



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: 14/04/2016
Aceptado: 21/04/2016

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 neoadyuvante 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 de cáncer gástrico. Terapia neoadyuvante en cáncer gástrico. Tamizaje en cáncer gástrico

ABSTRACT

Gastric cancer has proven to be a public health problem, in Costa Rica. According to public health records from 2012, gastric cancer was fifth and third in incidence for women and men respectively, and second for both men and wom-

en 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 for the different approaches and innovations 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. Neoadjuvant therapy for gastric cancer. Screening for gastric cancer

INTRODUCCIÓN

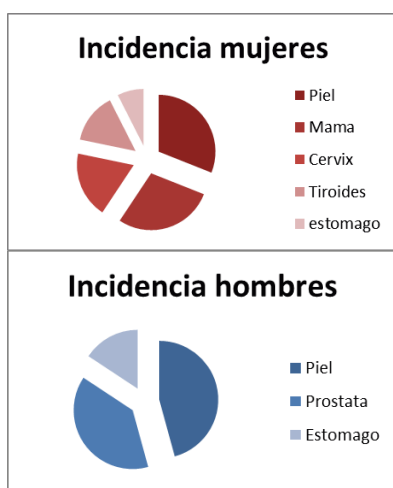
El cáncer gástrico es la quinta neoplasia más común a nivel mundial y es la tercera causa de mortalidad a nivel mundial para ambos sexos. Es un problema especialmente en países en vías de desarrollo, donde se presentan el 70% de los casos con la mitad ocurriendo en Asia oriental. La incidencia es casi 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 (Gráfico 1), con tendencia a la baja (Gráfico 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

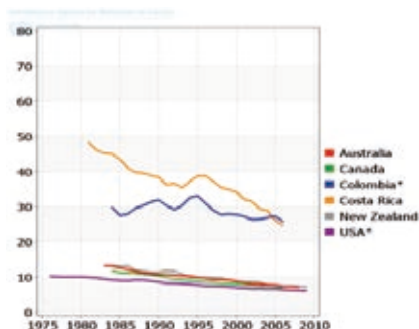
Aún con su descenso, esta neoplasia sigue siendo un riesgo considerable a nivel mundial, lo que hace necesarias guías protocolizadas para el manejo integral y económicamente rentable del paciente; motivo por el cual el personal en salud, debe estar al tanto de las innovaciones y perspectivas más vanguardistas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

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



Fuente: CCSS

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



Fuente: Agencia Internacional de Investigación en Cáncer. GLOBOCAN 2012 Incidencia, Mortalidad y Prevalencia del cancer estimada a nivel mundial en 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 seleccionó una lista de recursos bibliográficos que fuera coincidente 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”, consecuentemente, Pepe *et. al*, propuso una estrategia para el cribado de CG, que ha dividido en cinco fases (Tabla I):

Tabla I. Cinco fases en la técnica de evaluación para cribado de cáncer gástrico.

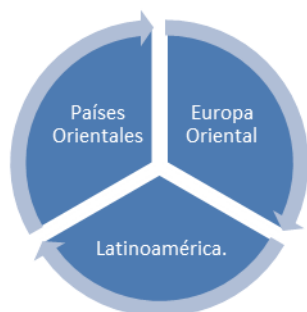
Fase	Objetivo	Detalle
Fase 1	Pre-clínico	Dirección identificada.
Fase 2	Exploratorio	Ensayo clínico detecta la enfermedad establecida.
Fase 3	Ensayo clínico y validación	Biomarcadores detectan la enfermedad temprana, antes de que sea clínica. La regla del cribado positivo es definida.
Fase 4	Cribado 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 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.



Fuente: World Journal of Gastroenterology 2014.

Helicobacter pylori

Conocida previamente como *Campylobacter 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 II. 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 (re-

lacionado 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 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 Sidney 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 Diagnóstico⁷

- 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.
- c. Consumo de 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

- d. 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. Estudios han demostrado que cocinar carne en parrillas o freirla, debido a los hidrocarburos aromáticos poli cíclicos o aminas aromáticas heterocíclicas producen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer.
- e. Consumo de fibra, vegetales y frutas: 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⁾

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



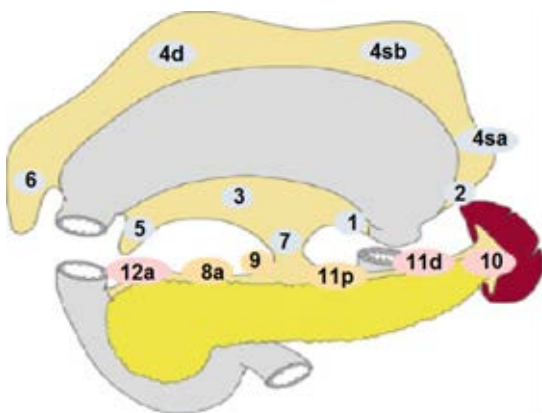
de clasificación diferentes a las encontradas en “The International Union Against Cancer” (UICC) y “The American Joint Committee on Cancer” (AJCC) notablemente diferentes eran sus definiciones de N en la clasificación TMN, como resultado de esto y la confusión generada a nivel internacional por la clasificación D1-D3 (el nivel de disección era erróneo en comparación con los estudios japoneses originales) (Tabla 2). Se decidió abandonar y modificar esta clasificación migrando 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 III. Clasificación anterior y considerada errónea de disección nodular

Nivel	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 transversa 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 2. 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 No. 19, 20, 110, y 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.

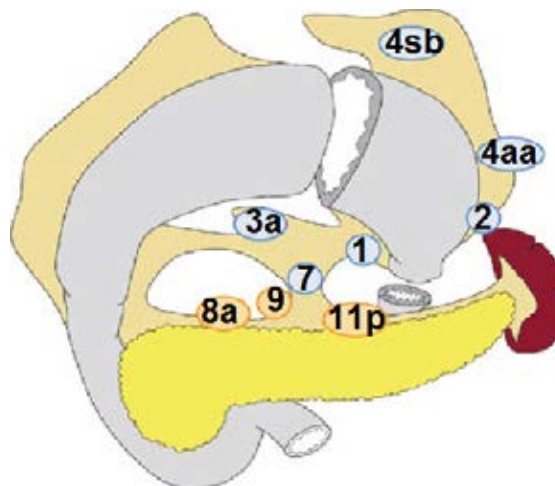
Gastrectomía proximal

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) ó 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 indistintamente de la localización del tumor. Tumores en la curvatura mayor con 4sb +, deben extraerse por gastrectomía total aunque se pudiera eliminar el tumor sólo con resección distal. Para adenocarcinoma en el lado proximal de la unión gastroesofágica, debe realizarse 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 4 cms proximal al píloro. Gastrectomía proximal se realiza en 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 acerca de los riesgos. Actualmente 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 linfovascular. 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 por el tipo de paciente, se puede usar alternativamente S-1 ó 5-Fluoracilo en monoterapia. 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 80 mg/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. Los pacientes de origen asiático, incluso cuando han crecido en el mundo occidental, son 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 versus D2, todavía se encuentra gran debate, tradicionalmente una gastrectomía total involucraría una extracción D2,¹³ pero en Estados Unidos todavía no hay un consenso sobre 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 pancreatectomía 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 < 3 cm con ulceración.
3. CGT tipo intestinal limitado a mucosa < 3 cm con ulceración confinado a los primeros 0.5 mm 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 supervivencia a 5 años de 85-90%. Cuando las muestras tienen márgenes positivos e 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. Ésta última técnica permite resecciones de mayor tamaño con menor recurrencia. Los criterios expandidos son para este procedimiento y la supervivencia 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, donde 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. Sólo 2 estudios pequeños con un total de 85 pacientes entre ambos, sugirieron que la opción laparoscópica podría ser peor. En 25 de los 32 estudios, 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 en cuanto a complicaciones médicas, quirúrgicas, estancia hospitalaria y pérdida sanguínea. Las técnicas fueron idénticas al comparar mortalidad, nódulos extraídos, márgenes positivos y recurrencia.¹⁸ Un metaanálisis comparando gastrectomías D2 laparoscópicas versus abiertas para cáncer gástrico avanzado en 2014, tomó un ensayo clínico aleatorizado y 13 ensayos clínicos no aleatorizados, para un total de 2596 pacientes, usando criterios similares a los estudios mencionados anteriormente. En este metaanálisis se encontró que la opción laparoscópica, aún con un tiempo y grado de dificultad mayor, era una opción viable y resultó sin diferencia en términos de reintervención, mortalidad postoperatoria, número de nódulos obtenidos, recurrencia/metástasis y supervivencia a 3 y 5 años. Además, la técnica laparoscópica mostró mejores resultados en cuanto a estancia hospitalaria, dolor postoperatorio y tiempo de recuperación.¹⁹

Tendencias Y Actualidades En Terapia Adjunta

El NCI (Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos) en su PDQ® acerca de cáncer gástrico, habla de cómo el tratamiento curativo actualmente sigue siendo quirúrgico. Sin embargo, se menciona que existe 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 quimio-radioterapia postoperatoria respecto a sólo 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 porque sólo el 10% de los pacientes tuvieron una intervención D2. Aún así, 10 años después en 2012, publicaciones de seguimiento demostraron mejoría de 8 meses en mortalidad y lapso de recurrencia.

Por otro lado, la 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 neoadyuvante 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 neoadyuvante más cirugía que en pacientes con sólo 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 adyuvante postquirúrgica con 17 estudios. En este metaanálisis 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. 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 adyuvante 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 aún 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. Por esta razón, las guías de práctica clínica de "The National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology and Canada" recomiendan quimioterapia

perioperatoria o quimiorradioterapia postoperatoria para pacientes con tumores resecables.²⁶⁻²⁸

Respecto a estudios con quimiorradioterapia, actualmente Kang *et al*, completó la 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 45 Gy 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 adyuvante o neoadyuvante en Japón y China respectivamente. El primero analizó sólo S-1, mientras que el segundo también analizó 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, el estudio 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, con un total de 665 pacientes, 330 usando ramucirumab más paclitaxel (después de fallo de primera línea) contra placebo más paclitaxel. Nuevamente, se encontraron discretas mejorías de sobrevida media total, sobrevida libre de progresión, pero con un considerablemente manejo de enfermedad 80% versus 64%. Tomando como base 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/1007-9327/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/1007-9327/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/1007-9327/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 (EHS), 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 Lillemoe 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 Río 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>. Accesado <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.wjgnet.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. *Neo-adjuvant 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. *Postoperative chemoradiotherapy vs. preoperative 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.