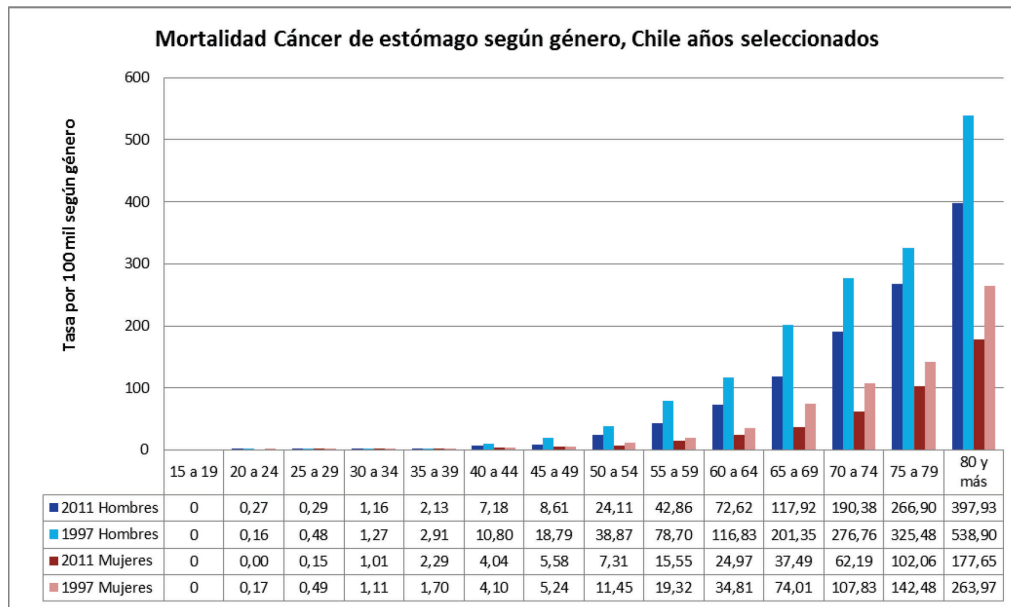
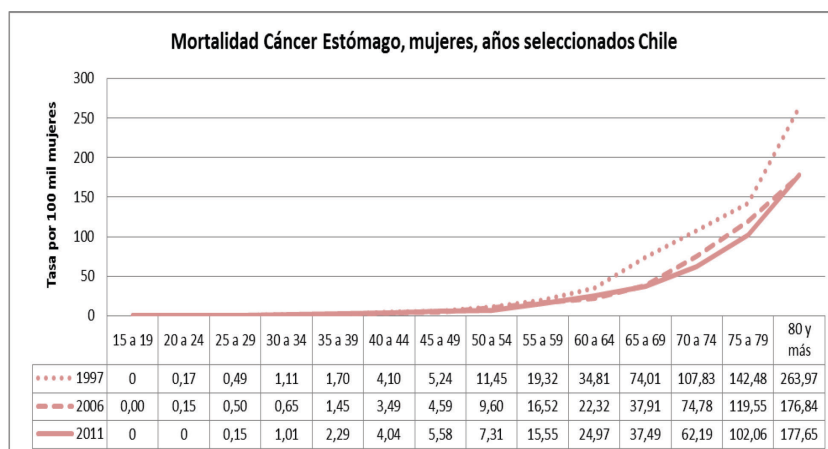


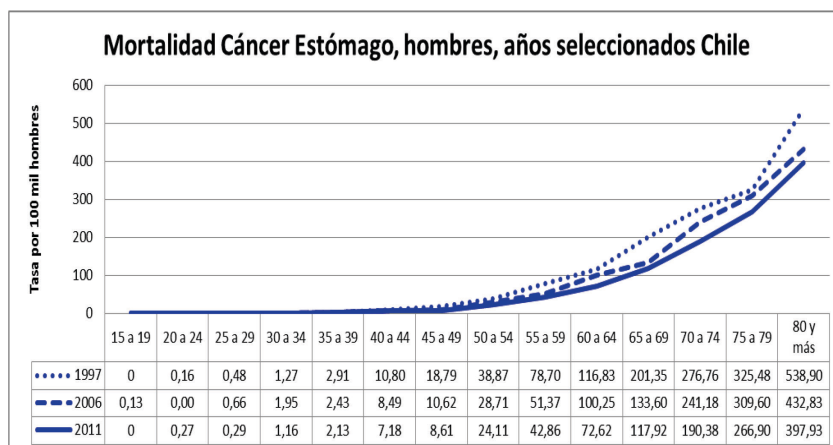
Gráfico n° 4. Mortalidad Cáncer Estómago, mujeres.



Respecto de la mortalidad en los tres años seleccionados: los grupos de edad más afectados son la séptima y octava década de la vida, con edad promedio 65 años.

La tasa según edad en mujeres, es dos veces menor que la de los hombres.

Gráfico n° 5. Mortalidad cáncer estómago, hombres.



En ambos géneros la edad de inicio de la mortalidad es en torno a 40 años.

En ambos géneros la mortalidad es menor el año 2011 comparada con 1997. Sin embargo llama la atención la similitud de la tasa de mortalidad en mujeres los años 2006 y 2011.

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 años (5), aunque también pueden tener un curso rápido. La pesquisa en estos estadios alcanza la curación en la mayoría de los casos con sobrevividas muy altas. En los casos avanzados la sobrevivida promedio es de 6 meses. La sobrevivida 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.

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. (6, 7, 8, 9, 10).

Factores de Riesgo

Se han identificado diversos factores de riesgo para este cáncer, la mayoría con asociaciones de baja magnitud, que incluyen el tabaquismo (11,12), la ingesta de sal, alimentos ahumados, nitritos y tocino (13,14,15,16), o poseer parientes de primer grado con historia de cáncer gástrico (17). Existe una entidad hereditaria bien establecida, en un pequeño grupo de pacientes denominada Cáncer Gástrico Hereditario Difuso, asociado al gen E-Cadherina.

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 rojas (18) 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* (19, 20, 21), que ha sido demostrada de manera consistente (RR: ~2-3) en diversas variedades de estudio y revisiones sistemáticas (22, 23, 24). La infección induciría alteraciones histológicas en la mucosa gástrica que podrían ser precursores de cáncer.

1.2. Alcance de la guía

Esta guía es aplicable a:

Población sintomática de CaG, de ambos sexos > de 40 años de edad.

Pacientes con cáncer gástrico diagnosticado, de cualquier edad y estadio.

1.2.1. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía:

- Esta GPC se refiere a la prevención primaria, prevención secundaria, confirmación diagnóstica, tratamientos, seguimiento de los pacientes sólo con **Adenocarcinoma del estómago**. (CaG).

1.2.2. Usuarios a los que está dirigida la guía

Esta guía está dirigida a:

- Médicos Cirujanos generales, cirujanos digestivos, gastro-enterólogos, endoscopistas, radiólogos, oncólogos, patólogos y de otras especialidades que atienden adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en el manejo integral de pacientes con cáncer gástrico.
- Directivos de Instituciones de Salud.

1.3. 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 asegura un desenlace exitoso.

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 Nivel de 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 Nivel de Evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos

2. OBJETIVOS

- 1) Contribuir a la disminución de la incidencia mediante la prevención de factores de riesgo y la educación para el autocuidado.
- 2) Favorecer la detección de casos en estadios I y II (más precoces), mediante la endoscopía digestiva alta selectiva en población sintomática, de acuerdo a la mejor Nivel de Evidencia disponible, el consenso de expertos y a las condiciones nacionales
- 3) Orientar a los equipos multidisciplinarios y aportar recomendaciones sobre el manejo del cáncer gástrico desde su prevención primaria, detección precoz, tratamientos, rehabilitación y seguimiento, cuidados de los casos avanzados, basados en el mejor Nivel de Evidencia científico disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- 4) Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo y los tratamientos del cáncer gástrico.
- 5) 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 endoscopía.

2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía.

- ¿Es útil la prevención primaria CaG?
- ¿Se justifica el screening en población de riesgo?
- ¿Cuándo sospechar un cáncer gástrico? ¿Qué criterios fundan la sospecha de Cáncer gástrico?
¿Cómo detectar un cáncer gástrico incipiente?
- ¿Cómo debe confirmarse CaG?
- ¿Cuáles son los procedimientos para la Estadificación del CaG?
- ¿Cuáles son los Tratamientos del CaG según estadios?
- ¿Es necesario el Seguimiento?

3. RECOMENDACIONES

3.1. Aspecto clínico

Prevención primaria

3.1.1. Pregunta clínica

¿Es útil la prevención primaria CaG?

3.1.2. Síntesis de Nivel de Evidencia

Ensayos aleatorizados no han demostrado de manera concluyente la efectividad de la suplementación alimentaria con antioxidantes, alfa tocoferol, beta caroteno, vitamina E, vitamina C, multi vitaminas (25) **Nivel de Evidencia 2**, ni ácido fólico, aunque éste último parece favorecer la estabilización o reversión de la atrofia y la metaplasia en pacientes con gastritis atrófica (26, 27, 28, 29,). **Nivel de Evidencia 1.**

Sobre el consumo de ajo, el Nivel de Evidencia que sugiere un efecto protector deriva de estudios no experimentales y no puede considerarse definitiva.

La Organización Panamericana de la Salud, en su Informe del 2011, señala que llevar un estilo de vida más saludable, podría prevenir cada año hasta 2.8 millones de casos nuevos de cáncer, donde se menciona entre los aspectos más relevantes una alimentación sana, no fumar, actividad física y no abuso del alcohol. El dato lo recoge un informe publicado sobre enfermedades no transmisibles (ENT), elaborado por el Fondo Mundial de Investigación del Cáncer (30). El 40 % de los cánceres son prevenibles controlando varios factores de riesgo conductuales. La mayoría de las personas que adoptan estilos de vida saludable, alimentación sana y moderada, peso razonable a su edad, realizan actividad física semanal, no fuman y consumen baja cantidad de alcohol favorecen la prevención de varios cánceres. (31, 32, 33, 34), **Nivel de Evidencia 3.**

Recomendaciones	Grado de recomendación
No es recomendable el uso de suplementos alimentarios antioxidantes, para prevenir cáncer gástrico.	A
Se recomienda 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.	C

3.2. Aspecto clínico

Prevención secundaria, detección y confirmación CaG

3.2.1. Pregunta clínica

¿Hay síntomas distinguibles de CaG?

¿Cuáles estrategias apoyan la prevención secundaria CaG?

3.2.2. Síntesis de Nivel de Evidencia

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. Estos hallazgos son consistentes con lo observado en la población chilena. (35, 36, 37, 38) **Nivel de Evidencia 3.**

Experiencias previas en Chile han mostrado tasas de detección de CG de 1,2% y 1,3% en pacientes sintomáticos, con hasta 20% de CaG incipiente (39). **Nivel de Evidencia 1.**

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. (40) **Nivel de Evidencia 2.**

Modelos predictivos basados en cuestionarios de síntomas exclusivos han mostrado muy baja especificidad. (41) **Nivel de Evidencia 2.** Sin embargo en Chile puede ayudar a priorizar la EDA.

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. (42, 43) **Nivel de Evidencia 2.**

En Chile la prevalencia del Helicobacter Pylori (Hp) alcanza a 73% en la población general (44). **Nivel de Evidencia 3.**

Respecto al rol etiológico de Helicobacter Pylori en la generación del CaG como el de su erradicación para la prevención primaria del cáncer gástrico esta estudiado (45), **Nivel de Evidencia 3.** El beneficio observado es la no progresión o regresión de lesiones previas consideradas pre-neoplásicas dada la lenta progresión a atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma invasor (de tipo intestinal) es influida a través de muchos años por factores genéticos, dietéticos y ambientales, ofreciendo una amplia oportunidad de intervención, con reducción global de la

incidencia del cáncer (46). 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. (47, 48, 49, 50) **Nivel de Evidencia 1**

Existe esquemas terapéuticos para la erradicación de *Helicobacter pylori* (51, 52, 53).

Nivel de Evidencia 4.

Procedimientos de Prevención Secundaria

3.2.3. Síntesis de Nivel de Evidencia

Endoscopía digestiva:

La endoscopía de esófago estómago y duodeno con biopsia es el método estándar para el diagnóstico de cáncer gástrico, como también para explicar los múltiples síntomas gástricos provocados entre otros por la úlcera péptica. Hasta hoy se recomienda la endoscopía digestiva alta en los pacientes con antecedentes de: Gastrectomía hace más de 15 años en particular Familiar directo con historia de cáncer digestivo. La técnica es altamente sensible cuando es realizada por especialistas con experiencia, y permite detectar lesiones en estadios precoces (54) **Nivel de Evidencia 3.** Se sugiere realizar test de ureasa rápido con y erradicación de *H. pylori* si es pertinente, o bien histología en todo paciente con endoscopía digestiva alta EDA.

Hasta hoy los criterios de calidad de la endoscopía digestiva alta, aspectos indispensables para la capacitación del equipo multidisciplinario de EDA están definidos por un equipo de endoscopistas chilenos. (55, 56) **Nivel de Evidencia 4.**

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) (57, 58, 59, 60).

Nivel de Evidencia 2. Expertos nacionales no lo consideran practicable en Chile por su bajo rendimiento. 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 precoz (61). **Nivel de Evidencia 3.**

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 endoscópicos (62), **Nivel de Evidencia 3**, cuando el tamizaje se focaliza en los adultos (>40 años) sintomáticos, (síntomas sugerentes de CaG), para realizar endoscopia digestiva alta debe tenerse en cuenta además de la edad, epigastralgia de más de 15 días de duración, asociada o no a 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. Es importante considerar y priorizar en pacientes gastrectomizados cerca de 15 años atrás y familiar directo con historia de cáncer de estómago. Considere 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.

Recomendaciones para la prevención secundaria	Grados de recomendación
No se sugiere la endoscopia digestiva alta como método de tamizaje masivo/ universal.	B
La endoscopia de esófago estómago y duodeno con biopsia es el método estándar recomendado para el diagnóstico de cáncer gástrico.	A
La endoscopia digestiva alta es un procedimiento operador y equipo dependiente, se sugiere equipo multidisciplinario capacitado, con evaluación inter pares.	BP
Se sugiere en sujetos seleccionados , la endoscopia digestiva alta asociada a biopsia y estudio histológico, como método de detección para el cáncer gástrico.	B
Ante la sospecha de CaG, se sugiere que junto a examen e historia clínica efectuada por médico, se utilice la solicitud de endoscopia.	C
La endoscopia posee algunos riesgos y la probabilidad de error diagnóstico, por lo que sugiere siempre, consentimiento informado del paciente.	BP

Esquema recomendado para la erradicación de Helicobacter pylori	Grados de recomendación
Claritromicina: 500 mg cada 12 hrs por 14 días	B
Amoxicilina: 1 g cada 12 hrs por 14 días	
Omeprazol: 20 mg cada 12 hrs por 14 días	
En caso de alergia a la penicilina:	
Metronidazol: 500 mg cada 12 hrs por 14 días	
Claritromicina: 500 mg cada 12 hrs por 14 días	
Omeprazol: 20 mg al día por 14 días	

3.3. Aspecto clínico

Prevención terciaria, procedimientos para la estadificación.

3.3.1. Pregunta clínica

¿Mejores procedimientos para estadificarse el CaG?

3.3.2. Síntesis de Nivel de Evidencia

El pronóstico de la enfermedad se relaciona fuertemente con el estadio. En 1962, la Sociedad Japonesa de Endoscopia y Gastroenterología estableció el concepto de cáncer gástrico temprano, como aquél que se encuentra confinado a la mucosa o submucosa gástrica, independiente del compromiso ganglionar. En general, estos cánceres precoces progresan hacia estadios avanzados en el curso de varios años, aunque también pueden tener un curso rápido. Cuando el diagnóstico se hace en los estadios tempranos, se alcanza la curación en la mayoría de los casos, con supervivencias muy altas; en los casos avanzados, la supervivencia promedio es de 6 meses. **(63, 64, 65) . Nivel de Evidencia 4.**

Procedimientos para la Estadificación:

Ecotomografía:

Es un examen operador dependiente. La sensibilidad y especificidad de esta técnica para determinar la presencia de metástasis en hígado es aproximadamente de un 50% y >85% respectivamente (66). **Nivel de Evidencia 1.**

Se sugiere utilizar en forma selectiva, en pacientes con sospecha de enfermedad diseminada y que por sus condiciones generales no sean buenos candidatos a quimioterapia paliativa.

Tomografía computarizada de Abdomen y pelvis (TC):

Es el estudio de imagen de elección para evaluar, principalmente, enfermedad a distancia. La sensibilidad y especificidad de esta técnica para determinar la presencia de metástasis en hígado es aproximadamente de un 72% y >85% respectivamente (67). **Nivel de Evidencia 3.** Su capacidad para distinguir entre T2 y T3 es del 73%, y entre T1/T2 con T3/T4 es del 83% (68). **Nivel de Evidencia 1.**

PET-SCAN/RNM:

Son algo más sensibles que el TC y la ecotomografía (69) **Nivel de Evidencia 1**, pero no resultan costo-efectivas 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 resecabilidad, 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 gástrico (70) **Nivel de Evidencia 1** y para los cánceres en estadios T3 y T4 sin metástasis de órganos a distancia a priori y en especial en los tipos indiferenciados. (71, 72). **Nivel de Evidencia 1.**

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 estadio (73). Es un examen que debe ser realizado por un operador con experiencia en esta técnica. Debe ser utilizada en forma selectiva, especialmente, en pacientes candidatos a técnicas mínimamente invasivas (ESD) y según el equipo de trabajo y protocolos terapéuticos. **Nivel de Evidencia 3.**

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 computarizada (74) **Nivel de Evidencia 1** y que la laparoscopia (75, 76, 77, 78). **Nivel de Evidencia 3.**

Existen diversas clasificaciones para el cáncer gástrico de acuerdo a sus características macroscópicas, histológicas, **ANEXO 5**, celulares y de grado de invasión que tienen valor pronóstico y relevancia para la selección del tratamiento (79, 80, 81, 82). **Nivel de Evidencia 3.**

La categorización macroscópica de las lesiones incipientes se realiza mediante la Clasificación propuesta por la Sociedad Japonesa de Endoscopia de 1962 (83) **Nivel de Evidencia 4.** Los tumores avanzados se describen según la Clasificación de Borrmann. Desde el punto de vista microscópico, el informe histológico se establece según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. El 90% de las neoplasias malignas del estómago corresponde al **tipo morfológico de Adenocarcinomas.** Desde el punto de vista anatómico-patológico, el adenocarcinoma gástrico se puede subdividir en 2 formas: el tipo Intestinal y el tipo difuso (Clasificación de Lauren-Jarvi).

El estómago se divide anatómicamente en 3 regiones: Tercio Superior o Fondo; Tercio Medio o Cuerpo y Tercio Inferior o Antro. La localización del tumor se describe según la región o regiones comprometidas por el cáncer. En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia del cáncer de la unión gastroesofágica (84). El aumento del reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y de la obesidad, han sido considerados como factores que explica este incremento (85) **Nivel de Evidencia 4.** La clasificación topográfica propuesta por Siewert es la más utilizada y que divide los tumores en tipo I, II y III, si el cáncer se localiza en el esófago distal, la unión gastroesofágica propiamente tal (Cardial) y el estómago proximal (Subcardial), respectivamente (86). Desde un punto de vista práctico, en esta guía clínica se consideran los adenocarcinomas tipo Siewert II y III como cánceres gástricos. **Nivel de Evidencia 2.**

En resumen, una vez confirmado el diagnóstico de cáncer gástrico, mediante la realización de una endoscopia digestiva alta y la biopsia. (Anexo 5), la estadificación macroscópica del cáncer gástrico se debe realizar mediante la clasificación japonesa en los cánceres incipientes, la clasificación de Bormann en los avanzados, y según la clasificación TNM. **Anexo 6.**

Se debe evaluar la presencia de metástasis hepáticas mediante TC como examen de primera línea. (55). **Nivel de Evidencia 4.**

La laparoscopia pre-operatoria puede estar indicada en casos de sospecha carcinomatosis peritoneal, principalmente en adenocarcinomas indiferenciados en estadios T3 y T4 sin Nivel de Evidencia de metástasis de órganos a distancia (87) **Nivel de Evidencia 1,** (88).

La **endosonografía** no debe considerarse un examen de uso rutinario para la estadificación del cáncer gástrico en Chile, pero si está disponible puede ser de utilidad en cánceres tempranos en los cuales el rol de la EUS es precisar en grupo de pacientes que son candidatos a ser tratados por vía endoscópica (T1m y T1sm1)

En los **pacientes operables**, la estadificación se completa con la laparotomía exploratoria y el posterior estudio anatomo-patológico.

La estadificación preoperatoria tiene por objetivo principal establecer la etapa clínica del tumor y predecir el pronóstico del paciente, al evaluar la diseminación de la enfermedad precisando la existencia de metástasis hepáticas, linfonodal y peritoneales y por otro lado, también, puede identificar los enfermos con cáncer gástrico que podrían beneficiarse del tratamiento preoperatorio (89). **Nivel de Evidencia 2.**

La clasificación TNM debe ser registrada y la etapa del tumor debe corresponder a la última edición de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) / Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC), (90, 91) **Nivel de Evidencia 4.**

Recomendaciones sobre estadificación	Grado de recomendación
La ecotomografía es el método estándar recomendable para el diagnóstico de metástasis hepáticas por cáncer gástrico.	A
Es recomendable el estudio de Tomografía computarizada de Abdomen y pelvis (TC) para evaluar, principalmente, enfermedad a distancia.	A
La Laparoscopia es especialmente recomendable para evitar laparotomías innecesarias en pacientes con grado avanzado de diseminación del cáncer gástrico y para los cánceres en estadios T3 y T4 sin metástasis de órganos a distancia.	A
El PET-SCAN/RNM no se sugiere en forma habitual dado que su utilización no modifica significativamente el manejo de los pacientes o su pronóstico.	C

3.4. Aspecto clínico

Prevención terciaria, tratamientos del CaG.

3.4.1. Pregunta clínica

Mejor tratamiento según estadios del CaG.

3.4.2. Síntesis de Nivel de Evidencia

1. Tratamiento quirúrgico

La cirugía sigue siendo la principal modalidad de tratamiento en el cáncer gástrico y sin lugar a duda es el único tratamiento potencialmente curativo para los tumores resecables y en aquellos pacientes con resecciones endoscópicas no curativa.(92)

Tumores resecables:

El objetivo del tratamiento quirúrgico es la resección completa de la lesión con márgenes de sección negativos (Resección R0) (93, 94). **Nivel de Evidencia 2.** En los tumores distales el tratamiento de elección es la Gastrectomía Subtotal. En el cáncer gástrico avanzado se considera un margen **proximal de 5 cm. para lesiones Borrmann I y II.** En los tumores **Borrmann III y IV un margen de 6 cm.** se considera adecuado. Se debe tener presente que en el caso de los tumores avanzados de tipo histológico difuso, es preferible un margen proximal de 8 cm. En el cáncer de estómago incipiente un margen proximal de **2 cm.** es considerado suficiente (95) **Nivel de Evidencia 4.** Dos ensayos europeos no mostraron diferencias en la tasa de supervivencia general entre gastrectomía total y subtotal con una resección ganglionar adecuada (70, 71) **Nivel de Evidencia 1.** En las lesiones del fondo y/o cuerpo del estómago, la Gastrectomía Total es el tratamiento de elección. La biopsia rápida del margen de resección proximal del esófago es fundamental para asegurar una resección R0 (96, 97) **Nivel de Evidencia 3.**

Dissección ganglionar:

La extensión de la linfadenectomía es uno de los temas más controvertido en el tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma gástrico.(98, 99) Los dos ensayos aleatorios europeos realizados en la década de 1990 no lograron demostrar un beneficio en supervivencia entre los pacientes con dissección linfática tipo D2 vs. D1 (100, 101). **Nivel de Evidencia 3.** Estos dos trabajos fueron criticados por diferencias significativas entre los dos grupos analizados. Por otro lado existen un gran número de estudios retrospectivos que han demostrado una correlación entre un mejor resultado y linfadenectomía extendida (D2) y un estudio demostró la ausencia de mayor beneficio con resecciones ganglionares más allá de D2 (102) **Nivel de Evidencia 4.** Además, el ensayo Holandés D1, D2, después de un seguimiento de 15 años, demostró un beneficio significativo a favor de la linfadenectomía extendida tipo D2, en términos de recidiva locorregional y

supervivencia (103). **Nivel de Evidencia 1.** Un meta-análisis reciente, que incluyó 12 ensayos, con un total de 3.573 pacientes y un análisis de supervivencia de 1.332 pacientes, no demostró diferencias significativas en la supervivencia global entre D1 y D2. Sin embargo, en el análisis de subgrupos de pacientes sin esplenectomía y/o pancreatoclectomía mostró una clara tendencia de mayor supervivencia global y una mejor tasa de supervivencia libre de enfermedad significativa para D2 en comparación con los pacientes D1 (104). **Nivel de Evidencia 1.** Por lo tanto, una disección ganglionar extendida tipo D2, con 25 ó más linfonodos resecaados, (aunque se considera 16 ganglios linfáticos resecaados como el número mínimo para realizar una adecuada estadificación), se traduce en menores tasas de recidiva locorregional y una mejor supervivencia (105). **Nivel de Evidencia 1.**

Se recomiendan los Criterios de Operabilidad:

- 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.

Se recomiendan los Criterios de inoperabilidad (en pacientes electivos)

- 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 u otras viscerales

Se recomiendan los Criterios de irresecaabilidad

- a) Adherencias tumorales firmes a grandes vasos y estructuras anatómicas vecinas irresecaables.
- 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.

La cirugía gástrica laparoscópica o mínimamente invasiva:

Estos procedimientos se está transformando en una alternativa quirúrgica para el tratamiento del cáncer gástrico incipiente (82). **Nivel de Evidencia 1.**

El abordaje laparoscópico se ha ampliado gradualmente para incluir también el cáncer gástrico avanzado que requiere una gastrectomía total con linfadenectomía radical, en que los datos son aún controversial, un número de estudios (84,85) **Nivel de Evidencia 3**, han demostrado que el tratamiento laparoscópico del cáncer gástrico avanzado puede ser factible, seguro y oncológicamente adecuado (106) **Nivel de Evidencia 1.**

2. Tratamiento endoscópico:

En el manejo del cáncer gástrico incipiente, existe un subgrupo de pacientes en el cual el riesgo de compromiso ganglionar es mínimo en el cual el tratamiento endoscópico está jugando un rol cada vez mayor. Este tipo de tratamiento es actualmente la práctica estándar en Japón y en otros países se ha incrementado su uso en el tratamiento de los tumores del estómago precoz (107,108) La resección endoscópica es comparable en muchos aspectos a la resección quirúrgica en este grupos de pacientes y tiene la ventaja de ser menos invasivo, más económico, con menor morbimortalidad y ofrece una mejor calidad de vida. **Nivel de Evidencia 1.**

Los criterios clásicos aceptados como indicación para Resección Mucosa Endoscópica (Mucosectomía) incluidos en la guía Japonesa de manejos del cáncer gástrico: (109, 110, 111). **Nivel de Evidencia 4.**

- 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 o moderadamente diferenciado.

En el año 2000 Gotoda y cols., demostraron que los criterios arriba señalados eran demasiados restrictivos y un número importante de pacientes recibían tratamientos quirúrgicos innecesarios. Se analizó una base de datos con más 5.000 pacientes sometidos a una gastrectomía y disección linfática tipo D2, y se logró establecer con una elevada certeza el riesgo de invasión linfática en un grupo adicional de pacientes con cáncer gástrico precoz (112) **Nivel de Evidencia 2.** Este trabajo permitió establecer los criterios extendidos para identificar pacientes con riesgo mínimo o inexistente de metástasis linfonodal y, por lo tanto, subsidiario de Disección Submucosa Endoscópica (113). **Nivel de Evidencia 3.** Esta es una técnica de resección endoscópica en la que se utiliza la disección del plano submucoso inmediatamente bajo la lesión y que permite la resección del tumor incipiente en una sola pieza o en bloque (114) **Nivel de Evidencia 1.** Los criterios extendidos o ampliadas (115) **Nivel de Evidencia 1** para la Disección Submucosa Endoscopia son:

- a) Adenocarcinomas bien diferenciados mucosos sin infiltración linfovascular y menores de 3 cm de diámetro, independientemente de la presencia de ulceración (cicatriz).
- b) Adenocarcinomas bien diferenciados intramucosos, sin infiltración linfovascular y sin ulceración, independientemente del tamaño.
- c) Cáncer mucoso indiferenciado sin infiltración linfovascular, sin úlcera y de tamaño inferior a 2 cm.

d) Adenocarcinoma bien diferenciado con infiltración submucosa menor de 500 μ m (sm1), sin invasión linfovascular y menor de 3 cm de diámetro.

La disección Submucosa Endoscópica, permite una resección completa de la lesión en bloque, lo que posibilita un análisis histológico completo del tumor y definir si la resección fue de carácter curativo (extirpación completa del tumor, con bordes laterales y profundo negativos y sin factores de riesgos de invasión linfática) y por lo tanto no precisa de otro tratamiento o por el contrario requiere un segundo procedimiento endoscópico o tiene indicación de resección quirúrgica.

Comparada con la Mucosectomía la Disección Submucosa Endoscópica mejora significativamente la tasa de resección en bloque a nivel gástrico (83 vs. 42 %). También mejora la tasa de resección R0 (83 vs. 24 %) y la recurrencia a nivel gástrico (4 vs. 18 %). Como contrapartida, la Disección Submucosa Endoscópica presenta un mayor porcentaje de complicaciones, como perforación del estómago (2,8-20% vs. < 1 %) y Hemorragia (22% vs. 10 %) (116) **Nivel de Evidencia 1.**

Con respecto a la cirugía, la Disección Submucosa Endoscópica ofrece una supervivencia a 5 años (> 90 %) similar a la que aporta el tratamiento quirúrgico (81-98 %). La recurrencia de la Disección Submucosa (1-10 %) es también similar a la descrita en las series quirúrgicas (1-14 %). Sin embargo, la morbi-mortalidad descrita en las series de este tratamientos endoscópico (morbilidad de 5-22 % y mortalidad 0-2 %) es menor que la descrita en las series quirúrgicas (morbilidad de 12-80 % y mortalidad de 1-22 %).

3. Tratamiento Complementario a la Cirugía

(Quimioterapia perioperatoria y Quimioterapia o Quimio-Radioterapia postoperatoria)

3.1. Quimioterapia Perioperatoria: Dos estudios randomizados han mostrado beneficio en la supervivencia global con el uso de quimioterapia perioperatoria sobre cirugía sola, ambos estudios realizados en Europa (87,88). El estudio MAGIC, realizado en el Reino Unido, con 503 pacientes incluyó pacientes con adenocarcinoma resecable (etapa II y III) del estómago, unión esófago-gástrica o cáncer de esófago distal (25%). La quimioterapia consistió en 3 ciclos preoperatorios y 3 ciclos postoperatorios de ECF. Las tasas de resecciones curativas fueron 69,3 % y 66,4 % en el grupo perioperatorio y en el grupo de cirugía sola, respectivamente. Hubo una mayor proporción de estadios T1 y T2 tumores y un menor compromiso ganglionar en el grupo perioperatorio. El grupo de quimioterapia perioperatoria tuvo una probabilidad más alta de supervivencia general (HR = 0,75 , IC 95 % : 0,60-0,93 , P = 0,009 ; tasa de supervivencia a 5 años: 36 % vs 23 %) y la supervivencia libre de progresión (HR para progresión = 0,66 , IC del 95 % : 0,53 a 0,81 , P < 0,001). Se debe considerar que el 90,7% de los pacientes completaron la quimioterapia

preoperatoria, pero sólo 103 de los 208 pacientes del grupo (49,5 %) completaron la terapia postoperatoria (117) **Nivel de Evidencia 1.**

Un beneficio similar (118) **Nivel de Evidencia 1.** se demostró en el ensayo francés FFCD 9703, en este estudio 224 pacientes fueron asignados al azar a 2 ó 3 ciclos de quimioterapia preoperatoria con infusión de 5-Fluorouracilo más cisplatino (CF), seguidos de cirugía y quimioterapia adyuvante CF (3 ó 4 ciclos), o cirugía sola. Se debe destacar que el 75% de los pacientes tenían adenocarcinoma del esófago distal o de la unión gastroesofágica. La tasa de resección R0 fue significativamente mejor en el grupo de quimioterapia perioperatoria en comparación con el brazo de la resección quirúrgica sola (84 % vs 73 %, P = 0,04). Las diferencias en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años y la tasa de supervivencia global a los 5 años fueron del 13 % (34 % vs 21 %, P = 0,0033) y 14 % (38 % vs 24 %, P = 0,021), respectivamente, en favor de la terapia perioperatoria.

3.2. Quimioterapia Postoperatorio (adyuvante): Un meta-análisis realizado por el grupo GASTRIC (119) que incluyó 3.838 pacientes de 17 ensayos diferentes de quimioterapia adyuvante, llegó a la conclusión que existe un beneficio modesto, pero estadísticamente significativa con el uso de la quimioterapia postoperatoria basada en Fluoracilo comparado con la cirugía sola (HR = 0,82 IC 95 %: 0,76-0,90 P = 0,001). La mediana de supervivencia estimada fue de 4,9 años en el grupo de sólo cirugía versus 7,8 años en el grupo de pacientes tratados. **Nivel de Evidencia 1.**

El otro estudio, del grupo asiático ACTS -GC usó un esquema con S-1, una flouropiridimidina oral como mono-quimioterapia (120), en este trabajo randomizado se evaluaron 1.059 pacientes con cáncer gástrico en estadio II-III, que mostró beneficio en la supervivencia global a 3 años de 80% versus 70%. **Nivel de Evidencia 1.**

3.3. Quimioterapia intraperitoneal. Diversos estudios, revisiones retrospectivas, ensayos de fases II y III, han evaluado la efectividad de esta terapia y aun no se logra obtener conclusiones definitivas sobre la efectividad de la quimioterapia intraperitoneal post-operatoria y en general los resultados son negativos y sugieren que pueden asociarse a mayores tasas de complicaciones (121, 122) **Nivel de Evidencia 3.** (123, 124) **Nivel de Evidencia 1.**

3.4. Quimioterapia y Radioterapia post-operatoria (adyuvante): El estudio fase III del Intergroup (INT 0116) (125) **Nivel de Evidencia 1**, incluyó 566 pacientes

que fueron asignados a recibir cirugía sola o quimio-radioterapia adyuvante. Después de una mediana de seguimiento de 5 años, el grupo de quimio-radioterapia logró una ventaja significativa en la supervivencia global (36 meses frente a 27 meses $P < 0,005$) y en la supervivencia libre de progresión (HR = 1,52 IC del 95 %: 1,23 a 1,86 $P < 0,001$). La ventaja en el grupo tratado con quimiorradioterapia ha sido confirmado recientemente con 10 años de seguimiento (supervivencia libre de enfermedad HR = 1,51 $p < 0,001$; supervivencia global HR = 1,32 $p < 0,004$) [76], este estudio ha tenido muchas críticas en relación a la calidad de la cirugía, por ejemplo, el 54% de pacientes incluidos recibieron una disección ganglionar subóptima (D0-D1).

El estudio fase III ARTIST 93 con 458 pacientes con cáncer gástrico resecaado D2 asignó pacientes al azar para recibir XP adyuvante (capecitabina en los días 1 al 14 y cisplatino, repetidos cada 3 semanas) o XP / XRT / XP (XP, seguido de 45 Gy de radioterapia más capecitabina para las 5 semanas seguido de 2 ciclos adicionales de XP). Con una mediana de seguimiento de 53,2 meses, el brazo de la quimio-radioterapia adyuvante no obtuvo una ventaja significativa sobre el grupo de quimioterapia sola, con 3 años las tasas de supervivencia libre de enfermedad de 78,2 % y 74,2 % en XP/XRT/XP versus XP ($P = 0,0862$). Es de destacar que, en un análisis de subgrupos de 396 pacientes con ganglios linfáticos patológicos positivos, se registró una supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 77,5 % para XP/XRT/XP en comparación con XP de 72,3 %, $P = 0.0365$. Ref: (126) **Nivel de Evidencia 3, (127). Nivel de Evidencia 1.**

Debido a la menor respuesta a la quimioterapia de los tumores de células en anillo de sello (>50%), se plantea como conducta que la cirugía y quimio-radioterapia postoperatoria sea la preferencia mientras se completa un estudio randomizado en esta forma de presentación histológica.

4. Tratamiento de enfermedad metastásica e irresecable.

El último meta-análisis que evaluó quimioterapia en enfermedad avanzada se publicó en 2010 y examinó 35 estudios clínicos, con un total de 5.726 pacientes; este análisis mostró beneficio significativo en supervivencia global a favor del grupo que recibió quimioterapia (hazard ratio (HR) 0,37), intervalo de confianza del 95% (IC) 0,24 hasta 0,55) (128). **Nivel de Evidencia 1.** (129) **Nivel de Evidencia 3;** estos resultados confirmaron la quimiosensibilidad del cáncer gástrico metastásico apoyaron la búsqueda de nuevos esquemas.

La experiencia chilena ha mostrado resultados en respuesta y sobrevida global muy similar a lo reportado en los estudios randomizados multinacionales.

Para pacientes con sobreexpresión de erbB2 el trastuzumab combinado con XP mostró

beneficio de sobrevida global, con mediana de 13,8 versus 11,1 meses (130). **Nivel de Evidencia 1.**

En pacientes seleccionados según factores pronósticos para segunda línea o pacientes refractarios; estudios fase III con docetaxel, paclitaxel semanal e irinotecan han mostrado, beneficio en supervivencia global (5,2 versus 3,6 meses) y paclitaxel con ramucirumab han mostrado superioridad al comparar con paclitaxel semanal (9,3 versus 7,3 meses) (131) **Nivel de Evidencia 1.**

Recomendación de expertos chilenos en Abordaje Multidisciplinario del tratamiento del cáncer gástrico.

En las últimas décadas el tratamiento del cáncer gástrico ha aumentado en complejidad, siendo uno de sus factores la introducción de las terapias complementarias como Quimio-radioterapia adyuvante, Quimioterapia perioperatoria y Quimioterapia adyuvante, esquemas terapéuticos que han mostrado beneficios en la sobrevida comparado con la cirugía exclusiva, en distintos estudios. Por ello se debe recomendar la creación de equipos multidisciplinario, que incluyan cirujanos digestivos, oncólogos médicos, radioterapeutas, gastroenterólogos, patólogos, radiólogos, cuidados paliativos y especialistas en nutrición, para que puedan abordar en forma individualizada a cada paciente.

Una vez completada la estadificación clínica de los pacientes, se pueden dividir en tres grandes grupos:

- Enfermedad localizada
- Enfermedad localmente avanzada
- Enfermedad diseminada (metástasis)
- Este proceso clasifica a los enfermos en grupos diferentes, tanto en el tratamiento o esquemas terapéuticos como en el pronóstico.

I. Enfermedad Localizada. Estadios 0 / IA / IB (sólo T2N0)

En los casos de cáncer gástrico con compromiso limitado de la pared del estómago y sin Nivel de Evidencia de metástasis ganglionar (linfonodal), la resección quirúrgica o en casos seleccionados la resección endoscópica, es el pilar del tratamiento y no se requiere agregar algún tratamiento adyuvante.

Resección endoscópica: En casos seleccionados de cáncer gástrico incipiente, es posible indicar un tratamiento por vía endoscópica, sea este una Resección Mucosa (Mucosectomía) o bien una Disección Submucosa, según los criterios clásicos o extendidos (ver más arriba) y la experiencia del grupo de trabajo.

Tratamiento Quirúrgico:- Los pacientes con enfermedad local que no cumplan con los criterios establecidos más arriba son candidatos para una Gastrectomía subtotal o total según la localización del tumor primario con linfadenectomía tipo D1+ o D2.

La gastrectomía mediante laparotomía (cirugía abierta) es la técnica de elección, pero la cirugía laparoscópica se está posicionando como una alternativa quirúrgica en el cáncer gástrico incipiente o localizado. La gastrectomía laparoscópica más disección linfática D1+, ha demostrado en grandes series resultados similares a la gastrectomía abierta. Actualmente se están desarrollando estudios en Japón, Corea y China que pretende comparar los resultados de la gastrectomía abierta vs. Laparoscópica en cáncer de estómago incipiente.

Después de realizar una resección completa del tumor, ya sea por vía endoscópico (ESD) o quirúrgico (R0), no es necesario asociar ningún tratamiento adyuvante. El pronóstico a largo plazo de este grupo de paciente es excelente con supervivencia a 5 años sobre 85%-90%, con resecciones con intención curativa.

II. Enfermedad localmente avanzada (loco-regional).

Estadios IB (T1N1) / II / III

En este grupo de paciente con tumores que presenta compromiso ganglionar pero sin enfermedad a distancia (M0), el pilar fundamental del tratamiento, sigue siendo la resección quirúrgica completa del tumor (R0). Se recomienda para alcanzar este objetivo realizar una Gastrectomía (total o subtotal) más disección linfática tipo D2. Pero, a pesar del tratamiento quirúrgico con intención curativa, una alta proporción de estos paciente sufren recidiva de su tumor a nivel local o regional y un tercio de ellos presentaran metástasis durante el seguimiento. Con el objetivo de disminuir las tasa de recurrencia o metástasis y mejorar la supervivencia se han desarrollado tratamiento complementarios. Existen dos esquemas terapéuticos, sin que ninguno haya logrado establecer su superioridad: Quimioterapia Pre-operatoria y Quimioterapia y Radioterapia adyuvante (post-operatoria).

Si bien no existe un consenso formal sobre la materia en Chile, **Nivel de Evidencia 4**, se realizó una reunión en la cual la mayoría de los expertos consultados considera que, a la luz de la evidencia existente, se establecen las siguientes indicaciones:

Todos los pacientes deben ser presentados y evaluados en un comité oncológico para toma de la decisión del mejor esquema terapéutico.

Se sugiere que la mayoría de los pacientes con enfermedad localmente avanzada, la primera opción de tratamiento complementario es:

1. Cánceres Gastroesofágicos: Siewert II y III:

- a) QMT perioperatoria (Francés)
- b) QMT perioperatoria (MAGIC)
- c) QMT + RT PreOperatoria (Cisplatino + RT)

2. Cánceres Gástrico No cardiales:

- a) Quimioterapia Peri-operatoria. En pacientes seleccionados con estudio preoperatorio muestra T3-T4 y/o N(+). El esquema adoptado por el grupo de expertos, como primera opción, fue el protocolo francés (132), que usó 2 ó 3 ciclos de quimioterapia preoperatoria con infusión de 5-Fluorouracilo más cisplatino (CF), seguidos de cirugía y quimioterapia adyuvante CF (3 ó 4 ciclos).

En los pacientes con adenocarcinomas gástrico operable o esofágico inferior, se aplicó el régimen ECF perioperatoria, que redujo el tamaño del tumor y el estadio y mejoró significativamente libre de progresión y la supervivencia global. Una alternativa al esquema anterior, (133,134, 135) **Nivel de Evidencia 1.**

3. Para los pacientes CaG, que por diversos motivos **no recibieron quimioterapia ni radioterapia pre-operatoria**, con serosa positiva, ganglios positivos, R0, o con tratamiento quirúrgico inadecuado (gastrectomía < D2).

- a) Quimio-Radioterapia postoperatoria, el esquema adyuvante de preferencia debería ser el protocolo del Intergroup-0116, con 5 ciclos de 5-FU / Leucovorina con Radioterapia concomitante (45 Gy fraccionada en 5 semanas). (136) **Nivel de Evidencia 1.**
- b) QT postoperatoria **Nivel de Evidencia 2.**

III. Enfermedad Metastásica

Estadio IV

Se considera estadio IV, aquellos paciente con compromiso de órganos a distancia como el hígado, hueso, peritoneo, etc. y el compromiso de linfonodos no regionales. El pronóstico de este grupo de enfermos es ominoso, con supervivencia no mayor a un año y por lo tanto, el objetivo del tratamiento es aliviar o paliar.

La cirugía resectiva o derivativa, en general no está indicada excepto para casos muy seleccionados (sangrado digestivo tumoral, obstrucción intestinal, por ejemplo). En estos casos la quimioterapia paliativa es la base del tratamiento. El esquema de quimioterapia más activo es Cisplatino y 5-FU. (137, 138) **Nivel de Evidencia 1.**

Consenso de expertos chilenos **Nivel de Evidencia 4**, recomiendan tener presente:

Criterios de Operabilidad:

- 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)

- a) Rechazo de la cirugía por el paciente y /o familiar(es) a cargo.
- b) Enfermedad grave concomitante que contraindique la cirugía.

R2: Existencia de metástasis hepáticas, peritoneales u otras viscerales

Criterios de irresecabilidad

- 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)

Metástasis peritoneales supra e inframesocólicas o carcinomatosis peritoneal.

Todos los pacientes que se encuentran con diagnóstico de cáncer gástrico progresivo, fuera de alcance para tratamiento curativo deben recibir cuidados paliativos y manejo del dolor (ver Guía Ministerial "Alivio del dolor por cáncer avanzado y cuidados paliativos" disponible en (www.minsal.cl)).

Todos los pacientes con dolor deben recibir tratamiento para su alivio.

A. Cirugía

Recomendaciones	Grado de recomendación
<p>Se recomiendan las siguientes Indicaciones de gastrectomía subtotal</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Cáncer incipiente: Antral, medio o superior (margen proximal libre de al menos 2 cm). b) Cáncer avanzado: Antral de crecimiento lento, Bormann 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. 	C
<p>Se recomiendan las siguientes indicaciones de gastrectomía total:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Cáncer incipiente alto o multifocal. b) Cáncer avanzado: que no permita un margen libre de 5 cm entre borde superior y cardias. 	B
<p>Se recomiendan las siguientes indicaciones para resección endoscópica:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	C
<p>La cirugía paliativa puede estar recomendada en pacientes seleccionados con PS 0 cáncer progresivo, por ejemplo, en casos de hemorragia digestiva masiva, síndrome de retención gástrica, o perforación.</p>	C

B. Tratamientos Adyuvantes

Recomendaciones	Grado de recomendación
<p>A los pacientes con tumores localmente avanzados operables sin Nivel de Evidencia de metástasis y con estado funcional 0 ó 1 se puede ofrecer quimioterapia neoadyuvante</p>	A
<p>En pacientes operados con resecciones R0, con compromiso de la serosa ó 1 ganglios –estadios IB a IV M0– y estado funcional (PS) ≤2, puede indicarse un tratamiento a base de quimiorradioterapia postoperatoria</p>	A
<p>En pacientes metastásicos seleccionados puede indicarse tratamiento en base de quimioterapia con cisplatino y 5 -FU</p>	A

4. SEGUIMIENTO

4.1 Aspecto clínico

4.1.1 Pregunta clínica

¿Es necesario el seguimiento del CaG?

4.1.2 Síntesis de Nivel de Evidencia

El riesgo de recaída es más elevado durante los 3 primeros años desde la cirugía y luego va disminuyendo progresivamente, aunque puede haber recidivas tardías más allá de los 5 años.

<http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tiposcancer/digestivo/estomago?start=14>

Estudios observacionales no han demostrado beneficio en los programas de seguimiento en términos de supervivencia o de detección temprana de complicaciones o recurrencias, sin embargo, el seguimiento es considerado universalmente una buena práctica médica (139)

Nivel de Evidencia 4, y sí existe Nivel de Evidencia de que produce efectos beneficiosos sobre la calidad de vida en los pacientes oncológicos en general (140). **Nivel de Evidencia 1.**

Recomendaciones para el seguimiento

Todos los centros que atienden pacientes con cáncer gástrico deben poseer un registro estandarizado. El registro hospitalario de cáncer 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.

Recomendaciones	Grado de recomendación
Todos los pacientes tratados por cáncer gástrico deben recibir un seguimiento programado cuyos objetivos son: <ul style="list-style-type: none"> a) El diagnóstico de recidivas. b) El diagnóstico y manejo de complicaciones precoces o tardías derivadas del tratamiento. c) Evaluación de Calidad de vida. 	A

5. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

5.1 Situación de la atención del problema de salud en Chile.

5.2. Facilitadores y Barreras para la implementación de las recomendaciones.

La aplicación Endosonografía endoscópica (ESE) como examen de rutina se ve limitado en Chile por razones de disponibilidad y capacitación en la técnica.

5.3. Disseminación

La presente guía clínica estará disponible en todas sus versiones en la página web del Ministerio de Salud (www.minsal.cl).

Detección precoz del cáncer gástrico:

Capsula educativa "Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar"

www.uvirtual.cl

Manual "Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar"

www.redcronicas.cl

5.4 Evaluación del cumplimiento

5.4.1. Indicadores de procesos recomendados:

- **Fomento del autocuidado y prevención de factores de riesgo Programa de Prevención Cáncer Gástrico (participación ciudadana)**
Nº grupos de riesgo que reciben educación sobre control de FR CaG x 100/ Nº total de grupos de riesgo (comunas) CaG
- **Proporción de pacientes con endoscopia EDA**
Total de pacientes con endoscopia EDA realizada x 100 / Nº total de personas con indicación de endoscopia.
- **Proporción de pacientes con tratamiento de Helicobacter Pylori**
Total de pacientes con tratamiento Hp x 100 / Nº Total de pacientes a los que se prescribió el tratamiento.

5.4.2. Indicadores de resultado recomendados:

Curvas de sobrevida

- Sobrevida global a 5 años.
- Mortalidad
 - Reducción Tasa de Mortalidad ajustada por edad y sexos, año base 1999, año 2006 y año actual.
 - Mortalidad Operatoria
- Tasa de incipientes.(Estadios 1 x 100.000/ Nº total de pacientes operados)

- Resecabilidad % del total de CaG.
- Total de pacientes con CaG resecados x 100 / N° Total de pacientes con CaG diagnosticados.
- QT neoadyuvante: Resecabilidad (%), respuesta completa patológica.
- N° de pacientes con que reciben QT neoadyuvante resecados x 100 / N° total de pacientes que reciben QT neoadyuvante.
- Calidad de vida en pacientes tratados con QT o QT+ RT
- Toxicidad (criterios OMS)

6. DESARROLLO DE LA GUÍA

6.1. 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.

Grupo de trabajo, Actualización 2014	
Dr. Sergio Báez	Cirujano Digestivo, Servicio Cirugía H. Sotero del Río. Asesor Depto. Cáncer MINSAL
Dr. Alfonso Calvo	Cirujano Gastroenterólogo, CRS La Florida. H. Sotero del Río. Asesor Depto. Cáncer MINSAL
Dr. Marcelo Garrido	Oncólogo Hospital Clínico de la Universidad católica
Dr. Juan Carlos Garcia	Cirujano Digestivo, Servicio Cirugía H. San Borja Arriarán
Dra. Berta Cerda	Oncóloga, Jefe Oncología médica I. Nac. del Cáncer, Prof. Oncología U. de los Andes.
Dra. Bettina Müller	Oncóloga, Inst. Nac. del Cáncer, Directora Grupo GOCHI.
Dr. César Del Castillo	Oncólogo, Jefe Oncología médica H. San Borja Arriarán, Prof. Auxiliar Oncología U. de Chile, sede Central, Coordinador Nacional Cáncer del Adulto PANDA Asesor Depto. Cáncer MINSAL
Dr. Pablo Soffia	Radiólogo Presidente Soc. Chilena Radiología
Dra. Ana María Ciudad	Radioterapeuta Oncóloga, Instituto Nacional del Cáncer Soc. Ch. Radioterapia. Asesor Depto. Cáncer MINSAL
QF. Alejandra Barahona	Farmacia Oncológica H. del Salvador.
Dra. Dolores Tohá	Departamento Secretaría AUGÉ y de Coordinación Evidencial y Metodológica DIPRECE, MINSAL.

Dra. Wanda Fernández	Soc. Ch. Anatomía Patológica, H. San Borja Arriarán.
Dra. Fancy Gaete	Soc. Ch. Anatomía Patológica, H. Dr. Luis Tisne Brousse
Dra. Paulina Peñaloza	Soc. Ch. Anatomía Patológica, H. Dr. Luis Tisne Brousse
Dr. Raúl Pisano	Soc. Ch. Anatomía Patológica, H. San Juan de Dios.
Enf. Julia Vásquez	Depto. Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
Sra. Fresia Matus	Representante Organización Civil
Enf. M. Lea Derio Palacios	Depto. Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores. MINSAL Coordinador grupo de trabajo

Grupo de trabajo, Actualización 2009	
Dr. Alfonso Calvo	Cirujano Gastroenterólogo, CRS La Florida. Asesor Unidad de Cáncer MINSAL
Dr. Alfonso Díaz	Cirujano Digestivo, Jefe Servicio Cirugía H. Sotero del Río. Asesor Unidad de Cáncer MINSAL
Dr. Cristian Trujillo	Cirujano Oncólogo, Jefe Servicio Cirugía I. Nac. Del Cáncer.
Dra. Berta Cerda	Oncóloga, Jefe Oncología médica I. Nac. Del Cáncer, Prof. Oncología U. de los Andes. Coordinadora Nacional Cáncer del Adulto, PANDA MINSAL
Dra. Bettina Müller	Oncóloga, Inst. Nac. Del Cáncer, Directora Grupo GOCHI.
Dr. César Del Castillo	Oncólogo, Jefe Oncología médica H. San Borja Arriarán, Prof. Auxiliar Oncología U. de Chile, sede Central, Vicepresidente Soc. Ch. Cancerología. Asesor Unidad de Cáncer MINSAL
Dra. Sylvia Armando	Radioterapeuta Oncóloga, Jefe oncología, H. Barros Luco-Trudeau, Soc. Ch. Radioterapia.
Sra. Patricia Fuentes	Unidad Redes oncológicas, Dpto. Redes Alta Complejidad.
Sr. Nelson Guajardo	Analista, Fondo Nac. De Salud.
Dra. Dolores Tohá	Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica DIPRECE, MINSAL.

Dra. Wanda Fernández	Soc. Ch. Anatomía Patológica, H. San Borja Arriarán.
Dra. Fancy Gaete	Soc. Ch. Anatomía Patológica, H. Luis Tisné.
Dra. Elsa Olave	Soc. Ch. Anatomía Patológica, H. San José.
Dr. Raúl Pisano	Soc. Ch. Anatomía Patológica, H. San Juan de Dios.
Enf. M. Lea Derio	Coordinadora grupo GPC, Especialista en oncología, Encargada Cáncer del Adulto.

Grupo de Trabajo de Cáncer Gástrico, Subcomisión Tumores Digestivos, Protocolos de Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud. 2006.	
A. GRUPO DIAGNOSTICO	
Dr. René Estay Gastroenterólogo Soc. Ch. de Endoscopia Servicio de Medicina Hospital San Juan de Dios	Dr. Alfonso Calvo 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 Oncóloga Médico Jefe Hospital Barros Luco-Trudeau Coordinadora grupo tratamiento	Dr. Alfonso Díaz Jefe Cirugía Digestiva Alta Hospital Sótero del Río Soc. Ch. Cirujanos
Dra. Silvia Armando Radioterapeuta Hospital Barros Luco Trudeau Clínica Radionuclear SA.	Dr. Cristián Trujillo 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 Jefe Equipo Cirugía Digestiva Hospital de Temuco Universidad de la Frontera
Dr. Ricardo Cerda Cirugía Digestiva Hospital Barros Luco Trudeau	Dr. Sergio Báez Servicio de Cirugía Hospital Sotero del Río
Dr. Federico Hernández Sub Jefe Cirugía Digestiva Alta Hospital Barros Luco Trudeau	Dra. Marisol Ahumada Anestésista 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 Jefe Equipo Cirugía Digestiva Alta Hospital del Salvador	Dr. Alfonso Sandoval Cirugía Digestiva Gastroenterólogo Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas Hospital San Borja Arriarán
Dr. Juan Stambuk Jefe Cirugía Oncológica Hospital San Juan de Dios	
C. GRUPO REGISTRO	
Dr. Sergio Báez Servicio de Cirugía Hospital Sotero del Río	Enf. Lea Derio Unidad de Cáncer MINSAL
Coordinador grupo registro Enf. Claudia Aguayo Registros y Seguimientos Servicio de Cirugía Hospital Sotero del Río	
REUNIONES DE CONSENSO	
Dr. Patricio Burdiles P. Departamento de Cirugía Hospital Clínico U. de 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	

PROGRAMA CÁNCER DEL ADULTO PANDA	
Dra. M. Elena Cabrera	Dr. Denis Suárez
Dra. Miriam Chávez	Dra. Vivianne Lois
Dra. Berta Cerda	Dr. Hernán García
Dra. Lucía Bronfman	Dr. Hernán Rojas
M. Lea Derio	Dr. César del Castillo
Dr. Rodrigo Soto Jefe División Atención Primaria MINSAL	Sra. Cecilia Jarpa Jefe Comercialización FONASA
Dr. César Castillo Oncólogo Médico Hospital Barros Luco-Trudeau	Dr. Hernán Pulgar Cirujano Gástrico Encargado Programa Cáncer Servicio de Salud Maule
Dra. Gilda Gnecco Unidad de Calidad y Regulación MINSAL	

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:

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”
Dr. Eddy Marcelo Ríos Castellanos Gastroenterólogo, Master en Epidemiología Clínica, Hospital Hernán Henríquez Aravena, 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 el Nivel de Evidencia, UFRO.

En este trabajo participaron también como revisores:	
Dr. Edmundo Hofmann Gastroenterólogo. H. Hernán Henríquez Aravena de Temuco. Departamento de Medicina UFRO	Dr. Armando Sierralta Gastroenterólogo. H. Hernán Henríquez Aravena de Temuco. Departamento de Medicina UFRO
Asesoría Metodológica:	
Dra. Dolores Tohá Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud	Dr. Miguel Araujo Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud/Unidad GES Ministerio de Salud

Diseño y diagramación de la Guía:

Lilian Madariaga

*Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica
Ministerio de Salud*

6.2. Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

6.3. Revisión Sistemática de la literatura

La actualización 2014, se realizó con base a la necesidad de responder las preguntas abajo planteadas.

¿Cuáles recomendaciones apoyan la prevención primaria CaG?

¿Se justifica el screening en población de riesgo?

¿Cuándo sospechar un cáncer gástrico? ¿Qué criterios fundan la sospecha de Cáncer gástrico?

¿Cómo debe confirmarse CaG?

¿Cuáles son los procedimientos para la Estadificación del CaG?

¿Cuáles son los Tratamientos del CaG según estadios?

¿Es necesario el Seguimiento?

La búsqueda, análisis y síntesis del Nivel de Evidencia fue realizada por el grupo expertos

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.

6.4. Formulación de recomendaciones

6.4.1 Niveles de Nivel de Evidencia

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación tanto para los profesionales del Ministerio de Salud como para los clínicos, se ha resuelto usar el siguiente sistema de clasificación de Nivel de Evidencia para todas las guías clínicas. Este sistema es compatible con la mayoría de los existentes en guías anglosajonas.

En caso de utilizar Nivel de Evidencia descrita en una guía clínica basada en la Nivel de Evidencia, se mantuvo el nivel de Nivel de Evidencia indicado en la guía, previa homologación a la tabla de Nivel de Evidencia nacional definida por la Secretaría Técnica AUGE MINSAL.

Tabla 1. Niveles de Nivel de Evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGE, 2012

6.4.2. Grados de recomendación

La formulación de las recomendaciones se realizó en base al Nivel de Evidencia disponible, mediante consenso del grupo de expertos en una única reunión presencial. Cada recomendación fue discutida tanto en la forma como en el fondo, hasta tener acuerdo entre los asistentes a la reunión. El grado de recomendación asignado se basó en la tabla propuesta por el Departamento Secretaría Técnica AUGE. Junto a la revisión

del Nivel de Evidencia disponible, se analizaron los riesgos y beneficios asociados a cada acción clínica evaluada, según la experiencia del grupo de expertos.

Para adoptar una recomendación de una guía clínica extranjera basada en Nivel de Evidencia, se adaptó la recomendación al lenguaje local y al sistema de gradación de la Nivel de Evidencia y formulación de recomendaciones definidas por el Departamento Secretaría Técnica AUGE MINSAL, referenciándose la guía de práctica clínica consultada.

En el caso de adoptar una recomendación de una guía clínica de consenso basada en la opinión de expertos, se consultó con los expertos nacionales para tener la certeza de que en Chile se realiza la misma práctica. De acuerdo al sistema de gradación definido por el Departamento Secretaría Técnica AUGE MINSAL, estas recomendaciones fueron clasificadas con grado C, citándose la guía clínica de donde emanó la recomendación.

Tabla 2. Grados de recomendación

Grado	Descripción(1)
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad. En intervenciones: revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones: estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar.
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.
BP	Recomendación basada en la experiencia y práctica del grupo expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGE, 2012

Las recomendaciones claves corresponden a las recomendaciones más relevantes según la opinión de los expertos. Los criterios para evaluar la relevancia de cada recomendación son los siguientes:

- Potencial para disminuir la variabilidad en la práctica clínica, entendiendo que existe variabilidad en la práctica clínica cuando se realizan con frecuencia prácticas no efectivas a pesar de que existen alternativas con efectividad comprobada.
- Potencial para mejorar los resultados en salud y la calidad de vida de la población incluida.
- Factibilidad de aplicar la práctica clínica en el contexto nacional.

6.5. Validación de la guía

El objetivo de la validación de la guía fue potenciar su aplicabilidad y utilización en la práctica clínica, a través de la consulta a profesionales con reconocida experiencia en la práctica clínica y gestión de servicios de salud.

Los profesionales fueron consultados sobre la relevancia de las recomendaciones propuestas en la guía. Además, en el caso de detectar la existencia de bibliografía pertinente que no haya sido considerada en esta guía, se les solicitó enviar estos documentos para evaluar su incorporación.

Las observaciones de los revisores fueron incorporadas previa evaluación de su pertinencia por el equipo coordinador. Los cambios en las recomendaciones fueron realizados solamente cuando estaban sustentados en Nivel de Evidencia científica de buena calidad.

6.6. Vigencia y actualización de la guía

Versión preliminar 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.

Versión resumida de la guía: No disponible

Versión para pacientes: No disponible

Plazo estimado de vigencia: **5 años**. Esta guía será sometida a revisión cada vez que exista nuevo Nivel de Evidencia disponible que pueda afectar sus recomendaciones, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Lista de Abreviaturas Utilizadas en la Guía

CaG	Cáncer Gástrico/estómago
EDA	Endoscopia digestiva alta
Endoscopia	Método de exploración de los conductos (tubo digestivo) y de las cavidades de orificio estrecho (vejiga) con la ayuda del endoscopio.
Hp	Helicobacter pylori
IBP	Inhibidor de la bomba de protones
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ESE	Endosonografía endoscópica
GGT	Gamaglutamiltranspeptidasa
NCI	National Cancer Institute
RNM	Resonancia nuclear magnética
TC	Tomografía computarizada
TEP	Tomografía por Emisión de Positrones

ANEXO 2. Modelo de Solicitud de Endoscopia

Edad RUT Fecha solicitud
 Fono Dirección

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

ANTECEDENTES MÓRBIDOS, MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS

Medicamentos NO SI Especificar (cantidad, tiempo)
 Alcohol NO SI Especificar (cantidad, tiempo)
 Tabaco NO SI Especificar (cantidad, tiempo)
 Familiar 1º Ca. Gástrico NO SI Especificar (cantidad, tiempo)

SINTOMATOLOGÍA ACTUAL:

1. Dolor Abdominal NO SI Tiempo de Evolución (<30 días)
 Intensidad EVA Si es Dispéptico, investigue(*)
 Localización
 Tipo
 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 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 NO SI Antibióticos usados

Nombre y Firma del Médico: _____

Teléfono: _____ Fecha de recepción de Solicitud: _____

ANEXO 2.1. Técnica de Endoscopía 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 endoscopía 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.

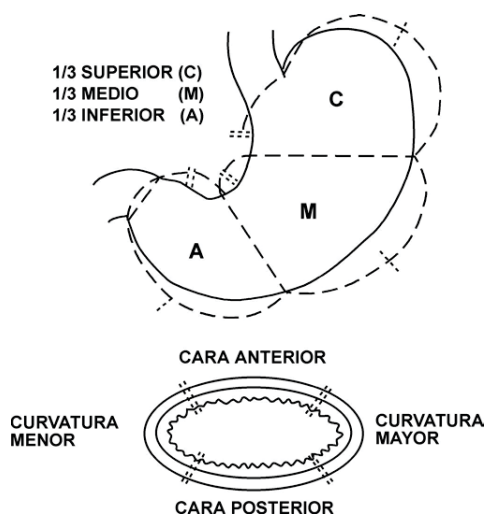
Posición del Paciente:

- 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 cardial 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 flexionar 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.

Localización de Lesiones Gástricas



Fuente: Handbook of registration of stomach cancer patient, 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.

Tiempo promedio:

45 minutos, al menos 20 imágenes.

ANEXO 3.

Modelo de Informe de Endoscopia

NOMBRE: _____ RUT _____

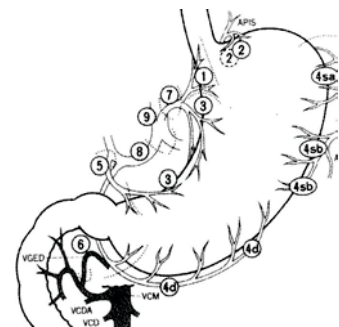
FECHA _____ FECHA NACIMIENTO _____

DIRECCIÓN _____

EDAD _____ TELÉFONO _____

PRIORIDAD _____ PROCEDENCIA _____

DIAGNÓSTICO CLÍNICO _____ N° REGISTRO _____

INSTRUMENTO:DESCRIPCIÓN:**Esófago:****Estómago:****Píloro:**

Bulbo duodenal y D2:

BIOPSIAS: TEST UREASA: VIDEO: FOTOS:

CONCLUSIONES:

- 1.-
- 2.-

NOMBRE DEL MEDICO:

ANEXO 3. Modelo de Información al Paciente para Endoscopía

NOMBRE: _____

FECHA CITACIÓN _____ HORA _____

- La endoscopía 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 endoscopias 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 4. Recomendación para Procesamiento e Informe Cáncer Gástrico

Dra. Wanda Fernández

Anatomopatólogo

Hospital San Borja Arriarán.

Dra. Fancy Gaete

Anatomopatólogo

Hospital Santiago Oriente.

Dra. Elsa Olave

Anatomopatólogo

Hospital San José.

Dra. Paulina Peñaloza

Anatomopatólogo

Hospital Santiago Oriente.

Dr. Raúl Pisano

Anatomopatólogo

Hospital San Juan De Dios.

Dr. Luis Zapata

Anatomopatólogo

Hospital Barros Luco.

I. Biopsia Endoscópica Gástrica, Procesamiento y Diagnóstico:

1. El endoscopista deberá llenar la solicitud, que incluya:
 - Nombre completo del paciente, edad y Rut.
 - Antecedentes clínicos pertinentes.
 - Hallazgos endoscópicos.
 - Sitio de toma de muestras.
2. El endoscopista deberá adjuntar la copia del informe endoscópico
3. El técnico paramédico, debidamente entrenado en Anatomía Patológica, deberá colocar las muestras, según le indique el médico, en el orden numérico correspondiente dentro de una cápsula o frasco aplanado de boca ancha que contenga un papel filtro con números horarios. Este papel filtro además, debe consignar el nombre del paciente y el número de muestras, con lápiz grafito. Una vez colocada la última muestra, colocar una cantidad de formalina al 10%, idealmente tamponada, suficiente para cubrir las muestras. Identificar correctamente el envase. Si la muestra fuera enviada a otro lugar para su procesamiento, el envase debe ser sellado adecuadamente para evitar la

deseccación de la muestra. Este proceso debe ser supervisado siempre por la enfermera o en defecto por el endoscopista.

4. El endoscopista deberá procurar tomar muestras de tamaño adecuado, las muy pequeñas corren el riesgo de perderse en el proceso o resultar insuficientes. De la misma manera, evitar muestras de tejido necrótico (lecho de lesión ulcerada), sino que contenga tejido viable del borde de la lesión.
5. El envío de las muestras a Anatomía Patológica debe ser lo más pronto posible.
6. 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.
7. 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. Una conclusión diagnóstica basada en alguna de las siguientes clasificaciones:

Clasificación Japonesa	
Grupo	Descripción
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.

Clasificación de Vienna		
Categoría	Descripción	Conducta clínica
Categoría 1	Negativo para Neoplasia / Displasia	Tratamiento Clínico
Categoría 2	Indefinido para Neoplasia / Displasia	Control endoscópico
Categoría 3	Adenoma / Neoplasia de bajo grado no invasiva	Control endoscópico
Categoría 4	Adenoma / Neoplasia de alto grado no invasiva	Resección endoscópica (Mucosectomía)
4.1	Adenoma / displasia de alto grado	
4.2	Carcinoma no invasivo (Carcinoma in situ)	
4.3	Sospecha de carcinoma invasivo	
Categoría 5	Neoplasia invasiva (Carcinoma)	Cirugía
5.1	Carcinoma Intramucoso	
5.2	Carcinoma Submucoso o más profundo	

8. Finalmente, una sugerencia o recomendación cuando corresponda:
 - Controlar y/o repetir, biopsias de Grupo III. Repetir, biopsias de Grupo IV.
 - Otra que el patólogo estime conveniente.
9. El informe debe ser despachado de Anatomía Patológica en un máximo de 5 (7) días hábiles.
10. Finalmente, una sugerencia o recomendación cuando corresponda:

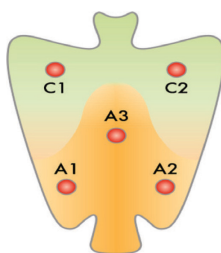
Controlar y/o repetir, biopsias de Grupo III. Repetir, biopsias de Grupo IV.

Otra que el patólogo estime conveniente.

Sugerencias

El endoscopista debería tomar las biopsias de acuerdo al criterio propuesto por el esquema de Sidney según lo plantea, The American Journal of Surgical Pathology Issue: Volume 20(10), October 1996, pp 1161-1181

Dos muestras antrales, curvatura menor y mayor, una de la incisura angular, y dos del cuerpo, cara anterior y posterior, de acuerdo al siguiente esquema:



Categorización del riesgo de Cáncer Gástrico.

El riesgo de CG depende de la presencia de H. pylori y la presencia, intensidad y extensión de la Atrofia Gástrica, metaplasia intestinal y displasia. Esto permite estimar la incidencia de Cáncer Gástrico y la necesidad de seguimiento endoscópico (Nivel de Evidencia 2). Rev Med Chile 2014; 142: 1181-1192. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED

Se sugiere, adicionalmente etapificar el riesgo de Cáncer Gástrico de acuerdo al sistema OLGA (Operative Link of Gastritis Assessment) para Atrófia Gástrica y/o Metaplasia Intestinal (OLGIM), que debiera incluirse en el reporte histológico.

(Nivel de Evidencia 2). World J. Gastroenterol 2011; 17 (41): 4596-601. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment Aliment Pharmacol Ther 2010; 31 (10): 1104-11.

Rugge M, Boni MDE, Lli GP, Bona MDE, Giacomelli L, Fassan M. Gastritis OLGA staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study.

Atrophy Score		Corpus			
		No Atrophy (score 0)	Mild Atrophy (score 1)	Moderate Atrophy (score 2)	Severe Atrophy (score 3)
A N T R U M	No Atrophy (score 0) (including incisura angularis)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild Atrophy (score 1) (including incisura angularis)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate Atrophy (score 2) (including incisura angularis)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe Atrophy (score 3) (including incisura angularis)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Programa de tamizaje endoscópico: Estratificación del riesgo de CG e intervalos de control

Grupo	Riesgo futuro CG	Intervalo de Control
OLGA/OLGIM 0, <i>H.pylori</i> (-)	Muy bajo	No justifica control (sale del programa)
OLGA/OLGIM 0, <i>H.pylori</i> (-), familiar directo con CG	Bajo	EDA cada 5 años
OLGA/OLGIM 0, <i>H.pylori</i> (+) ¹	Bajo	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM I-II	Moderado	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM 0, III-IV	Alto	EDA anual
DBG ²	Alto	EDA anual
DAG ³	Muy alto	EDA cada 6 meses

¹ *H. pylori* refractario a la erradicación + gastritis predominio corporal.

² Displasia de bajo grado en biopsias sistemáticas, sin lesión focal detectable.

³ Displasia de alto grado en biopsias sistemáticas, sin lesión focal detectable.

II. Gastrectomía por cáncer gástrico: procesamiento y diagnóstico.

A. Recepción de la Muestra

Idealmente en fresco o con escasa formalina. Identificar los componentes de la pieza (Estómago, Epiplón, Ganglios, Bazo) y tipo de resección:

- Gastrectomía total: Incluye cardias y píloro.
- Gastrectomía subtotal: Incluye píloro.
- Gastrectomía subtotal proximal o invertida: Incluye cardias.

B. Procedimiento

1. Abrir la pieza por la curvatura mayor, a menos que el tumor se encuentre en la curvatura mayor, en tal caso se abre por la curvatura menor.
2. Diseccionar 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 los debe enviar identificados y por separado el cirujano (7-8-9).

3. Si la pieza incluye bazo, diseccionar los linfonodos del hilio esplénico. Medir y pesar el Bazo.
4. Pinchar extendida la pieza en una lámina de corcho o de parafina fijarlo durante la noche, con la mucosa hacia la formalina.
5. Tomar 2 fotografías o fotocopias donde 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.

C. Descripción macroscópica:

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).
3. **Tamaño:** Dos ejes, el ESPESOR Y PROFUNDIDAD DE LA INVASIÓN: mucoso "m", submucoso "sm", muscular propia "mp", subseroso "ss", serosa "s".
4. **Forma:** Tipos de Bormann en infiltrante y clasificación japonesa del incipiente.
5. **Extensión a duodeno.**
6. **Distancia del tumor a los bordes quirúrgicos**, proximal y distal.
7. **Describir presencia de compromiso de epiplón menor y/o mayor;** presencia de perforación o adhesión a otras estructuras.
8. **Apariencia de la mucosa remanente**, presencia de otras lesiones y resto de la pared.
9. **Consignar el tamaño del epiplón menor** si está presente.
10. **Consignar tamaño (tres dimensiones) de epiplón mayor y presencia de nódulos.**
11. **Si incluye Bazo:** consignar peso y tamaño. Estado de cápsula y parénquima. Si presenta tejido adiposo en hilio describirlo y consignar la presencia de nódulos.
12. **Grupos ganglionares:** Descripción y medidas de grupos ganglionares disecados, ya sea por el cirujano o por el patólogo.
13. **Descripción de otros órganos:** Arandelas, Vesícula biliar, páncreas, etc.

D. Secciones histológicas:

1. **Estómago:**
 - a. **LESIONES AVANZADAS:** Identificar zonas de mayor invasión macroscópica e incluir 4 cortes para histología. Al menos uno de ellos debe incluir transición con mucosa sana.
 - b. **LESIONES INCIPIENTES:** La lesión se incluye en su totalidad.
 - c. **Mucosa no neoplásica:** 2 cortes.
 - d. **Borde quirúrgico proximal.**
 - e. **Borde quirúrgico distal.**

f. Otras muestras:

- Incluir cortes de tejido adiposo de epiplón menor y mayor.
- Bazo si está presente.
- Linfonodos: todos los disecados de la pieza de los grupos 1-2-3-4-5-6-10 y 11. Cuando estos vienen disecados desde pabellón por el cirujano, se procesan separados por grupos en su totalidad. Nódulos mayores a 1 cm se incluyen hemiseccionados. IDEALMENTE deben disecarse MÁS de 15 Ganglios linfáticos.
- Arandelas se incluyen en su totalidad.
- Páncreas, vesícula biliar si están presentes.

E. Diagnóstico Final:

Debe Consignarse:

- 1. Tipo de cirugía:** Gastrectomía total o parcial.
- 2. Tipo macroscópico,** según tipo de lesión incipiente/avanzada (Anexo)
- 3. Ubicación en el estómago.**
- 4. Tamaño y nivel de invasión en la pared.**
- 5. Tipo y grado histológico** (Anexo).
- 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.
- 12. Informar citología peritoneal** si es que se haya mandado a estudio.
- 13. Informar pTN**

III. Definiciones TNMAJCC (7ª Edición)

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha designado los estadios mediante la estadificación TNM

Tumor Primario (pT)	
Tx	El tumor primario no puede evaluarse
T0	No hay indicación de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ, tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia
T1	El tumor invade la lámina propia, muscular de la mucosa o la submucosa
T1a	Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade la subserosa, sin invadir el peritoneo visceral o las estructuras adyacentes *, **
T4	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o las estructuras adyacentes **, ***
T4a	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral)***
T4b	El tumor invade las estructuras adyacentes **,***

* Un tumor puede penetrar la muscular propia y extenderse hasta los ligamentos gástricos o gastrohepáticos o el epiplón mayor o menor sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor se clasifica pT3. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o los epiplones, el tumor debe clasificarse como pT4.

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

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

Ganglios linfáticos regionales(N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	No hay metástasis hasta los ganglios linfáticos regionales*
N1	Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 ó más ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en 16 ó más ganglios linfáticos regionales

* Se debe utilizar la designación de pN0 si todos los ganglios linfáticos examinados son negativos, independientemente del número total que se extirpó y examinó

Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia *

* Citología peritoneal positiva es clasificada como pM1

A. Clasificación Macroscópica:

Ca Incipiente Tipo 0	
Tipo 0 I	Tipo protruído.
Tipo 0 IIa	Tipo superficial Elevado
Tipo 0 IIb	Tipo plano
Tipo 0 IIc	Tipo superficial deprimido
Tipo 0 II	Tipo excavado.
Ca Avanzado	
Tipo 1	▪ Tipo I de Borrmann, polipoide o elevado
Tipo 2	▪ Tipo II de Borrmann, ulcerado con rodete solevantado completo.
Tipo 3	▪ Tipo III de Borrmann, ulcerado infiltrativo con rodete solevantado incompleto.
Tipo 4	▪ Tipo IV de Borrmann, infiltrante difuso.

B. Grado Histológico:

Grados histológicos de los Adenocarcinomas	
Grado 1	Bien diferenciado (>95% del tumor compuesto por glándulas)
Grado 2	Moderadamente diferenciado (50 - 95% del tumor compuesto por glándulas)
Grado 3	Pobrementemente diferenciado (<49% del tumor compuesto por glándulas)
Grado 4	Indiferenciado (no se puede diferenciar entre carcinoma escamoso y adenocarcinoma)

C. Referencias:

- Gastrointestinal Pathology, Atlas and Text, Fenoglio. Third Edition 2008.
- Cancer Staging Manual, AJCC. Seventh Edition 2010.
- Tumors of the Intestines, AFIP. Third Series, Fascicle 32.
- Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, WHO. 2000.
- Stomach Protocol, College of American Pathologists. Actualizado en Febrero de 2011.
- Japanese Classification of Gastric Carcinoma, Japanese Gastric Cancer Association.
- Clasificación de lesiones gástricas en biopsias endoscópicas, Japanese Research Society for Gastric Cancer.
- The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia
Gut. 2000 August; 47(2): 251-255.

ANEXO 5. Clasificación Macroscópica para la Estadificación del Cáncer Gástrico

Cáncer Incipiente: Clasificación Japonesa

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

Cáncer Avanzado: Clasificación de Bormann

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 límites definidos, infiltrando la mucosa de alrededor.
Tipo IV	Difusamente infiltrante o Linitis plástica.
Tipo V	No asimilable a los anteriores

Estadificación (American Joint Comission on cancer, 1997)

(T) Tumor primario	
TX:	tumor Primario no puede evaluarse
T0:	Sin Nivel de 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 gastrohepático 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

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. Ayala J.C., Lotero J.D. Tamización de cáncer gástrico Univ. Méd. ISSN 0041-9095. Bogotá (Colombia), 54 (2): 209-222, abril-junio, 2013
3. Calvo B., Alfonso Rev.Med.Clin.Condes-2011;22 (4)477-484).
4. Departamento de Estadística e Información en Salud, 2011
5. 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.
6. 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.]
7. 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.
8. Toshifusa Nakajima.Gastric cancer treatment guidelines in Japan. Gastric Cancer, 2002, 5: 1-5.
9. Estudio del análisis de la información científica para el desarrollo de protocolos AUGÉ: "Cáncer Gástrico", Universidad de Chile, 2004.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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
20. 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.
21. 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
22. 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.
23. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Jul; 13(7):851-6. Review.
24. *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.
25. 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.
26. Bae J, Lee E, Guyatt G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: A quantitative systematic review. *Gastric Cancer.* 2008;11:23-32.
27. 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.
28. Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M, Zhou Y, Jin G, Xie Y, Wu G, Xia D, Qian Z, Sohng 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.
29. 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.
30. http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/chapters/chapter_12.pdf
31. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud, OMS 2010.
32. Estrategia regional y plan de acción para un enfoque integrado sobre la prevención y el control de las enfermedades crónicas. OMS/OPS.2007
33. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeestomago/guiadetallada/cancer-de-estomago-causes-risk-factors>
34. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, Food, Nutrition and Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective Washington DC, USA. 2007.
35. www.nice.org.uk/CG017.
36. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JW. Early detection of gastric cancer. *BMJ.* 1990 Sep 15; 301(6751):513-5.
37. 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.
38. 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.
 39. Calvo Belmar A, Pruyas M, Nilsen E, Verdugo P. [Populational research of gastric cancer in digestive symptomatic patients, from 1996 to 2000]. *Rev Med Chile* 2001; 129 (7): 749-55.
 40. Calvo Belmar, A: Diagnóstico precoz del Cáncer Gástrico, Estrategias de Prevención Secundaria y dificultades para su diagnóstico. *Revista médica Cl. Las Condes*, 2011; 22(4), 477-484.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1995 Jul 6; 333(1):32-41.
 44. Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2007; 16 (4):662-7.
 45. Graham D Y, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. *J Gastroenterol* 2010; 45 (1): 1-8.
 46. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, *Helicobacter pylori* infection and other risk factors. *World Gastrointest Oncol* 2010; 2 (9): 342-7.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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 Int*. 2000 Dec; 92(23):1881-8
 50. Miehke 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.
 51. Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and 13C- urea breath test in patients after eradication treatments. *Am. J. Gastroenterol*. 2002 nov; 97(11):2756-62.
 52. García R, Campano L, González L. Úlcera péptica (*Helicobacter pylori*). *Guías clínicas en Atención Primaria*. Fisterra; 2001.
 53. Ministerio De Salud. Guía Clínica Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica. Santiago: MINSAL, 2013
 54. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg*. 2006; 191:134-8.

-
55. Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31:513-29.
 56. Guía Práctica clínica, Cáncer Gástrico en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud, Chile 2006.
 57. 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
 58. 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.
 59. Hisamichi S. Screening for gastric cancer. *World J Surg.* 1989 Jan-Feb; 13(1):31-7. Review
 60. Kong SH, Park DO J, Lee HJ, Jung HC, Lee KU, Choe KJ, Yang HK. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *J Clin Oncol.* 2004 Jan; 34(1):1-7.
 61. Llorens P. Gastric Cancer Mass Survey in Chile. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 339-43
 62. 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.
 63. López Moncay, H; Ospina Nieto,J; Rubiano Vinueza,J; Rey Ferr, M. Guías de manejo en Cirugía; Guía Clínica Cáncer Gástrico. Asociación Colombiana de Cirugía Bogotá, D. C., junio de 2009.
 64. Crew KD, Neugut AL. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31:450-64.
 65. García R, Campano L, González L. Úlcera péptica(Helicobacter pylori).Guías clínicas en Atención Primaria. *Fisterra*; 2001.
 66. 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.
 67. Kuntz C, Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999 Sep; 17(2):96-102. Review
 68. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2107-16.
 69. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2107-16.
 70. 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.
 71. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al: Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005; 241: 232-237.
 72. Leake PA, CardosoR, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012;15:S38-S47.
 73. 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.
 74. 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.

-
75. 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.
 76. Uyama I, Sugioka A, Fujita J, Komori Y, Matsui H, Hasumi A. Laparoscopic total gastrectomy with distal pancreateosplenectomy and D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric cancer* 1999; 2: 230-234.
 77. Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Asao T, Kuwano H. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Five years' experience. *Surgery* 2005; 137: 317-322.
 78. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Kishida S, Nishikawa M, Ogata A, et al: Laparoscopic distal gastrectomy with regional lymph node dissection for gastric cancer. *Surg Endosc* 2005; 19: 1177-1181.
 79. Clasificación Japonesa del Cáncer Gástrico 2º Edition English Version. *Gastric Cancer* (1988) 1:10-24.
 80. 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.
 81. 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.
 82. 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
 83. Classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112.
 84. Demeester S. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: A review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 12-30.
 85. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
 86. Siewert L, Feith M, Werner M, Stein H. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on Anatomical/Topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353-61.
 87. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al: Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005; 241: 232-237.
 88. ESCALONA P, ALEX et al. Gastrectomía laparoscópica en cancer gástrico. *Rev Chil Cir* [online]. 2008, vol.60, n.3, pp. 188-193. ISSN 0718-4026.
 89. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, Bains MS, Rusch VW, Brennan MF, Coit DG. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4):593-601.
 90. American Joint Committee on Cancer. Stomach Cancer. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010: 117-121.
 91. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th edition. Oxford: Wiley-Blackwell 2009.
 92. Oda I, Gotoda T, Sasako M. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg*. 2008;95:1495-500.

93. Songun I, Bonenkamp JJ, Hermans J, et al. Prognostic value of resection-line involvement in patient undergoing curative resections for gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A(3):433-7.
94. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228(4):449-61.
95. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 113-123.
96. Oda, I., Gotoda, T., Sasako, M., Sano, T., Katai, H., Fukagawa, T., . Saito, D. Treatment strategy after non curative endoscopic resection of early gastric cancer. *British Journal of Surgery*, 2008, 95(12): 1495-1500.
97. García C, Carlos. Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico *Clin Las Condes* - 2013; 24(4) 627-636]
98. 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.
99. 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.
100. Jansen EPM, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4509-4517.
101. Miyata M, Yokohama Y, Okoyama N. What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resections for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions. *Endoscopy* 2000; 32:773-778
102. 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.
103. Songun, I., Putter, H., Kranenbarg, E. M. K., Sasako, M., & van de Velde, C. J. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *The lancet oncology*, 2010, 11(5): 439-449.
104. Jiang L, Yang KH, Guan QL, Zhao P, Chen Y, Tian JH. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2013;107:807-814.
105. Schmidt B, Yoon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107:259-264.
106. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2005;241:232-237.
107. Rembacken BJ, Gotoda T, Fujii T, Axon ATR. Endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2001;33:709-18;
108. Soetikno R, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003;57:567-79).
109. 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.

-
110. García R, Campano L, González L. Úlcera péptica (*Helicobacter pylori*). Guías clínicas en Atención Primaria. Fisterra; 2001.
 111. 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.
 112. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: Estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-25.
 113. Gotoda T, Kondo H, Ono H, Saito Y, Yamaguchi H, Saito D, et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flatlesions: Report of two cases. *Gastrointest Endosc* 1999;50:560-3.
 114. Park JM, Cho E, Young KH, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc*. 2011;25:2666-7
 115. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2006;41:929-42.
 116. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;76:763-70
 117. David Cunningham, M.D., William H. Allum, M.D., Sally P. Stenning, M.Sc., Jeremy N. Thompson, M.Chir., Cornelis J.H. Van de Velde, M.D., Ph.D., Marianne Nicolson, M.D., J. Howard Scarffe, M.D., Fiona J. Lofts, Ph.D., Stephen J. Falk, M.D., Timothy J. Iveson, M.D., David B. Smith, M.D., Ruth E. Langley, M.D., Ph.D., Monica Verma, M.Sc., Simon Weeden, M.Sc., and Yu Jo Chua, M.B., B.S., for the MAGIC Trial Participants: Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
 118. J. Alcaide-García, R.M. Villatoro-Roldán, D. Pérez-Martín, A. Rueda-Domínguez: Avances en el tratamiento de tumores digestivos del tracto superior: cáncer gástrico, esofágico, pancreático, y biliar. ¿ha cambiado algo en los últimos cinco años? Volumen: 33 Número: 1 04 Febrero 2010.
 119. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako D, Sasako M, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:1729-1737.
 120. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357:1810-1820
 121. Kelsen D, Karpeh 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.
 122. 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.
 123. 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.

124. 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.
125. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345:725-730
126. Jeeyun Lee, Do Hoon Lim, Sung Kim, et al: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer. 2014 ASCO Annual Meeting, Abstract Number 4008. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4008)
127. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1729-37. doi: 10.1001/jama.2010.534
128. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064. DOI: 10.1002/14651858.CD004064.pub3
129. Miyata M, Yokohama Y, Okoyama N. What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resections for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions. *Endoscopy* 2000; 32:773-778
130. 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.
131. 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.
132. Ashraf N, Hoffe S, Kim R. French FNCLCC/FFCD 9703 study. *Oncologist*. 2014 Apr;19(4):431. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0456
133. Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al.: Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 80 (1-2): 269-72, 1999.
134. 134 Reece-Smith AM, Saha S, Cunnell ML, Hameed K, Bessell EM, Duffy JP, Madhusudan S, Parsons SL. MAGIC in practice: experience of peri-operative ECF/X chemotherapy in gastro-esophageal adenocarcinomas. *J Surg Oncol*. 2012 Nov;106(6):748-52. doi: 10.1002/jso.23187. Epub 2012 Jun 4. PMID:22674046
135. David Cunningham, M.D., William H. Allum, M.D., Sally P. Stenning, M.Sc., Jeremy N. Thompson, M.Chir., Cornelis J.H. Van de Velde, M.D., Ph.D., Marianne Nicolson, M.D., J. Howard Scarffe, M.D., Fiona J. Lofts, Ph.D., Stephen J. Falk, M.D., Timothy J. Iveson, M.D., David B. Smith, M.D., Ruth E. Langley, M.D., Ph.D., Monica Verma, M.Sc., Simon Weeden, M.Sc., and Yu Jo Chua, M.B., B.S., for the MAGIC Trial Participants. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
136. MacDoanld J, Smalley S, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after Surgery compared with Surgery alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction, *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 10, September 6, 2001.
137. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al.: 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* 18 (14): 2648-57, 2000.
138. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al.: 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* 21 (1): 54-9, 2003.
139. Zenén Rodríguez Fernández, Luís Piña Prieto, Ernesto Manzano Horta, Carmen María Cisneros Domínguez, Wendy Liseth Ramón Fernández. Factores pronósticos relacionados con el cáncer gástrico. Santiago de Cuba, Cuba 2010.
140. 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