

---

## Factores pronósticos del carcinoma gástrico

### *Prognostic factors of gastric carcinoma*

---

E. Villafranca<sup>1</sup>, J. Aristu<sup>1</sup>, R. Meiriño<sup>1</sup>, M.T. Dueñas<sup>2</sup>, M. Marcos<sup>3</sup>

---

#### RESUMEN

El cáncer gástrico ocupa el segundo lugar de incidencia en el mundo y el quinto en Navarra. El adenocarcinoma de estómago tiene una tasa de incidencia del 21% en varones y del 9% en mujeres en Navarra y representa el quinto tumor más frecuente. La incidencia del carcinoma gástrico ha disminuido en las últimas décadas. Aunque las causas de este descenso son desconocidas, podría estar en relación con causas ambientales.

Han resultado de utilidad el análisis de algunos factores relacionados con el paciente, como la edad, el estado socioeconómico y la pérdida de peso; factores relacionados con el tumor como el subtipo histológico, el grado de penetración en la pared, afectación ganglionar, marcadores tumorales (CEA; Ca 19.9...); factores biológicos de los que destacan alteraciones en el gen p53, sistema activador del plasminógeno y angiogénesis, y factores relacionados con el tratamiento quirúrgico como la indicación de gastrectomía total o parcial, de linfadenectomía ampliada y el tratamiento adyuvante con el beneficio de quimiorradioterapia.

Aunque la mayoría de los pacientes se diagnostican con enfermedad localmente avanzada o metastásica, la identificación de factores pronósticos tiene especial interés para seleccionar diferentes tratamientos en un intento de incrementar las respuestas tumorales y la supervivencia.

**Palabras clave.** Estómago. Cáncer gástrico. Factores pronósticos.

#### ABSTRACT

Gastric carcinoma is the second most common cancer in the world. Adenocarcinoma of the stomach has a rate of incidence of 21% in men and 9% in women in Navarra and represents the fifth most common. The incidence of gastric cancer has decreased during the last decades. Although the causes of this decline are unknown, adenocarcinoma of the stomach appears to be related to the environment factors.

Several specific patients conditions appear to be associated with an increased risk of gastric cancer: age, socio-economic status and the weight loss. Multiple factors associated with the tumor include histologic type, tumor invasion of the gastric wall, lymph nodes involvement, tumor markers (CEA; Ca 19.9...), biologic factors as gen p53 mutations, the urokinase-type plasminogen activator system and the angiogenesis. Another prognostic factors have been correlated with the type treatment: total or subtotal gastrectomy, the extent of lymphadenectomy or the adjuvant treatment with chemoradiation.

Although the majority of patients are diagnosed at a locally advanced or metastasis disease, the identification of prognostic factors has attracted particular interest to select different treatment modalities in an attempt to increase tumor response and survival.

**Key words.** Stomach. Gastric cancer. Prognostic factors.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (Supl. 1): 111-120.

---

1. Departamento de Oncología Radioterápica. Clínica Universitaria. Pamplona
2. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Yagüe. Burgos
3. Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona

#### Correspondencia:

Elena Villafranca  
Departamento de Oncología  
Clínica Universitaria  
Avda. Pío XII, 36  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 255400  
Fax 948 255500  
E-mail: evillafran@unav.es evillafran

## CARCINOMA GÁSTRICO

El carcinoma de estómago es el segundo tumor maligno más frecuente en el mundo<sup>1</sup>. En países orientales, este de Europa y Sur de América la incidencia es epidémica, incluso es superior en Japón (100/100 000 hab.) y constituye la primera causa de muerte por cáncer<sup>2</sup>. En Navarra se sitúa en el quinto lugar en orden de frecuencia de incidencia en varones y en mujeres. En este registro se observa que, al igual que en el resto de la población, la incidencia de cáncer gástrico ha ido disminuyendo en las últimas décadas, ya que en los años 70 era el tumor más frecuente en varones y el segundo en mujeres<sup>3</sup>.

En los países con una incidencia elevada se han podido identificar algunos factores epidemiológicos relacionados con la alimentación tales como el consumo de alimentos ahumados, el consumo de nitritos<sup>4</sup> y la baja ingesta de vitamina C y vitamina A. Otros factores que se han relacionado con la etiopatogénesis del carcinoma gástrico son la gastritis atrófica y la infección prolongada por *Helicobacter pylori*<sup>5</sup>.

Se han puesto en marcha programas de detección precoz de cáncer gástrico, a través de estudios radiológicos y endoscópicos. Esto ha permitido el diagnóstico de tumores en estadios más precoces y un incremento en la supervivencia de los pacientes<sup>6</sup>.

A pesar de ello, la supervivencia del carcinoma gástrico a 5 años se sitúa entre el 5-15% globalmente, y la mayoría de los pacientes se diagnostican con la enfermedad avanzada<sup>2</sup>.

Es necesario conocer los factores que determinan la historia natural y el pronóstico del carcinoma gástrico para poder identificar subgrupos de pacientes con diferente pronóstico y administrar el tratamiento más adecuado de manera individualizada.

### FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL PACIENTE

– Edad y sexo. La edad menor de 40 años se asocia a tumores con peores características clínicas y patológicas, aumentando los tumores poco diferencia-

dos o con histología de células en anillo de sello<sup>7</sup>. El sexo femenino se asocia a un mejor pronóstico en algunos estudios.

– Nivel socioeconómico bajo. Puede asociarse a un mayor índice de enfermedad avanzada metastásica<sup>8</sup> o considerándolo independientemente del estadio, continúa siendo factor pronóstico relacionado con un mayor número de enfermedades asociadas<sup>9</sup>.

– Pérdida de peso. La pérdida de peso previa al diagnóstico conlleva una peor tolerancia al tratamiento basado en 5-Fluoruracilo, incrementando la toxicidad de mucositis y síndrome palmo-plantar secundaria a déficits nutricionales de glutamina y vitamina B6 respectivamente. Además, es un factor independiente de mal pronóstico de supervivencia en estos pacientes<sup>10</sup>.

– Dieta. La dieta rica en verduras y frutas frescas en los primeros años de vida y durante el tratamiento mejora el pronóstico de los pacientes con cáncer de estómago<sup>4</sup>.

### FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR

#### Aspecto morfológico

– Aspecto macroscópico. En 1926, Borrmann<sup>11</sup> hizo la primera clasificación pronóstica de supervivencia del carcinoma gástrico según el aspecto morfológico de la lesión agrupándolo en cinco categorías: lesión polipoidea, lesión ulcerada con bordes sobreelevados, lesión ulcerada infiltrante, lesión infiltrante difusa y otras lesiones no clasificadas. Las lesiones ulceradas o infiltrantes se asocian con un peor pronóstico.

– Aspecto microscópico. En 1965, Lauren<sup>12</sup> distinguió dos tipos histopatológicos con valor pronóstico en supervivencia: tipo intestinal y tipo difuso, en los que también se ha observado distinta distribución epidemiológica y diferencia en sus lesiones precursoras.

El tipo intestinal forma estructuras glandulares similares a las glándulas intestinales. Se relaciona con factores etiológicos como la dieta, condiciones ambientales e infección por *Helicobacter pylori*. El tipo difuso se caracteriza histológicamente por

células que invaden los tejidos sin formar glándulas. Sobre estas lesiones, los factores ambientales tienen poca influencia. Este tipo se asocia con peor pronóstico.

Estos dos subtipos tienen distintas vías de carcinogénesis. El tipo intestinal presenta una serie de lesiones precursoras: gastritis superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia. En este proceso intervienen genes como k-ras<sup>13</sup>, p-53 y DDC, que intervienen en diferentes escalones evolutivos. En el tipo difuso no pueden distinguirse lesiones preneoplásicas y son otros factores moleculares, como la ausencia de cadherinas, las que intervienen en su carcinogénesis<sup>14</sup>.

– Localización. Los tumores localizados en el tercio proximal o unión cardioesofágica conllevan un peor pronóstico y un aumento de la frecuencia de tumores difusos<sup>12,15</sup>.

### Aspectos histológicos

En una revisión retrospectiva sobre 504 pacientes se ha analizado el tipo histológico como factor pronóstico de progresión y supervivencia del carcinoma gástrico, dividiendo los tumores en bien y pobremente diferenciados. Son tumores

bien diferenciados los adenocarcinomas papilares y tubulares, los carcinomas medulares pobremente diferenciados y los carcinomas mucinosos bien diferenciados. Se consideran tumores pobremente diferenciados el carcinoma escirro pobremente diferenciado, el carcinoma de células en anillo de sello y el carcinoma mucinoso pobremente diferenciado<sup>16</sup>.

El tipo carcinoma mucoso, conocido también como aquel que contiene más del 50% de mucina extracelular<sup>17</sup> es un subtipo poco frecuente que constituye el 3-5% de los tumores gástricos. Se asocia a un peor pronóstico en supervivencia porque se asocia a tumores más avanzados<sup>18</sup>.

### Clasificación TNM

La profundidad de invasión tumoral y la afectación ganglionar son los factores pronósticos independientes más importantes en el carcinoma gástrico<sup>19</sup> y se confirman en el análisis retrospectivo de series amplias de tratamiento<sup>20,21</sup>.

Basado en estos dos factores se define el sistema de estadiaje más utilizado TNM y adoptado en la 5ª Edición de la *American Joint Committee on Cancer*<sup>22</sup> (AJCC) en 1997. (Tablas 1, 2).

**Tabla 1.** Clasificación TNM

#### *Tumor primario (T)*

- TX: El tumor primario no puede evaluarse.  
 T0: No hay evidencia de tumor primario.  
 Tis: Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia.  
 T1: El tumor invade la lámina propia o la submucosa.  
 T2: El tumor invade la muscular propia o la subserosa.  
 T3: El tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes.  
 T4: El tumor invade las estructuras adyacentes.

#### *Ganglios linfáticos regionales (N)*

- NX: Los ganglios regionales no pueden evaluarse.  
 N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.  
 N1: Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales.  
 N2: Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales.  
 N3: Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales.

#### *Metástasis distante (M)*

- MX: Las metástasis a distancia no puede establecerse.  
 M0: No hay metástasis a distancia.  
 M1: Metástasis a distancia.

**Tabla 2.** Grupo de estadios de la AJCC.

• Estadio 0 Tis, N0, M0	• Estadio IA T1, N0, M0	• Estadio II T1, N2, M0 T2, N1, M0 T3, N0, M0	• Estadio IIIA T2, N2, M0 T3, N1, M0 T4, N0, M0	• Estadio IV T4, N1, M0 T1, N3, M0 T2, N3, M0 T3, N3, M0 T4, N2, M0 T4, N3, M0 Cualquier T, cualquier N, M1
	• Estadio IB T1, N1, M0 T2, N0, M0		• Estadio IIIB T3, N2, M0	

La estadificación de invasión tumoral no se ha modificado en las distintas ediciones, ya que existe una relación directa entre la profundidad de invasión en la pared del estómago y la supervivencia. En 1962, La Sociedad Japonesa de Gastroenterología definió el cáncer gástrico precoz como una lesión que afecta a mucosa o submucosa. Esta entidad constituye alrededor del 20% de los tumores diagnosticados en Japón y el 5-15% en países occidentales. Se asocia a un buen pronóstico, con una supervivencia del 90% con cirugía exclusiva<sup>23</sup>. El riesgo de afectación ganglionar se incrementa con la presencia de mayor invasión submucosa de la pared, la cual conlleva un peor pronóstico con una supervivencia del 57%, lo que aconseja tratamiento adyuvante en este subgrupo de cáncer precoz<sup>24,25</sup>.

En la última clasificación AJCC ha habido, sin embargo, un cambio sustancial en la clasificación de la afectación ganglionar. Desde la primera edición, la clasificación N se basaba en la localización de los ganglios, dividiéndolos por categorías según afectara a ganglios perigástricos o ganglios distales de troncos arteriales. Múltiples estudios han señalado el impacto en supervivencia según el número de ganglios<sup>26-28</sup>. Por ello, en 1996 se presentó la nueva clasificación que ha sido incluida en la 5ª edición AJCC, y ha sido validado su utilidad pronóstica en una serie amplia alemana con 500 pacientes<sup>26</sup>. Esta clasificación tiene algunas ventajas desde el punto de vista patológico: no depende de la preparación de la pieza por el cirujano para una adecuada localización anatómica, ya que la localización a más o menos de 3 cm que

diferenciaba el estadiaje N puede modificarse si se analiza con la pieza fresca o fijada<sup>29</sup>.

El análisis retrospectivo de algunas series, comparando la clasificación actual con la clasificación previa TNM por localización y con la clasificación japonesa, muestran el beneficio de la primera, con la determinación del número de ganglios afectados, como factor pronóstico de supervivencia<sup>29,31</sup>.

### Marcadores tumorales

La medición de marcadores tumorales séricos en pacientes con cáncer gástrico puede resultar de utilidad como factor pronóstico o como medidor de respuesta al tratamiento.

El CEA es una proteína de superficie celular altamente glicosilada que se encuentra elevada en el 15-65% de los pacientes con cáncer gástrico<sup>32,33</sup>. La elevación de CEA se ha correlacionado con afectación ganglionar y metástasis peritoneales<sup>32</sup> y como predictor de respuesta al tratamiento y de supervivencia<sup>34</sup>.

La elevación de Ca 125 puede ser un factor predictor de la presencia de metástasis peritoneales y un factor de mal pronóstico en cáncer gástrico avanzado<sup>33</sup>.

Existen otros marcadores de utilidad en carcinoma gástrico<sup>35</sup>: Ca 19.9, Ca 72, a-fetoproteína.

### Factores biológicos

#### *Factores citogenéticos*

Existen múltiples estudios que analizan el valor pronóstico de los índices de proli-

feración celular en cáncer gástrico. Son muchos los métodos que se pueden utilizar para analizar la proliferación celular: conteo mitótico, citometría de flujo, índice de captación de bromodeoxiuridina, análisis de PCNA (Antígeno Nuclear de Proliferación Celular), Ki-67, MIB-1... Un análisis exhaustivo de todos ellos demuestra su utilidad como factores pronósticos en carcinoma gástrico y podrán ser utilizados como predictores de respuesta al tratamiento<sup>36</sup>.

### **Apoptosis**

La apoptosis, o muerte celular programada, es una parte fundamental en la cinética celular normal para un adecuado equilibrio entre proliferación y muerte celular. La pérdida de apoptosis espontánea se ha correlacionado con un peor pronóstico en el carcinoma gástrico<sup>37</sup>.

El proto-oncogen c-erb-2/neu es miembro de un grupo de moléculas relacionadas con la apoptosis. Se trata de un gen de la familia tirosina kinasa que codifica una proteína de 185 kilodalton. La sobreexpresión de este gen se ha correlacionado con la variante intestinal, con la presencia de metástasis ganglionares y con la supervivencia<sup>38,39</sup>. El mecanismo de acción de este gen no es bien conocido, pero se ha correlacionado con la regulación del ciclo celular así como con diversos sistemas de proteasas (uPA, catepsina-D, MMP-2), que intervienen en el proceso de metástasis<sup>40</sup>.

### **Angiogénesis**

El proceso de angiogénesis juega un papel importante en el desarrollo de la neoplasia por el aporte de nutrientes y por favorecer su capacidad metastásica. Se ha descrito además que las células endoteliales tienen un efecto paracrino, ya que son capaces de secretar factores de crecimiento que estimulan a las células tumorales<sup>41</sup>.

La cuantificación de la densidad microvascular intratumoral<sup>42</sup> o el análisis de factores angiogénicos como el VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)<sup>43,44</sup> se han descrito como factores pronósticos en el carcinoma gástrico. VEGF se ha correlacionado además con TGFb-1 (*Transforming Growth Factor-b*). Este factor interviene en la regu-

lación de componentes de matriz extracelular y enzimas de degradación de membrana, lo cual incide en el proceso de metástasis<sup>45,46</sup>.

### **Genes supresores**

El gen p53 localizado en el cromosoma 17, interviene en la reparación del daño del DNA para lo que interrumpe el ciclo celular en el paso G1-S e induce a la célula a entrar en apoptosis. Las alteraciones en el gen p53 son la alteración genética más frecuente en tumores humanos. En cáncer de estómago aparece en el 35-50% de los pacientes y se correlaciona con invasión serosa, invasión linfática y un peor pronóstico en supervivencia<sup>47-49</sup>.

El gen nm23 es un gen supresor localizado en el cromosoma 17 que codifica dos proteínas de 18.5 y 17 kilodalton: nm-23H1 y nm23-H2. Ambas proteínas se asocian a una mayor capacidad de metástasis y un peor pronóstico<sup>50</sup>.

### **Inestabilidad de microsatélites**

Es una manifestación de un defecto en la reparación del DNA. Aparece en el 15-38% de los pacientes con cáncer de estómago<sup>51</sup>.

En algunos estudios se ha visto que intervienen en una fase precoz de la carcinogénesis, pero sin encontrar su valor pronóstico<sup>51</sup> y en algunas series se asocia a factores de buen pronóstico como la localización antral o el tipo intestinal<sup>52</sup>.

### **Proteasas e inhibidores de proteasas**

La invasión tumoral y las metástasis dependen de la destrucción de la matriz extracelular y de la membrana basal de los vasos, con el paso a la circulación de las células tumorales. Los tumores con alto nivel proteolítico tienen más capacidad invasiva. Uno de los sistemas proteolíticos más importantes es el activador del plasminógeno (uPA), que incluye una proteasa, el receptor de esta proteína y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)<sup>53</sup>.

El cáncer gástrico tiene una sobreexpresión del sistema uPA. El inhibidor PAI-1 se ha considerado un factor pronóstico

independiente de supervivencia en algunas series<sup>54</sup>. Se han descrito otras proteasas en cáncer de estómago, como metaloproteínas, cathepsina D, tripsina, etc.

El análisis de todos estos factores biológicos permite tener un mejor conocimiento del pronóstico de los pacientes para adecuar los tratamientos. Además estos factores se pueden utilizar para mejorar la estadificación de la enfermedad mediante la detección precoz de enfermedad diseminada, de otra forma no identificable por métodos radiológicos o clínicos, mediante el análisis molecular en sangre periférica de PAI, CEA<sup>55</sup> o citoqueratinas<sup>56</sup>.

## FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

### Cirugía

El tratamiento quirúrgico es el único potencialmente curativo en cáncer gástrico. Sin embargo, existen algunas controversias en el manejo quirúrgico de estos pacientes.

#### *Gastrectomía total o parcial*

La indicación de gastrectomía amplia se debe a la afectación intramural extensa del tumor y a la aparición de múltiples tumores simultáneos hasta en un 6% de los pacientes<sup>2</sup>. Un estudio randomizado francés demostró que no había diferencias en la supervivencia con los dos tipos de gastrectomía, pero el resultado funcional de la gastrectomía total es peor que el de la gastrectomía parcial<sup>57</sup>.

En tumores distales de cuerpo y antro se indica la gastrectomía parcial; en tumores proximales se indica la gastrectomía total porque la gastrectomía proximal se asocia a más secuelas que la gastrectomía total.

#### *Linfadectomía*

Hace 30 años, la JRSCG (*Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer*)<sup>58</sup> propuso como tratamiento estándar la linfadenectomía ampliada D2, que incluye a los ganglios perigástricos (D1) y la resección en bloque del 2º escalón en el que se encuentran los ganglios de la arteria hepática, arteria esplénica, tronco celí-

aco, arteria gástrica izquierda y el omentum. Esta indicación ha sido avalada por múltiples estudios retrospectivos japoneses y asiáticos. La mayor ventaja se obtiene en pacientes con T3 o con ganglios positivos<sup>59,60</sup>.

Sin embargo, los dos estudios randomizados europeos no han encontrado beneficio en la linfadenectomía ampliada. El estudio británico<sup>61</sup> recoge 737 pacientes. En el grupo con linfadenectomía ampliada encuentra un incremento significativo de la morbi-mortalidad y una disminución en la supervivencia a 3 años del 50 al 30%, atribuible a la toxicidad secundaria a la pancreatoesplenectomía necesaria para la linfadenectomía D2. El estudio del *Dutch Gastric Cancer Group*<sup>62</sup> reúne a 711 pacientes, no encontrando beneficio en la tasa de recidiva ni en la supervivencia para el grupo con linfadenectomía D2. En este estudio resulta un factor pronóstico independiente de supervivencia la presencia de márgenes quirúrgicos afectados, aconsejándose la reintervención quirúrgica<sup>63</sup>. Los datos contradictorios existentes indican que la linfadenectomía ampliada puede ser recomendada por cirujanos expertos que no incrementen la morbi-mortalidad quirúrgica.

#### *Tratamiento adyuvante*

A pesar de una resección quirúrgica adecuada, la supervivencia a 5 años en el carcinoma gástrico es de un 30-50% en estadios II y del 10-20% en estadios III en estudios occidentales<sup>64,65</sup>; en estudios japoneses es del 70% para estadios II y 40% estadios III<sup>66,67</sup>.

Se han publicado múltiples estudios randomizados sobre el valor de la quimioterapia adyuvante en cáncer gástrico tanto occidentales como asiáticos<sup>68</sup>. Los más importantes se recogen en dos meta-análisis. En 1993, Hermans reunió 11 ensayos con 2.096 pacientes a partir de ensayos publicados desde 1980. La utilización de esquemas basados en fluoruracilo como el FAM (Fluoruracilo, Adriamicina, mitomicina) no demuestran un beneficio significativo en supervivencia<sup>69</sup>. Posteriormente, en 1999 Earle publicó un nuevo meta-análisis recogiendo 13 ensayos con 1.990 pacien-

tes. Encontró una tendencia no significativa al beneficio de la quimioterapia adyuvante, sugiriendo que el grupo que más puede beneficiarse son los pacientes con ganglios positivos<sup>70</sup>.

Sin embargo, el dato más importante sobre el tratamiento adyuvante en carcinoma gástrico ha sido recientemente publicado en forma de comunicación. El fallo local en pacientes sometidos a cirugía radical es del 30-40% según los diferentes estadios. Este es el motivo por el que en 1991 se puso en marcha un ensayo randomizado multicéntrico que ha comparado la cirugía radical con la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante basada en 5-fluoruracilo. Con 556 pacientes reclutados y una mediana de seguimiento de 3,3 años, el tratamiento adyuvante ha demostrado un beneficio significativo del 44% en la supervivencia libre de enfermedad y del 28% en la supervivencia global. Este estudio ha determinado que el tratamiento adyuvante después de cirugía con radioterapia y quimioterapia se considere estándar en tumores de alto riesgo<sup>71</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ROUKOS DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 243-255.
2. DEVITA V, HELLMAN S, ROSENBERG SA. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997.
3. Registro de cáncer de Navarra. Incidencia de cáncer en Navarra. 1993-1994. *ANALES Sis San Navarra* 1999; 22: 383-392.
4. FORMAN D. Are nitrates a significant risk factor in human cancer? *Cancer Surv* 1989; 8: 443-458.
5. BURSTEIN M, MONGE E, LEON-BARUA R, LOZANO R, BERENDSON R, GILMAN RH et al. Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence in a developing country with a high prevalence of infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 154-156.
6. MURAKAMI R, TSUKUMA H, UBUKATA T, NAKANISHI K, FUJIMOTO I, KAWASHIMA T et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 1990; 65: 1255-1260.
7. THEUER CP, KUROSUKI T, TAYLOR TH, ANTONCULVER H. Unique features of gastric carcinoma in the young: a population-based analysis. *Cancer* 1998; 83: 25-33.
8. SCHRIJVERS CT, COEBERGH JW, VAN DER HEIJDEN LH, MACKENBACH JP. Socioeconomic variation in cancer survival in the southeastern Netherlands, 1980-1989. *Cancer* 1995; 75: 2946-2953.
9. FONTANA V, DECENSI A, ORENGO MA, PARODI S, TORRISI R, PUNTONI R. Socioeconomic status and survival of gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 537-542.
10. ANDREYEV HJ, NORMAN AR, OATES J, CUNNINGHAM D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?. *Eur J Cancer* 1998; 34: 503-509.
11. BORRMANN R. Geschwulste des magens und duodenums. En: Henke F, Lanbarsch O, editors. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie and histologie*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin: Julius Springer, 1926.
12. LAUREN P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol* 1965; 64: 31-49.
13. GONG C, MERA R, BRAVO JC, RUIZ B, DIAZ-ESCAMILLA R, FONTHAM ET et al. KRAS mutations predict progression of preneoplastic gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 167-171.
14. CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740.
15. SETALA LP, KOSMA VM, MARIN S, LIPPONEN PK, ESKELINEN MJ, SYRJANEN KJ et al. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. *Br J Cancer* 1996; 74: 766-772.
16. ADACHI Y, YASUDA K, INOMATA M, SATO K, SHIRAIISHI N, KITANO S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000; 89: 1418-1424.
17. ADACHI Y, MORI M, KIDO A, SHIMONO R, MAEHARA Y, SUGIMACHI K. A clinicopathologic study of mucinous gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 866-871.
18. WU CY, YEH HZ, SHIH RT, CHEN GH. A clinicopathologic study of mucinous gastric carcinoma including multivariate analysis [see comments]. *Cancer* 1998; 83: 1312-1318.
19. ADACHI Y, MORI M, MAEHARA Y, SUGIMACHI K. Dukes's classification: a valid prognostic

- indicator for gastric cancer. *Gut* 1994; 35: 1368-1371.
20. NAKAMURA K, UYEYAMA T, YAO T, XUAN ZX, AMBE K, ADACHI Y et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-1037.
  21. YU CC, LEVISON DA, DUNN JA, WARD LC, DEMONAKOU M, ALLUM WH et al. Pathological prognostic factors in the second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant therapy in resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 1106-1110.
  22. Stomach. En: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 71-76.
  23. OHTA H, NOGUCHI Y, TAKAGI K, NISHI M, KAJITANI T, KATO Y. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer* 1987; 60: 1099-1106.
  24. FOLLI S, DENTE M, DELL'AMORE D, GAUDIO M, NANNI O, SARAGONI L et al. Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 952-956.
  25. YASUDA K, SHIRAIISHI N, SUEMATSU T, YAMAGUCHI K, ADACHI Y, KITANO S. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2119-2123.
  26. RÖDER JD, BOTTCHER K, BUSCH R, WITTEKIND C, HERMANEK P, SIEWERT JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer* 1998; 82: 621-631.
  27. YU W, CHOI GS, WHANG I, SUH IS. Comparison of five systems for staging lymph node metastasis in gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1305-1309.
  28. KWON SJ, KIM GS. Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 1996; 83: 1600-1603.
  29. HERMANEK P, ALTENDORF-HOFMANN A, MANSMANN U, DWORAK O, WITTEKIND C, HOHENBERGER W. Improvements in staging of gastric carcinoma from using the new edition of TNM classification. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 536-541.
  30. KATAI H, YOSHIMURA K, MARUYAMA K, SASAKO M, SANO T. Evaluation of the New International Union Against Cancer TNM staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1796-1800.
  31. ICHIKURA T, TOMIMATSU S, UEFUJI K, KIMURA M, UCHIDA T, MORITA D et al. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer* 1999; 86: 553-558.
  32. HORIE Y, MIURA K, MATSUI K, YUKIMASA A, OHI S, HAMAMOTO T et al. Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1991-1997.
  33. WEBB A, SCOTT-MACKIE P, CUNNINGHAM D, NORMAN A, ANDREYEV J, O'BRIEN M et al. The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 63-68.
  34. NAKATA B, CHUNG KH, MUGURUMA K, YAMASHITA Y, INOUE T, MATSUOKA T et al. Changes in tumor marker levels as a predictor of chemotherapeutic effect in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 19-24.
  35. MARRELLI D, ROVIELLO F, DE STEFANO A, FARNETANI M, GAROSI L, MESSANO A et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999; 57: 55-62.
  36. SCHIPPER DL, WAGENMANS MJ, PETERS WH, WAGENER DJ. Significance of cell proliferation measurement in gastric cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 781-790.
  37. IKEGUCHI M, CAI J, YAMANE N, MAETA M, KAIBARA N. Clinical significance of spontaneous apoptosis in advanced gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2329-2335.
  38. NAKAJIMA M, SAWADA H, YAMADA Y, WATANABE A, TATSUMI M, YAMASHITA J et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999; 85: 1894-1902.
  39. AMADORI D, MALTONI M, VOLPI A, NANNI O, SCARPI E, RENAULT B et al. Gene amplification and proliferative kinetics in relation to prognosis of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 226-232.
  40. ALLGAYER H, BABIC R, GRUETZNER KU, TARABICHI A, SCHILDBERG FW, HEISS MM. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2201-2209.
  41. CHUNG YS, MAEDA K, SOWA M. Prognostic value of angiogenesis in gastro-intestinal tumours. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2501-2505.
  42. TANIGAWA N, AMAYA H, MATSUMURA M, SHIMOMATSUYA T. Association of tumour vasculature with tumour progression and overall survival of patients with non-early

- gastric carcinomas. *Br J Cancer* 1997; 75: 566-571.
43. MAEDA K, KANG SM, ONODA N, OGAWA M, KATO Y, SAWADA T et al. Vascular endothelial growth factor expression in preoperative biopsy specimens correlates with disease recurrence in patients with early gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 566-571.
  44. TOMODA M, MAEHARA Y, KAKEJI Y, OHNO S, ICHIYOSHI Y, SUGIMACHI K. Intratumoral neovascularization and growth pattern in early gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2340-2346.
  45. SAITO H, TSUJITANI S, OKA S, KONDO A, IKEGUCHI M, MAETA M et al. The expression of transforming growth factor-beta1 is significantly correlated with the expression of vascular endothelial growth factor and poor prognosis of patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 1455-1462.
  46. NAKAMURA M, KATANO M, KUWAHARA A, FUJIMOTO K, MIYAZAKI K, MORISAKI T et al. Transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) is a preoperative prognostic indicator in advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 78: 1373-1378.
  47. SAKAGUCHI T, WATANABE A, SAWADA H, YAMADA Y, YAMASHITA J, MATSUDA M et al. Prognostic value of cyclin E and p53 expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1238-1243.
  48. MAEHARA Y, TOMODA M, HASUDA S, KABASHIMA A, TOKUNAGA E, KAKEJI Y et al. Prognostic value of p53 protein expression for patients with gastric cancer-a multivariate analysis. *Br J Cancer* 1999; 79: 1255-1261.
  49. VICTORZON M, NORDLING S, HAGLUND C, LUNDIN J, ROBERTS PJ. Expression of p53 protein as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 215-220.
  50. MULLER W, SCHNEIDERS A, HOMMEL G, GABBERT HE. Expression of nm23 in gastric carcinoma: association with tumor progression and poor prognosis. *Cancer* 1998; 83: 2481-2487.
  51. WIRTZ HC, MULLER W, NOGUCHI T, SCHEVEN M, RUSCHOFF J, HOMMEL G et al. Prognostic value and clinicopathological profile of microsatellite instability in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1749-1754.
  52. CHOI SW, CHOI JR, CHUNG YJ, KIM KM, RHYU MG. Prognostic implications of microsatellite genotypes in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 89: 378-383.
  53. HEISS MM, BABIC R, ALLGAYER H, GRUETZNER KU, JAUCH KW, LOEHR U et al. Tumor-associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2084-2093.
  54. ALLGAYER H, BABIC R, GRUETZNER KU, BEYER BC, TARABICHI A, SCHILDBERG FW et al. Tumor-associated proteases and inhibitors in gastric cancer: analysis of prognostic impact and individual risk protease patterns. *Clin Exp Metastasis* 1998; 16: 62-73.
  55. MORI M, MIMORI K, UEO H, TSUJI K, SHIRAISHI T, BARNARD GF et al. Clinical significance of molecular detection of carcinoma cells in lymph nodes and peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction in patients with gastrointestinal or breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1998; 16: 128-132.
  56. JAUCH KW, HEISS MM, GRUETZNER U, FUNKE I, PANTEL K, BABIC R et al. Prognostic significance of bone marrow micrometastases in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1810-1817.
  57. GOUZI JL, HUGUIER M, FAGNIEZ PL, LAUNOIS B, FLAMANT Y, LACAINE F et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209: 162-166.
  58. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. 12<sup>th</sup> ed. Tokyo: Kanahara Shuppan 1993.
  59. BOKU T, NAKANE Y, OKUSA T, HIROZANE N, IMABAYASHI N, HIOKI K et al. Strategy for lymphadenectomy of gastric cancer. *Surgery* 1989; 105: 585-592.
  60. KORENAGA D, BABA H, KAKEJI Y, ORITA H, HARAGUCHI M, MAEHARA Y et al. Comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric cancer in patients over 80 years of age. *J Surg Oncol* 1991; 48: 136-141.
  61. CUSCHIERI A, FAYERS P, FIELDING J, CRAVEN J, BANCEWICZ J, JOYPAUL V et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347: 995-999.
  62. BONENKAMP JJ, HERMANS J, SASAKO M, VAN DE VELDE CJ. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-914.
  63. SONGUN I, BONENKAMP JJ, HERMANS J, VAN KRIEKEN JH, VAN DE VELDE CJ. Prognostic value of resection-line involvement in patients

- undergoing curative resections for gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 433-437.
64. WANEBO HJ, KENNEDY BJ, CHMIEL J, STEELE GJ, WINCHESTER D, OSTEEEN R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592.
65. ALLUM WH, POWELL DJ, MCCONKEY CC, FIELDING JW. Gastric cancer: a 25-year review. *Br J Surg* 1989; 76: 535-540.
66. NOGUCHI Y, IMADA T, MATSUMOTO A, COIT DG, BRENNAN MF. Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989; 64: 2053-2062.
67. NAKAJIMA T, NISHI M. Surgery and adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 79-85.
68. SHIMADA K, AJANI JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years: a review of western and oriental trials. *Cancer* 1999; 86: 1657-1668.
69. HERMANS J, BONENKAMP JJ, BOON MC, BUNT AM, OHYAMA S, SASAKO M et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-1447.
70. EARLE CC, MAROUN JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-1064.
71. MACDONALD JS, SMALLEY S, BENEDETTI J, ESTES N, HALLER DG, AJANI JA et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and G.E. junction. Results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1 (Abstract).