



Artículo Original: Cáncer gástrico, actualidades y perspectivas del futuro



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

**ISSN
2215-2741**

Recibido: 14/04/2014
Aceptado: 21/04/2014

Hebel Solano Muñoz¹
Adriana Arroyo Lopez²

¹ Médico asistente general CCSS, área de salud Goicoechea, clínica Jiménez Núñez. Correo electrónico: hsm1089@gmail.com.

² Médico asistente general, Caja Costarricense del Seguro Social, Alajuela, Costa Rica. Correo electrónico: adrial.arroyo@gmail.com.

RESUMEN

El cáncer gástrico es una de las causas de muerte más importantes a nivel mundial, pese al descenso de la incidencia y mortalidad sigue siendo un problema de salud pública importante. A nivel internacional existen guías y constante investigación respecto al tema. En este artículo el lector encontrará los resultados de la revisión de los últimos 5 años respecto a diagnóstico, tamizaje, prevención, abordaje terapéutico y terapia neoadyudante en los sitios a nivel mundial que se encargan de expandir la frontera respecto a las prácticas clínicas, investigación clínica y preclínica. Con la idea de proveer al lector con perspectivas y tendencias que serán necesarias para mantenerse actualizado con el manejo de la patología.

PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico. Manejo quirúrgico cáncer gástrico. Terapia neoadyudante cáncer gástrico. Tamizaje cáncer gástrico.

ABSTRACT

Gastric cancer has proven to be a public health problem, in Costa Rica according to public health records from 2012 it was fifth and third in incidence for women and men respectively and second for both men and women in terms of mortality as of 2014. Worldwide experts have different approaches for the disease without any consensus, especially between western and eastern modalities, for treatment and adjuvant therapy. We conducted a search on all major medical publications on the field for the last 5 years to extract the fundamentals of this fast paced constantly changing field to give the reader a notion of options and perspective of the actuality of gastric cancer.

KEY WORDS

Gastric cancer. Surgical treatment of gastric cancer. Adjuvant therapy for gastric cancer. Screening for gastric cancer.

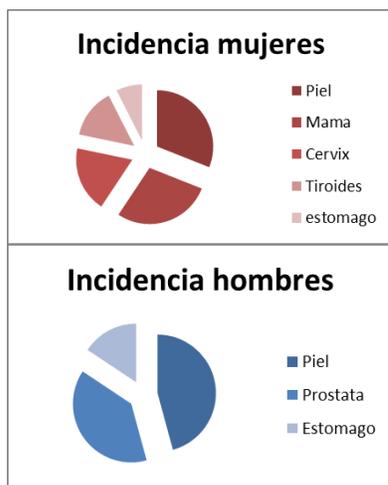


INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es la quinta neoplasia más común a nivel mundial y es la tercera causa de mortalidad a nivel mundial para ambos sexos. Es un problema especialmente en países en vías de desarrollo, donde se presentan el 70% de los casos con la mitad ocurriendo en Asia oriental. La incidencia es casi del doble para hombres corregido por edad. (1) En Costa Rica, el cáncer gástrico para los registros de 2012 fue quinto y tercero en incidencia para mujeres y hombres respectivamente (Grafico 1) con tendencia a la baja (Grafico 3) y segundo en mortalidad para ambos sexos. La tasa de mortalidad en 2014 fue de 9.65 para mujeres y 16.4 en hombres, nuevamente similar con los datos a nivel global. ²

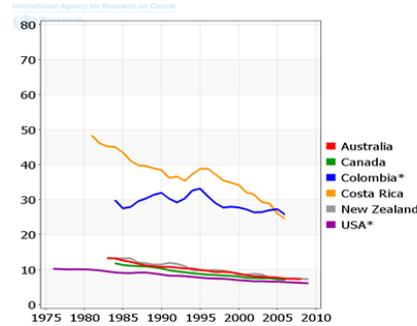
Aun con su descenso esta neoplasia sigue siendo un riesgo considerable a nivel mundial, lo que con hace necesarias guías protocolizadas para el manejo integral y económicamente rentable del paciente; motivo por el cual el personal en salud, debe estar al tanto de las innovaciones y perspectivas más vanguardistas y actualizadas.

Grafico 1. Incidencia y mortalidad Cáncer en Costa Rica, 2012.



Fuente: CCSS

Grafico 2. Tasa estimada de incidencia, mortalidad y prevalencia nivel mundial de cáncer en 2012.



Fuente: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012

MATERIALES Y MÉTODOS

A través de Pubmed se realizó una búsqueda con las palabras claves antes citadas usando los filtros: Estudios en humanos, publicaciones de los últimos 5 años, revisión bibliográfica y/o ensayo clínico. Se seleccionaron una lista de recursos bibliográficos que fueran coincidentes con los temas que se querían discutir.

DISCUSIÓN

DIAGNÓSTICO

En la actualidad existen múltiples técnicas para el diagnóstico temprano del Cáncer Gástrico (CG), esto ha ocasionado una disminución en la incidencia. ³

PERSPECTIVAS A FUTURO

En el desarrollo de nuevas técnicas de cribado para CG, actualmente se maneja una técnica de evaluación denominada “paso por paso”, por consecuente a ello Pepe et al, propuso una estrategia para el cribado de CG, que ha dividido en cinco fases:

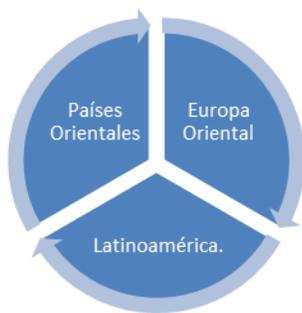
Fase	Objetivo	Detalle
Fase 1	Pre-clínico	Dirección identificada.
Fase 2	Exploratorio	Ensayo clínico detecta la enfermedad establecida.



Fase 3	Ensayo clínico y validación	Biomarcadores detectan la enfermedad temprana, antes de que sea clínica. La regla del cribado positivo es definida.
Fase 4	Cribado prospectivo	Alcance y características de la enfermedad detectados por la prueba y tasa de remisión falsa son identificadas.
Fase 5	Control de Cáncer	Impacto de la detección en la reducción de la carga de enfermedad en la población se cuantifica.

El objetivo de estos estudios es mantener una especificidad alta, como primera prioridad, porque una tasa alta de falsos positivos se traduce en un largo número de personas que se someten a pruebas y estudios innecesarios.

Gráfico 3. Zonas de alta incidencia de cáncer gástrico n.



Fuente: World Journal of Gastroenterology 2014

Helicobacter pylori:

Conocida previamente como Campilobacter pylori, el H. pylori es una bacteria del grupo Gram Negativo. Dicha bacteria se encuentra presente en un 30% de la población en zonas industrializadas y en países de Asia del Este hasta un 90%.⁵

Para la identificación de H. pylori se han establecido diferentes métodos. La fluorografía, tiene como finalidad la búsqueda de lesiones sospechosas como: disminución del calibre del lumen, deformidades, rigidez y presencia de algún nicho o defecto en el relleno de la pared gástrica. Se incluyen también presencia de lesiones polipoides y cambios en los pliegues gástricos. Con este tamizaje la incidencia del CG se reduce hasta en un 40%-60%.⁵

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad para fluorografía.

Sensibilidad	60%-80%
Especificidad	80%-90%

Fuente: World Journal of Gastroenterology 2014

Perfil sérico de la secreción gástrica.

- a. *Pépsinogeno sérico:* Se clasifica en dos tipos, PI (relacionado con la severidad de la atrofia de la mucosa gástrica), secretado por la mucosa fúndica y PII (relacionado con la infección de H. pylori), secretado por las células principales, glándulas pilóricas y la mucosa proximal del duodeno. Cuando existe una inflamación en la mucosa gástrica, hay un incremento de ambos tipos de pepsinógeno en el suero, en estos casos el aumento de PII predomina sobre PI. Cuando está inflamación progresa y se transforma en atrofia y existe pérdida de las células especializadas ambos parámetros disminuyen en niveles séricos, en este caso es más marcada la disminución de PI sobre PII.
- b. *Gastrina 17:* La concentración de gastrina va a depender de dos factores: la producción de ácido y el número de células T en el antro. Cuando se identifican concentraciones bajas de gastrina, se debe a una alta producción de ácido o bien atrofia en el antro.
- c. *Gastropanel:* Herramienta diagnóstica que utiliza la medición sérica de PGI, PGII, gastrina 17 y anticuerpos anti-H.



pylori. A pesar de que el gastropanel parece una herramienta diagnóstica prometedora la falta de evidencia científica, y el costo-beneficio, no permite utilizarlo como una herramienta confiable de tamizaje.⁵

Endoscopia

En el tratamiento para la detección temprana de CG, la endoscopia se continúa situando como uno de los métodos más seguros y efectivos.⁶

La guía europea publicada en el año 2012, plantea que la endoscopia con luz blanca difícilmente puede diferenciar con precisión entre lesiones gástricas y lesiones pre neoplásicas, por tanto se ha recomendado implementar la cromoendoscopia de magnificación o la utilización de imagen de banda estrecha, esto porque ambos estudios mejoran el diagnóstico de estas lesiones.⁷ Existen además sistemas de clasificación histopatológicas: OLGA (enlace operativo para la evaluación de la gastritis), y OLGIM (enlace operativo para la evaluación de la metaplasia intestinal). En el caso de la atrofia de la mucosa gástrica en el diagnóstico se debe demostrar la presencia de células inflamatorias incluidos linfocitos y células de plasma que van hasta la lámina propia, además de la pérdida de glándulas normales; para metaplasia intestinal se deben buscar depósitos mucosos.

La endoscopia gastrointestinal superior se implementó en el año 1960. Y se mantiene vigente hasta la fecha.⁷

Biopsias

Para gastritis atrófica y metaplasia intestinal: Debido a que ambas patologías se distribuyen de manera desigual en el estómago, se requieren de al menos 4 biopsias, las mismas pueden tomarse de la curvatura mayor o menor, antro o cuerpo, además, deben tomarse biopsias de las zonas lesionadas.

Por otra parte el sistema de estadificación y clasificación de Sídney que ha sido recientemente actualizado plantea la toma de al menos cinco biopsias: dos del antro, una de la incisura y dos del cuerpo, las cuales deben ser tomadas de manera arbitraria.⁷

Factores adicionales para el diagnóstico.⁷

- a. Factores genéticos. Al menos 10% de los casos de CG, están correlacionados con factores genéticos. De este 10%, solo de

1% al 3% están relacionados directamente con síndromes familiares como: Carcinoma gástrico hereditario de tipo difuso, Síndrome de Lynch, Síndrome de Peutz-Jeghers y poliposis familiar hereditaria.

- b. Edad, género, factores de virulencia de *H. pylori*, variaciones genéticas del huésped.

PREVENCIÓN

Dentro de la población que debemos considerar de alto riesgo se encuentran:

- a. Pacientes con gastritis crónica atrófica o metaplasia intestinal.
- b. Pacientes con displasia de alto grado o carcinoma, detectados por endoscopia deben estadiarse y dar tratamiento preciso.

Antioxidantes: El cuerpo utiliza ciertos nutrientes, componentes bioactivos de alimentos y produce de manera endógena componentes de protección contra el daño de tejidos y esto ocurre como proceso normal del metabolismo oxidativo. Algunos antioxidantes pueden recomendarse en la ingesta de alimentos, tales como: vitamina C, vitamina E, carotenoides.⁷

Cocimiento y preservantes.: El uso de nitritos como preservante de la comida se ha visto asociado a un incremento en la incidencia de CG. La alta ingesta de sales asociado a alimentos en conserva con vinagre, comida ahumada, pescado, carnes secas y carbohidratos refinados, son entre otros alimentos, que se ha comprobado pueden llegar a aumentar la incidencia de CG, si el consumo es desmedido. Por el contrario la fibra, los vegetales y las frutas no presentan asociación a estos cuadros. Además hay estudios, con un seguimiento de al menos 6 años donde se ha comprobado que la ingesta de 100g de carne diarios aumentan la incidencia de CG, asociado al tipo topográfico no cardias.⁷ La mejor recomendación para reducir el riesgo de CG en la ingesta alimenticia de al menos 2.5 tazas de vegetales y frutas diarias, la reducción de carne procesada y mantener un peso apropiado.⁽⁸⁾ Estudios han demostrado que cocinar carne en parillas o freírla, debido a los hidrocarburos aromáticos poli cíclicos o aminas aromáticas heterocíclicas producen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer.



GUÍA JAPONESA

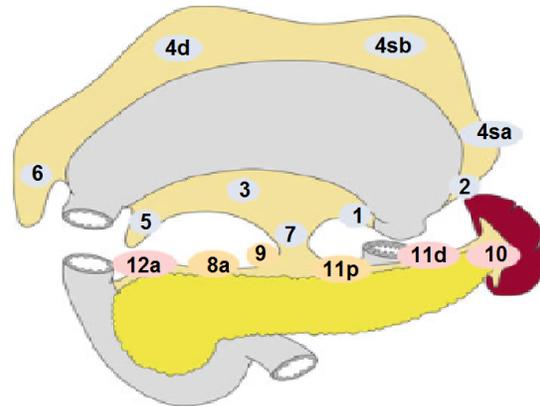
Abordaje terapéutico: Japón es uno de los países más importantes respecto al cáncer gástrico. Las guías japonesas se dividen en 2 grandes grupos “Japanese Classification of Gastric Carcinoma (JC) y the Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines (JGL)” revisadas cada 10 y 2-3 años respectivamente. Ambas contaban con sistemas de clasificación diferentes a las encontradas en “The International Union Against Cancer” (UICC) y “The American Joint Committee on Cancer” (AJCC) notablemente diferentes eran sus definiciones de N en la clasificación TMN, como resultado de esto y la confusión generada a nivel internacional por la clasificación D1-D3 (el nivel de disección era erróneo en comparación con los estudios japoneses originales) (tabla1). Se decidió abandonar y modificar esta clasificación mirando hacia D1, D1+ y D2 (figura 2 y 3). D3 se eliminó debido a los resultados negativos de los estudios clínicos aleatorios en Japón. ⁽⁹⁾

Tabla 2. Clasificación anterior y considerada errónea de disección nodular

Ni-vel	Descripción
D0	Todo resección de nódulo <D1
D1	Resección de perigástricos en cardias derecha e izquierda, curvatura mayor y menor, suprapilórico alrededor A. gástrica derecha e infrapilórico
D2	D1 + hoja anterior de mesocolon transversal y todos los nódulos en origen y trayecto de ramas de las arterias rama de la celiaca
D3	D2 + disección de nódulos para aórticos

Fuente :Surgery Scientifics principles and practice, 2011

Figura 1. Gastrectomía total.



Fuente: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010

Gastrectomía total

D0: Linfadenectomía < D1

D1: 1-7

D1+: D1 + 8a, 9, 11p

D2: D1 + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a.

Para tumores invadiendo el esófago, D1 incluye No. 110, D2 incluye Nos. 19, 20, 110, and 111.

Gastrectomía distal

D0: Linfadenectomía < D1

D1: 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7

D1+: D1 + 8a, 9

D2: D1 + 8a, 9, 11p, 12a.

Gastrectomía conservadora del píloro

D0: Linfadenectomía < D1

D1: 1, 3, 4sb, 4d, 6, 7

D1+: D1+ 8a, 9.

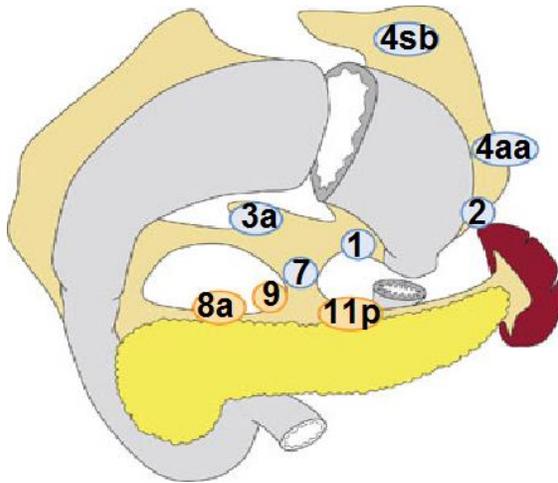
Gastrectomía proximal

D0: Linfadenectomía < D1

D1: 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7

D1+: D1+ 8a, 9, 11p.

Figura 3. Gastrectomía proximal



Fuente: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010

Gastrectomía proximal

D0: Linfadenectomía < D1

D1: 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7

D1+: D1+ 8a, 9, 11p.

Para tumores invadiendo el esófago D1 incluye 110 (nódulos torácicos para-esofágicos inferiores)

La selección de la gastrectomía: Para cualquier tumor cN+ (clínicamente positivos) o T2-T4a se utiliza gastrectomía distal o total, se elige distal cuando se puede lograr margen satisfactorio. La Invasión del páncreas requiriendo pancreatoesplenectomía requiere gastrectomía total indiferentemente de la localización del tumor, tumores en la curvatura mayor con 4sb +, deben extraerse por gastrectomía total aunque se pudiera eliminar el tumor solo con distal. Para adenocarcinoma en el lado proximal de la unión gastroesofágica debe realizar gastrectomía proximal con esofagectomía y reconstrucción del tubo gástrico. Para tumores cT1cN0 se puede realizar cirugía conservadora del píloro cuando el tumor es de la porción media y con el margen distal del tumor al menos 4cm proximal al píloro. Gastrectomía proximal para tumores donde más de la mitad distal del estómago se puede conservar. La gastrectomía segmental y resección local aún se consideran tratamientos experimentales en la guía.

Resección linfática: **D1** para tumores T1a que no cumplen criterios de resección mucosa endoscópica (RME) y cT1bN0 con diferenciación tipo histológica <1.5cm de diámetro. **D1+** para todos los tumores cT1N0 que no pertenezcan a D1. **D2** para tumores curables T2-4, cT1N+.

Cirugía laparoscópica: Hay falta de evidencia necesaria para recomendar su uso como estándar

y hay dudas de los riesgos están esperándose resultados de los estudios JCOG 0912 y KLASS.

Resección mucosa endoscópica: La indicación absoluta es tumores diferenciados sin ulceraciones con invasión T1a y diámetro menor o igual a 2cm, se considera curativa cuando hay resección en bloque, menor o igual a 2 cm, pT1a (clasificación patológica), HM0, VM0 sin infiltración linfocelular. Se recomienda hacer pruebas por *H. pylori* y si es positivo erradicar con seguimiento anual o semestral.

Quimioterapia: Tumores no resecables/recurrentes específicamente en tumores T4b, extensiva invasión nodal, metástasis hepática, diseminación peritoneal o cualquier M1. De primera línea se recomienda S-1 + cisplatino si no fuera aceptable con el paciente se puede usar alternativamente S-1 o 5-Fluoracilo solos. No hay recomendaciones actuales para segunda línea o enfermedad peritoneal difusa.

Quimioterapia adyudante: Para pacientes IIA y B, IIIA, B, C exceptuando T1 y 3 N0. El régimen consiste en 6 semanas de quimioterapia, las primeras 4 semanas consiste de 80mg/m² por vía oral de S-1 seguido de 2 semanas de descanso durante un año, 6 semanas postquirúrgicas. (11)

TENDENCIAS Y ACTUALIDADES QUIRÚRGICAS

Existe una considerable diferencia entre los enfoques occidental y oriental, es curioso además que el comportamiento es diferente entre grupos étnicos. Siendo los de origen asiático, incluso cuando han crecido en el mundo occidental los pacientes con mejor sobrevida en comparación con sus contrapartes. (12) En general a nivel occidental se tiende a mayor combinación e investigación con terapia adjunta mientras que en oriente son pioneros en técnicas de resección mínimamente invasivas. Con respecto a linfadenectomía D1 vs D2 todavía se encuentra gran debate, tradicionalmente una gastrectomía total involucraría una extracción D2¹³ pero en EUA todavía no hay un consenso sobre en el nivel de disección requerido, se recomienda examinar al menos 15 nódulos y hacer una disección D2. (14) En Corea y Japón se realiza una linfadenectomía D2 pero se hace revisión precisa de cada nódulo de la disección en vez de enviar la biopsia en bloque como en occidente. Ambos grupos ahora optan por una linfadenectomía D2 modificada apartándose de la tradicional, donde se realizaba una esplenectomía con pancreatoclectomía



distal a menos que haya evidencia de invasión directa. La mejor sobrevida de los cirujanos orientales se considera multifactorial pero se asume que el manejo de la linfadenectomía D2 es una de las causas principales.¹³ Adicionalmente al comparar sobrevida a 5 años ajustando para factores tradicionalmente considerados como la causa de la diferencia de sobrevida como edad, sexo, quimioterapia y tamaño tumoral se demostró mejor sobrevida oriental.¹⁵

La endoscopia es una modalidad terapéutica cada vez más utilizada y aceptada, pero lleva cierto nivel de complejidad en especial con lesiones de curvatura menor y pared posterior, esta opción es para pacientes que cumplen los criterios anteriormente mencionados o criterios expandidos:

1. Cáncer gástrico temprano (CGT) de tipo intestinal de cualquier tamaño sin ulceración.
2. CGT tipo intestinal limitado a mucosa < 3cm con ulceración.
3. CGT tipo intestinal limitado a mucosa < 3cm con ulceración confinado a los primeros 0.5mm de la submucosa superior sin invasión linfovascular.
4. CGT pobremente diferenciado < 2cm, no ulcerado.
5. En los que no se sospecha invasión nodal.

Existen 2 modalidades resección mucosa endoscópica (RME) y resección submucosa endoscópica (RSE). La primera es el método de elección en pacientes que cumplen los criterios estándar de la guía Japonesa con sobrevida a 5 años de 85-90%. Cuando las muestras tienen márgenes positivos, invasión submucosa y linfovascular una gastrectomía puede estar indicada pero en pacientes de alto riesgo puede repetirse el procedimiento con buenos resultados, en especial si es por márgenes positivos. La segunda permite más versatilidad en la intervención aunque su indicación sigue siendo para cuando no se sospecha invasión nodal, permite resecciones de mayor tamaño con menor recurrencia, los criterios expandidos son para este procedimiento y la sobrevida a 5 años es del 93%.¹⁶

Comparación entre gastrectomía total o parcial de manera laparoscópica o abierta. Un estudio realizó una búsqueda de literatura entre 2009 y 2013 analizaron 32 estudios en los

cuales se comparaba la técnica abierta contra laparoscópica. En todos se encontró que la técnica mínimamente invasiva era al menos comparablemente segura y con resultados similares a largo y corto plazo, solo 2 estudios pequeños con un total de 85 pacientes entre ambos sugirieron que la opción laparoscópica podría ser peor. En 25 de los 32 se encontró que respecto a nódulos extraídos las técnicas son estadísticamente iguales, la pérdida sanguínea es menor con la técnica laparoscópica y el tiempo operatorio mayor. Las complicaciones en general para laparoscopia resultaron menores en los estudios y la mortalidad es al menos comparable. Por lo que el estudio concluye que en un futuro es muy posible que la técnica laparoscópica reemplace a la abierta.¹⁷ Otro estudio en 2014 realizó una revisión similar con un total de 13 estudios observacionales y un ensayo clínico aleatorizado para un total de 1532 pacientes, 721 y 811 intervenidos laparoscópicamente y de forma abierta respectivamente. Los resultados fueron de superioridad de la técnica laparoscópica para complicaciones médicas, quirúrgicas, estancia hospitalaria y pérdida sanguínea. Las técnicas fueron idénticas en mortalidad, nódulos extraídos, márgenes positivos y recurrencia.¹⁸ Un metaanálisis comparando gastrectomías D2 laparoscópicas vs abiertas para cáncer gástrico avanzado en 2014 como un ensayo clínico aleatorizado y 13 no ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 2596 pacientes usando criterios similares a los estudios mencionados anteriormente encontraron que la opción laparoscópica aun con un tiempo y grado de dificultad mayor era una opción viable y resultado sin diferencia en términos de reintervención, mortalidad postoperatoria, número de nódulos obtenidos, recurrencia/metástasis y sobrevida a 3 y 5 años. Con mejores resultados de estancia hospitalaria, dolor postoperatorio y tiempo de recuperación.⁽¹⁹⁾

TENDENCIAS Y ACTUALIDADES EN TERAPIA ADJUNTA

El NCI (instituto nacional del cáncer, EUA) en su PDQ® acerca de cáncer gástrico habla de cómo el tratamiento curativo actualmente sigue siendo quirúrgico, pero hay un alto índice de fallo local, nódulos positivos regionales al igual que distantes restantes y metástasis hematógenas o peritoneales.



Debido a esto la radioterapia y quimioterapia han tenido que ser evaluadas como parte del tratamiento.²⁰

El estudio INT0116, fue el primer estudio que demostró una mejoría al sumar quimiorradioterapia postoperatoria respecto a solo cirugía, desde entonces se ha continuado en especial a nivel occidental con la terapia adjunta como parte del protocolo. Sin embargo el estudio recibió ciertas críticas, en especial que solo el 10% de los pacientes tuvieron una intervención D2, aun así 10 años después en 2012 publicaciones del seguimiento demostraron mejoría de 8 meses en mortalidad y lapso de recurrencia. Sin embargo el alta tasa de complicaciones hematológicas, gastrointestinales y una mortalidad del tratamiento del 1% señalaba la necesidad de encontrar un protocolo mejor.²¹⁻²³ Con respecto a quimioterapia neoadyudante se publicó en 2014 un metaanálisis comparando 6 estudios orientales y 6 occidentales donde se encontró que la sobrevida era mejor a 5 años para pacientes donde se utilizó quimioterapia neoadyudante más cirugía que en pacientes con solo cirugía. El estudio MAGIC publicado en 2006 y ACCORD07/FFCD 9703 del 2011 demostraron que la quimioterapia perioperatoria mejoraba la sobrevida a 5 años al igual que las recurrencias locales y a distancia. En 2010 se publicó, a la fecha el metaanálisis más grande sobre terapia adyudante postquirúrgica con 17 estudios se encontró mejoría de sobrevida a 5 años en especial en un estudio Japonés realizado entre 2001-2004 donde se usaba S-1(5-fluoracilo, tegafur, 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina y ácido oxónico VO), más cirugía.²⁴ en Japón S-1 es el régimen que se ha convertido en el de primera línea y el estudio ACTS-GC ha establecido a través de Asia oriental a S-1 como el estándar para tumores gástricos avanzados operables. Otro estudio que demuestra los beneficios de la quimioterapia adyudante es el estudio CLASSIC usando Capecitabina y Oxaliplatino (Xelox) donde se encontró una reducción de la mortalidad a 3 y 5 años. Sin embargo debe tenerse cuidado al extrapolar estos resultados a occidente debido a la diferencia en la intervención quirúrgica.²⁵

Respecto a radioterapia hay 4 metaanálisis publicados desde 2006, el más reciente en 2013 que incluía 13 estudios con 2811 pacientes, concluyó que aun sin quimioterapia asociada, la radioterapia disminuye la mortalidad total. Sumado a esto un análisis de “the Surveillance, Epidemiology, and End Results database” del NIH, que contiene

11630 pacientes sugirió un beneficio sobretodo en pacientes con nódulos positivos. Razón por la cual las guías de práctica clínica de “The National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology and Canada” recomiendan quimioterapia perioperatoria o quimiorradioterapia post operatoria para los pacientes con tumores resecables.²⁶⁻²⁸

Respecto a estudios con quimiorradioterapia, actualmente Kang et al, completo acumulación de información de un estudio en 2011 con 458 pacientes comparando capecitabina, cisplatino con o sin radioterapia. Además un segundo estudio del mismo grupo busca recolectar información de 1000 pacientes comparando S-1/oxaliplatino con o sin radioterapia, se espera que termine recolección de datos en 2016. En china Xie et al tiene un estudio de 300 pacientes comparando Xelox con o sin radioterapia y se espera que esté listo para 2017. El estudio TOPGEAR (considerado tercer ciclo del MAGIC CT) diseñado para 25 fracciones de 45Gy con 5 fluoracilo en el periodo perioperatorio con recomendación de intervención quirúrgica D2 inició en 2009 con 752 pacientes y se espera concluya en 2022.²⁹

Respecto al impacto económico, 2 estudios en 2013 y 2014 realizaron un análisis costo y efecto de implementar esta terapia adyudante o neoadyudante en Japón y China respectivamente el primero analizo solo S-1 mientras el segundo también analizo el uso de S-1 contra Xelox. Ambos utilizaron “cost per quality-adjusted life-year” (QALY) como medida para evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes al comparar con el costo. Ambos concluyeron que las terapias tenían suficiente impacto como para que el gasto económico fuera justificado. En el estudio realizado en China se concluyó que Xelox era más costo efectivo que S-1.^{30,31}

Finalmente el Ramucirumab ha demostrado la capacidad de reducir la angiogénesis tumoral y prevenir o detener su progresión. A la fecha existen 2 estudios evaluando su efectividad. El primero REGARD evaluó 238 pacientes con ramucirumab (después de fallo de primera línea) y 117 con placebo, se encontró mejoría de sobrevida media total en pacientes con ramucirumab además de una discreta mejoría de sobrevida libre de progresión y calidad de vida. El estudio RAINBOW un total de 665 pacientes, 330 usando ramucirumab mas paclitaxel (después de fallo de primera línea) contra placebo más paclitaxel. Nuevamente se encontraron discretas mejorías de sobrevida media total,



sobrevivida libre de progresión pero con un considerablemente manejo de enfermedad 80% vs 64%. Basado en estos estudios la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) incluyó al ramucirumab como opción de segunda línea en quimioterapia.³²

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr>. Accesado: <10/17/2015>.
2. Caja Costarricense del Seguro Social. CCSS educación en salud proyecto cáncer. 2012, 2014 Incidencia y mortalidad Cáncer en Costa Rica. Disponible en URL: <http://www.ccss.sa.cr/cancer?v=41>. Accesado: <10/18/2015>.
3. Hamashima C. *Current issues and future perspectives of gastric cancer screening*. World J Gastroenterol 2014; 20(38): 13767-13774 Disponible en: URL: <http://www.wjgnet.com/10079327/full/v20/i38/13767.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13767>
4. Foo M, Leong T. *Adjuvant therapy for gastric cancer: Current and future directions*. World J Gastroenterol 2014; 20(38): 13718-13727 Disponible en: URL: <http://www.wjgnet.com/10079327/full/v20/i38/13718.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13718>
5. Compare D Rocco A Nardone G. *Screening for and surveillance of gastric cancer*. World J Gastroenterol 2014; 20(38): 13681-13691. Disponible en: URL: <http://www.wjgnet.com/10079327/full/v20/i38/13681.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13681>
6. Cho J. *The Role of Endosonography in the Staging of Gastrointestinal Cancers*. Clin Endosc 2015;48:297-301. DOI: <http://dx.doi.org/10.5946/ce.2015.48.4.297>
7. M Dinis-Ribeiro M Areia A. C. de Vries et al. *Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): Guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa. Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine*. Endoscopy 2012 January ; 44(1): 74–94. DOI: 10.1055/s-0031-1291491.
8. Kushi L Doyle C Mccullough M Rock C Demark-Wahnefried W Bandera E Gansler T. *American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention*. CA Cancer J Clin 2012; 62:30–67.
9. Takeshi S Takashi A. *New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points*. The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2011;14: 97-100
10. M W Mullholland R Maier K D Lillemoeg Diane M. S Gerard M Doherty G R Upchurch, Jr. *Surgery Scientifics principles and practice*. Philadelphia – EUA. Lippincott Williams and Wilkins. 5^{ta} Edición, 2011.
11. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3)*. The International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association 2011;14: 113–123
12. Kunz PL Gubens M Fisher GA et al. *Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study*. J Clin Oncol 2012; 30:3507-3515.
13. M Yamamoto O M Rashid J Wong. *Surgical management of gastric cancer: the East vs. West perspective*. J Gastrointest Oncol 2015;6(1):79-88
14. Kwon SJ. *Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer*. J Gastric Cancer 2011; 11:78-85.



15. Markar SR Karthikesalingam A Jackson D et al. *Longterm survival after gastrectomy for cancer in randomized, controlled oncological trials: comparison between West and East*. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:2328-2338.
16. Espinel J Pinedo E Ojeda V Guerra del Rio M. *Treatment modalities for early gastric cancer*. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7(12): 1062-1069 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-5190/full/v7/i12/1062.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4253/wjge.v7.i12.1062>
17. Hong-Na T Jun-Hong H. *A comparison of surgical procedures and postoperative cares for minimally invasive laparoscopic gastrectomy and open gastrectomy in gastric cancer*. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(7):10321-10329
18. Chen K Pan Y Cai JQ Xu XW Wu D Mou YP. *Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of outcomes compared with open surgery*. *World J Gastroenterol* 2014; 20(42): 15867-15878
19. Zhen-Hong Z Li-Ying Z Ting-Yu M et al. *Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A meta-analysis*. *World J Gastroenterol* 2014 November 28; 20(44): 16750-16764.
20. National Cancer Institute: PDQ® Gastric Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified <10/24/2015>. Disponible en: <http://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-treatment-pdq>. Accedido <10/24/2015>.
21. Macdonald JS Smalley SR Benedetti 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 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
22. Smalley SR Benedetti JK Haller DG et al. *Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection*. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327-2333 [PMID: 22585691 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7136]
23. Jácome AA Sankarankutty AK dos Santos JS. *Adjuvant therapy for gastric cancer: What have we learned since INT0116?* *World J Gastroenterol* 2015; 21(13): 3850-3859 Disponible en: URL: <http://www.wjg-net.com/10079327/full/v21/i13/3850.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3850>
24. L Quéro S Guillerm C Hennequin. *Neoadjuvant or adjuvant therapy for gastric cancer*. *World J Gastrointest Oncol* 2015 Agosto 15; 7(8): 102-110
25. Kazumasa F. *Overview of Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer in the East*. *Dig Surg* 2013; 30:119-129.
26. Ajani JA Bentrem DJ Besh S et al. *Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines*. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546 [PMID: 23667204].
27. Waddell T Verheij M Allum W Cunningham D Cervantes A Arnold D. *Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 584-591 [PMID: 24685156 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.09.020]
28. Knight G Earle CC Cosby R Coburn N Youssef Y Malthaner R Wong RK. *Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America*. *Gastric Cancer* 2013; 16: 28-40



- [PMID: 22467061 DOI: 10.1007/s10120-012-0148-3].
29. Rebecca K S Wong R J G Darling. *Post-operative chemoradiotherapy vs. pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced (operable) gastric cancer: clarifying the role and technique of radiotherapy.* J Gastrointest Oncol 2015; 6(1):89-107.
 30. Bin W Te L Jian C Yuejuan X and Gang Z. *Cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapies in patients presenting with gastric cancer after D2 gastrectomy.* BMC Cancer 2014, 14:984.
 31. Akinori H, Mitsuru S and Toshifusa Nakajima. *Cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy for curatively resected gastric cancer with S-1.* BMC Cancer 2013, 13:443.
 32. A landgraf oholendt J L Zadlo. *Ramucirumab: A New Therapy for Advanced Gastric Cancer.* J Adv Pract Oncol 2015; 6:71-75.

FUENTES DE APOYO

No hay fuentes de apoyo que declarar.

CONFLICTO DE INTERÉS Y/O AGRADECIMIENTOS

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.