



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE

ASOCIACION ENTRE TAMAÑO TUMORAL Y
ESTADO GANGLIONAR EN PACIENTES CON
CANCER GASTRICO DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. SERGIO CÁNOVAS ZALDIVAR.

ASESOR DE TESIS:

DR. SERGIO HERNANDEZ GARCÍA.

CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

NUMERO DE REGISTRO 056 / 2016

FECHA DE EXAMEN 04 DE FEBRERO DEL 2016

CDMX 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

DR. JORGE RAMÍREZ HEREDIA
Profesor Titular del Curso Universitario de Cirugía Oncológica
Jefe de Servicio de Cirugía Oncológica Adultos en el Centro Médico Nacional “20
de Noviembre”, ISSSTE

DE. SERGIO HERNANDEZ GARCIA
Director de Tesis
Médico Adscrito del Servicio de Tumores Mixtos Cirugía Oncológica Adultos
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

DR. SERGIO CANOVAS ZALDIVAR
Presentador de tesis
Médico Residente Cirugía Oncológica Adultos
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

AGRADECIMIENTO

A los maestros que nos permiten nuestro crecimiento profesional.

A las Señoritas Enfermeras, pues el trabajo del médico se nutre con el de ellas.

A nuestros pacientes, por el aprendizaje que nos transmiten y por su fortaleza.

A compañeros y amigos de la residencia que estuvieron lado a lado estos años.

A ÉI.

1. RESUMEN	4
2. ANTECEDENTES	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
4. JUSTIFICACION	9
5. HIPOTESIS	9
6. OBJETIVOS	10
7. METODOLOGIA	10
8. IMPLICACIONES ETICAS	10
9. RESULTADOS	11
10. CONCLUSIONES	16
11. DISCUSION	16
12. BIBLIOGRAFIA	17

1.- RESUMEN

El Cáncer Gástrico es una neoplasia importante en México por su frecuencia y mortalidad, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias se documentaron en 2003, 3584 casos de Cáncer Gástrico y ocupó el tercer lugar de mortalidad por neoplasias malignas; al diagnóstico aproximadamente el 50% de los individuos tendrá enfermedad con extensión locorregional y sólo la mitad será susceptible de tratamiento quirúrgico. Histológicamente se consideran dos tipos morfológicos del cáncer gástrico intestinal y difuso, y el adenocarcinoma comprende el 90 al 95 % como subtipo histopatológico. Molecularmente encontramos diferencia entre los tipos morfológicos encontrando en el tipo difuso pérdida de la expresión de la E cadherina. Los carcinomas de estómago pueden extenderse localmente, regionalmente o a distancia. Las manifestaciones clínicas del cáncer de estómago son no específicas motivo por el cual se encuentra en etapas avanzadas al momento del diagnóstico. El tratamiento del cáncer gástrico se divide de acuerdo a las etapas manifestadas por la AJCC, comprende en etapa I, resección local o resección de mucosa endoscópica, en etapa II y III comprende tratamiento quirúrgico y neoadyuvancia para posteriormente realizar tratamiento quirúrgico, etapas metastásicas se consideran para tratamientos quirúrgicos paliativos o tratamiento médico paliativo. La supervivencia global continúa siendo pobre en países en desarrollo como el nuestro. En este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre el universo de pacientes comprende desafortunadamente pacientes en etapas avanzadas de cáncer gástrico no susceptibles a tratamiento quirúrgico terapéutico no así paliativo. Este trabajo de investigación busca explicar el comportamiento de variables histológicas para valorar el desarrollo de factores no sólo pronósticos sino predictivos.

2.- ANTECEDENTES

El Cáncer Gástrico es el quinto Cáncer más común diagnosticado en países en desarrollo en mujeres y hombres, con más de 270, 000 nuevos diagnósticos en 2011. Más de 180,000 casos reportados de muerte en ese mismo año, reflejando una alta tasa de mortalidad. (1) En Estados Unidos para el 2015 es esperado que 24, 590 personas serán diagnosticadas y 10, 720 personas fallecerán. (2) Entre los tumores malignos que ocurren en el estómago, el adenocarcinoma es con mucho, el más importante el más frecuente (90 a 95 %). Los siguientes en frecuencia, son los linfomas (4%), carcinoides (3%) y tumores del estroma (2%). Los cánceres gástricos presentan dos tipos morfológicos, denominados intestinal y difuso. Se piensa que el tipo intestinal deriva de las células de la mucosa gástrica que han sufrido una metaplasia intestinal en el contexto de la gastritis crónica. Este patrón de cáncer tiende a estar mejor diferenciado y es el tipo más frecuente en poblaciones de alto riesgo. Parece que la variante difusa surge de novo a partir de las células nativas de la mucosa gástrica, no se asocia con la mucosa gástrica, no se asocia con las gastritis crónica, y tiende a ser poco diferenciado. En tanto que el carcinoma de tipo intestinal ocurre primariamente a partir de los 50 años de edad, con predominio de varones, el carcinoma difuso ocurre a edades más tempranas y con predominio en mujeres. En relación con el adenocarcinoma difuso se cree que diversas variables principales afectan la génesis de esta forma de cáncer. Las influencias predisponentes son muchas, pero su importancia relativa está cambiando. Por ejemplo, la influencia de la dieta ha cambiado drásticamente en años recientes con el uso de la refrigeración en todo el mundo, y ha disminuido considerablemente la necesidad de conservar los alimentos con nitritos, ahumados y sal. Por otra parte, la gastritis crónica asociada con la infección por H. Pylori constituye un factor importante de riesgo en relación con el carcinoma gástrico. El riesgo es particularmente alto en individuos con gastritis crónica limitada al píloro y antro gástrico.

La gastritis se acompaña, en general de atrofia gástrica intensa y metaplasia intestinal, que finalmente se siguen de displasia y cáncer. No están del todo claros los mecanismos de transformación neoplásica. La inflamación crónica inducida por H. Pylori puede liberar especies reactivas de oxígeno que acaban produciendo daño del ADN, provocando un desequilibrio entre proliferación celular y apoptosis, sobre todo en zonas de reparación celular. Debe destacarse que los individuos con úlceras duodenales asociadas a Helicobacter están protegidos en gran medida respecto al desarrollo de cáncer gástrico. La amplificación del HER 2 y el aumento de la expresión de la beta catenina están presentes en el 20 al 30 % de los casos y ausentes en el carcinoma difuso. En relación con el adenocarcinoma difuso los factores de

riesgo de este tipo de cáncer siguen sin definir y no se han identificado lesiones precursoras. Las mutaciones en el gen de la E cadherina están presentes en el 50 % de los cánceres difusos, no detectados en cáncer de tipo intestinal. Un subgrupo de pacientes puede tener una forma hereditaria de cáncer gástrico difuso, causada por la mutación germinal de la E cadherina. Las mutaciones del gen FGFR2 miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento fibroblástico y al expresión aumentada de metaloproteasas están presentes en un tercio de los casos pero ausentes en los carcinomas de tipo intestinal. La localización de los carcinomas gástricos dentro del estómago es la siguiente: píloro y antro, del 50% al 60%; cardias, 25%; y el resto, en el cuerpo y en el fundus. La curvatura menor está implicada en, aproximadamente, el 40% y la curvatura mayor, en el 12 %. Así pues, la localización preferente es la curvatura menor de la región antropilórica. Aunque es menos frecuente, una lesión ulcerosa de la curvatura mayor es más probable que sea benigna que maligna.

El carcinoma gástrico se clasifica basándose en la profundidad de la invasión, patrón de crecimiento macroscópico y subtipo histológico. La característica clínica más influyente en el resultado clínico es la profundidad de la invasión. El carcinoma gástrico precoz se define como una lesión confinada a la mucosa y submucosa, independientemente de la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos perigástricos. El carcinoma gástrico avanzado es una neoplasia que se ha extendido más allá de la submucosa, hasta la pared muscular, y quizá se ha diseminado ampliamente. La displasia de la mucosa gástrica es la presunta lesión precursora de un cáncer gástrico precoz, que después progresa a lesiones avanzadas. Los tres patrones de crecimiento del carcinoma gástrico macroscópicos que pueden ser evidentes tanto en el estadio precoz como en el avanzado a) exofítico con protrusión de la masa tumoral a la luz, b) plano deprimido en el cual no hay una masa tumoral obvia dentro de la mucosa c) excavado en el cual está presente una depresión o un cráter erosivo profundo en la pared del estómago. El estómago rígido y engrosado se denomina estómago en bota de cuero o linitis plástica. La variante intestinal está constituida por células malignas que forman glándulas intestinales neoplásicas similares a las del adenocarcinoma de colon. La variante difusa está compuesta por células mucosas de tipo gástrico que, generalmente, no forman glándulas, sino que penetran en la mucosa y la pared como células individuales con morfología en células en anillo de sello o forman pequeños grupos con un patrón de crecimiento infiltrativo.

El estudio y manejo del Cáncer Gástrico está en relación con la etapificación del padecimiento, hasta el momento presente se utiliza la Séptima Edición de la Clasificación de la AJCC TNM el N habla la presencia y el número del involucro en los ganglios es considerado uno de los indicadores pronósticos (3) y como método de etapificación laparoscopia, laparotomía y otros métodos como el advenimiento del ultrasonido endoscópico. (4)

El tratamiento quirúrgico se considera el tratamiento de elección para el cáncer gástrico. El objetivo primario de la cirugía es completar resección con márgenes negativos. Sólo el 50% de los pacientes acabará con resección del primario. R1 indica resección con enfermedad microscópica residual (márgenes negativos) R2 indica actividad macroscópica residual en ausencia de metástasis distantes. La gastrectomía subtotal se considera el tratamiento óptimo para cáncer gástrico distal. La gastrectomía proximal y la gastrectomía total están indicados en pacientes con cáncer gástrico proximal. Los únicos criterios de irreseccabilidad para el cáncer gástrico son la presencia de metástasis distantes, invasión a estructuras vasculares mayores.

El advenimiento de nuevos tratamientos multimodales de quimioterapia y radioterapia han influenciado las decisiones clínicas y los tratamientos. En 2001 en el estudio de Macdonald los pacientes se dividieron en dos brazos, el primero sometido a tratamiento quirúrgico sin recibir tratamiento adyuvante el segundo con tratamiento quirúrgico y posteriormente quimioterapia más radioterapia, se demostró aumento en supervivencia global e intervalo libre de progresión en aquellos pacientes sometidos a cirugía más quimioterapia con radioterapia, los porcentajes de supervivencia fueron de 27 % versus 36%. (5) El estudio MAGIC en dos brazos de 250 pacientes con tratamiento de QT y 253 únicamente con cirugía, demostró en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma que recibieron o no tratamiento perioperatorio, tres ciclos preoperatorios y postoperatorios de epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo, supervivencia global de 36 versus 23 %.(6) El estudio de Sakuramoto en pacientes con etapas por TNM II, IIIA Y IIIB sin tratamiento previo sometidos a disección D2 y con R0, demostró en el grupo sometido a cirugía más S1 supervivencia global de 80,1% en comparación con el grupo que no recibió S1 de 70,1%. (7)

La controversia actual se encuentra en la disección ganglionar, la mayor experiencia en relación con el tratamiento quirúrgico se origina de Asia en específico Japón y Korea. El resultado de estos estudios se ha tratado de reproducir en Occidente sin los resultados presentados en estudios Orientales. Recordar el estudio de Bonenkamp y colaboradores, desarrollado de Agosto de 1989 a Julio 1993, 711 pacientes con diagnóstico confirmado histopatológico de adenocarcinoma, con dos brazos el primero con disecciones D1 el segundo D2, demostrándose mortalidad perioperatoria del 4 vs el 10 %, morbilidad 25 vs 43 %, supervivencia global de 45 vs 47%. (8,10) Cuschieri y colaboradores con un estudio que dividía en dos brazos disecciones D1 y D 2 con los siguientes resultados, morbilidad perioperatoria 28 vs 46 %, mortalidad 4.5 vs 10.5 %, supervivencia global 33 vs 35 %,(9,11) Degliuli y colaboradores en un esfuerzo por disminuir la mortalidad y morbilidad de las disecciones D2 clásicas realizan este estudio demostrando disminución en la morbilidad y la mortalidad.(12) Se han valorado opciones quirúrgicas como disección con extensión paraaórtica (PAND) llegando a

conclusión de no aumentar la sobrevida local. Como el estudio de Sasako desarrollado de Julio de 1995 hasta Abril del 2001, 523 pacientes asignados a linfadenectomía D2 más PAND y pacientes con linfadenectomía cuyo objetivo primario era valoración de la supervivencia global, no encontrando mejoría en cuanto a supervivencia global en el primer grupo. (13) En Oriente el tratamiento del cáncer gástrico consiste en Gastrectomía mas Disección D2, el tratamiento ofrecido en Occidente es considerado un procedimiento oncológico inadecuado.

El tratamiento en México dista de los estándares en Oriente. (14,15,16) Se considera que el 60 al 90 % de los pacientes ya cuenta con extensión a la serosa y el 50% cuenta con metástasis linfáticas. El porcentaje de pacientes en etapa avanzada es importante.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Cáncer Gástrico es considerada la segunda causa de muerte entre tumores malignos en el mundo, el tratamiento quirúrgico es considerado el tratamiento primario, y la linfadenectomía como parte del mismo, los factores que están relacionados con afección del pronóstico son número de ganglios metastásicos, invasión del tumor y si el paciente recibió tratamiento con gastrectomía radical.

Al momento no hay estudios que comparen la asociación entre tamaño tumoral y cantidad de ganglios linfáticos.

Existe controversia en cuanto los factores clínico patológicos y el pronóstico de los pacientes en etapa avanzada y temprana. Entre ellos metástasis a ganglios linfáticos y tumor.

En este estudio se busca conocer el comportamiento del cáncer gástrico de acuerdo a las variables comentadas y considerarlas como factores predictivos, estos resultados arrojaran si el tratamiento quirúrgico o en su defecto el uso de tratamiento sistémico es el óptimo, considerando que el porcentaje más alto de casos esta en relación con tumores en etapa avanzada.

4.- JUSTIFICACION

El cáncer gástrico ocupa la tercera causa de muerte en México, la mayoría de los pacientes tratados se encuentran en etapas avanzadas con un porcentaje pequeño de pacientes en etapas tempranas.

El universo de pacientes atendidos en este Centro Médico Nacional comprende pacientes en etapas avanzadas, que en su mayoría no son susceptibles de tratamiento quirúrgico inicial; determinar factores patológicos, como tamaño y asociar con cantidad ganglios favorecerá un tratamiento quirúrgico expedito pues justificaría un tratamiento radical ganglionar como lo es la disección D2 o en su defecto una disección menos extensa y valoración para un tratamiento adyuvante, y evitar de esta manera recaída del padecimiento.

Nos permitirá determinar el hecho del tamaño tumoral como predictivo en cuanto a ganglios afectados y el beneficio de realizar un tratamiento quirúrgico radical.

5.- HIPOTESIS

Hi: La presencia de tumor con una dimensión en su eje mayorde 4 cm está relacionada con aumento en la cantidad de ganglios

Ho: La presencia de tumor con una dimensión en su eje mayor de 4 cm no está relacionada con aumento en la cantidad de ganglios

6.- OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación que existe entre el tamaño tumoral y las metástasis

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar mediante medidas de tendencia central edad de presentación

Determinar mediante medidas de tendencia central género más afectado

Determinar subtipo histopatológico más frecuente

Determinar mediante medidas de tendencia central etapa patológica mas frecuente

Determinar asociación entre tamaño tumoral y las metástasis ganglionares

7.- METODOLOGIA

Se trata de un estudio Retrospectivo, Descriptivo y Transversal.

Pacientes pertenecientes al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre servicio de Oncología Quirúrgica.

Pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el período comprendido del año 2000 al 2010 con diagnóstico de Cáncer Gástrico.

8.- IMPLICACIONES ETICAS

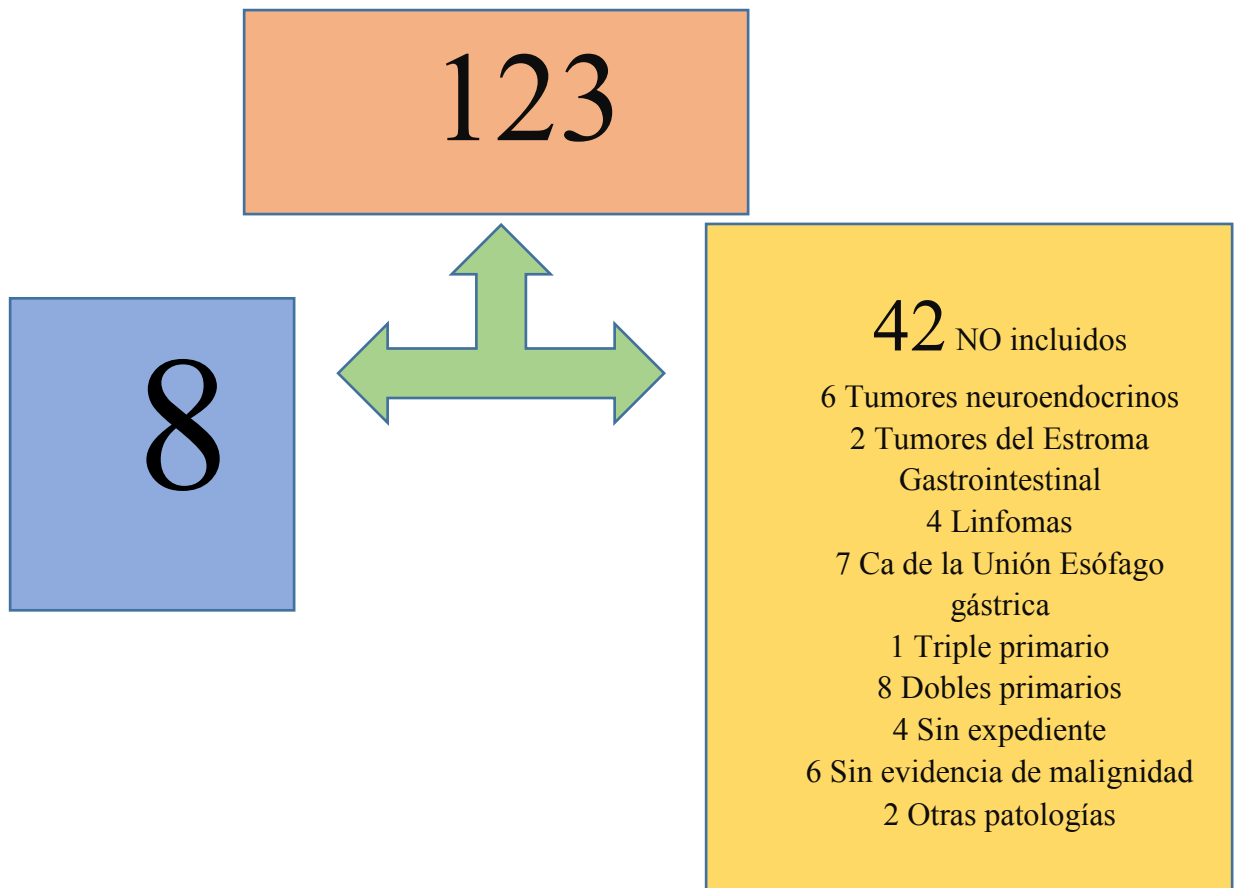
De acuerdo con los artículos 16, 17 y 23 del Capítulo 1, Título Segundo: De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de antecedentes científico del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo

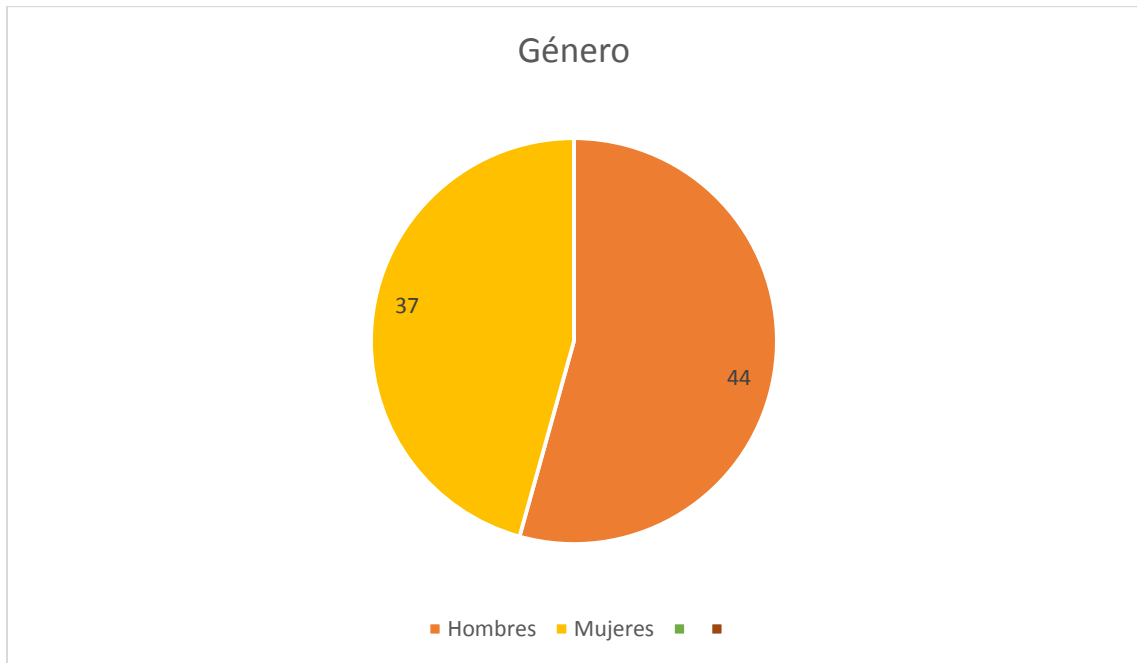
a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en virtud de que pondremos el bienestar y seguridad de los pacientes sujetos de investigación por cualquier de otro objetivo y nos conduciremos de acuerdo a los aspectos éticos dictados por normas nacionales e internacionales.

9.- RESULTADOS

Se realizó la revisión de 123 pacientes a través del expediente electrónico, de los cuáles 42 pacientes inicialmente no se consideraron para la investigación por presentar: A) Diferente histopatológico del estudiado: Tumores Neuro endocrinos: 6, Tumores del estroma Gastro Intestinal: 2, Linfomas: 4; B) Localización en unión esófago gástrica: 7; C) Triple primario: 1; d) Doble primario 8; E) Expedientes no localizados en sistema de expediente electrónico: 4; F) Pacientes sin evidencia de malignidad en reporte definitivo de histopatológico: 6; G) Otras patologías 2.



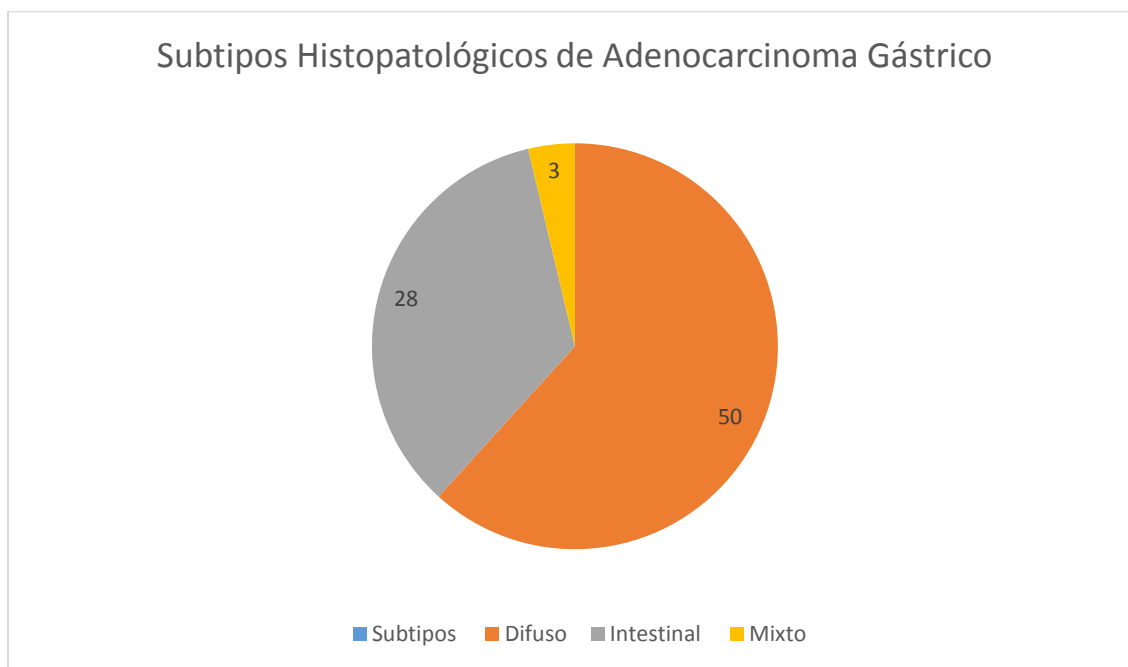
De los 81 pacientes restantes con diagnóstico corroborado de Adenocarcinoma gástrico se obtuvieron los siguientes datos: 44 pacientes del Género masculino, 37 del Género femenino (Gráfica 1); una relación Hombre Mujer en este estudio 1,18.



(Gráfica 1).

La mediana de edad es de 55 años, promedio 53 y moda 66.

El Subtipo Histopatológico más frecuente de Adenocarcinoma es Difuso con 50 pacientes, en segundo lugar intestinal con 28 y solo 3 de los pacientes con mixto. (Gráfica 2).



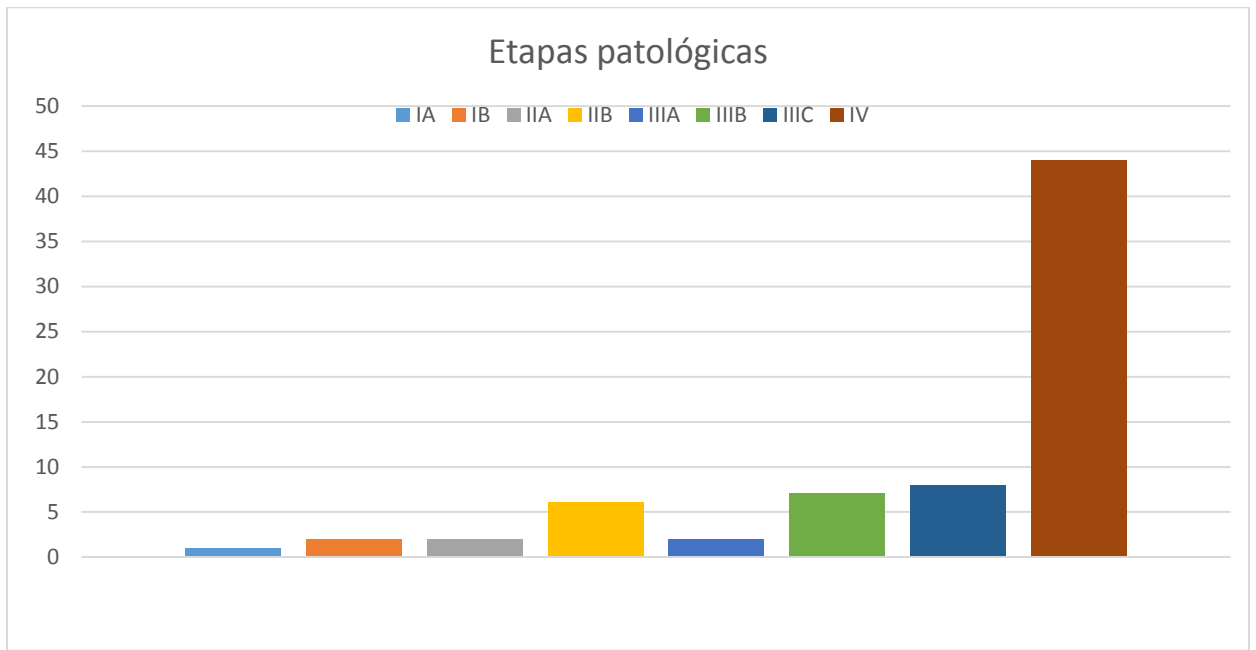
(Gráfica 2).

En relación con factores de riesgo, 44 pacientes con antecedentes de tabaquismo.

Excluyendo a dos pacientes de los 81 por haber recibido quimioterapia neoadyuvante se encontró que de los 79 restantes, 44 se encontraron en etapa IV. Dejando 35 pacientes en etapas con extensión local y loco regionalmente avanzadas.

De los 35 pacientes sometidos a cirugía, 7 de ellos no contaban con Reporte Histopatológico completo, obteniendo finalmente 28 pacientes para la valoración.

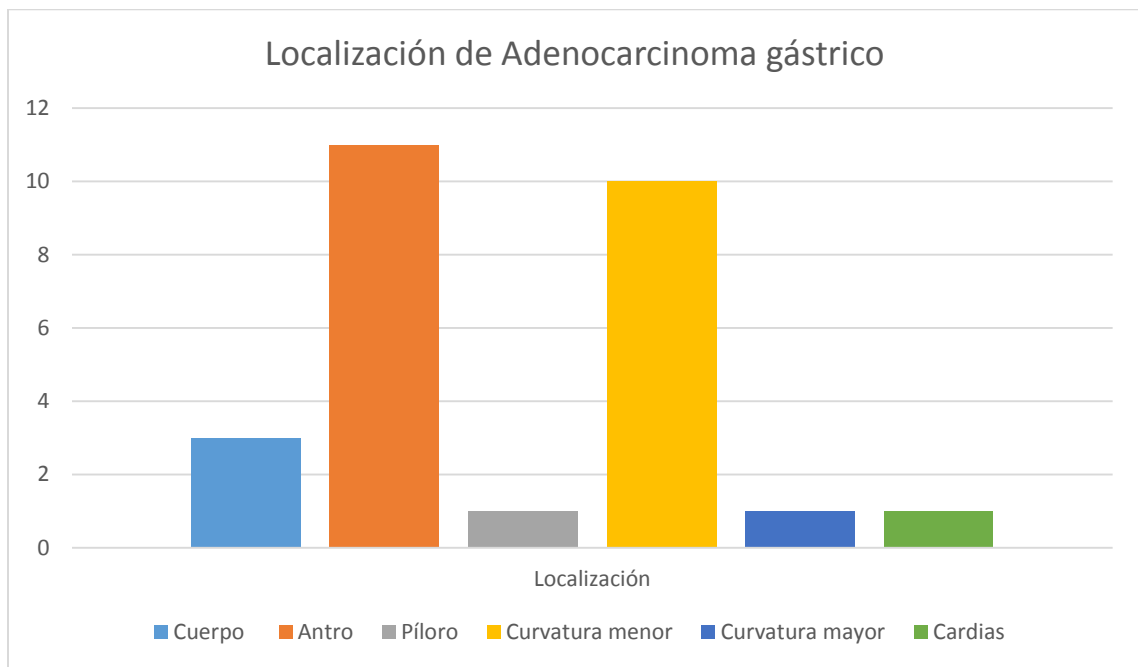
Las Etapas encontradas fueron las siguientes 1 paciente en etapa Ia: 1, Ib: 2, IIa: 2, IIb: 6, IIIa: 2, IIIb: 7, IIIc: 8, IV: 44. (Gráfica 3).



(Gráfica 3).

En el estómago los sitios más comprometidos por adenocarcinoma de los 28 pacientes considerados para tratamiento quirúrgico fueron:

Cuerpo: 3, antro: 11, píloro: 1, curvatura menor: 10, curvatura mayor: 1 y cardias: 1. (Gráfica 4).

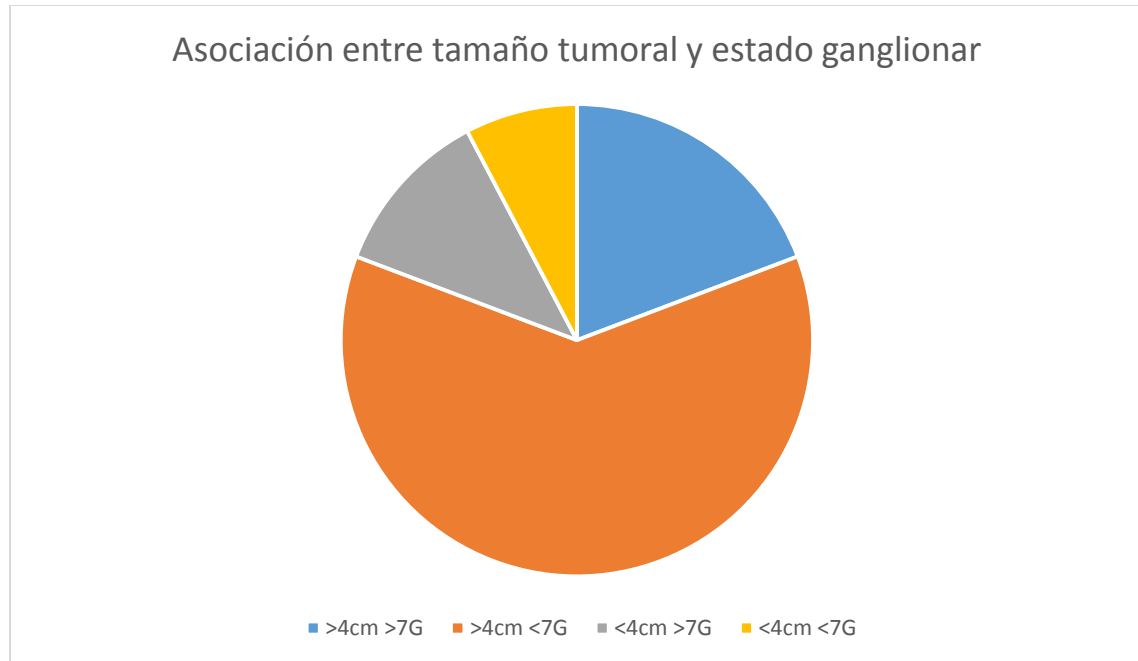


(Gráfica 4).

La cantidad de ganglios cosechados en cuanto a moda y mediana es de 16.

Los hallazgos en relación con la asociación entre tamaño tumoral y ganglios linfáticos son los siguientes: pacientes con tumor menor de 4 cm y más de 7 ganglios: 5; tumor mayor de 4 cm y menos de 7 ganglios: 16; tumor menor de

4 cm y más de 7 ganglios 3; tumor menor de 4 cm y menos de 7 ganglios 3.
(Gráfica 5).



(Gráfica 5).

10.- CONCLUSIONES

Conclusiones:

De acuerdo al Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) la mediana al diagnóstico es de 69 años, en nuestra institución es de 55 años, sin embargo la moda de 66, considero la mediana está en relación con el

mayor porcentaje de pacientes que cursa con adenocarcinoma difuso y cuya característica es su presentación en una edad mas joven.

El diagnóstico histopatológico más frecuente en nuestra población es de adenocarcinoma difuso, en porcentajes implica el 61% de todos los pacientes con adenocarcinoma, dejando un 34,5% al intestinal. En comparación con el Hospital Juárez de México considerado de tercer nivel, que cuenta con una revisión histopatológica de 10 años, encontraron que el difuso es el de mayor prevalencia, este hallazgo de nuestro estudio coincide con la evidencia científica de nuestro país. Sin embargo no contamos con más estudios recientes en relación con histopatología del Cáncer Gástrico en México.

La localización del Cáncer Gástrico es similar a la literatura encontrando que el sitio más frecuente es la región del antro y la curvatura menor (39 y 35% respectivamente).

El Cáncer Gástrico en nuestra institución es referido con extensión distante en el 61.1 %, extensión loco regional en el 37,5% y localizado en el 1,38 %. En comparación con el SEER que reportan 35%, 29% y 26% respectivamente. Nos habla de que contamos con un porcentaje alto de pacientes en etapas metastásicas. Es importante concientizar la promoción del uso de endoscopia con la presencia de sintomatología que aunque nos orienta a una patología benigna en la mayoría de los casos, nos beneficiaría en aquellos pacientes que cursan con cáncer gástrico en etapas iniciales. El porcentaje de pacientes que vive a los 5 años del diagnóstico de cáncer gástrico es del 29.3%.

En relación con los ganglios al momento de la disección se encontró que la moda y mediana es de 16, el cual es el número de ganglios sugeridos para la etapificación patológica.

Lo que acontece a la relación entre tamaño tumoral y cáncer gástrico, las conclusiones son que se corrobora la hipótesis nula, y no existe relación entre tamaño tumoral y estado ganglionar. El riesgo calculado es de ,46 sin haber significación alguna en relación con riesgo desarrollado.

11.- DISCUSION

La cirugía que debe ser propuesta como estándar es la gastrectomía con disección D2 ya que es la que ha demostrado un beneficio; es importante el papel de Patología para la adecuada cosecha ganglionar y una adecuada etapificación y pronóstico, se encuentra deficiencia en relación con la descripción de los hallazgos, así como de la descripción patológica. Es necesario implementar estudios de tamizaje en pacientes para evitar etapas avanzadas del padecimiento.

12.- BIBLIOGRAFIA

- 1.-GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
- 2.-Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015.
- 3.-Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee in Cancer: the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Ann SurgOncol* 2010; 17 (6): 1471.
- 4.-Bentren D, Gerdes H, Tang L, et al. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann SurgOncol* 2007; 14 (6): 1853.
- 5.-Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
- 6.-Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
- 7.-Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-20. [Erratum, *N Engl J Med* 2008;358:1977.
- 8.-Bonenkamp 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;345:745-8.
- 9.-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;347:995-9.
- 10.-Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-14.
- 11.-Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999;79:1522-30.
12. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J SurgOncol* 2004;30:303-8.
13. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J ClinOncol* 2008; 13:132.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of gastric carcinoma. 3rd English Edition Gastric Cancer 2011

15. Japanese Gastric Cancer Association Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 Gastric Cancer 2011
16. Kajitani T, Japanese Research Society for the study of gastric cancer. Jpn J Surg. 1981 ; 11: 127 – 45.