

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2 AÑOS EN  
PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO QUE RECIBEN  
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE TRATADOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA EN EL 2009**

FABIO ERNESTO GROSSO OSPINA

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

ONCOLOGÍA CLÍNICA

BOGOTÁ, 2012

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Supervivencia libre de enfermedad a 2 años en pacientes con adenocarcinoma gástrico que reciben quimioterapia adyuvante tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el 2009

Instituto Nacional de Cancerología

Investigación de postgrado

Investigador principal: Fabio Ernesto Grosso Ospina

Asesores Temáticos: Ricardo Elías Brugés Maya.

Asesor Metodológico: Licet Villamizar

Jurado: Viviana Rodríguez

## **Página de Aprobación**

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Guía de contenido

Resumen .....	9
Abstract .....	11
Introducción .....	13
Marco Teórico .....	15
Epidemiología .....	15
Patología .....	17
Diagnóstico y estudios de estadificación .....	17
Estudios imagenológicos .....	19
Valoración preoperatoria .....	21
Estadificación TNM AJCC .....	21
Tratamiento .....	25
Indicaciones de tratamiento adyuvante .....	30
Problema.....	32

Justificación.....	34
Objetivos .....	35
Objetivo General .....	35
Objetivos específicos.....	35
Propósito.....	36
Aspectos metodológicos.....	37
Tipo de estudio .....	37
Población.....	37
Criterios de inclusión .....	37
Criterios de exclusión.....	38
Muestra.....	39
Variables.....	40
Técnica de recolección de la información.....	45
Materiales y métodos .....	46
Plan de análisis .....	47

Aspectos Éticos .....	48
Presupuesto.....	50
Resultados .....	51
Características de los pacientes .....	51
Tratamiento .....	52
Desenlaces .....	55
Discusión.....	59
Conclusiones .....	66
Referencias .....	67
Anexos.....	75

## Lista de tablas y gráficas

Tabla 1. Clasificación AJCC séptima edición.....	21
Tabla 2 Cambios relevantes en la clasificación de la AJCC séptima edición.....	24
Tabla 3. Variables .....	40
Tabla 4. Características de los pacientes del estudio.....	52
Tabla 5. Características del tratamiento recibido .....	53
Tabla 6. Desenlaces.....	55
Figura 1. Supervivencia global a 2 años en pacientes que reciben quimioterapia adyuvante .....	56
Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad a 2 años en pacientes que reciben quimioterapia adyuvante .....	57

## Resumen

**Propósito:** El propósito de este estudio retrospectivo es determinar la supervivencia libre de enfermedad y global a 2 años en pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento adyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) durante el 2009.

**Pacientes y métodos:** De forma retrospectiva se incluyeron pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica que hubieran recibido quimioterapia adyuvante en el INC durante el 2009. Se describieron las características clínicas, epidemiológicas, tratamiento recibido, la supervivencia global y libre de enfermedad a 2 años.

**Resultados:** Se incluyeron en el análisis 32 pacientes. La edad media fue de 55 años (d.e. 12,05). Los hombres contaron el 56,2% de los casos. El subtipo histológico predominante fue el intestinal (53,1%). El grado de invasión tumoral T3-T4 se presentó en el 81,2% y compromiso ganglionar en el 84,3%, con 34,3% de los casos con 7 o más ganglios comprometidos. El 96,8% recibieron tratamiento adyuvante de acuerdo al protocolo Macdonald. El 75% de los pacientes completaron el tratamiento. En el 12% de los casos se suspendió el tratamiento por toxicidad. El seguimiento medio de los pacientes fue de 37,8 meses (d.e 6,7). La supervivencia global y libre de enfermedad a 2 años en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante fue de 85,18% y 77,4% respectivamente.

**Conclusiones:** Este estudio mostró una mayor supervivencia global y libre de enfermedad para pacientes que recibieron tratamiento adyuvante en el INC frente a la encontrada en los estudios INT 0116 y MAGIC; la supervivencia es similar a estudios con población asiática.

Palabras Claves: Neoplasias gástricas, quimioterapia adyuvante, terapia combinada, supervivencia, análisis de supervivencia, mortalidad

## **Abstract**

**Purpose:** The purpose of this retrospective study is to determine the disease-free survival and overall 2 years in patients with gastric cancer who received adjuvant treatment in the Instituto Nacional de Cancerología of Colombia (INC) during 2009.

**Patients and methods:** Retrospectively included patients diagnosed with gastric adenocarcinoma or gastroesophageal junction who had received adjuvant chemotherapy in the INC in 2009. We described the clinical, epidemiological, treatment received, overall survival and disease-free two years.

**Results:** We included in the analysis 32 patients. The mean age was 55 years. The men were 56,2 % of the cases. The predominant histologic subtype was intestinal (53,1%). The level of T3-T4 tumor invasion occurred in 81.2% and nodal involvement in 84,3%, with 34,3% of cases with 7 or more involved nodes. The 96,8% received adjuvant treatment according to the protocol Macdonald. The 75% of patients completed treatment. In 12% of patients discontinued treatment due to toxicity. The mean follow-up of patients was 37,8 months. Overall survival and disease-free at 2 years in patients who received adjuvant chemotherapy was 85,18% and 77,4% respectively.

**Conclusions:** This study showed a higher overall survival and disease-free for patients receiving adjuvant treatment in the INC against that found in studies INT 0116 and MAGIC, survival is similar to Asian population studies.

**Key Words:** Stomach neoplasms, adjuvant chemotherapy, drug therapy  
combination, survival, survival analysis, mortality

## Introducción

Mundialmente el cáncer gástrico es la cuarta causa de cáncer y la tercera en mortalidad.<sup>1</sup> En el 2008 se reportaron 989.500 nuevos casos de cáncer gástrico y 738.000 muertes asociadas, correspondiente al 8% del total de casos de cáncer y al 10% de todas las muertes por cáncer en el mundo. El adenocarcinoma corresponde al 95% de las neoplasias gástricas malignas, y generalmente el término cáncer gástrico se refiere al adenocarcinoma. El 70% de los casos nuevos y muertes ocurren en países en desarrollo.<sup>1,2</sup>

En Colombia, el cáncer gástrico es una enfermedad de alta prevalencia y morbimortalidad.<sup>3,4</sup> GLOBOCAN del 2008, estima que es la segunda causa de nuevos casos de cáncer (14%) y la primera de mortalidad en población adulta (18%).<sup>2</sup> El DANE estima que el cáncer gástrico es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres después del cáncer de mama.<sup>5</sup> En el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), de acuerdo al anuario estadístico del 2009, el cáncer gástrico es la primera causa de mortalidad.<sup>5</sup>

El pronóstico de pacientes con cáncer gástrico es pobre, con supervivencias a 5 años del 20%. En estadíos tempranos tratados, la supervivencia a 5 años es de 90%.<sup>6,7</sup> Posterior a cirugía potencialmente curativa, la supervivencia a 5 años es de 20 a 30%.<sup>8</sup> La recurrencia luego de la cirugía es un problema grande y es usualmente la causa de muerte. Los factores de riesgo asociados a menor supervivencia luego de resección quirúrgica con intención

curativa son edad avanzada, el estadio tumoral, número de ganglios linfáticos comprometidos<sup>9</sup> y el grado de infiltración del tumor en la pared gástrica.<sup>6, 10</sup>

En la actualidad se considera que el tratamiento del cáncer gástrico debe ser multimodal.<sup>11</sup> En los últimos años, hay avances importantes en el tratamiento adyuvante, este ha mostrado en la mayoría de metaanálisis publicados en la literatura mundial beneficio en supervivencia global y por tanto se considera como estándar de manejo en pacientes de alto riesgo.<sup>12-18</sup>

## **Marco Teórico**

El cáncer gástrico es la cuarta causa de cáncer a nivel mundial y la tercera en mortalidad.<sup>1</sup> La incidencia, las opciones terapéuticas y los estudios diagnósticos han cambiado en las últimas décadas. El manejo quirúrgico es el tratamiento principal de esta enfermedad.<sup>19</sup>

En los últimos años, hay avances importantes en el tratamiento adyuvante, donde se ha demostrado beneficio en la supervivencia con la quimioterapia perioperatoria y postoperatoria, aunque no se ha definido un esquema óptimo de tratamiento adyuvante. En la actualidad se considera que el tratamiento del cáncer gástrico debe ser multimodal,<sup>11</sup> aunque en enfermedad avanzada, el pronóstico continúa siendo muy pobre con supervivencias medias que rara vez llegan al año.<sup>19,20</sup>

## **Epidemiología**

Se estima que en el 2008 se presentaron a nivel mundial un total 989.600 casos nuevos de cáncer gástrico con 738.000 muertes, correspondiente al 8% de nuevos casos de cáncer y al 10% de todas las muertes por cáncer. Más del 70% de los nuevos casos ocurrieron en países en desarrollo. Generalmente, la relación hombre mujer es de 2 a 1. La incidencia más alta es al este de Asia, este de Europa y Suramérica, con las tasas más bajas en Norteamérica y la mayor parte de África.<sup>1</sup>

En Colombia, el cáncer gástrico es la principal causa de muerte por enfermedad neoplásica en ambos sexos.<sup>3,4</sup> Se estima una incidencia en adultos de 23,4 por 100.000 habitantes, que corresponde a la segunda causa de nuevos casos de cáncer (14%) y una mortalidad de 17,8 por 100.000 habitantes en población adulta, que corresponde a la primera causa de muerte (18%).<sup>2</sup> En Colombia en el 2009, se presentaron 2688 muertes por cáncer gástrico en hombres y 1749 en mujeres, siendo la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres. La prevalencia de cáncer gástrico en Colombia es de 11.084 casos en 5 años de acuerdo a GLOBOCAN 2008.<sup>1,5</sup>

La supervivencia a 10 años en estadio IA es de 65%, pero en estadios más avanzados es de 3 a 42%.<sup>11,21</sup> En Europa se ha reportado una supervivencia ponderada a 5 años de 24 a 27 %.<sup>22</sup> En pacientes llevados a cirugía con intención curativa se reporta una recurrencia locoregional de 40 a 65%. A partir de esta información es evidente la importancia de la adyuvancia para aumentar la supervivencia en estos pacientes.<sup>11,21</sup>

La quimioterapia perioperatoria en pacientes de alto riesgo varía en diferentes partes del mundo. En Europa, la quimioterapia perioperatoria es estándar, en USA la quimioradioterapia y en Japón la quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas orales es el tratamiento de elección. En grandes estudios aleatorizados de Japón que comparan quimioterapia adyuvante con S1 versus cirugía, se encuentra aumento también en la supervivencia global a favor de los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante.<sup>23-25</sup>

## **Patología**

El adenocarcinoma es el 95% de las neoplasias gástrica malignas, y generalmente el término cáncer gástrico se refiere a adenocarcinoma del estómago. Otros tumores malignos incluyen el adenoacantoma, linfoma, tumores carcinoides, GIST y el leiomiomasarcoma.<sup>26,27</sup> Estos pueden clasificarse de acuerdo a las características histopatológicas. Varias clasificaciones se han propuesto de acuerdo a las características; sin embargo, la clasificación histológica de la WHO (World Health Organization) es la que se recomienda e incluye los siguientes subtipos: adenocarcinoma, tipo intestinal, tipo difuso, adenocarcinoma papilar, tubular, mucinoso, en células en anillo de sello, adenoescamoso, escamocelular, carcinoma de células pequeñas, carcinoma no diferenciado y otros.<sup>27,28</sup> Otra clasificación más simple y ampliamente usada es para diferenciar los cánceres gástricos en dos tipos: intestinal o difuso. Esta clasificación, está se basa en la histología tumoral, que caracteriza dos variedades de adenocarcinoma gástrico, los cuales difieren en patología, epidemiología, etiología y comportamiento. El tipo intestinal consiste en un cáncer diferenciado con tendencia a formar glándulas. El difuso exhibe una baja cohesión de las células y tiende a reemplazar la mucosa gástrica por células en anillo de sello.<sup>29,30</sup>

## **Diagnóstico y estudios de estadificación**

La endoscopia es el estudio con mayor sensibilidad y especificidad en pacientes en los que se sospecha cáncer gástrico. Permite la visualización directa del tumor, extensión del

compromiso de la mucosa y la toma de biopsias para diagnóstico.<sup>6, 31</sup> La precisión de la endoscopia con biopsia para detectar tumores primarios del tracto gastrointestinal superior es de 95%.<sup>19</sup> El número de biopsias necesarias para el diagnóstico de cáncer gástrico varían de 4 a 10. La probabilidad de hacer el diagnóstico patológico aumenta con el número de biopsias que se realicen, siendo de 81,3%, 94,9% y 98,3% con una, dos y tres biopsias respectivamente. Por lo cual se considera que se deben realizar mínimo 3 biopsias.<sup>32</sup>

La determinación del estadio TNM es definitiva para seleccionar el tratamiento apropiado.<sup>33</sup>

### *TNM*

*Estadio T.* La estadificación debe identificar pacientes con tumores T4 que requiere resección de órganos adyacentes o que son irreseccables por compromiso vascular mayor.<sup>33</sup>

*Estadio N.* La importancia de la identificación preoperatoria de metástasis en ganglios linfáticos en estaciones N1 (perigástricos) o N2 (hepáticos, gástricos izquierdos, celiacos y esplénicos) definirá el tipo de disección linfática, la D1 involucra la disección N1 y la D2 la disección N2. La sociedad japonesa de estudio de cáncer gástrico recomienda la disección D2. Aunque hay controversia con respecto a qué tipo de disección realizar, la valoración preoperatoria puede no ser necesaria si estos ganglios van a ser resecados.<sup>33</sup>

*Estadio M.* La detección de metástasis a distancia es importante para definir el manejo quirúrgico de estos pacientes, en caso de no lograrse el tratamiento quirúrgico el manejo de la mayoría de estos pacientes será paliativo y sintomático.<sup>33</sup>

## **Estudios imagenológicos**

### *Tomografía axial computarizada*

La tomografía axial computarizada es la modalidad más frecuentemente usada para estadificar a los pacientes con cáncer gástrico. Puede detectar metástasis hepáticas, linfadenopatías regionales y distantes y predecir la invasión a estructuras adyacentes. Tiene una sensibilidad de 88% para la detección del tumor. La capacidad de determinar el grado de invasión del tumor a la pared gástrica es del 58% y el compromiso nodal perigástrico varía del 25 al 86%.<sup>34</sup> La sensibilidad de la tomografía para definir el compromiso infiltrativo de la pared gástrica dependerá del estadio tumoral, siendo de 26% para tumores con estadios T1, llegando a ser hasta del 100% para tumores más avanzados.<sup>33</sup>

### *Resonancia magnética nuclear*

La resonancia magnética tiene un uso limitado en la estadificación de los pacientes con cáncer gástrico como resultado de dificultades en artefactos por movimiento, costo, tiempo requerido para el examen y la falta de un contraste oral adecuado. A pesar de esto, la

resonancia es ligeramente mejor que la tomografía en definir el grado de invasión del tumor a la pared gástrica con una sensibilidad de 81% vs 73% de la tomografía computarizada. La sensibilidad del uso de la resonancia para definir la presencia de compromiso nodal se ha reportado como inferior que la tomografía 65 vs 73%, ambas técnicas en general tienden a subestimar el compromiso nodal. La sensibilidad para detectar metástasis extragástricas es mayor que la tomografía en compromiso hepático, óseo y diseminación peritoneal.<sup>33,34</sup>

### *Ecoendoscopia*

El ultrasonido endoscópico se ha establecido como el estudio de elección para valorar el compromiso infiltrativo de pared gástrica por cáncer. La precisión diagnóstica varía en los diferentes estudios entre 65 a 92%, con una media de 87,8%.<sup>35</sup> La sensibilidad para valorar el compromiso de la serosa es de 77,8 a 100%.<sup>36</sup> La sensibilidad para detectar compromiso nodal varía del 55 a 80% y la especificidad es del 90%.<sup>37</sup>

### *PET-CT Y PET*

La sensibilidad y especificidad del PET para la detección de compromiso ganglionar metastásico es de 21 a 40% y 89 a 100% respectivamente.<sup>38</sup> Se ha reportado que el PET tiene menor sensibilidad para identificar el compromiso nodal al compararse con tomografía 56 vs 78%, pero una mayor especificidad 92 vs 62%. La precisión de PET-CT

es superior que PET solo (PETCT 68%, PET 47%, tomografía 53%). La sensibilidad y especificidad para enfermedad metastásica a distancia es de 35 a 74% y 74 a 99% respectivamente.<sup>38</sup> Se ha reportado una precisión similar de PET y tomografía para identificar metástasis a distancia.<sup>33</sup>

### **Valoración preoperatoria**

Las guías de ESMO (European Society of Medical Oncology) recomiendan estudios sanguíneos, endoscopia de vías digestivas altas, pruebas de función renal y hepática.<sup>39</sup> Los estudios imagenológicos recomendados por las guías de ESMO y NCCN (National Comprehensive Cancer Network) son la tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis.<sup>23,33,39,40</sup>

### **Estadificación TNM AJCC**

La última edición de la clasificación TNM de acuerdo a la AJCC (American Joint Committee on Cancer) es la séptima (2009), en la cual se han producido modificaciones en cada una de las definiciones para tumor primario (T), ganglios regionales (N) y metástasis a distancia (M).<sup>41,42</sup>

### **Tabla 1. Clasificación AJCC séptima edición**

<b>Tumor primario</b>	
TX	Tumor primario que no puede valorarse
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Carcinoma in situ
T1a	Tumor que invade la lámina propia o la mucosa muscularis
T1b	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que penetra la subserosa sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes
T4	Tumor que invade la serosa o estructuras adyacentes
T4a	Tumor que invade la serosa
T4b	Tumor que invade estructuras adyacentes

<b>Ganglios linfáticos regionales</b>	
NX	No pueden valorarse
N0	No compromiso ganglionar
N1	Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos
N2	Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos
N3a	Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos
N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos

<b>Metástasis distantes</b>	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis distantes

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
Estadio IIB	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0

	T1	N3	M0
Estadio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estadio IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estadio IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier T	M1

#### *Tumor primario (T)*

La categoría T1 se subdivide en T1a (invasión de la lámina propia y/o muscularis mucosa) y T1b (invasión de la submucosa). T2 es la invasión de la muscular propia. Los cambios más relevantes se presentan en la categoría T3, ahora definida como la penetración de la serosa sin invasión del peritoneo visceral ni estructuras adyacentes (clasificado en la edición previa como T2b). En la categoría T4b que en la clasificación actual implica la infiltración de la serosa o el peritoneo visceral (antes considerada como T3).<sup>41,42</sup>

#### *Ganglios regionales (N)*

La clasificación N presenta cambios importantes. La categoría N1 pasa a definirse como la afectación de 1 a 2 ganglios regionales. La N2 el compromiso de 3 a 6 ganglios infiltrados (anteriormente considerada como N1) y la categoría N3, > 7 ganglios. La

clasificación N3 se subdivide en 3a (7 a 15 ganglios) y 3b (16 o más ganglios comprometidos).<sup>41,42</sup>

#### *Metástasis a distancia*

La categoría pM se define únicamente mediante una biopsia positiva del lugar metastásico (pM1). La categoría pM0, por tanto ya no se considera válida; los casos en los que se defina la extensión del tumor sin confirmación anatomopatológica de metástasis deberían clasificarse como cM0. Otro aspecto a tener en cuenta es que la citología peritoneal positiva, ha pasado a ser considerada como M1.<sup>41,42</sup>

**Tabla 2 Cambios relevantes en la clasificación de la AJCC séptima edición.**

<b>Séptima edición</b>	<b>Sexta edición</b>
T1a Lámina propia	T1
T1b Submucosa	T1
T2 Muscularis mucosa	T2a
T3 Subserosa	T2b
T4a Perforación de la serosa	T3
T4b Invasión estructuras adyacentes	T4
N1 1-2 ganglios	N1
N2 3-6 ganglios	N1
N3a 7-15 ganglios	N2
N3b $\geq$ 16 ganglios	N3

## **Tratamiento**

### *Cirugía*

La resección quirúrgica es la única modalidad potencialmente curativa en los pacientes que se han considerado resecables con los estudios imaginológicos.<sup>12</sup> El cáncer gástrico temprano, limitado a la mucosa en la actualidad puede ser resecado endoscópicamente.<sup>39</sup>

La resección endoscópica de mucosa (REM) y la disección endoscópica de submucosa (RES) son opciones de tratamiento local para lesiones tempranas. De acuerdo a las guías de la asociación Japonesa de Cáncer gástrico las indicaciones de REM son: adenocarcinoma bien diferenciado, en tumor del tipo elevado lesión menor o igual a 20mm, en tumor del tipo deprimido lesión menor de 10mm, no asociación con úlcera e invasión limitada a la mucosa. En estudios retrospectivos muestran resecciones completas de 73,9 a 97,7% con supervivencias a 5 años similares en pacientes llevados a cirugía o a REM.<sup>8</sup>

La gastrectomía radical está indicada en estadíos 1b a III. Si el margen proximal macroscópico del tumor a la unión gastroesofágica es de 5 cm puede realizarse una gastrectomía subtotal.<sup>39</sup> En las recomendaciones actuales se incluye la resección mínima de

15 ganglios para una adecuada estadificación del compromiso ganglionar. La resección del bazo y páncreas sólo está indicada si hay invasión directa.<sup>23, 39</sup>

### *Linfadenectomía*

El tipo de linfadenectomía ha sido un tema muy controvertido. La linfadenectomía D1 se refiere a la resección de los ganglios linfáticos perigástricos, la D2 a la resección de ganglios que se encuentran a lo largo de las arterias hepáticas, gástrica izquierda, tronco celiaco y arteria esplénica como los del hilio esplénico. La disección D3 involucra una linfadenectomía D2 con la resección de los ganglios periaórticos.<sup>23</sup> Estudios aleatorizados e información derivada de metaanálisis no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la disección D1 y D2 en términos de supervivencia global a 5 años.<sup>23, 43, 44</sup> En el INC se realiza de forma rutinaria una disección D2.

### *Quimioterapia y radioterapia para enfermedad resecable*

Posterior a cirugía potencialmente curativa, la supervivencia a 5 años de pacientes con adenocarcinoma gástrico es de 20 a 30%.<sup>8</sup> A partir de esta información se ha estudiado el papel de la quimioterapia perioperatoria para disminuir la recurrencia y aumentar la supervivencia global.<sup>11, 21</sup>

### *Quimioterapia neoadyuvante*

En países occidentales, al menos el 70% de los adenocarcinomas gástricos son diagnosticados en estadíos localmente avanzados. Estos pacientes pueden beneficiarse de quimioterapia preoperatoria debido a ventajas teóricas como la disminución del tamaño tumoral y tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica.<sup>23, 25</sup>

El estudio fase III del *UK Medical Research* (Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy - MAGIC) mostró un aumento significativo en la supervivencia a 5 años con 3 ciclos de ECF (epirubicina, cisplatino e infusión continua de 5 fluorouracilo) tratamiento administrado antes y después de cirugía para pacientes con adenocarcinoma operable de la unión gastroesofágica o gástrico. La supervivencia en el brazo de sólo cirugía fue de 23%, que aumento a 36% con la adición de quimioterapia preoperatoria (HR 0.75, 95% IC 0.60-0.93, p = 0.009). Las complicaciones post operatorias fueron similares en ambos brazos, incluyendo la mortalidad postoperatoria y la estancia hospitalaria. La cirugía fue realizada 3 a 6 semanas luego de completar el ciclo 3 de quimioterapia (media de 99 días de la aleatorización). 90% de los pacientes que iniciaron quimioterapia completaron los 3 ciclos

neoadyuvantes. 50% de los pacientes que completaron la terapia neoadyuvante y fueron llevados a cirugía completaron la quimioterapia adyuvante.<sup>24, 45</sup>

El tratamiento perioperatorio está soportado por otro estudio. El ACCORD07-FFCD9703 de la FNLCC (*Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*) en el que se encontró beneficio en supervivencia global.<sup>24, 46</sup>

La revisión de Cochrane publicada en el 2007 evalúa el efecto de la quimioterapia neoadyuvante comparado con sólo cirugía en pacientes con cáncer gástrico resecable. Se incluyeron 4 estudios aleatorizados controlados. En el análisis no se encontró beneficio en supervivencia global (OR 1.05 95% IC 0.73-1.5), ni en mayor tasas de cirugías con resecciones R0 (OR 0.96 95% IC 0.51-1.83). Ninguno de los pacientes en los estudios incluidos recibieron quimioterapia postoperatoria.<sup>47</sup>

En el metaanálisis de Li W, et al. en el cual se incluyeron 14 estudios, los pacientes fueron seguidos por 54 meses, el tratamiento mostró un aumento en la supervivencia global OR 1.27, 95% IC 1.04-1.55 y una tasa de resecciones R0 OR 1.5, 95% IC 1.10-1.91. En 7 de los estudios incluidos los pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria.<sup>48</sup>

### *Quimioterapia adyuvante*

Los estudios de quimioterapia adyuvante no han mostrado de forma consistente beneficio, varios metaanálisis han mostrado un beneficio pequeño.<sup>12-17</sup> En general en estos análisis la quimioterapia adyuvante, ofrece un beneficio absoluto en la reducción del riesgo de muerte del 4%.<sup>18</sup> Los resultados de estos estudios pueden resultar del bajo poder estadístico de los estudios en detectar el significado clínico y también por regímenes de quimioterapia subóptimos (basados en doxorubicina y mitomicina C).<sup>13, 49</sup>

En ASCO del 2011, se presentó un estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico internacional en el cual se comparaba el uso de esquema XELOX (capecitabina y oxaliplatino) con observación en pacientes con cáncer gástrico llevados a gastrectomía con disección D2. Los pacientes no debían haber recibido quimioterapia o radioterapia previamente, con estadíos II a IIIb, llevados a gastrectomía. El desenlace primario fue supervivencia libre de enfermedad a 3 años. 520 pacientes recibieron el esquema XELOX y 515 pacientes se dejaron en observación. Las características de los pacientes en ambos tratamientos fueron similares. El seguimiento medio fue de 34,5 meses. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años en pacientes tratados con esquema XELOX fue de 74% comparado con 60% del grupo de observación con un HR de 0.56 IC 95% 0.44-0.72,  $p < 0.0001$ . El HR de supervivencia global en pacientes tratados con esquema XELOX fue de 0.74 IC 95% 0.53-1.03  $p=0.07$ .<sup>50</sup>

La quimioradioterapia fue evaluada en el estudio INT0116, que mostró beneficio en supervivencia global.<sup>49</sup> En ese estudio, 556 pacientes con cáncer gástrico resecado fueron aleatorizados a recibir quimiorradiación adyuvante con 5 fluorouracilo y leucovorin al compararse con observación. El estudio luego de 6 años de seguimiento mostró un aumento significativo en la supervivencia global media (35 vs 26 meses,  $p = 0.006$ ) y una supervivencia libre de enfermedad (30 vs 19 meses  $p < 0.001$ ).<sup>51</sup> Sin embargo este estudio ha sido criticado principalmente debido a la linfadenectomía subóptima, en la cual sólo el 10% de los pacientes se les practico disección D2 y D1 en el 36%. Por esto se consideró que la quimioradioterapia tuvo un efecto compensador sobre la linfadenectomía subóptima, considerando que los menos beneficiados de la intervención fueron los pacientes con D2.<sup>49</sup>

### **Indicaciones de tratamiento adyuvante**

Las guías de CCO (Cancer Care Ontario) y NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan tratamiento adyuvante en pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable con tumores que invaden la muscular propia de la pared gástrica o con compromiso ganglionar.<sup>40, 52</sup>

## **Pronóstico**

El pronóstico de pacientes con cáncer gástrico es pobre, con supervivencias a 5 años del 20%. En estadíos tempranos tratados, la supervivencia a 5 años es de 90% con tasas de recurrencia de 5 a 15%.<sup>6</sup> Se han observado mejores desenlaces en población asiática, para lo cual se han considerado varias hipótesis que incluyen diferencias en tratamiento, diferencias raciales en la biología tumoral.<sup>7</sup>

La recurrencia luego de la cirugía es un problema grande y es usualmente la causa de muerte. Los factores de riesgo asociados a menor supervivencia en cáncer gástrico luego de resección quirúrgica con intención curativa son edad avanzada, el estadio tumoral, número de ganglios linfáticos comprometidos<sup>9</sup>, grado de infiltración del tumor en la pared gástrica.

6, 10, 53

La falla al tratamiento es predominantemente a distancia luego de la resección quirúrgica con intención curativa en un 60%, con recaídas locoregionales en un 40%. Los sitios de recaída local incluyen los márgenes de resección, el lecho quirúrgico y drenaje linfático regional. Los sitios más frecuentes de enfermedad a distancia son el hígado y peritoneo.<sup>53,54</sup>

## **Problema**

En el 2008 a nivel mundial se reportaron 989.500 casos nuevos de cáncer gástrico y 738.000 muertes asociadas, correspondiente al 8% del total de casos de cáncer y al 10% de todas las muertes por cáncer. Aproximadamente el 70% de los casos nuevos y muertes ocurren en países en desarrollo. Las incidencias más altas son en el este de Asia, este de Europa y América del Sur y las más bajas son en Norte América y la mayor parte de África. La variación regional refleja en parte diferencias dietarias, particularmente en países Europeos y la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*.<sup>1,2</sup>

En Colombia, el cáncer gástrico es una enfermedad de alta prevalencia y morbimortalidad, siendo la principal causa de muerte por enfermedad neoplásica en ambos sexos.<sup>3,4</sup> De información tomada de GLOBOCAN 2008, se estima una incidencia en adultos de 23,4 por 100.000 habitantes, que corresponde a la segunda causa de nuevos casos de cáncer (14%) y una mortalidad de 17,8 por 100.000 habitantes en población adulta, que corresponde a la primera causa de muerte (18%).<sup>2</sup> De acuerdo a la base de datos del DANE se presentaron en Colombia en el 2009, 16.113 muertes en hombres y 16.702 en mujeres por tumores malignos, de estas 2688 muertes por cáncer gástrico en hombres y 1749 en mujeres, siendo la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres después del cáncer de mama.<sup>5</sup>

En el Instituto Nacional de Cancerología (INC), de acuerdo al anuario estadístico del 2009, el cáncer gástrico es la primera causa de mortalidad. En el 2009 se presentaron 342

casos nuevos de cáncer gástrico (210 casos en hombres y 132 en mujeres), siendo el cáncer con más casos nuevos del tracto gastrointestinal.<sup>5</sup>

En la actualidad en el INC, se dispone información acerca de los casos nuevos y la mortalidad por cáncer gástrico, pero no se dispone de información acerca del tratamiento específico de los pacientes, candidatos a quimioterapia adyuvante. Esta ha mostrado en la mayoría de metaanálisis publicados en la literatura mundial beneficio en supervivencia global y por tanto se considera como estándar de manejo en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, no se ha definido cuál es el esquema óptimo a utilizar.<sup>11</sup> En el INC se utilizan los esquemas MacDonald y MAGIC. Se desconoce en nuestro medio el impacto en supervivencia global y libre de enfermedad con el uso de estos esquemas y los problemas metodológicos que implican su aplicación en el INC. Es importante para el INC esta información por tratarse de una institución especializada en cáncer y el centro de referencia más importante del país.

Con este trabajo se determinará cuál es la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con adenocarcinoma gástrico que reciben quimioterapia adyuvante tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia durante el 2009.

## **Justificación**

En la actualidad en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia y en general en Colombia, se dispone información acerca de los casos nuevos y la mortalidad por cáncer gástrico, pero se desconoce el tratamiento específico y el impacto de este en la supervivencia en pacientes candidatos a tratamiento adyuvante.

Es de gran importancia conocer esta información debido a que el comportamiento del cáncer gástrico en cuanto pronóstico y respuesta al tratamiento varía de acuerdo a las zonas geográficas, para lo cual se han considerado varias hipótesis que incluyen diferencias en tratamiento, diferencias raciales en la biología tumoral. El tratamiento actual en cáncer gástrico en Colombia, se extrapola de otras áreas geográficas sin conocer realmente el impacto que tiene este en nuestra población. Este estudio permitirá obtener información epidemiológica no disponible a nivel institucional, que llevará a su vez al desarrollo de nuevas hipótesis que ayuden en el diseño de nuevos estudios y en un futuro crear estrategias que mejoren la supervivencia en cáncer gástrico.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Describir la supervivencia libre de enfermedad a 2 años en pacientes con adenocarcinoma gástrico que reciben quimioterapia adyuvante tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el 2009.

### **Objetivos específicos**

- Describir las variables epidemiológicas (edad, sexo) de los casos de pacientes con adenocarcinoma gástrico que reciben tratamiento adyuvante en Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC).
- Describir los estadios clínicos, subtipos y grados histológicos de los pacientes con adenocarcinoma gástrico del INC que reciben tratamiento adyuvante.
- Describir el tratamiento recibido y el tiempo transcurrido del diagnóstico al inicio del tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico del INC que reciben tratamiento adyuvante.

- Describir el porcentaje de pacientes con adenocarcinoma gástrico que presentan progresión posterior al tratamiento adyuvante en el INC.
- Describir las causas de suspensión del tratamiento en pacientes con cáncer gástrico que reciben tratamiento adyuvante en el INC.
- Describir la supervivencia global a 2 años en pacientes con adenocarcinoma gástrico que reciben quimioterapia adyuvante tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el 2009.

### **Propósito**

Describir las características de los pacientes, los estadios clínicos, diferentes subtipos histológicos, tratamiento recibido, supervivencia global y libre de enfermedad a 2 años de pacientes con adenocarcinoma gástrico que reciben tratamiento adyuvante en el INC durante el 2009. También permitirá obtener información epidemiológica no disponible a nivel institucional, que llevará a su vez al desarrollo de nuevas hipótesis que ayuden en el diseño de nuevos estudios y en un futuro crear estrategias que mejoren la supervivencia en cáncer gástrico.

## **Aspectos metodológicos**

### **Tipo de estudio**

Es un estudio descriptivo de tipo observacional, retrospectivo, tipo serie de casos.

### **Población**

La población serán los pacientes con diagnóstico histológico de cáncer gástrico variedad adenocarcinoma que iniciaron quimioterapia adyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre el primero de enero al 31 de diciembre del 2009.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico que iniciaron quimioterapia adyuvante en el período comprendido entre el primero de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2009
- Pacientes con cáncer gástrico de alto riesgo que incluye pacientes con estadio T3-4 o ganglio positivo de acuerdo a la clasificación AJCC

- Pacientes con cáncer de la unión gastroesofágica variedad adenocarcinoma que se hayan llevado a gastrectomía más esofagectomía distal o gastrectomía sin tratamiento previo neoadyuvante de quimioradioterapia
- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años
- ECOG menor de 2
- Expectativa de vida mayor a 3 meses
- Adecuada función hematológica, hepática y renal definida como recuento absoluto de neutrófilos mayor o igual a 1500, recuento de plaquetas mayor o igual a 100.000, hemoglobina mayor o igual a 9 g/dl, bilirrubina total en el rango normal de laboratorio, fosfatasa alcalina, ALT y AST menor o igual a 2,5 veces el valor superior normal, creatinina dentro del rango normal de laboratorio.

### **Criterios de exclusión**

- Antecedente previo cáncer en los últimos 2 años diferente a cáncer de piel
- Pacientes con manejo quirúrgico extra institucional
- Pacientes con inadecuada estadificación de la enfermedad reportada en SAP
- Pacientes con pérdida de seguimiento institucional

- Pacientes sin reportes completos en la historia clínica del tipo de quimioterapia y número de ciclos recibidos en adyuvancia
- Pacientes con cáncer gástrico con histologías diferentes a adenocarcinoma

### **Muestra**

De información obtenida de los anuarios estadísticos del INC, en los últimos 5 años, hay un promedio de 374 casos nuevos de cáncer gástrico por año. En el anuario estadístico del 2009, se presentaron 342 casos nuevos de cáncer gástrico. Durante este mismo año 182 de estos pacientes no reciben tratamiento por diferentes razones y 43 reciben manejo estrictamente paliativo. De acuerdo a series publicadas del Instituto Nacional de Cancerología en las cuales aproximadamente el 27% de los pacientes con cáncer gástrico de reciente diagnóstico reciben tratamiento paliativo exclusivamente y 39% de los pacientes no reciben tratamiento con quimioterapia por diferentes razones que incluyen abandono, muerte y problemas administrativos.<sup>55</sup> Teniendo en cuenta la información obtenida del anuario estadístico del 2009, 48 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante durante este año.

## Variables

**Tabla 3. Variables**

<b>Nombre</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
Edad	Edad en años	Años	Cuantitativa de razón. Continua
Sexo	Masculino femenino	1. M 2. F	Cualitativa nominal
ECOG	Estado funcional	<p>0 Completamente activo, capaz de ejercer todas actividades sin restricción.</p> <p>1 Restringidas las actividades físicamente forzadas, pero paciente en dispensario y puede ejercer trabajos ligeros o sentados, por ejemplo, trabajo ligero en casa, trabajo en oficina.</p> <p>2 Paciente en dispensario y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral. Pasa más de 50% del tiempo despierto fuera de cama</p> <p>3 Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, condenado a cama o silla más de 50% del tiempo despierto</p> <p>4 Completamente</p>	Cualitativa nominal

		deshabilitado. Incapacidad completa de cuidar de sí mismo. Condenado totalmente a cama o silla  5 Muerto	
Fecha del diagnóstico histológico	Fecha en la que se hace el diagnóstico histológico por primera vez	DD/MM/AAAA	Cualitativa ordinal. Fecha
Subtipo histológico	Subtipo histológico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intestinal</li> <li>2. Difuso</li> <li>3. Papilar</li> <li>4. Tubular</li> <li>5. Mucinoso</li> <li>6. Células en anillo de sello</li> <li>7. Adenoescamoso</li> <li>8. Escamocelular</li> <li>9. Carcinoma de células pequeñas</li> <li>10. Carcinoma no diferenciado</li> <li>11. Otros.</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Grado histológico	Grado de diferenciación histológica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bien diferenciado</li> <li>2. Moderadamente diferenciado</li> <li>3. Pobremente diferenciado</li> <li>4. No reportado</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Estadío clínico	Estadío clínico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. T1N1M0</li> <li>2. T3N0M0</li> <li>3. T2N1M0</li> <li>4. T1N2M0</li> <li>5. T4aN0M0</li> <li>6. T3N1M0</li> <li>7. T2N2M0</li> <li>8. T1N3M0</li> <li>9. T4aN1M0</li> </ol>	Cualitativa Nominal

		<ol style="list-style-type: none"> <li>10. T3N2M0</li> <li>11. T2N3M0</li> <li>12. T4bN0M0</li> <li>13. T4bN1M0</li> <li>14. T4aN2M0</li> <li>15. T3N3M0</li> <li>16. T4bN2M0</li> <li>17. T4bN3M0</li> <li>18. T4aN3M0</li> </ol>	
Localización del tumor	Localización tumoral	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cardias</li> <li>2. Antro</li> <li>3. Otro</li> <li>4. Sin dato</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Fecha primer tratamiento oncológico	Fecha de primera opción de tratamiento oncológico	DD/MM/AAAA	Cualitativa ordinal. Fecha
Fecha de primera valoración en el INC	Fecha de primera valoración en el INC independiente de especialidad	DD/MM/AAAA	Cualitativa ordinal. Fecha
Fecha de primera valoración por oncología clínica	Fecha de primera valoración de oncología clínica	DD/MM/AAAA	Cualitativa ordinal. Fecha
Tratamiento	Adyuvancia o neoadyuvancia	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adyuvancia</li> <li>2. Neoadyuvancia</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Inicio de tratamiento oncológico	Inicio o no de tratamiento en el INC	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>	Cualitativa Nominal

Tratamiento completado	Completa o no tratamiento en el INC	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Fecha en que completa el tratamiento adyuvante	Fecha de última aplicación de tratamiento adyuvante	DD/MM/AAAA	Cualitativa ordinal. Fecha
Resección quirúrgica	Tipo de resección quirúrgica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No evidencia micro o macroscópica de enfermedad residual</li> <li>2. Evidencia microscópica de enfermedad residual</li> <li>3. Evidencia macroscópica de enfermedad residual</li> <li>4. Sin dato</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Complicación quirúrgica	Complicación quirúrgica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. Sin dato</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Sitio de recaída	Ubicación de recaída	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Local (márgenes de resección, lecho quirúrgico)</li> <li>2. Regional (drenaje linfático regional)</li> <li>3. A distancia</li> <li>4. Sin dato</li> <li>5. Sin recaída</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Fecha de recaída o progresión	Fecha a recaída o progresión	DD/MM/AAAA	Cualitativa ordinal. Fecha

Suspensión de tratamiento	Se suspendió o no el tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. Sin dato</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Causa suspensión tratamiento	Causa de suspensión de tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abandono del tratamiento por decisión del paciente</li> <li>2. Toxicidad o efectos adversos</li> <li>3. Problemas administrativos</li> <li>4. Otros</li> <li>5. No aplica</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Efectos adversos durante el tratamiento de quimioterapia y/o quimioradioterapia adyuvante descritos en la historia clínica	Presenta efectos adversos grado III o IV	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Radioterapia adyuvante	Recibió radioterapia si o no	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Radioterapia completa	Completa radioterapia	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. No aplica</li> </ol>	Cualitativa Nominal

Muerte	Muerte del paciente. Si o no	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. Sin dato</li> </ol>	Cualitativa Nominal
Fecha de muerte	Fecha de muerte	DD/MM/AAAA	Cualitativa ordinal. Fecha
Relación de la muerte con cáncer	Relación muerte con cáncer	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Relacionada a cáncer</li> <li>2. No relacionada a cáncer</li> <li>3. No aplica</li> </ol>	Cualitativa Nominal

### **Técnica de recolección de la información**

La población del estudio fue extraída de las historias clínicas del sistema SAP y recogida en el instrumento de recolección (anexo 1) de los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico en el INC en el período comprendido entre 1 de enero 2009 al 31 de diciembre del 2009.

## **Materiales y métodos**

Posterior a la presentación al comité de ética médica del INC y habiéndose dado aval para el inicio del estudio, se revisaron las bases de datos del INC, seleccionando pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica que iniciaron quimioterapia adyuvante durante el 2009, previa revisión de los criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron 32 pacientes en el análisis. De la historia clínica de los pacientes fue extraída la información descrita en el instrumento de recolección (ver anexo 1). Fue completado por el investigador principal o el coautor, un formato impreso en papel para cada paciente siguiendo el instructivo correspondiente (ver anexo 2).

El grupo de monitoría del INC corroboró la información de la historia clínica con la anotada en el instrumento de recolección siguiendo el instructivo correspondiente. La información obtenida del instrumento de recolección fue tabulada en una base de datos en formato Excel® por el coautor, fue verificada la información por el grupo de chequeo de datos para el proyectos de investigación del INC.

### **Plan de análisis**

La información fue tabulada y verificada en una base de datos en formato Excel® y analizada empleando el programa Stata versión 11.0®. En el caso de las variables cualitativas se emplearon medidas de frecuencia absoluta y relativa, en el caso de las variables cuantitativas se emplearan medidas de tendencia central y dispersión acorde con la distribución.

Para los desenlaces de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. La supervivencia global se define como el intervalo de tiempo comprendido a partir de la fecha de la fecha del diagnóstico con confirmación patológica a la fecha de muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de enfermedad se define como el intervalo de tiempo comprendido a partir de la fecha de la resección quirúrgica del tumor gástrico a la fecha en la que se confirme recurrencia o muerte por cualquier causa (lo que ocurra primero).

### **Aspectos Éticos**

El presente estudio toma en cuenta las consideraciones éticas promulgadas en la declaración de Helsinki, el informe Belmont y el código de Nuremberg. Por tratarse de un estudio descriptivo es considerado como investigación sin riesgo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Todos los procedimientos de la investigación estuvieron a cargo de profesionales calificados y competentes en las áreas clínicas y de investigación. La responsabilidad del estudio es del investigador principal (IP), quien delegará algunas responsabilidades en los coinvestigadores y personal técnico de acuerdo a su nivel de formación y capacidad.

Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de la información y la confidencialidad de los datos individuales. Este proyecto de investigación fue presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología y fue avalado para poder ser puesto en marcha (anexo 3).

### Cronograma

ACTIVIDAD	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
Diseño del protocolo	x	x										
Sometimiento del proyecto			x	x								
Diseño y validación de herramientas de captura				x	x							
Diseño bases de datos				x	x							
Certificación de gestión de datos					x							
Capacitación en BPC					x							
Elaboración de acta de inicio					x							
Selección de casos (criterios inclusión/exclusión)						x						
Revisión de literatura	x	x	x	x	x	x	x	x				
Captura de información						x	x	x	x			
Sistematización de la información						x	x	x	x			
Análisis de datos									x	x		
Preparación de reporte científico										x	x	
Sometimiento reporte científico											x	
Informe técnico final y cierre de proyecto												x

### Presupuesto

<b>Recurso</b>	<b>Costo hora</b>	<b>Horas semana</b>	<b>Total semanas</b>	<b>Costo Total</b>
Ricardo Brugés	\$ 46.500	3	50	\$ 6.975.000
Fabio Grosso	\$ 12.700	5	50	\$ 3.175.000
Licet Villamizar	\$ 25.500	1	50	\$ 1.275.000
			<b>Total Recurso</b>	<b>\$ 11.425.000</b>
	Cantidad	Descripción Individual	Valor Unitario	
<b>Materiales</b>				
Papel Carta	300	Hojas	\$ 50	\$15000
Esferos	5		\$ 2500	\$ 12500
Cartucho Impresora	6		\$ 45000	\$ 270000
Legajadores	4		\$ 1500	\$ 6000
Carpetas	3		\$ 2500	\$ 7500
Disquetes-CD	2		\$ 1500	\$ 3000
Fotocopias	100		\$ 100	\$ 10000
			<b>Total Papelería</b>	<b>\$ 324000</b>
<b>Equipos</b>				
Computador	1		\$ 1000000	\$ 1000000
			<b>Total Equipos</b>	<b>\$ 1000000</b>
			<b>Total General</b>	<b>\$1274900</b>

## **Resultados**

En el INC, 48 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante durante el 2009. De esta población se excluyeron un total de 16 pacientes, 15 por manejo quirúrgico extrainstitucional y un paciente por ECOG de 2. Se incluyeron por tanto en el análisis 32 pacientes.

### **Características de los pacientes**

La edad media fue de 55 años (desviación estándar de 12,05), con un rango entre 29 y 77 años. Hubo predominio de hombres, los cuales correspondieron al 56,2% de los casos. La mayoría de los pacientes tenían ECOG de 1 (81,7%), el resto tenían ECOG de 0. El subtipo histológico predominante fue el intestinal (53,1%) seguido del difuso (37,5%) y mucinoso (9,3%). La mayoría de los tumores eran pobremente diferenciados (50%), seguidos de tumores moderadamente diferenciados (25%). Los estadíos de acuerdo a la séptima edición de la AJCC fueron el estadío IIIa (25%), seguido del estadío IIIB (21,8%) y el IIB (18,7%). De acuerdo al grado de invasión, de forma predominante los pacientes tenían un T3 el cual contó el 46,8% de los pacientes, seguido del T4 correspondiente a un 34,7% de los casos. En el 84,3% de los casos había compromiso ganglionar, con un 34,3% de los casos con 7 o más ganglios comprometidos. Las características de los pacientes del estudio se resumen en la tabla No 4.

## Tratamiento

El 96,8% de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante de acuerdo al protocolo Macdonald y el porcentaje restante recibió tratamiento perioperatorio (esquema MAGIC).

De los pacientes llevados a cirugía en el INC, el 90,6% de los pacientes fueron R0, se reportaron complicaciones quirúrgicas inmediatas en el 9,3% de los casos.

**Tabla 4. Características de los pacientes del estudio**

<b>Categoría</b>	
<b>Edad</b>	
<b>Media</b>	55,68 años
	Std.Dev 12,05
<b>Rango</b>	29 - 77
<b>Sexo</b>	<b>% (n)</b>
<b>Masculino</b>	56,25 (18)
<b>Femenino</b>	43,75 (14)
<b>ECOG</b>	<b>% (n)</b>
<b>0</b>	18,75 (6)
<b>1</b>	81,75 (26)
<b>Subtipo histológico</b>	<b>% (n)</b>
<b>Intestinal</b>	53,13 (17)
<b>Difuso</b>	37,5 (12)
<b>Mucinoso</b>	9,38 (3)
<b>Grado histológico</b>	<b>% (n)</b>
<b>Bien diferenciado</b>	9,38 (3)
<b>Moderadamente diferenciado</b>	25 (8)
<b>Pobremente diferenciado</b>	50 (16)
<b>No reportado</b>	15,63 (5)
<b>Estadío AJCC 7a edición</b>	<b>% (n)</b>
<b>IB</b>	3,12 (1)
<b>IIA</b>	15,62 (5)

	<b>IIB</b>	18,75 (6)
	<b>IIIA</b>	25 (8)
	<b>IIIB</b>	21,87 (7)
	<b>IIIC</b>	15,62 (5)
<b>Grado de invasión</b>		<b>% (n)</b>
	<b>T1</b>	3,12 (1)
	<b>T2</b>	15,62 (5)
	<b>T3</b>	46,87 (15)
	<b>T4</b>	34,37 (11)
<b>Número de ganglios comprometidos</b>		<b>% (n)</b>
	<b>0</b>	15,62 (5)
	<b>1 - 2</b>	21,87 (7)
	<b>3 - 6</b>	28,12 (9)
	<b>7 o mayor</b>	34,37 (11)
<b>Localización del tumor</b>		<b>% (n)</b>
	<b>Antro</b>	37,5 (12)
	<b>Cardias</b>	15,63 (5)
	<b>Otra</b>	46,88 (15)

El 75% de los pacientes que iniciaron quimioterapia adyuvante completaron el tratamiento. De los pacientes que suspendieron el tratamiento, el 12% lo hizo por toxicidad. Se reportaron efectos adversos de cualquier grado en el 53,1% de los casos.

El 90,6% de los pacientes recibió radioterapia adyuvante y el 96,5% de los pacientes la completaron.

**Tabla 5. Características del tratamiento recibido**

<b>Categoría</b>	
<b>Tratamiento</b>	<b>% (n)</b>
	<b>Adyuvante</b> 96,88 (31)
	<b>Neoadyuvante</b> 3,13 (1)
<b>Inicio de tratamiento INC</b>	<b>% (n)</b>
	100 (32)

<b>Tratamiento completado</b>		<b>% (n)</b>
	<b>Si</b>	75 (24)
	<b>No</b>	25 (8)
<b>Resección quirúrgica</b>		<b>% (n)</b>
	<b>R0</b>	90,63 (29)
	<b>R1</b>	9,38 (3)
<b>Complicación quirúrgica inmediata</b>		<b>% (n)</b>
	<b>Si</b>	9,38 (3)
	<b>No</b>	87,5 (28)
	<b>Sin dato</b>	3,13 (1)
<b>Causa de suspensión</b>		<b>% (n)</b>
	<b>Toxicidad</b>	12,5 (1)
	<b>Otras razones</b>	87,5 (7)
<b>Efectos adversos reportados</b>		<b>% (n)</b>
	<b>Si</b>	53,13 (17)
	<b>No</b>	46,88 (15)
<b>Radioterapia adyuvante</b>		<b>% (n)</b>
	<b>No</b>	9,38 (3)
	<b>Si</b>	90,63 (29)
<b>Radioterapia completa</b>		<b>% (n)</b>
	<b>Si</b>	96,55 (28)
	<b>No</b>	3,44 (1)
<b>Días de diagnóstico a primera valoración INC*</b>		48 días Std.Dev 59,6
<b>Días de diagnóstico a primera valoración oncología clínica INC*</b>		158 días Std.Dev 144,3
<b>Días de diagnóstico a primer tratamiento oncológico*</b>		105 días Std.Dev 138,3
<b>Duración de tratamiento oncológico en el INC*</b>		239 días Std.Dev 81,5

\* promedio de días calculado para pacientes que recibieron esquema Macdonald

El promedio de días del diagnóstico a la primera valoración en el INC son 48 días (desviación estándar 59,6), a primera valoración por oncología clínica 158 días (desviación estándar 144,3) y a primer tratamiento oncológico 105 días (desviación estándar 138,3), que en la mayoría de casos fue el manejo quirúrgico. La duración promedio del tratamiento

oncológico para pacientes que recibieron adyuvancia con esquema Macdonald, tomándose el tiempo comprendido entre la cirugía hasta el último día de quimioterapia, fue de 239 días (desviación estándar 81,5). Las características del tratamiento adyuvante recibido se describen en la tabla No 5.

### Desenlaces

El seguimiento medio de los pacientes fue de 37,8 meses, correspondiente a aproximadamente 3,1 años (desviación estándar 0,9). Durante el seguimiento se documentó recaída en el 21,8% de los pacientes, de forma predominante se encontró recaída a distancia en el 57,1% y el 21,8% de los pacientes murieron durante el seguimiento. El 60% de las recaídas se presentaron en el subtipo intestinal y el 40% en el difuso. El 55,5% de las muertes se presentaron en el subtipo difuso y 44,4% en el intestinal.

De los pacientes con cáncer gástrico difuso se presentaron recaídas en el 33,3% y muertes en el 41,6%. En el subgrupo de tipo intestinal se presentaron recaídas en el 35,2% y muertes en el 23,5% de los pacientes. Los desenlaces se describen en la tabla No. 6.

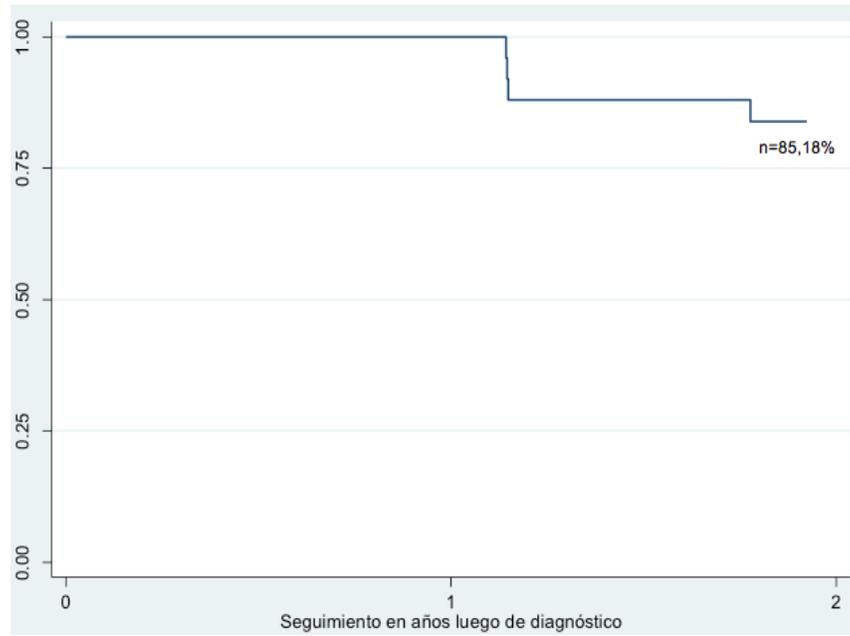
**Tabla 6. Desenlaces**

Categoría		
Recaída		% (n)
No		53,12 (17)
Si		21,87 (7)

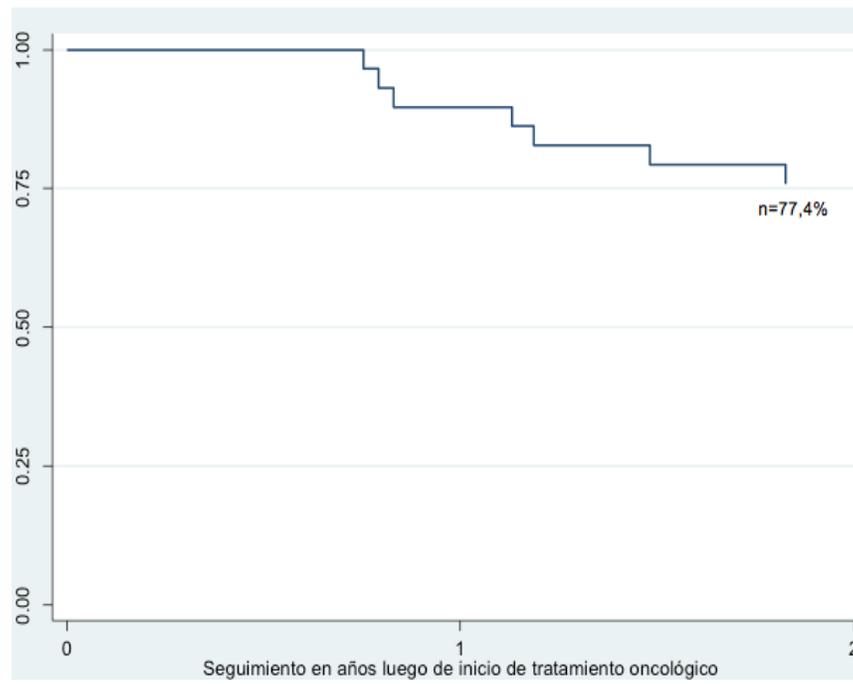
<b>Sin dato</b>	25 (8)
<b>Sitio de recaída</b>	<b>% (n)</b>
<b>A distancia</b>	57,14 (4)
<b>Local</b>	28,57 (2)
<b>Regional</b>	14,28 (1)
<b>Muerte</b>	<b>% (n)</b>
<b>Si</b>	21,88 (7)
<b>No</b>	59,38 (19)
<b>Sin dato</b>	18,75 (6)

La supervivencia global a 2 años en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante fue de 85,18%. Figura. 1. Adicionalmente, la supervivencia libre de enfermedad a 2 años en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante fue de 77,4%. Figura. 2.

**Figura 1. Supervivencia global a 2 años en pacientes que reciben quimioterapia adyuvante**



**Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad a 2 años en pacientes que reciben quimioterapia adyuvante**



## Discusión

Los pacientes del presente estudio recibieron esquemas de quimioterapia propuestos en los estudios INT 0116 (Macdonald) y el del *UK Medical Research* (MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy – estudio MAGIC).

En el estudio INT0116 (protocolo Macdonald), pacientes con cáncer gástrico resecado fueron aleatorizados a recibir quimiorradiación adyuvante con 5 fluorouracilo y leucovorin versus observación. El estudio luego de 5 años de seguimiento encontró aumento en la supervivencia global y libre de enfermedad estadísticamente significativo<sup>49,51</sup>. A pesar de esto, ha sido criticado debido a que se realizó una linfadenectomía subóptima, en la cual sólo el 10% de los pacientes se les practicó disección D2 y D1 en el 36%. Por esto se consideró que la quimiorradioterapia tuvo un efecto compensador, considerando que los menos beneficiados de la intervención fueron los pacientes con D2.<sup>49</sup> Este beneficio en supervivencia global se mantiene en la actualización del mismo estudio, con un seguimiento de los pacientes a 10 años.<sup>56</sup>

El otro esquema utilizado en el INC es el del *UK Medical Research* (Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy – estudio MAGIC), en este se encontró aumento significativo en la supervivencia a 5 años con 3 ciclos de ECF (epirubicina, cisplatino e infusión continua de 5 fluorouracilo) tratamiento administrado antes y después de cirugía. La crítica a este estudio es que sólo el 45% de los pacientes que iniciaron quimioterapia y fueron llevados a cirugía completaron el tratamiento como se propuso inicialmente<sup>24, 45</sup>.

En el presente estudio el esquema Macdonald fue utilizado en el 96,88% de los casos, esto pudiera explicarse debido a que la primera valoración de los pacientes con cáncer gástrico en el INC la hacen los servicios quirúrgicos y a la facilidad de la administración del esquema Macdonald sobre el MAGIC, el cual requiere administración infusional del 5 fluorouracilo.

Al comparar las características de los pacientes del presente estudio con las del Macdonald y MAGIC, encontramos que son similares con respecto a edad, predominio de pacientes de sexo masculino y ECOG. Todos los pacientes de este estudio y del MAGIC tenían ECOG entre 0 y 1, en el estudio Macdonald el 6% de la población tenía un ECOG de 2.

En el estudio Macdonald fueron excluidos los pacientes con resección R1, mientras que en el presente contaron el 9,3% de los pacientes, lo cual puede impactar de forma negativa en la supervivencia en el presente estudio.<sup>53</sup>

El grado de invasión tumoral T3-T4 se presentó en el presente estudio en el 81,2% de los pacientes, 68% en el Macdonald y 48,3% en el MAGIC. Sin embargo, debemos tener en cuenta que hay diferencias en la estadificación de la AJCC entre los estudios lo que haría que no necesariamente estos porcentajes pudieran ser comparables.

Se presentó compromiso ganglionar en el 84,3% (34,3% con 7 o más ganglios), en el Macdonald en el 86% y en el MAGIC en el 69% de los pacientes, lo que puede llevar a

pensar que la población en el presente estudio y en el Macdonald tuvieran un mayor riesgo de recaída sobre el MAGIC.

Tanto para el grado de invasión tumoral como para el compromiso ganglionar, los hallazgos reportados en el estudio MAGIC son posteriores a 3 ciclos de quimioterapia lo cual pudiera subestimar el grado de invasión a la pared gástrica y compromiso ganglionar en el estudio MAGIC.

Otro aspecto que puede subestimar el grado de compromiso ganglionar para los estudios Macdonald y MAGIC es la disección ganglionar realizada, en el Macdonald se hizo disección D2 en el 10% de los pacientes, D1 en el 36%. En el MAGIC la disección D2 se realizó en el 42,5% de los pacientes y D1 en el 17,8%. En el INC se realiza de forma rutinaria disección D2.

Se reportó toxicidad en este estudio en el 53,1% de los pacientes (sin especificación de grado), en el Macdonald en un 54% se presentó toxicidad grado III y IV, esto llevó a suspensión del tratamiento en el 12 y 17% de los casos respectivamente. El tratamiento fue completado en el 75% de los casos en el presente estudio, 64% en el Macdonald y 41,6% en el MAGIC.

Las recaídas a distancia predominaron en el presente estudio (57,4%) y en el MAGIC, mientras que en el Macdonald predominaron las regionales en el 65% de los casos, esto pudiera ser explicarse por la disección D2 realizada en el presente estudio, lo cual pudiera

disminuir el riesgo de recaída a distancia, que llevaría a un predominio de recaídas a distancia sobre locoregionales.

El análisis de la comparación indirecta de la supervivencia global y libre de enfermedad frente a los estudios MAGIC y Macdonald muestra mejores desenlaces, sin embargo, debe aclararse que el seguimiento de los pacientes del INC se realizó de forma retrospectiva con punto de corte a dos años, sin poder compararse con valores absolutos de los experimentos anteriormente mencionados en este mismo rango de tiempo.

La supervivencia global y libre de enfermedad a 2 años del presente estudio, 85,18% y 77,4% respectivamente, están más cercanas a las reportadas a los fase III ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of S1 for Gastric Cancer),<sup>57,58</sup> CLASSIC (Capecitabine and oxaliplatin adjuvant study in stomach cancer)<sup>59</sup> y ARTIST (Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer).<sup>60</sup> En los cuales la supervivencia global y libre de enfermedad es superior a la reportada con los protocolos MAGIC y Macdonald.<sup>61</sup> Estos estudios comparten características que pudieran explicar estos desenlaces. Fueron realizados en población asiática, en la cual se han observado mejores desenlaces frente a población occidental, para lo cual se han considerado varias hipótesis que incluyen diferencias en tratamiento, raciales y en la biología tumoral.<sup>7,61,62</sup>

La disección D2 fue realizada en todos los pacientes del presente estudio, como en el ACTS-GC, CLASSIC, ARTIST, lo cual explicaría la menor tasa de recurrencias locoregionales.

Estos resultados pudieran llevar a plantear como hipótesis que la población de este estudio con una alta incidencia de cáncer gástrico similar a la reportada en Japón pueden tener una mayor supervivencia frente a la población Europea y de USA; cuando se les ofrecen tratamientos quirúrgicos con disecciones ganglionares del tipo D2 asociadas a quimioterapia adyuvante. Estas son conclusiones a las que se han llegado en algunas publicaciones, proponiéndose que los desenlaces en cáncer gástrico pudieran ser superiores en áreas de mayor incidencia.<sup>7</sup> Otra hipótesis frente a estos desenlaces pudiera ser el beneficio de la radioterapia en pacientes con ganglio positivo, como se ha sugerido en el análisis de subgrupos del estudio ARTIST en pacientes llevados a gastrectomía con disección D2, lo cual ha llevado al diseño del estudio ARTIST-2 que incluye una población exclusivamente con ganglio positivo para definir el papel de la radioterapia adyuvante.<sup>60, 62</sup> Aunque muy controversial, el impacto de la disección D2 pudiera afectar los desenlaces, tal como se ha descrito en el estudio aleatorizado más grande que compara la disección D2 y D1, en el cual con un seguimiento a 15 años se encontró que la linfadenectomía D2 se asoció a una menor recaída locoregional y muerte asociada a cáncer gástrico, aunque sin impacto estadísticamente significativo en supervivencia global.<sup>63</sup>

A pesar de contar con una población de muy alto riesgo, T3-4 en el 81,2%, compromiso nodal en el 84,3% (34,3% de pacientes con 7 o más ganglios comprometidos), tumores pobremente diferenciados en el 50%, resección R1 en el 9,3% y adenocarcinoma de tipo difuso en el 37,5% la supervivencia global y libre de enfermedad es superior a la reportada en los estudios Macdonald y MAGIC. El subtipo histológico difuso, en la última

actualización del estudio Macdonald se observó era el de menor beneficio. Esto pudiera explicar el predominio de muertes en pacientes con este subtipo histológico, reportadas en los pacientes del INC. Adicionalmente hay que tener en cuenta que los intervalos de tiempo de inicio y duración de tratamiento (calculados solo para los pacientes del protocolo Macdonald) son mucho más prolongados frente a los propuestos en el protocolo original (Macdonald), lo cual sugeriría también un menor beneficio de la intervención.

En el INC durante el 2009 iniciaron quimioterapia adyuvante el 14% de los nuevos casos de cáncer gástrico durante el mismo año y de estos el 31% recibió manejo quirúrgico extra institucional. Con la información de este estudio deben considerarse el diseño de estrategias para acortar los intervalos de tiempo del tratamiento adyuvante. Adicionalmente en pacientes con cáncer gástrico de tipo difuso pudieran considerarse el uso esquemas de quimioterapia adyuvante diferentes al Macdonald.

Este estudio tiene limitaciones como el número de pacientes incluidos, selección de la población, naturaleza retrospectiva y un seguimiento corto para valorar supervivencia global y libre de progresión. Adicionalmente tanto en recaídas como para las muertes reportadas, hay un porcentaje significativo en el cual no se obtuvo información, lo cual puede afectar los desenlaces y afectar las conclusiones derivadas.

En las muertes reportadas, el porcentaje de pacientes en los que no se obtuvo información, corresponde a los pacientes con los cuales no se pudo establecer comunicación telefónica en la fecha determinada para recolección de la información,

correspondiente a un total de 6 pacientes. De forma retrospectiva se logró comunicación con uno de los pacientes, confirmándose que se encontraba vivo, pero sin descartar progresión de la enfermedad. Incluso si incluyéramos los 5 pacientes restantes en el grupo de muertes, la supervivencia a 2 años en esta población sería del 62,5% (no llegando aún a la media), que continúa siendo favorable al compararse con las gráficas de supervivencia del MAGIC y Macdonald.

Se requiere la realización de estudios con mayores seguimientos y una mayor población.

## **Conclusiones**

Este estudio mostró una mayor supervivencia global y libre de enfermedad a 2 años para pacientes que recibieron tratamiento adyuvante en el INC frente a la encontrada en los estudios INT 0116 y MAGIC, la supervivencia es similar a la que se presenta en estudios con población asiática.

En el INC el esquema de quimioterapia adyuvante más frecuentemente utilizado es el Macdonald. Los pacientes con adenocarcinoma de tipo difuso son los menos beneficiados en este esquema de quimioterapia por lo que deben considerarse otras opciones de tratamiento adyuvante.

Los intervalos de tiempo del tratamiento adyuvante en el INC son más largos que los propuestos en los estudios originales, por lo que deben diseñarse estrategias que permitan acortar estos intervalos con lo cual se esperaría un mayor beneficio del tratamiento con impacto en los desenlaces de supervivencia.

## Referencias

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 2010;127:2893-917.
3. Correa P, Piazuelo MB. Gastric cancer: The colombian enigma. *Revista Colombiana de Gastroenterologia* 2010;25:334-7.
4. Otero Regino W. Cáncer gástrico en Colombia: un diagnóstico tardío que amerita el compromiso del Estado. *Revista Colombiana de Gastroenterologia* 2008;23:302-4.
5. Cáncer en cifras. 2012. (Accessed 28 de enero 2012, at <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=434&conID=790&pagID=1303>.)
6. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005;241:27-39.
7. Verdecchia A, Mariotto A, Gatta G, Bustamante-Teixeira MT, Ajiki W. Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *Eur J Cancer* 2003;39:1603-9.

8. Patel SH, Kooby DA. Gastric adenocarcinoma surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin North Am* 2011;91:1039-77.
9. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88:921-32.
10. Novotny AR, Schuhmacher C, Busch R, Kattan MW, Brennan MF, Siewert JR. Predicting individual survival after gastric cancer resection: validation of a U.S.-derived nomogram at a single high-volume center in Europe. *Ann Surg* 2006;243:74-81.
11. Kooor PA, Hwang J. Treatment of resectable gastric cancer: current standards of care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:135-42.
12. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-37.
13. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000;11:837-43.
14. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009;96:26-33.
15. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2008;26:317-25.

16. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1208-16.
17. Oba K. Efficacy of adjuvant chemotherapy using tegafur-based regimen for curatively resected gastric cancer: update of a meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2009;14:85-9.
18. Morabito A, Carillio G, Longo R. Systemic treatment of gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:216-34.
19. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71:127-64.
20. Resende C, Thiel A, Machado JC, Ristimaki A. Gastric cancer: basic aspects. *Helicobacter* 2011;16 Suppl 1:38-44.
21. Magnusson J. Stomach cancer. *Curr Surg* 2006;63:96-100; quiz -1.
22. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull* 2008;85:87-100.
23. Ott K, Lordick F, Blank S, Buchler M. Gastric cancer: surgery in 2011. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:743-58.
24. Okines AF, Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii286-93.
25. Jiang Y, Ajani JA. Multidisciplinary management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:640-6.
26. Hyatt BJ, Paull PE, Wassef W. Gastric oncology: an update. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:570-8.

27. Hamilton SR, Aaltonen LA, Cancer IAFRo, Organization WH. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: IARC press Lyon.; 2000.
28. Association JGC. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer 2011;14:101-12.
29. Yamada T. Textbook of Gastroenterology (2 Volume-set), with CD-ROM. Recherche 2008;67:02.
30. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:651-74.
31. Cunningham D, Jost LM, Purkalne G, Oliveira J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. Ann Oncol 2005;16 Suppl 1:i22-3.
32. Choi Y, Choi HS, Jeon WK, et al. Optimal number of endoscopic biopsies in diagnosis of advanced gastric and colorectal cancer. J Korean Med Sci 2012;27:36-9.
33. Jensen EH, Tuttle TM. Preoperative staging and postoperative surveillance for gastric cancer. Surg Oncol Clin N Am 2007;16:329-42.
34. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. Annals of surgery 2005;241:27.
35. Kwee RM, Kwee TC. The accuracy of endoscopic ultrasonography in differentiating mucosal from deeper gastric cancer. Am J Gastroenterol 2008;103:1801-9.

36. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:2107-16.
37. Iyer R, Dubrow R. Imaging upper gastrointestinal malignancy. *Semin Roentgenol* 2006;41:105-12.
38. Shimada H, Okazumi S, Koyama M, Murakami K. Japanese Gastric Cancer Association Task Force for Research Promotion: clinical utility of (1)F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in gastric cancer. A systematic review of the literature. *Gastric Cancer* 2011;14:13-21.
39. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v50-4.
40. Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, et al. Gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:378-409.
41. Egner JR. AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2010;304:1726.
42. Santiago JM, Sasako M, Osorio J. [TNM-7th edition 2009 (UICC/AJCC) and Japanese Classification 2010 in Gastric Cancer. Towards simplicity and standardisation in the management of gastric cancer]. *Cir Esp* 2011;89:275-81.
43. Memon MA, Subramanya MS, Khan S, Hossain MB, Osland E, Memon B. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2011;253:900-11.

44. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-62.
45. 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.
46. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:4510.
47. Wu E, Xu G, Wang H, Jiafu J, Jinling T. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
48. Li W, Qin J, Sun YH, Liu TS. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:5621-8.
49. Chang AT, Ng WT, Law AL, Ku KM, Lee MC, Lee AW. Adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer: a 10-year experience. *Gastric Cancer* 2011;14:63-71.
50. Bang Y, Kim Y, Yang H, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer: results of the phase III CLASSIC trial. *J Clin Oncol* 2011;29:256s.
51. 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.

52. Earle CC, Maroun J, Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie* 2002;45:438.
53. Nagata T, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Prognostic impact of microscopic positive margin in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2011;104:592-7.
54. Wang SY, Yeh CN, Lee HL, et al. Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2738-43.
55. Pardo C, Murillo R, Piñeros M, Castro M. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003;7:4-19.
56. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-33.
57. 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.
58. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4387-93.
59. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-21.

60. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-73.
61. Macdonald JS. Gastric cancer: Nagoya is not New York. *J Clin Oncol* 2011;29:4348-50.
62. Brooks GA, Enzinger PC, Fuchs CS. Adjuvant therapy for gastric cancer: revisiting the past to clarify the future. *J Clin Oncol* 2012;30:2297-9.
63. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.