

CÂNCER GÁSTRICO – ATUALIZAÇÃO

GASTRIC CANCER - UPDATE

Aldo Cunha Medeiros¹, Antônio Medeiros Dantas Filho², Irami Araújo-Filho², Wendell Ricardo de Medeiros Alves Fernandes³

1. PhD, Emeritus Professor, Department of Surgery, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN), Natal-RN, Brazil.
2. PhD, Associate Professor, Department of Surgery, UFRN, Natal-RN, Brazil.
3. MD, Master, Assistant Professor, Department of Surgery, UFRN, Natal-RN, Brazil.

Work performed at the Department of Surgery, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN), Brazil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: None.

Corresponding author: Department of Surgery, Federal University of Rio Grande do Norte, Av. Nilo Peçanha 620, Natal, RN, Brasil.

Email: cirurgex.ufrn@gmail.com.

Submitted: dec 26; accepted after revision, dec 26, 2023.

ABSTRACT

Objective: This review aims to provide an update on the recent advances in the diagnosis, biomarkers, chemotherapy and surgical treatment of gastric cancer (GC).

Methods: For the preparation of this review, the authors used the PubMed, Embase and SciELO data-bases. The following keywords were used: gastric cancer, risk factors, epidemiology, biomarkers, chemotherapy, gastrectomy, lymphadenectomy, multimodal treatment. **Conclusion:** This review includes comments regarding classification, risk factors, epidemiology of gastric cancer, diagnostic, surgery and multimodal treatment. Besides the advances in the management of GC, currently, patients with early and advanced gastric cancer are still mainly treated by surgery, (D-2 gastrectomy) combined with chemotherapy and chemoradiotherapy, as well as targeting therapy to improve surgical treatment.

Keywords: Gastric cancer. risk factors. Biomarkers. Chemotherapy. Gastrectomy. Lymphadenectomy. Multimodal treatment.

RESUMO

Objetivo: Esta revisão tem como objetivo fornecer uma atualização sobre os recentes avanços no diagnóstico, biomarcadores, quimioterapia e tratamento do câncer gástrico (CG). **Métodos:** Para a elaboração desta revisão, foram utilizadas as bases de dados PubMed, Embase e SciELO. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: câncer gástrico, fatores de risco, epidemiologia, biomarcadores, quimioterapia, gastrectomia, linfadenectomia, tratamento multimodal. **Conclusão:** Esta revisão enfatiza comentários sobre classificação, fatores de risco, epidemiologia do câncer gástrico, diagnóstico, cirurgia e tratamento multimodal. Além dos avanços no manejo do CG, atualmente, pacientes com CG inicial e avançado continuam tratados principalmente por cirurgia, predominantemente gastrectomia D-2, combinada com quimioterapia, imunoterapia e/ou quimiorradioterapia, direcionadas para melhorar o tratamento cirúrgico.

Palavras-chaves: Câncer gástrico. Fatores de risco. Biomarcadores. Quimioterapia. Gastrectomia. Linfadenectomia. Tratamento multimodal.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, o câncer gástrico (CG) é um dos tumores malignos mais comuns, a segunda principal causa de mortalidade relacionada com o câncer, e está associado a uma elevada morbidade¹. A etiologia e a patogênese do CG continuam por ser completamente estabelecidas e, embora alguns fatores causais tenham sido identificados, a prevenção primária continua a ser um desafio². Atualmente, não existem métodos de rastreio para detectar o CG (exceto o programa de endoscopias em fábricas e comunidades do Japão) e, como os pacientes com CG precoce geralmente não apresentam sintomas, existe uma baixa taxa de diagnóstico precoce. Portanto, a maioria dos pacientes (>70%) é diagnosticada com CG avançado³.

Trata-se de uma doença multifatorial, onde muitos fatores podem influenciar o seu desenvolvimento, tanto ambientais quanto genéticos⁴. As estatísticas atuais mostram o CG como a quarta principal causa de mortes por câncer em todo o mundo, onde a taxa de sobrevivência média é inferior a 12 meses para o estágio avançado⁵. O CG é uma neoplasia maligna de alta agressividade com natureza heterogênea, e ainda constitui um problema de saúde global⁶. Por isso mesmo, alternativas de prevenção, como dieta adequada, diagnóstico precoce e acompanhamento de tratamentos adequados, levam à redução dos incidentes registrados⁷. O CG é bastante raro e não prevalente na população jovem (menos de 45 anos de idade)⁸, onde não mais de 10% dos pacientes sofrem com o desenvolvimento da doença. Entretanto, tem havido um aumento progressivo da doença em jovens. Como os pacientes com CG precoce geralmente não apresentam sintomas, há uma baixa taxa de diagnóstico precoce. Portanto, a maioria dos pacientes (>70%) apresenta câncer gástrico avançado⁹. Esta revisão tem como objetivo fornecer uma atualização sobre os recentes avanços no diagnóstico, patogênese e tratamento do câncer gástrico.

MÉTODOS

Para a elaboração desta revisão, foram utilizadas as bases de dados PubMed, Embase e SciELO. Foram pesquisadas as seguintes palavras-chave: câncer gástrico, fatores de risco, epidemiologia, biomarcadores, quimioterapia, gastrectomia, linfadenectomia, tratamento multimodal.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação de CG mais utilizada continua sendo a classificação de Lauren. Segundo ela, há dois subtipos de CG: intestinal e difuso¹⁰. Apresentam características diferentes, incluindo aspectos clínicos, genéticos, morfologia, epidemiologia e propriedades de invasão. Essa divisão também tem impacto nas decisões cirúrgicas, quanto à extensão das ressecções gástricas. O subtipo intestinal engloba elementos tubulares e glandulares, com múltiplos graus de diferenciação. O subtipo difuso apresenta células únicas pouco coesas, sem formação de glândulas¹¹. Além disso, há o CG com células em anel de sinete, relativamente prevalente, sendo classificado como “tipo difuso” de acordo com a classificação de Lauren¹⁰. Atualmente, o carcinoma de células em anel de sinete é descrito como um tipo de câncer que consiste principalmente de células tumorais com mucina citoplasmática proeminente e um núcleo em forma de crescente posicionado excentricamente¹². Há também a classificação de Borrmann para CG: Tipo I- Lesão polipóide ou vegetante, bem delimitada; Tipo II- Lesão ulcerada, bem delimitada, de bordas elevadas; Tipo III- Lesão ulcerada, infiltrativa em parte ou em todas as suas bordas; Tipo IV- Lesão difusamente infiltrativa, Quanto à idade do diagnóstico, o CG é dividido em carcinoma gástrico de início precoce (pacientes com 45 anos ou menos) e CG convencional em pacientes acima de 45 anos¹³.

FATORES DE RISCO

Vários fatores têm um impacto significativo no aumento do risco de desenvolvimento de CG, como história familiar, dieta, consumo de álcool, tabagismo, infecções por *Helicobacter pylori* e vírus Epstein-Barr. A história familiar de CG também é um dos fatores de risco mais cruciais¹⁴. O câncer gástrico difuso hereditário é o CG familiar mais reconhecível, causado por alterações no gene da caderina-1. O risco de CG em pacientes com história familiar é cerca de três vezes maior do que entre indivíduos sem tal histórico¹⁵. A proporção de CG com história familiar é maior nas regiões asiáticas do que na Europa e na América do Norte. Portanto, os agentes ambientais e a dieta, mais do que as alterações genéticas, podem afetar o desenvolvimento do CG familiar em países com maior incidência da doença¹⁶. Entre os principais fatores de risco estão:

- Hábitos de dieta
- Alcoolismo
- Fatores familiares
- Tabagismo

- *Helicobacter pylori*
- Epstein-Barr vírus

Entre uma variedade de hábitos que desempenham um papel no desenvolvimento do CG, o impacto do tabagismo e da ingestão de álcool tem sido considerados prevalentes. Estudos mostram que os fumantes apresentam um aumento de cerca de 80% no risco de desenvolvimento de CG entre os não alcoólatras. Além disso, os grandes alcoólatras apresentam maior risco de CG; entre os fumantes, o risco de CG é estimado em 80%¹⁷. Num estudo europeu, foram examinados 444 casos de CG; a ingestão excessiva de álcool no início do estudo foi positivamente correlacionada com o risco de CG, enquanto uma ingestão leve não teve efeito significativo na incidência de CG¹⁸. O carcinoma tipo intestinal foi acompanhado de consumo excessivo de álcool.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é uma bactéria Gram-negativa descrita como carcinógeno classe I no desenvolvimento de CG pela Organização Mundial de Saúde desde 1994^{19,20}. O efeito do *H. pylori* no processo de oncogênese tem sido descrito por dois mecanismos principais: uma reação inflamatória indireta à infecção por *H. pylori* na mucosa gástrica e um resultado epigenético direto da bactéria nas células epiteliais gástricas²¹. Vários fatores de virulência de *H. pylori*, como CagA ou VacA, aumentam o risco de desenvolvimento de CG. *H. pylori* com cagA e vacA está relacionado a um risco maior de desenvolver respostas teciduais intensas e lesões pré-malignas e malignas no estômago distal²². De fato, estudos epidemiológicos têm demonstrado que a infecção por *H. pylori* é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de CG. Além da infecção por *H. pylori*, um segundo fator associado ao desenvolvimento de CG é o vírus Epstein-Barr (EBV). O EBV é um fator infeccioso onipresente. O seu genoma subsiste nas células tumorais e as proteínas transformadoras do EBV são expressas entre elas²³.

EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de câncer gástrico em jovens está aumentando gradativamente²⁴.

Torna-se importante reafirmar que o câncer gástrico é o quarto câncer incidente mais comum e a segunda causa mais comum de morte por câncer²⁵. A incidência do CG é diferente em relação ao sexo e à diversidade geográfica. Os homens são duas a três vezes mais suscetíveis que as mulheres²⁶. Observa-se que mais de 50% dos novos casos surgem em países em desenvolvimento. As áreas com maior probabilidade de desenvolvimento de CG abrangem regiões como a América Central e do Sul, Europa Oriental e a Ásia Oriental (China e Japão). As regiões de baixo risco incluem Austrália, Nova Zelândia, Sul da Ásia, Norte e Leste de África e América do Norte²⁷. A taxa de sobrevivência de cinco anos é moderadamente boa no Japão. Na Europa, oscila entre 10–30%. O aumento da sobrevivência em cinco anos provavelmente deve-se ao diagnóstico precoce pelo método de exame endoscópico, que permite a detecção precoce e a ressecção do câncer.

No Brasil sua incidência varia de acordo com a região. Neste país o registro de câncer de base populacional publicado em 2010, mostrou que a cidade que registrou a maior incidência ajustada por idade entre os homens foi São Paulo (24,97/100.000 habitantes) e Goiânia entre as mulheres (11,32/ 100.000 habitantes). Dados consolidados de mortalidade mostraram números que variam de 19,57 mortes por 100.000 homens no Amapá a 9,02 por 100.000 mulheres em Roraima, na região norte do Brasil. Independentemente da região do país, homens, idosos e indivíduos de classes sociais menos privilegiadas, são os mais frequentemente afetados²⁸.

PREVENÇÃO DO CÂNCER GÁSTRICO

As duas principais atividades de prevenção primária do carcinoma gástrico em nível populacional poderiam abranger um melhor hábito alimentar e uma redução da ocorrência de infecção por *H. pylori*. A estratégia de prevenção secundária é a detecção precoce utilizando os recursos disponíveis, principalmente o método endoscópico, como padrão ouro.

Dieta

A prevenção através de intervenção dietética pode ser possível através de uma maior ingestão de frutas e vegetais frescos e do consumo restrito de sal e de alimentos conservados em sal, bem como alimentos proteicos hiperprocessados. Modificações no estilo de vida, incluindo um maior nível de atividades físicas e limitação do tabagismo/alcoolismo, também podem reduzir o risco de contrair a doença. Frutas e vegetais são fontes ricas em folato, carotenóides, vitamina C e fitoquímicos, que podem ter um papel protetor no processo de carcinogênese²⁹.

Tratamento do *Helicobacter pylori*

A prevenção do desenvolvimento de CG através da erradicação do *H. pylori* é uma providência importante. A explicação de que a bactéria é um fator causador da doença, permitiu a convocação de diferentes programas para erradicar a infecção na população, como forma de limitar o desenvolvimento da doença³⁰. Estudo realizado em 2008 verificou o efeito profilático da erradicação do *H. pylori* no desenvolvimento de carcinoma gástrico metacrônico após a ressecção endoscópica do CG precoce³¹.

Importância do diagnóstico precoce

A endoscopia digestiva alta foi estabelecida como padrão ouro para o diagnóstico de carcinoma gástrico. Investigações têm sido realizadas no Japão para avaliação da redução da mortalidade em pacientes com CG por exame endoscópico. Os resultados mostraram uma redução de 30% na mortalidade por CG utilizando triagem endoscópica em comparação ao controle³².

Diagnóstico por exames de imagem

O câncer gástrico requer abordagens de estadiamento multimodais, nas quais a tomografia computadorizada (TC) é a primeira modalidade de estadiamento, principalmente devido à sua ampla disponibilidade e precisão adequada, sendo necessário material de contraste intravenoso. O método de escolha para o estadiamento é a tomografia computadorizada de abdome e pelve. A sensibilidade da TC está aproximadamente entre 59% e a especificidade 93–100%³³. A ressonância magnética é um bom método para examinar as várias camadas da parede gástrica e para estabelecer o diagnóstico diferencial entre o tecido tumoral e a fibrose. A precisão da ressonância magnética para a distinção correta entre casos de linfonodos negativos e positivos com CG está entre 65% e 100%. A ressonância magnética é amplamente aplicada no diagnóstico de metástases hepáticas, além de apresentar capacidade para o diagnóstico de disseminação e implantes peritoneais³⁴. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é um método muito adequado para detectar focos anatomicamente pequenos e metabolicamente ativos de doença metastática e é atualmente a ferramenta mais útil para a detecção de áreas distantes de metástases em órgãos sólidos. O PET também é útil para acompanhar respostas à quimioterapia pré e pós-operatória em casos de CG^{35,36}.

Biomarcadores moleculares do câncer gástrico

Há vários biomarcadores que podem ser expressos em casos de CG. Três deles são particularmente relevantes:

A amplificação de -HER2/neu é mais prevalente no subtipo histológico intestinal de CG, em comparação com o subtipo difuso, e não está associada ao sexo e à idade. Pacientes com HER2/neu positivo têm baixa sobrevida em casos de CG. Este biomarcador deve ser pesquisado em todos os casos.

P53 - Mutações no gene p53 ocorrem nos estágios iniciais do CG e sua frequência aumenta nos estágios avançados do desenvolvimento do câncer. - Pacientes positivos para P53 também são classificados como um dos subtipos de CG.

Bcl-2 - Metástases linfonodais, profundidade de invasão e expressão negativa de Bcl-2 estão associadas a uma chance aumentada de recorrência do câncer.

Níveis séricos aumentados de CA 19-9 e CA 72-4 estão associados a um aumento na taxa de mortalidade entre pacientes com CG³⁷.

TRATAMENTO

É particularmente importante melhorar as opções de tratamento cirúrgico do CG avançado. Houve progressos recentes na melhoria da tecnologia médica/cirúrgica, e uma maior compreensão da patogênese do CG resultou em abordagens para a prevenção do CG e no desenvolvimento de terapias específicas³⁸. Contudo, apesar do

rápido desenvolvimento da radioterapia, quimioterapia e imunoterapia, a ressecção cirúrgica continua a ser a única chance real de cura possível para o CG³⁹. A ressecção completa do tumor e a dissecação dos linfonodos, combinadas com quimioterapia neoadjuvante, radioterapia e quimioterapia adjuvantes pós-operatórias demonstraram melhorar significativamente o tempo de sobrevivência pós-operatória de pacientes com CG⁴⁰. O papel da cirurgia não é apenas remover o tumor primário, mas também os gânglios linfáticos locorregionais (ou seja, os linfonodos que drenam a linfa do órgão afetado), pois estes podem conter depósitos metastáticos.

Uma dissecação limitada remove apenas os grupos nodais estritamente adjacentes ao estômago (chamada dissecação dos linfonodos D1), enquanto operações mais extensas também removem os linfonodos ao longo dos três ramos arteriais (isto é, a artéria gástrica esquerda, a artéria esplênica e a artéria hepática) do tronco celíaco (chamada linfadenectomia D2). Quando linfonodos ainda mais distantes são removidos (isto é, linfonodos para-aórticos), a dissecação dos linfonodos é denominada linfadenectomia D3. O padrão atual de tratamento mais usado para cirurgia curativa do CG é a gastrectomia D2⁴¹. As dissecações devem seguir as regras propostas pelo padrão japonês, ou seja, remover os linfonodos de acordo com a localização do tumor e não levar em conta apenas o número de linfonodos removidos. Entretanto, tem sido considerado que a ressecção de 15 linfonodos é suficiente para estadiar corretamente os pacientes⁴¹.

A dissecação dos linfonodos é realizada para determinar a extensão do envolvimento dos linfonodos com metástases e para melhorar o resultado da cirurgia. O benefício da dissecação de linfonodos além da gastrectomia D2 para CG avançado permanece controverso. A propósito, Songun et al.⁴¹ demonstraram, em um estudo de acompanhamento de 15 anos, que a taxa de recorrência local para pacientes submetidos à dissecação de linfonodos D2 foi significativamente menor do que a de pacientes submetidos à ressecção de D1, indicando que o aumento da dissecação de linfonodos trouxe benefícios de sobrevivência. Os cirurgiões devem ser estimulados a realizar gastrectomias D2 para não desperdiçarem os benefícios desse tratamento, que se mostrou comprovadamente eficiente ao longo do tempo. Deve ser re-enfatizado que a dissecação linfonodal padronizada de acordo com a localização tumoral é mais importante do que apenas o número de linfonodos removidos.

Em particular, para o tratamento cirúrgico do CG, continuam a existir estudos que comparam a cirurgia gástrica aberta e laparoscópica⁴². O desenvolvimento de novos métodos para casos selecionados de tumores iniciais, a ressecção endoscópica e o acesso minimamente invasivo, tiveram um impacto importante na revolução das estratégias de tratamento nas últimas décadas. No entanto, a invasão das margens verticais e horizontais e a possibilidade de implicação linfonodal, também devem ser levadas em consideração para evitar lapsos oncológicos reais. Algumas estratégias de tratamentos são direcionadas à ressecção endoscópica da mucosa ou, melhor ainda, à

dissecção endoscópica da submucosa para tipos diferenciados de adenocarcinoma gástrico sem achados ulcerativos^{43,44}. Tanto a ressecção endoscópica da mucosa quanto a da submucosa proporcionam resultados favoráveis em longo prazo.

Portanto, a ressecção cirúrgica com linfadenectomia D2 constitui a principal estratégia de tratamento visando a cura do CG. Na figura 1 observa-se documentação fotográfica de caso de carcinoma avançado de paciente submetido a gastrectomia parcial D2. A continuação da quimioterapia costuma ser fundamental após a ressecção, prevenindo eventos adversos e recidivas. Vários métodos de reconstrução, como gastroduodenostomia Billroth I, gastrojejunostomia Billroth II, gastrojejunostomia em Y-de-Roux e interposição jejunal são frequentemente empregados após a gastrectomia subtotal⁴⁵.

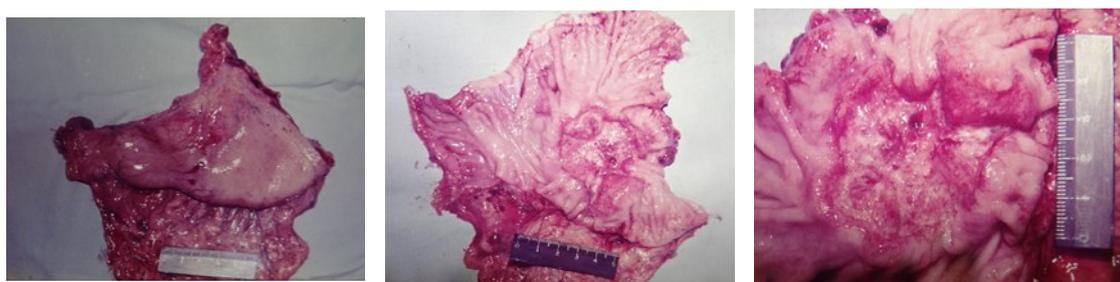


Figura 1 – Documentação fotográfica de caso de carcinoma gástrico avançado, ulcerado. À esquerda, peça operatória fechada após gastrectomia parcial D2. No centro, peça operatória aberta pela grande curvatura, observando-se a lesão da mucosa. À direita, *close-up* da lesão. (Origem: Coleção pessoal).

Quimioterapia adjuvante (pós-operatória)

Um estudo de meta-análise, realizado em 2010, mostrou que a quimioterapia adjuvante pós-operatória baseada em regimes de fluorouracil reduziu significativamente a taxa de mortalidade de pacientes com CG em comparação com a cirurgia isolada⁴⁶. A quimioterapia adjuvante foi correlacionada com um benefício estatisticamente importante em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença. Uma aplicação de fluoropirimidina oral também pode ser eficaz em casos de CG avançados⁴⁷.

Quimioterapia neoadjuvante

A importância da quimioterapia neoadjuvante no CG, na junção gastroesofágica e no adenocarcinoma do esôfago inferior tem sido destacada. A combinação de 5-fluorouracil em infusão contínua e cisplatina é uma das abordagens importantes para o adenocarcinoma avançado do estômago e parte inferior do esôfago. A quimioterapia pré-operatória com 5-fluorouracil/cisplatina melhorou a sobrevida livre de doença e a sobrevida global de pacientes com esses tumores⁴⁸. A radioterapia usa raios ou partículas de alta energia para matar as células cancerígenas. Em alguns casos, tem sido aplicado para tratar CG. Na maioria dos casos, a radioterapia é administrada com quimioterapia (quimiorradioterapia). Tanto a quimiorradioterapia neoadjuvante quanto a

quimioterapia neoadjuvante melhoram significativamente os resultados clínicos de pacientes com CG ressecável com eficiência semelhante⁴⁹.

Terapia alvo

As principais opções terapêuticas, baseadas nas características moleculares do CG, são o ramucirumabe e o trastuzumabe (visando VEGFR2 e HER2, respectivamente)⁵⁰. O câncer gástrico frequentemente apresenta heterogeneidade do genótipo e fenótipo do HER2, o que pode ser parcialmente responsável pela imprecisão dos testes. Ensaios de Fase II estudaram trastuzumabe mais quimioterapia (cisplatina, capecitabina) versus quimioterapia isolada em pacientes com CG HER2+ avançados e demonstraram que o trastuzumabe é a abordagem terapêutica mais apropriada para pacientes fortemente HER2+⁵¹. O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é amplificado em aproximadamente 5% dos CG, especificados por mau prognóstico. Os experimentos mostraram uma correlação positiva entre a superexpressão de EGFR e a resposta ao cetuximabe. A sinalização dependente de VEGF/VEGFR2 é significativa na angiogênese tumoral. Entre os casos de CG, o status do VEGF e os níveis séricos correlacionaram-se com estágio avançado e mau prognóstico⁵². O papel do ramucirumab, um mAb VEGFR-2, foi avaliado como terapia de segunda linha após progressão da doença num regime de quimioterapia de primeira linha, entre casos com tumores gastroesofágicos avançados e irresssecáveis^{52,53}.

Ramucirumabe foi testado, em combinação com paclitaxel, como tratamento de segunda linha entre casos com CG metastático que progrediram após quimioterapia de primeira linha⁵³. A sobrevida foi significativamente aumentada no grupo paclitaxel mais ramucirumab em comparação com o grupo placebo. Estudos demonstraram uma correlação positiva entre a superexpressão de EGFR e a resposta ao cetuximabe. Um estudo que avaliou cetuximabe mais oxaliplatina/leucovorina/5-fluorouracil mostrou uma dependência entre um número maior de cópias de EGFR e a sobrevida global dos pacientes⁵⁴.

CONCLUSÃO

Esta revisão inclui comentários sobre classificação, fatores de risco, epidemiologia do câncer gástrico, diagnóstico, cirurgia e tratamento multimodal. Atualmente, pacientes com câncer gástrico inicial e avançado ainda são tratados principalmente por cirurgia (mormente gastrectomia D2), combinada com quimioterapia e terapia alvo, direcionada para melhorar o tratamento cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2019. *Cancer J Clin.* 2019; 69: 7–34.
2. Zhang XY, Zhang PY: Gastric cancer: Somatic genetics as a guide to therapy. *J Med Genet.* 2017; 54: 305–12.
3. Digkha A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol*, 2016; 22: 2403–14.
4. Yusefi A R, Lankarani K B, Bastani P, et al. Risk Factors for gastric cancer: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19:591–603.
5. Zhang XY, Zhang PY. Gastric cancer: Somatic genetics as a guide to therapy. *J Med Genet.* 2016; 54:305–12.
6. Gao JP, Xu W, Liu WT, Yan M, Zhu Z. Tumor heterogeneity of gastric cancer: From the perspective of tumor-initiating cell. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2567–81.
7. Park J Y, VonKarsa L, Herrero, R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin.Endosc.* 2014;47:478–89.
8. Kong X, Wang J L, Chen HM, Fang J Y. Comparison of the clinico pathological characteristics of Young and Elderly patients with gastric carcinoma: A meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2012;106:,346–52.
9. Digkha A, Wagner AD: Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol*, 2016; 22: 2403–14.
10. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Na attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49.
11. Vogelaar I, VanDer Post RS, VanKrieken JHJ, et al. Unraveling genetic predisposition to familial or early onset gastric câncer using germ line whole-exome sequencing. *Eur J Hu Genet.* 2017;25:1246–52.
12. Pernet S, Voron T, Perkins G, et al. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol.* 2015;21:11428–38.
13. Milne NA, Offerhaus GJA. Early-onset gastric cancer: Learning lessons from the young. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2:59–64.
14. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod, SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer.* 2009;102:237–42.
15. Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer– Pathophysiology and clinical management. *Best Pr Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:1055–68.
16. Kim J, Cho YA, Choi WJ, Jeong SH. Gene-diet interaction sing as gastric cancer risk: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9600–10.
17. Moy KA, Fan Y, Wang R, et al. Alcohol and Tobacco use in relation to gastric cancer: A prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol .Biomark Prev.* 2010;19:2287–97.

18. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1266–75.
19. Shin CM, Kim N, Cho S, et al. Association between alcohol intake and risk for gastric cancer with regard to ALDH2 genotype in the Korean population. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1047–155.
20. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: A state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8:S6–S14.
21. Khatoon J, Rai RP, Prasad KN. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. *World Gastrointest Oncol*. 2016;8:147–58.
22. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EM, Zeitune JM. Virulence factors of Helicobacter pylori: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014;7:9–17.
23. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, et al. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. *Viruses*. 2012;4:3420–39.
24. Sun Z, Wang Q, Yu X et al: Risk factors associated with splenic hilar lymph node metastasis in patients with advanced gastric cancer in northwest China. *Int J Clin Exp Med*, 2015; 8: 21358–64.
25. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2010; 19: 1893–907.
26. Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
27. Ang T, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singap Med J*. 2014; 55:621–8.
28. National Cancer Institute of the National Institute of Health. Gastric Cancer Treatment (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional>.
29. González CA, Pera G, Agudo F, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC–EURGAST). *Int J Cancer* 2006; 118: 2559–66.
30. Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut*. 2005; 54: 735–8.
31. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392–7.
32. Matsumoto S, Ishikawa S, Yoshida Y. Reduction of gastric cancer mortality by endoscopic and radiographic screening in an isolated island: A retrospective cohort study. *Aus J Rural Heal*. 2013; 21: 319–24.
33. Kwee RM, Kwee TC. Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:10502–9.

34. Huo X, Yuan K, Shen I, et al. Clinical value of magnetic resonance imaging in preoperative T staging of gastric cancer and postoperative pathological diagnosis. *Oncol Lett.* 2014; 8: 275–80.
35. Stahl A, Ott K, Weber W, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: Correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30: 288–95.
36. Kinkel K, Lu Y, Both M, et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR Imaging, PET): A Meta-Analysis. *Radiology.* 2002; 224: 748–56.
37. Sun Z, Zhang N.-W. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 397.
38. Obermannova R, Lordick F: Insights into next developments in advanced gastric cancer. *Curr Opin Oncol,* 2016; 28: 367–75.
39. Das M: Neoadjuvant chemotherapy: survival benefit in gastric cancer. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): e307.
40. Aoyama T, Nishikawa K, Fujitani K et al: Early results of a randomized two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of cisplatin/S-1 and docetaxel/cisplatin/S-1 as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol,* 2017;28:1876–81.
41. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM et al: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1 D2 trial. *Lancet Oncol,* 2010; 11: 439–49.
42. Inaki N, Etoh T, Ohyama T, et al: A multi-institutional, prospective, phase II feasibility study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901). *World J Surg,* 2015; 39: 2734–41.
43. Parisi A, Reim D, Borghi, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer: A comparison between robotic, laparoscopic and open surgery. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 2376–84.
44. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc.* 2014; 6: 555–63.
45. Santoro R, Ettorre GM, Santoro E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:13667–80.
46. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *JAMA.* 2010; 303:1729.
47. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, and Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357:1810–20.
48. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4510.

49. Tsai C, Mueller A, Maubach J, et al. Difference in survival between neo-adjuvant chemotherapy and neo-adjuvant chemoradiation therapy in gastric cardia cancer patients: a contemporary view from the National Cancer Database. *Dig Surg.* 2019; 37: 249–57.
50. De Vita F, Borg C, Farina E, et al. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: Subgroup analysis from RAINBOW study. *Future Oncol.* 2019; 15: 2723–31.
51. Kadowaki S, Masuishi T, Eto T, et al. Depth of response predicts the clinical outcome of advanced HER2-positive gastric cancer to trastuzumab-based first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 80: 807–13.
52. Macedo F, Ladeira K, Filho ALL, Martins SF. Gastric cancer and angiogenesis: is vegf a useful biomarker to assess progression and remission? *J Gastric Cancer.* 2017;17:1–10.
53. Wilke H, Muro K, Van Cutsem, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A doubleblind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224–35.
54. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: A phase II study. *Br J Cancer.* 2010;102: 500–5.