

Cáncer gástrico

Dr. Luis F Oñate-Ocaña,* Dr. Ricardo Mondragón-Sánchez,* Dr. Juan Manuel Ruíz-Molina.* Dr. Francisco J Ochoa-Carrillo,* Dr. Vincenzo Aiello-Crocifoglio*

* Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, México.

Correspondencia: Dr. Luis F. Oñate-Ocaña, Departamento de Gastroenterología, División de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología, San Fernando 22, Colonia Toriello Guerra, Tlalpan. C.P. 14000, México, D.F. Teléfono y Fax: 628-0464

RESUMEN El cáncer gástrico (CG) es una neoplasia frecuente y su mortalidad es sumamente elevada. La mayoría de los pacientes en los países occidentales se presentan en estadios avanzados de la enfermedad, con una baja frecuencia de resecabilidad. En el presente trabajo se detallan aspectos epidemiológicos. Se presentan las principales clasificaciones morfológicas tanto macroscópicas como histopatológicas. Se define la clasificación por estadios TNM y los factores de riesgo reconocidos para CG. Se señalan las principales manifestaciones clínicas, enfatizando la necesidad del diagnóstico temprano como única maniobra capaz de abatir la mortalidad. Se discute la necesidad de realizar estudios diagnósticos y se comparan los estudios de estadificación preoperatoria en cuanto a su valor para predecir resecabilidad y su utilidad en protocolos de investigación de nuevos esquemas terapéuticos. Se analiza el papel de la cirugía radical y la linfadenectomía extendida en el tratamiento definitivo y la utilidad de tratamientos adyuvantes y paliativos y se menciona brevemente la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología.

Palabras clave: Cáncer gástrico, tratamiento.

SUMMARY Gastric cancer (GC) is a frequent neoplasm with high mortality. Most patients in occidental countries show advanced stages of the disease, and low resectability rates. In this paper, some epidemiological items are detailed. The morphologic classifications, TNM stages and risk factors for GC are defined. Clinical manifestations are described, focused in the necessity of early diagnosis as it is the only way to reduce mortality. The usefulness of diagnostic methods in preoperative staging are discussed in relation to the role of these methods in the prediction of resectability and the evaluation of new therapeutic regimens.

The role of radical surgery and extended lymphadenectomy as definitive treatment is analyzed as well the role of adjuvant and palliative interventions. The experience in Instituto Nacional de Cancerología is briefly described.

Key words: Gastric cancer, treatment.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de cáncer gástrico (CG) varía ampliamente dependiendo de la localidad y del tipo de población que se estudie. Ocurre con mayor frecuencia en centro y Sudamérica, en el extremo oriente y en general en los países pobres. En Japón se reporta la mayor incidencia de todo el mundo, y le siguen China, Portugal, Costa Rica, Italia, Colombia, etc.¹ En México no se cuenta con la infraestructura necesaria para conocer la incidencia de CG, pero sabemos que es la causa más frecuente de cáncer del aparato digestivo según se apre-

cia en la figura 1 y es la segunda causa de mortalidad por cáncer,² lo que da una buena idea de la magnitud del problema.

El CG predomina en el género masculino, con una relación 2:1 con respecto al femenino. Esto es cierto en poblaciones de alto o de bajo riesgo. Puede presentarse a cualquier edad, pero su incidencia aumenta significativamente desde los 50 años y en grupos de edad mayores. Es muy raro en menores de 30 años.¹

Diferentes estudios epidemiológicos han sugerido que ciertos factores dietéticos incrementan el riesgo de CG.

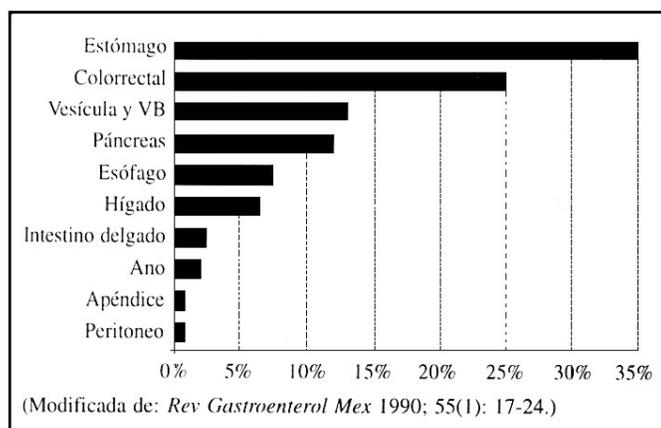


Figura 1. Frecuencia relativa de los diversos tumores del aparato digestivo en México.

De entre ellos se ha implicado fuertemente al uso de alimentos conservados, ahumados y secados con sal. Por otro lado, se ha sugerido un papel protector de la dieta suplementada con betacaroteno, selenio y alfatocoferol.^{1,3}

En el *cuadro 1* se describen los factores de riesgo para CG que actualmente se consideran significativos. Es importante aclarar que el diseño de estos estudios permite identificar factores de riesgo, y no es el adecuado para determinar causalidad.

CUADRO 1

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER GÁSTRICO

Nivel socioeconómico bajo
Edad avanzada
Género masculino
Dieta con alimentos conservados con sal
Tabaquismo (cigarrillos)
Gastritis atrófica y metaplasia intestinal
Anemia perniciosa
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
Historia de cirugía gástrica
Poliposis adenomatosa familiar
Enfermedad de Menétrier

Se ha demostrado que el uso prolongado de bloqueadores de receptores histamínicos H₂ o bloqueadores de la bomba de protones no son factores de riesgo para CG.^{4,5}

El CG localizado al estómago distal ha disminuido importantemente su frecuencia en varios países. Por lo contrario, la frecuencia del CG localizado al cardias se ha incrementado significativamente, sobre todo en el grupo de edad menor de 40 años.³

Alrededor del 50% de los pacientes con CG «temprano» son curados con la resección quirúrgica. Desgraciadamente, los tumores tempranos se presentan solamente en el 10 a 20% de los casos en Occidente. El 80 a 90% restante se presenta con tumores «avanzados», con una baja frecuencia de reseccabilidad y una mortalidad por cáncer sumamente elevada. La sobrevivencia global es del 10 al 15% a cinco años y depende en primer lugar del estadio de la enfermedad.⁶

HISTOPATOLOGÍA

El adenocarcinoma constituye el 90% de los casos de los tumores de estómago y por ello en este trabajo nos circunscribimos a este tipo histológico. Otros tumores menos frecuentes son linfomas, leiomiomas, leiomiomas, leiomiomas, carcinoma epidermoide, carcinoma adenoescamoso, adenocarcinoide, etc.

Se usan diferentes clasificaciones en CG. La de Bormann, que se propuso hace más de 70 años, describe diferentes tipos de CG avanzado dependiendo de su aspecto macroscópico y su patrón de crecimiento. El tipo I es polipoide, el tipo II es fungante, el tipo III es ulcerado y el tipo IV es infiltrante. De manera general el tipo I es predominantemente bien diferenciado y tiene mejor pronóstico y el tipo IV es predominantemente poco diferenciado y tiene peor pronóstico. Los tipos II y III comparten características intermedias.

Las principales clasificaciones histológicas de uso corriente en la actualidad son la de Lauren y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ambas se señalan en los *cuadros 2 y 3*, respectivamente. Estas clasificaciones se corresponden. Los tumores de tipo intestinal tienden a presentarse en personas de edad avanzada, a localizarse en el antro, a ser bien diferenciados, a tener mejor pronóstico y su frecuencia está disminuyendo. Los tumores de tipo difuso tienden a presentarse en personas jóvenes, a localizarse en la parte proximal del estómago, a ser indiferenciados, a tener peor pronóstico y su frecuencia está aumentando.

La clasificación por estadios más usada en Occidente es la TNM.⁷ Ésta se establece con el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica en los pacientes

CUADRO 2

CLASIFICACIÓN DE LAUREN

Tipo intestinal
Tipo difuso

CUADRO 3
CLASIFICACIÓN DE LA OMS

Papilar
Tubular
Mucinoso
Células en anillo de sello
Adenoescamoso
Indiferenciado
Inclasificable

que se someten a resección. En los pacientes que no son sometidos a resección la estadificación se hace con la demostración de metástasis con los estudios de extensión.

En esta clasificación el Tis implica carcinoma *in situ*; T1 es invasión a lámina propia o submucosa; T2 a muscular propia o a la subserosa; T3 a serosa y T4 a órganos adyacentes. El estatus ganglionar se describe como N0 si no se encuentran ganglios linfáticos con metástasis; N1 si las metástasis ganglionares se encuentran a 3 cm o menos del borde del tumor primario y N2 si se encuentran a más de 3 cm. La ausencia de metástasis a distancia se señala como M0 y la presencia de las mismas como M1. Utilizando estos criterios se construyen los estadios según el *cuadro 3*.

mor irreseccable. H) Presencia de tumor residual microscópico o macroscópico después de la resección.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las personas con tumores «*tempranos*» no se presentan síntomas. Ocasionalmente se hace el diagnóstico fortuito cuando sangra una pequeña úlcera gástrica o cuando se realiza una endoscopia por dolor o por otras razones. En el Japón, con la más elevada incidencia de CG del mundo, se realiza un programa masivo de detección precoz por medio de endoscopia desde la década de los sesentas. Gracias a este programa se ha encontrado una elevada frecuencia relativa de lesiones «*tempranas*» en ese país. Y se ha demostrado un efecto de disminución de mortalidad por CG del doble en grupos estudiados con respecto a poblaciones no estudiadas.⁹ En el Occidente, donde existe una incidencia mucho menor de CG con respecto al Japón, se considera que los programas de detección precoz no tienen utilidad desde el punto de vista de costo-beneficio, ya que sería necesario invertir muchos recursos para detectar pocos casos de CG temprano.

En los casos «*avanzados*» el cuadro clínico es muy variable. Pueden presentarse los síntomas y signos de desgaste por enfermedad crónica como pérdida de peso, anemia, astenia, adinamia y anorexia o ataque al estado ge-

CUADRO 4
ESTADIOS TNM EN CÁNCER GÁSTRICO

Estadio 0	Estadio Ia	Estadio Ib	Estadio II	Estadio IIIa	Estadio IIIb	Estadio IV
Tis, N0, M0	T1, N0, M0	T1, N1, M0	T1, N2, M0	T2, N2, M0	T3, N2, M0	T4, N2, M0
		T2, N0, M0	T2, N1, M0	T3, N1, M0	T4, N1, M0	T?, N?, M1
			T3, N0, M0	T4, N0, M0		

Tomada de «Stomach» en: American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: JB Lippincott Company, 4th ed., 1992; 63-67.

CG temprano implica un Tis o T1 sin metástasis ganglionares o a distancia (estadios 0 y IA), y estos pacientes tienen un pronóstico excelente. Todos los demás estadios se consideran avanzados y el pronóstico es progresivamente peor (*Cuadro 4*). Los factores de mal pronóstico que actualmente se han identificado en CG son: A) Pobre diferenciación. B) Tamaño mayor de 10 cm. C) Localización en el tercio proximal del estómago. D) Clasificación de Bormann tipo IV. E) Clasificación de Lauren tipo difuso. F) Tipo histológico adenoescamoso. G) Tu-

neral. También pueden presentarse los síntomas y signos directamente relacionados al CG como dolor, sangrado de tubo digestivo, obstrucción a nivel del cardias o del píloro, perforación o masa palpable. Sin embargo, no existe un cuadro clínico característico y en la práctica corriente se requiere un alto índice de sospecha para hacer el diagnóstico temprano. La mayoría de los pacientes con CG son evaluados durante meses por varios médicos y reciben tratamientos diversos antes de que se les realice una endoscopia o una serie gastroduodenal (SEGD).

Una recomendación razonable sería realizar estudios en todo paciente con manifestaciones de dispepsia que no respondan o que recurran al tratamiento médico habitual, sobre todo en varones mayores de 40 años.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

El diagnóstico de CG se hace con endoscopia o con SEG. Ambos estudios son excelentes y sumamente dependientes de la habilidad de quien los realiza. Tienen alta sensibilidad y especificidad cuando se usan para hacer el diagnóstico en poblaciones con síntomas y con baja prevalencia de CG.^{10,11}

La endoscopia permite tomar material para estudio histológico, pero requiere de sedación intravenosa y es mucho más costosa que la SEG. En julio de 1997, en el medio privado del DF la endoscopia cuesta de \$ 2,500 a \$ 3,000 pesos y la SEG cuesta de \$ 650.00 a \$ 800.00 pesos. Sin embargo, es importante considerar que muchos pacientes requieren de los dos estudios. Todo cirujano solicita el diagnóstico histológico para planear la resección. Si se solicita la SEG primero, se realizará endoscopia para obtener biopsias en los casos con alto grado de sospecha. Por otro lado, habiendo realizado primero la endoscopia, en pacientes con tumores obstructivos que impiden el paso del endoscopio es necesario realizar SEG para evaluar la extensión distal del tumor.

Todo paciente con diagnóstico de CG debe contar con estudios de laboratorio. Es frecuente la presencia de desnutrición moderada o grave, que puede requerir de apoyo nutricional preoperatorio. Debe detectarse la deficiencia nutricional de vitamina K. Es muy frecuente la anemia por sangrado gastrointestinal crónico, que requiere de sustitución con hierro parenteral o transfusión preoperatoria.

Algunos autores sugieren que no se requiere de otros estudios de extensión, dado que la mayoría de los pacientes requieren al menos de cirugía paliativa. De modo que la estadificación se puede realizar durante el acto operatorio. Sin embargo, la mayoría de los autores concuerdan en que una vez hecho el diagnóstico de CG debe realizarse una tomografía axial computarizada (TAC). La finalidad de los estudios de extensión es conocer el estadio de la enfermedad previamente al procedimiento quirúrgico. Así, los pacientes con estadios tempranos, o avanzados sin metástasis a distancia pueden someterse a resección con intento curativo. Los pacientes con metástasis a distancia pueden someterse únicamente a tratamientos paliativos o experimentales.

La TAC es el mejor estudio para la evaluación de metástasis a distancia (estadio M). Pueden presentarse en ganglios mesentéricos o periaórticos, o metástasis en hígado, pulmón u ovario. La evaluación del grado de invasión del tumor (estadio T) y de los ganglios linfáticos (estadio N) no es muy precisa. La gran limitante de la TAC es que no puede descartar metástasis en ganglios linfáticos de tamaño normal y no detecta metástasis peritoneales pequeñas. El papel de la ultrasonografía hepática es complementario a la TAC en la búsqueda e identificación de metástasis hepáticas.

Recientemente se ha utilizado la ultrasonografía endoscópica (USE), la laparoscopia (LAP) y la ultrasonografía laparoscópica (USLAP) para la estadificación preoperatoria en pacientes con CG.¹² La USE es el mejor estudio para evaluar el grado de invasión a la pared del estómago (T) y también para evaluar metástasis ganglionares cercanas al tumor (N1).¹³ Sin embargo, se ha reportado baja sensibilidad y especificidad en la evaluación de ganglios linfáticos alejados del tumor primario (N2). El uso de LAP ha demostrado ser un excelente complemento en la evaluación de metástasis peritoneales, gracias a la gran eficiencia de la LAP para evaluar con detalle la superficie peritoneal. Es posible también realizar una exploración por LAP de la retrocavidad de los epiplones para evaluar la cara posterior del estómago y los ganglios linfáticos del tronco celiaco. El uso combinado de USLAP puede mejorar la exactitud de la estadificación.¹⁴

La importancia de la estadificación preoperatoria en CG radica en la selección apropiada de candidatos a tratamientos alternativos. Y dado que el tratamiento estándar es la resección quirúrgica, se justifica como parte de estudios de investigación que evalúen tratamientos experimentales a base de quimioterapia neoadyuvante o radioterapia.

TRATAMIENTO

El tratamiento del CG es eminentemente quirúrgico. La resección gástrica es el único tratamiento que ofrece la opción de curación. Sin embargo, existe controversia en cuanto a: 1) la extensión de la resección gástrica y 2) la extensión de la linfadenectomía.

EXTENSIÓN DE LA RESECCIÓN GÁSTRICA

El tipo de operación resectiva es función de la localización del tumor en el estómago.¹⁵ Para este fin, podemos dividir el órgano en tercios. El tercio proximal queda

limitado por una línea horizontal que se traza inmediatamente por debajo de la unión esofagogástrica. El tercio distal se localiza por debajo de una línea a 45° trazada a nivel de la cisura angularis. El tercio medio se localiza en medio de estas dos líneas.

Los tumores localizados al tercio proximal deben tratarse con gastrectomía total (GT). La gastrectomía subtotal (GS) es mejor opción para los tumores localizados al tercio medio y al antro en términos de morbilidad quirúrgica y sobrevida cuando se compara con la GT.¹⁶⁻¹⁸ Estos tumores pueden tratarse con GS siempre y cuando sea factible dejar un margen de 3 cm desde el borde del tumor para los tumores de tipo intestinal y de 5 cm para los tumores de tipo difuso. Si esto no es posible, debe realizarse GT.

Si la resección es completa y no hay evidencia de enfermedad residual macro o microscópica en el estudio histopatológico, se considera una resección R0 y sólo en este caso existe posibilidad de curación. Si existe tumor microscópico en los bordes quirúrgicos se considera resección R1, y si existe tumor residual macroscópico, se considera resección R2. En los dos últimos casos el pronóstico es malo.⁷

Frecuentemente es necesario realizar resecciones multiorgánicas. Se pueden realizar esofagectomía, segmentectomías hepáticas, esplenectomía, pancreatometomía distal, colectomía, nefrectomía e incluso otras resecciones siempre y cuando la morbilidad sea baja y si se realiza con intento curativo (resección R0).

La realización rutinaria de esplenectomía o pancreatometomía distal no ha demostrado utilidad en CG, y se ha reportado que incrementa significativamente la morbilidad quirúrgica.^{19,20} Deben realizarse cuando existe invasión a páncreas, bazo o metástasis ganglionares en el hilio esplénico y si se decide realizar la GT con intento curativo.

EXTENSIÓN DE LA LINFADENECTOMÍA

En el Japón se han definido con gran detalle tres niveles ganglionares. La linfadenectomía se denomina D1 si se reseca el primer nivel ganglionar. Será D2 si se resecan el primer y segundo nivel y será D3 si se resecan los tres niveles.^{15,21}

Existen dos razones para realizar linfadenectomía extendida (LE) en pacientes con CG: 1) para realizar una estadificación adecuada y 2) para mejorar la sobrevida.

No hay duda de que una LE aumenta la exactitud de la estadificación patológica. Al estudiarse un mayor nú-

mero de ganglios linfáticos, aumenta la probabilidad de detectar metástasis ganglionares.

La LE ha demostrado mejorar la sobrevida en diversos reportes japoneses. Esto puede corresponder a un incremento real en la sobrevida debido a la LE o puede explicarse también simplemente por efecto de migración de estadios (efecto Will Rogers).

Existen actualmente cinco estudios que comparan la LE tipo japonés (también llamada D2) contra la gastrectomía tipo Occidental (también llamada D1). Los dos primeros estudios con controles sorteados que incluyeron números reducidos de pacientes fueron el de Cape Town y el de Hong Kong. En ambos estudios no se presentó diferencia en las curvas de sobrevida, sin embargo, la linfadenectomía D2 presentó mayor morbilidad quirúrgica.^{16,22}

El estudio alemán, que no es sorteado, con 1,654 pacientes tampoco demostró ventajas en la sobrevida en el grupo sometido a linfadenectomía D2 pero no encontraron diferencias en la morbilidad.²³ El estudio holandés de 996 pacientes con controles sorteados, y el estudio inglés de 390 pacientes con controles sorteados, no han reportado datos al respecto de sobrevida, pero la morbilidad parece ligeramente mayor en el grupo sometido a linfadenectomía D2.^{24,25}

CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO (ESTADIOS 0 Y IA)

En Occidente es poco usual que se encuentren pacientes con carcinoma *in situ*, sin embargo, en el Japón es frecuente. El tratamiento de elección es la GS o GT con linfadenectomía D2, lo que ha demostrado una alta frecuencia de curación. En el Japón y Estados Unidos se ha logrado una sobrevida del 90% a cinco años cuando se tratan de esta manera.²⁶

Se ha sugerido que el CG temprano puede tratarse conservadoramente con resección laparoscópica, resección endoscópica de la mucosa o evaporación con láser.²⁷ Sin embargo, es importante recalcar que estos procedimientos se encuentran en fase experimental. Se han demostrado metástasis ganglionares en el 2% a 7% de los casos de CG temprano, que pueden no identificarse si se usa el ultrasonido endoscópico como único método de estadificación.²⁸

ESTADIO IV

No existe un tratamiento estándar para estos pacientes. Debe considerarse la resección paliativa en los tumores

obstructivos o sangrantes. Estos pacientes deben considerarse candidatos para protocolos de investigación. Se puede intentar QT neoadyuvante, QT paliativa, quimio-radioterapia, nuevos agentes o nuevas combinaciones antineoplásicas. Las lesiones obstructivas a nivel de cardias pueden paliarse mediante Bi-Cap o con láser Nd:Yag.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Se han realizado gran número de estudios con controles sorteados que investigan la utilidad de la QT adyuvante en pacientes con CG con invasión a la serosa o con ganglios positivos. Sin embargo, pocos estudios han dado resultados positivos, y estos no se han reproducido. Un reciente meta-análisis ha concluido que el uso de QT no presenta ventajas en la sobrevida como tratamiento adyuvante en CG.²⁹

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En la actualidad la QT neoadyuvante ha despertado gran interés debido a la necesidad de incrementar la frecuencia de reseccabilidad, aumentar la frecuencia de resecciones completas R0, tratar la enfermedad metastásica y prolongar la sobrevida de los casos de CG avanzado.³⁰

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

En un estudio experimental se ha reportado una sobrevida del 10% a 20% mayor en pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria con respecto a sus controles. Esta ventaja se presenta en los casos con estadio N2 y N3 y no existe ventaja alguna en los casos T3 y N1.³¹ Hay gran expectativa en otros reportes que definan con mayor precisión el papel de la radioterapia intraoperatoria en CG.

EXPERIENCIA

El Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan) es un centro oncológico de referencia de tercer nivel. En un estudio realizado en este instituto se reportó el ingreso de alrededor de 45 pacientes con CG al año (1983-1992). La mayoría de estos pacientes se recibieron con estadios avanzados y no fue posible someterlos a tratamiento curativo ni aun siquiera resecciones paliativas. El 59.9% de los casos se encontró con estadio IV a su ingreso, el 19.2% con estadio IIIb, el 2.86% con estadio IIIa y el resto con estadios II, Ib y Ia.

Del grupo total de 453 casos tratados en el INCan en esos 10 años, solamente el 71% pudo ser sometido a cirugía. A menos de la mitad de estos pacientes quirúrgicos se les pudo ofrecer una resección curativa o una resección paliativa. Los demás se sometieron a tratamientos paliativos diversos no resectivos. Esto representa una frecuencia de reseccabilidad del 33% del grupo total.

No contamos con estudios de sobrevida debido a que tenemos una frecuencia sumamente elevada de pacientes perdidos al seguimiento a largo plazo. Pero inferimos que la sobrevida global a cinco años es inferior al 5% dada la frecuencia relativa por estadios. Es muy probable que esta serie presente un sesgo de selección muy importante, dado que se refieren de todo el país los casos avanzados, sobre todo los irresecables. Los casos tempranos y los casos avanzados reseccables tienden a tratarse en los lugares de origen. Sin embargo, creemos que nuestra experiencia es un reflejo fiel del estado actual del problema en nuestro país.

CONCLUSIONES

Si se detecta en etapas tempranas, el CG es curable con la resección quirúrgica radical del estómago. Sin embargo, en nuestro país la mayoría de los pacientes se presentan con etapas avanzadas e irresecables. Es fundamental recalcar la importancia del diagnóstico temprano. En México, donde el costo de la endoscopia y la serie gastroduodenal es inalcanzable para la mayor parte de la población, las instituciones públicas juegan un papel clave en la reducción de costos. El diagnóstico temprano requiere de un alto índice de sospecha y de que se refieran los pacientes para estudio.

Actualmente existe una gran variedad de tratamientos experimentales que son evaluados en cuanto a su utilidad en CG irresecable o metastásico.

REFERENCIAS

1. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(3): 281-291.
2. Secretaría de Salud. «Estómago» en el: «Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México» Dirección General de Epidemiología, México 1994: 59.
3. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117(3): 133-143.
4. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B et al. Histamine-2-receptor antagonists and gastric cancer risk. *Lancet* 1990; 336: 355-357.
5. Klinkenberg-Knol E, Festen H, Jansen J et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: Efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161-167.
6. Breuax JR, Bringaze W, Chappuis C et al. Adenocarcinoma of the stomach: A review of 35 years and 1710 cases. *World J Surg* 1990; 14: 580-586.

7. Stomach. In: American Joint Committee on Cancer. *Manual for Staging of Cancer*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 4th ed., 1992: 63-67.
8. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J et al. Pathologic and Phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(3): 292-306.
9. Hisamuchi S, Fukao P, Sugawara N et al. Evaluation of mass screening programme for stomach cancer in Japan. In: Miller AB, Chamberlain J, Day NE, et al., Eds.: *Cancer Screening*. Cambridge: Cambridge University Press, 1991: 357-372.
10. Chandie Shaw MP, van Romunde LKJ, Griffioen G et al. Peptic ulceration in gastric carcinoma: Diagnosis with biphasic radiography compared with fiberoptic endoscopy. *Radiology* 1987; 163: 39-42.
11. Dekker W, Op den Orth J. Biphasic radiologic examination and endoscopy of the gastrointestinal tract: A comparative study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 461-465.
12. Siewert JR, Sendlar A, Dittler HJ et al. Staging gastrointestinal cancer as a precondition for multimodal treatment. *World J Surg* 1995; 19: 168-177.
13. McLean J, Fairclough P. Endoscopic ultrasound: Current applications. *Clin Radiol* 1996; 51: 83-98.
14. Finch MD, John TG, Garden OJ et al: Laparoscopic ultrasonography for staging gastroesophageal cancer. *Surgery* 1997; 121: 10-17.
15. Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology I: clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-79.
16. Robertson CS, Chung SCS, Woods SDS et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 176-182.
17. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209: 162-166.
18. Gennari L, Bozzetti F, Bonfanti G et al. Subtotal versus total gastrectomy in cancer of the lower two-thirds of the stomach: a new approach to an old problem. *Br J Surg* 1986; 73: 534-538.
19. Brady MS, Rogatko A, Dent L et al.: Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126: 359-364.
20. Okajima K, Isozaki H. Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. *World J Surg* 1995; 19: 537-540.
21. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A et al. Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989; 64: 2053-2062.
22. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 1988; 75: 110.
23. Siewert JR, Roder JD, Böttcher K et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1015.
24. Bonekamp JJ, Songun I, Hermans J et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-748.
25. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet* 1996; 347: 995-999.
26. Green PH, O'Toole KM, Slonim D et al. Increasing incidence and excellent survival of patients with early gastric cancer: experience in a United States medical center. *Am J Med* 1988; 85(5): 658-661.
27. Hiki Y, Shimao H, Miene H et al. Modified treatment of early gastric cancer: Evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication group. *World J Surg* 1995; 19: 517-522.
28. Iriyama K, Asakawa T, Koike H et al. Is extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of the stomach? *Arch Surg* 1989; 124: 309-311.
29. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11(8): 1441-1447.
30. Fink U, Stein HJ, Schuhmacher C, Wilke HJ. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Update. *World J Surg* 1995; 19: 509-516.
31. Abe M, Nishimura Y, Shlbamoto Y. Intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19: 554-557.