



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**Resultados Postquirúrgicos del Tratamiento Neoadyuvante con
Quimiorradioterapia en el Cáncer Gástrico Localmente Avanzado**

TESIS QUE PARA OPTAR AL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:
DR. ALEJANDRO GODÍNEZ CARRILLO

TUTOR:
DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO

México, Distrito Federal, Julio de 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“De la incapacidad de no alterar lo que está bien,
de un excesivo celo por todo lo nuevo
y desprecio por lo que ya es viejo;
de anteponer los conocimientos a la sabiduría,
la ciencia al arte,
y la destreza al sentido común;
de tratar a los pacientes como casos,
de hacer de la curación de la enfermedad
algo más penoso que el soportar la misma.
Líbranos señor”

Sir Robert Grieve Hutchison,
British Medical Journal, 1953; 1: 671

Í N D I C E

CONTENIDOS	Página
Tipo de investigación, investigadores y sede	2
Antecedentes	3
Marco de referencia	5
Planteamiento del problema	22
Justificación	23
Objetivos	24
Diseño, materiales y métodos	25
Validación de datos	28
Resultados	29
Discusión	35
Conclusiones	38
Referencias Bibliográficas	39

1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Epidemiológica

2. INVESTIGADORES

2.1 Investigador Responsable: Dr. Alejandro Eduardo Padilla Rosciano. Médico Ascrito al Servicio de Gastrocirugía. División de Cirugía.

2.2 Investigador Principal: Dr. Alejandro Godínez Carrillo. Residente de la Especialidad en Cirugía Oncológica.

3. SEDE

Servicio de Gastrocirugía. División de Cirugía. Instituto Nacional de Cancerología de México.

4. ANTECEDENTES

El cáncer gástrico es la segunda causa de muerte por cáncer en México, reportándose cerca de 5500 defunciones en el año 2008.¹ La incidencia de ésta neoplasia es mayor en países del lejano oriente (Corea, Mongolia, Japón y China), Europa Oriental y América Latina, y guarda relación con el consumo de alimentos crudos o preservados con técnicas diferentes a la refrigeración (ahumados, salados o en vinagre) y con la alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, la cual se ha relacionado hasta en el 50% de los casos. En general, la tasa de incidencia es dos veces mayor en hombres que en mujeres.²

Entre otros factores de riesgo identificados se encuentra el tabaquismo, la obesidad, la infección por virus de Epstein-Barr, una dieta pobre en frutas y verduras, un estado socioeconómico bajo y factores hereditarios como las mutaciones del gen CDH1, BRCA-1 y BRCA-2, el síndrome de Lynch, el síndrome de Li-Fraumeni y la poliposis adenomatosa familiar.^{3,4}

La mayoría de los tumores malignos del estómago (>95%) son adenocarcinomas, sin embargo, ésta es una enfermedad tanto clínica, histológica y molecularmente heterogénea, por lo que existen múltiples sistemas de clasificación: anatómicos, endoscópicos, clínicos y patológicos; el más utilizado es el publicado por Lauren⁵ a mediados de la década de 1960, que reconoce dos tipos de adenocarcinoma gástrico: intestinal y difuso, y cuyas características se presentan en la tabla 1.⁶

A pesar de las múltiples clasificaciones existentes, en la actualidad, el sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union for International Cancer Control (UICC),⁷ y la más detallada clasificación de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico⁸ que también incorpora el sistema TNM, son el referente para la toma de decisiones terapéuticas. Ésta última clasificación define al cáncer gástrico temprano como aquel limitado a la submucosa sin importar el estado de los ganglios linfáticos, considerando como avanzados a los casos que no cumplen éste criterio.⁹

Tabla 1: Características Clinicopatológicas de los subtipos de Adenocarcinoma Gástrico según Lauren

	Tipo Intestinal	Tipo Difuso
Género	Hombre > Mujer (2:1)	Hombre = Mujer
Edad	Avanzada (>50 años)	Temprana (<50 años)
Área Geográfica	Alto riesgo (Japón, China, Corea)	Uniforme en todo el mundo
Incidencia	Disminuyendo	En aumento
Síndromes Hereditarios	Poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch	Cáncer gástrico difuso hereditario
Localización	Distal (antro)	Cualquiera, predomina en cuerpo
Patrón de crecimiento	Usualmente exofítico	Plano, ulcerado, linitis plástica
Histología	Formación de glándulas, mucina extracelular	Pérdida de la cohesión, células en anillo de sello, sin glándulas
Lesiones Precursoras	Gastritis crónica por H pylori, gastritis atrófica, metaplasia, displasia	Carcinoma in situ con células en anillo de sello

Adaptado de: Yakirevich, Evgeny and Resnick, Murray B. Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions. Gastroenterology Clinics of North America. 2013; 42(2):261-284.

La cirugía es la modalidad terapéutica que ofrece la mayor posibilidad de curación en el cáncer gástrico, a pesar de ello, existe evidencia de que en el cáncer gástrico localmente avanzado, el tratamiento multimodal (combinación de cirugía con quimioterapia y/o radioterapia) ofrece un beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad comparado con la cirugía como modalidad única de tratamiento.¹⁰

En la actualidad, la séptima edición del manual de estadificación de la AJCC⁷ considera como cáncer de esófago a las neoplasias originadas en los 5cm proximales del estómago si éstas invaden la unión gastroesofágica (lo que sería considerado como una neoplasia tipo III de la clasificación de Siewert),¹¹ sin embargo en la mayoría de los estudios de tratamiento multimodal del cáncer gástrico localmente avanzado, se incluyen pacientes tanto de cáncer gástrico propiamente dicho, como de unión gastroesofágica e inclusive adenocarcinomas del tercio distal del esófago, lo que ha condicionado que en la práctica clínica se utilicen esquemas de terapéuticos similares en las entidades ya mencionadas.

5. MARCO DE REFERENCIA

El tratamiento del cáncer gástrico, al igual que el de otros tumores del tubo digestivo, se fundamenta en la resección quirúrgica del tumor primario; cuando el cáncer se encuentra localizado y con invasión mínima, el tratamiento quirúrgico permite la curación hasta en 90% de los casos. Sin embargo, la detección de un cáncer gástrico temprano es inusual fuera del Lejano Oriente; lo más común es encontrar al cáncer gástrico resecable, con invasión profunda a la pared o metástasis a los ganglios perigástricos, situación en la cual la tasa de curación con cirugía sola apenas alcanza el 30%.¹²

El uso de la radioterapia como tratamiento adyuvante, se fundamenta en observaciones respecto al patrón de recurrencia de la enfermedad posterior a la gastrectomía con intento curativo en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, observando que la mayoría de los casos (38-53%) presentan enfermedad locorregional aislada (lecho gástrico, ganglios linfáticos locorregionales, remanente gástrico, anastomosis o muñón duodenal) y aunque la enfermedad a distancia (visceral o peritoneal) también se observa de manera frecuente, la mayor parte de los casos se acompaña de fallas locorregionales (25-30%).^{13,14}

El tratamiento con quimioterapia sola en el escenario adyuvante se ha visto rodeado de controversias y críticas respecto a su utilidad, con meta-análisis descartando algún beneficio en la supervivencia comparada con el tratamiento quirúrgico solo;¹⁵ y meta-análisis posteriores reportando una reducción en el riesgo de muerte de hasta 18%.¹⁶

Un argumento para justificar las múltiples opiniones y opciones terapéuticas en el cáncer gástrico es la variación geográfica en las características clínicas y biológicas de la enfermedad; así en el norte de Europa se prefiere el tratamiento con quimioterapia perioperatoria, mientras que en Oriente y el sur de Europa se utilizan esquemas de quimioterapia adyuvante, y en Norteamérica el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia adyuvante; todas las opciones con evidencia suficiente como para justificar su uso.¹⁷

Entre las ventajas potenciales del tratamiento neoadyuvante o perioperatorio, se consideran: la “subestadificación” del tumor localmente avanzado previo a un intento de resección curativa, reducción de la incidencia de casos irresecables y aumento en la tasa de resecciones R0, mejor tolerancia del tratamiento, evitar la cirugía en los casos que progresan durante la neoadyuvancia y el tratamiento de la enfermedad micrometastásica.^{17,18}

Se han publicado tres estudios aleatorizados que evalúan el tratamiento con quimioterapia perioperatoria en cáncer gástrico:

- I. El estudio del Medical Research Council, Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy (MAGIC)¹⁹ realizado en el Reino Unido, y que asignó de manera aleatoria a 503 pacientes con adenocarcinoma gástrico (74%), del esófago distal (11%) y de la unión gastroesofágica (15%), en estadio T2 o mayor, potencialmente resecables, y sin evidencia de metástasis a distancia, a tratamiento con cirugía sola o cirugía con quimioterapia perioperatoria (tres ciclos de epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo en infusión [ECF] prequirúrgicos y tres ciclos postquirúrgicos del mismo esquema).

A una mayor proporción de los pacientes tratados con quimioterapia se les realizó un procedimiento radical (79 v. 70%) y tuvieron tumores más pequeños y con menor enfermedad ganglionar (T1/2: 52 v. 37% y N0/1: 84 v. 71%), con una tasa de complicaciones similar (45 v. 46%). La quimioterapia fue bien tolerada aunque sólo 42% de los pacientes recibieron el esquema de tratamiento completo. A pesar de esto se observó una mejoría significativa en la supervivencia, con una reducción de 25% en el riesgo de muerte a favor de la quimioterapia y una mejoría en la supervivencia de 23 a 36%; la falla local ocurrió en 14 v. 21% y a distancia en 24 v. 37% de los pacientes.

- II. El estudio multicéntrico francés,²⁰ en el cual se asignó de manera aleatoria a 224 pacientes con cáncer gástrico (n=55), de la unión esofagogástrica (n=144) y del esófago distal (n=25) a recibir dos a tres ciclos antes de la cirugía y tres a

cuatro ciclos postquirúrgicos, de cisplatino y fluorouracilo en infusión o sólo cirugía.

Los pacientes que recibieron el tratamiento perioperatorio tuvieron una mayor proporción de resecciones completas (R0) (84 v. 73%), así como menos enfermedad ganglionar (67 v. 80%), después de una media de seguimiento de 5.7 años, el tratamiento con quimioterapia se asoció a una reducción significativa de 35% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad (supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 34 v. 19%) y a 31% de reducción en el riesgo de muerte (supervivencia global a 5 años: 38 v. 24%)

- III. El estudio aleatorizado 40954 de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC),²¹ se diseñó con la intención de valorar la efectividad de un tratamiento con quimioterapia puramente neoadyuvante (cisplatino, leucovorin y fluorouracilo en infusión), debido a las dificultades observadas para completar los ciclos postquirúrgicos en los estudios previamente referidos; se incluyeron pacientes con cáncer gástrico así como de la unión esofagogástrica.

Este estudio tuvo que ser cerrado de manera prematura debido a pobre reclutamiento, después de que sólo se incluyeron 144 de los 360 pacientes planeados. El grupo que recibió quimioterapia tuvo una tasa mas alta de resecciones R0 (82 v. 67%) y menos metástasis ganglionares (61 v. 77%). Las complicaciones postquirúrgicas fueron más frecuentes en el grupo de quimioterapia (27 v. 16%); después de una media de seguimiento de 4.4 años, no se observó un beneficio en la supervivencia (relación de riesgo de muerte: 0.84, 95% CI 0.52 a 1.35)

La práctica actual en el manejo del cáncer gástrico en Norteamérica se basa en los resultados de estudios de tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia:

- I. El más importante es el estudio INT0116 del Intergroup, dirigido por Macdonald,²² el cual aleatorizó a 556 pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica (T1-4, N0-1) a recibir tratamiento adyuvante con

fluorouracilo y leucovorin, seguido de 45 Gy en fracciones diarias de 1.8Gy en concomitancia con fluorouracilo/leucovorin, y dos ciclos posteriores del mismo esquema de quimioterapia, o a mantenerse en vigilancia después de la cirugía. La mayoría de los pacientes fueron T3-4 (68 v. 69% en grupo de tratamiento y vigilancia, respectivamente) y el 85% presentó metástasis ganglionares.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años y la tasa de supervivencia global (SVG) fueron significativamente mejores en el grupo de tratamiento combinado (SLE: 48 v. 31% y SVG: 50 v. 41%), con una relación de riesgo para SVG de 1.35 (intervalo de confianza [IC] de 95% 1.09-1.66, $p=0.005$) y para SLE de 1.52 (IC 95% 1.23-1.86, $p<0.001$); de la misma manera hubo una diferencia significativa en la supervivencia global media de 36 contra 27 meses y en la supervivencia media libre de recurrencia de 30 contra 19 meses.

Diez años después, se presentaron los resultados del seguimiento a largo plazo del mismo grupo de pacientes (23), encontrando que el beneficio reportado persistió, con SVG a 5 años reportada de 43 v. 28% y con una relación de riesgo en la SVG de 1.32 (IC 95%: 1.10-1.60). El análisis del patrón de recurrencias reportó una frecuencia similar de metástasis a distancia (16 v. 18% en grupo de adyuvancia y el control, respectivamente), pero menos recurrencias locales y regionales (2 v. 8% y 22 v. 39%, respectivamente).

También llamó la atención de los autores una mayor frecuencia de segundas neoplasias en el grupo de tratamiento adyuvante (21 pacientes: piel no melanoma, colorrectal y próstata) comparado con el grupo de observación (8 pacientes: piel no melanoma, pancreas y mama), sin embargo esta diferencia no fue significativa ($p=0.21$)

- II. En la reunión anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) del 2011, se presentaron los resultados preliminares del estudio 80101 del Cancer and Leukemia Group B (CALGB),²⁴ el cual compara el protocolo del estudio 0116 del Intergroup (fluorouracilo/leucovorin antes y después de

radioterapia concomitante con fluorouracilo), con un esquema de tratamiento potencialmente mas efectivo, similar al del estudio MAGIC (esquema de ECF antes y después de radioterapia en concomitancia con fluorouracilo); se reportó menor toxicidad con el esquema ECF, aunque sin diferencias en la SVG y SLE a 3 años (50 v. 52% y 46 v.47%); el reporte final se espera para junio de 2017.

- III. El estudio ARTIST,²⁵ comparó directamente el tratamiento adyuvante con quimioterapia contra el uso de quimiorradioterapia también en el escenario adyuvante; se incluyeron un total de 458 pacientes con cáncer gástrico completamente resecado y disección ganglionar D2 y se aleatorizaron para recibir seis ciclos postquirúrgicos de capecitabina y cisplatino (XP) o dos ciclos del mismo esquema seguido de 45Gy en concomitancia con capecitabina diaria y dos ciclos mas de XP al término de la concomitancia.

Después de una media de seguimiento de 53 meses, la adición de radioterapia no demostró mejoría en la SLE estimada a 3 años (78 v. 74%, $p=0.086$); sin embargo en un análisis de subgrupos, el tratamiento combinado si mejoró los resultados en los pacientes con ganglios positivos para metástasis (SLE a 3 años: 77 v. 72%, $p=0.036$), lo cual generó la hipótesis del estudio ARTIST-II, que evalúa si la quimiorradioterapia adyuvante es mejor que la quimioterapia sola en pacientes con cáncer gástrico y enfermedad ganglionar presente, teniendo como punto final la SLE, éste estudio inicio reclutamiento en enero de 2013 y los resultados se esperan para enero de 2016.

En los países asiáticos, la enfermedad tiene un comportamiento epidemiológico diferente y, de la misma manera, el tratamiento también difiere de los esquemas usados en occidente, inclusive con mejores resultados, aunque las diferencias en la presentación y la experiencia en el tratamiento quirúrgico pueden influir de manera importante en estos resultados y en su aplicación en otras poblaciones.

- I. El estudio japonés ACTS-GC,²⁶ incluyó un total de 1059 pacientes con cáncer gástrico en estadios II y III, a quienes se le practicó la resección con intento curativo y linfadenectomía D2, y que fueron aleatorizados a recibir 1 año de

tratamiento adyuvante con S-1 (fluoropirimidina oral que incluye tres agentes diferentes: tegafur, gimeracil y oteracil) o mantenerse en vigilancia después de la cirugía.

El tratamiento adyuvante se asoció a un menor número de recurrencias locales, regionales y peritoneales, con una SLE a 3 años reportada en el grupo de adyuvancia superior al grupo de solo cirugía (72 v. 60%), de igual manera, la SVG a 3 años fue significativamente mejor en el grupo que recibió el tratamiento adyuvante con S-1 (80 v. 70%), superando, inclusive, lo reportado en los estudios MAGIC e INT0116 (43 v. 28% y 36 v. 23%, respectivamente)

- II. El estudio CLASSIC,²⁷ realizado en Corea del Sur, China y Taiwan, incluyó 1035 pacientes con cáncer gástrico en estadios II-III B, a recibir tratamiento adyuvante con capecitabina y oxaliplatino o mantenerse en vigilancia posterior a una gastrectomía D2; después de una media de seguimiento de 34 meses, el tratamiento con quimioterapia se asoció a una mejor SLE a tres años (74 v. 59%, con relación de riesgo de muerte de 0.56, IC 95%: 0.44-0.72), en la conferencia de la European Society for Medical Oncology (ESMO) del año 2013,²⁸ se presentaron los resultados finales con un seguimiento a 5 años, manteniendo una mejor SVG (78 v. 69%, relación de riesgo de muerte de 0.66, IC 95%: 0.51-0.85) y SLE (68 v. 53%, $p < 0.0001$)

El tratamiento combinado con quimiorradioterapia se ha estudiado más en el escenario neoadyuvante en las neoplasias malignas del esófago distal y la unión esofagogástrica, que en los pacientes con cáncer gástrico; en la actualidad no hay estudios publicados de fase III que comparen este esquema de tratamiento con la cirugía sola o con los esquemas de tratamiento multimodal utilizados en los estudios ya mencionados; no obstante este tratamiento se ha explorado en varios estudios fase II.

- I. En 2004, Ajani y colaboradores,²⁹ con la intención de aumentar la tasa de resección R0 y mejorar el control locorregional en los pacientes con cáncer gástrico, propusieron la estrategia del tratamiento prequirúrgico, argumentando, además que el demostrar una tasa de respuesta patológica en

mas de 20% de los casos se reflejaría en una ventaja en la supervivencia. Para demostrar esto reclutaron pacientes con cáncer gástrico, aun con involucro de la unión esofagogástrica, en estadios T1N1 y T2-3N0-1, para ser tratados con un esquema de quimioterapia de inducción (dos ciclos de infusión de fluorouracilo durante 21 días, con leucovorín en los días 1, 8 y 15 y cisplatino en los días 1 a 5) seguido, después de 28 días, de quimiorradioterapia concomitante (45Gy en 25 fracciones de 1.8Gy por 5 semanas, incluyendo el estómago, la extensión perigástrica del tumor y los ganglios regionales, mas una infusión continua de fluorouracilo durante 5 días de cada semana). El último elemento del tratamiento fue la cirugía, realizando gastrectomía total o subtotal con base en la localización y extensión del tumor, para lograr márgenes libres de 5cm, con preservación esplénica siempre que fuera posible y un intento de realizar una disección linfática de tipo D2.

En los 33 pacientes incluidos en el estudio se encontró una regresión significativa durante el tratamiento de inducción en 16 casos (48%), sin tener evidencia de progresión; en 11 pacientes más se documentó mejoría clínica durante el tratamiento concomitante, después de la neoadyuvancia se documentaron metástasis a distancia en 4 pacientes y una defunción durante la inducción, por lo que sólo 28 pacientes fueron llevados a cirugía, logrando una resección R0 en 23 casos (82%), se encontró una tasa de respuesta patológica completa en 10 pacientes (36%) y una respuesta patológica parcial en 8 casos (29%). Se reportaron dos pacientes con complicaciones postquirúrgicas (sepsis relacionada a catéter y neumonía) y una defunción por falla multiorgánica durante los 30 días posteriores al evento quirúrgico.

Después de un seguimiento medio de 50 meses, 13 (39%) de los 33 pacientes seguían vivos, con una supervivencia media de 33.7 meses, y una supervivencia a 2 años de 54%. La media de SLE fue de 9.1 meses, en dos pacientes el primer sitio de recurrencia fue local, mientras que en 13 pacientes fue sistémica (sistema nervioso central, peritoneo, hígado). En el análisis de factores clínicos (edad, sexo, localización del tumor, estadio T y N), no se encontró una relación estadísticamente significativa con la respuesta

patológica, sin embargo en el análisis de supervivencia, tanto la subestadificación patológica de T, como la respuesta patológica se asociaron a una mejor SVG y SLE.

- II. En un nuevo ensayo clínico, Ajani y colaboradores,³⁰ cambiaron el leucovorin por paclitaxel en el régimen de quimiorradioterapia neoadyuvante previamente presentado, con el objetivo de valorar el grado de respuesta patológica, ya que los taxanos son conocidos con actividad en contra de las malignidades gastrointestinales, así como por su acción como radiosensibilizadores. Por lo que se reclutaron pacientes con cáncer gástrico (con o sin extensión a la unión esofagogástrica) localmente avanzado (T1N1 y T2-3N0-1) para recibir tratamiento con quimioterapia de inducción (infusión continua de fluorouracilo en los días 1 a 5, cisplatino en los días 1 a 5 y paclitaxel en el día 1, por dos ciclos) seguida de quimiorradioterapia (con el mismo esquema de dosis, fraccionamiento y campos de radiación que los descritos en el estudio previo, en conjunto con fluorouracilo en infusión 5 días a la semana y paclitaxel el primer día de la semana), los parámetros de la cirugía fueron también los mismos.

En esta ocasión incluyeron 41 pacientes, no se reportó progresión durante el tratamiento de inducción, pero hubo una defunción previo a la cirugía, por lo que 40 pacientes fueron llevados a quirófano, realizándose la gastrectomía en 33 pacientes, con resección R0 en 32 casos (78%), se observó una tasa de respuesta patológica completa en 8 pacientes (20%) y en 6 pacientes adicionales (15%) una respuesta parcial. Con un seguimiento medio de 36 meses, 28 de los 41 pacientes (68%) estaban vivos, encontrando una relación estadísticamente significativa con la SVG y SLE con una resección R0, la presencia de respuesta patológica, el estadio T y N postquirúrgicos y con la presencia de enfermedad ganglionar post cirugía. Sólo 3 pacientes presentaron complicaciones postquirúrgicas (dos fugas de anastomosis y un absceso intraabdominal)

III. En el estudio multicéntrico 9904 del Grupo de Oncología y Radioterapia (RTOG)³¹ se evaluó el grado de respuesta patológica que se podía alcanzar con un esquema de quimiorradioterapia neoadyuvante, así como la calidad, seguridad e impacto en la supervivencia del mismo. Se incluyeron un total de 49 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado (T1N1, T2-3N0-1), a recibir un esquema de tratamiento similar al utilizado en estudios previos: quimioterapia de inducción (infusión de fluorouracilo de los días 1 a 21 y cisplatino en los días 1 a 5) seguida de quimiorradioterapia concomitante (45Gy en fracciones de 1.8Gy a estómago, extensión perigástrica y ganglios regionales, con fluorouracilo en infusión por 5 días a la semana y paclitaxel el primer día de la semana) y gastrectomía total o subtotal con linfadenectomía D2 no obligatoria.

De los 43 pacientes disponibles para valorar resultados, 7 casos no fueron llevados a cirugía por progresión de la enfermedad, en 27 pacientes fue posible una resección R0 (63%), obteniendo una respuesta patológica completa en 11 pacientes (26%) y después de un seguimiento promedio de 21.6 meses, la media de supervivencia fue de 23.2 meses, observando una relación favorable entre la respuesta patológica completa y la resección R0 con la SVG. Se reportaron complicaciones infecciosas, respiratorias y por sangrado en los primeros 20 días postquirúrgicos. Aunque se reportaron variaciones en el tratamiento, principalmente en los campos de radioterapia, se consideró un esquema factible de ser ejecutado en un ensayo clínico fase III con resultados comparables a los reportados con los tratamientos de tipo adyuvante.

IV. Un estudio Fase II realizado en Polonia,¹⁸ incluyó un total de 40 pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado, incluyendo el cardias, a recibir tratamiento neoadyuvante administrado por 35 días con quimioterapia (fluorouracilo + leucovorin, días 1-5 o 1-3 y días 29-31 o 29-33) en concomitancia con radioterapia (45 Gy en 25 fracciones, con campos de tratamiento que incluyeron el estómago y los ganglios regionales) y 6 semanas

después de concluir el tratamiento (en promedio 22 días) se realizó la gastrectomía total o subtotal con disección ganglionar D2.

No se reportó mortalidad postquirúrgica, se presentaron 2 fugas de anastomosis y una fuga de muñón duodenal; en la mayoría de los pacientes se realizó una resección R0 (94%), con tasa de respuesta patológica completa de 17.5% y respuesta parcial de 20%, la SVG a 2 años fue de 63%, con una tasa de recurrencia locorregional de 9% y de metástasis a distancia de 12.5%. Entre los factores asociados a menor supervivencia se identificaron: localización proximal del tumor, pérdida de peso >10%, hemoglobina >12g/dL, ganglios positivos en reporte quirúrgico, progresión de la enfermedad, resección paliativa y recibir menos de 6 ciclos de quimioterapia.

- V. En el año 2013, Pepek y colaboradores³² publicaron su experiencia con el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer gástrico potencialmente operable, incluyendo pacientes con T3 o mayor o enfermedad ganglionar voluminosa, en quienes se consideraba difícil alcanzar el R0; tanto pacientes con adenocarcinoma gástrico (27%) como de la unión esofagogástrica (Siewert II y II, 73%) fueron incluidos. En total se analizaron 48 pacientes, con una media de seguimiento de 42 meses, todos recibieron tratamiento neoadyuvante a base de quimioterapia concomitante con una dosis media de 45Gy, los esquemas de citotóxicos variaron siendo lo más frecuente un esquema basado en fluoropirimidinas (83%). Una resección R0 se alcanzó en 31 pacientes (86%), observándose una respuesta patológica completa en 19%, con una SLE y SVG a 3 años de 41 y 50% respectivamente y una tasa de control local de 73% en los pacientes que completaron el tratamiento multimodal. Los autores destacan que en los pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa no se observaron recurrencias locales y sólo se presentaron tres casos de enfermedad a distancia.

No se encontró una relación significativa entre la respuesta patológica completa y la SVG, sin embargo, si se presentó una mejoría significativa en la SVG y SLE a 3 años en los pacientes que se llevaron a resección R0 en

comparación con aquellos con enfermedad residual (54 v. 0%, $p=0.045$, y 42 v. 0%, $p=0.002$, respectivamente). Respecto a las complicaciones postquirúrgicas se reportaron 4 pacientes (11%) con fuga de anastomosis que requirieron de reintervención, mientras que en otros 3 pacientes (8%), la fuga se manejó de manera conservadora; se presentaron 2 defunciones (6%) a causa de hemorragia gastrointestinal y sepsis.

VI. Un equipo multidisciplinario del MD Anderson Cancer Center en Texas, EU,³³ evaluó la influencia del tratamiento con quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia neoadyuvante en la morbimortalidad quirúrgica de los pacientes con cáncer gástrico y de la unión esofagogástrica; se realizó una evaluación retrospectiva de 71 pacientes en estadios T2-3, N0-1 y T1,N1 tratados con 4 esquemas de tratamiento de inducción basados en fluorouracilo, derivados de platino y paclitaxel, los campos de radioterapia incluyeron todo el estómago, la extensión perigástrica del tumor, si estaba presente, y los ganglios regionales, en una dosis total de 45Gy. Se realizó una gastrectomía total o subtotal, de acuerdo con la localización del tumor, acompañada de una linfadenectomía D2.

Se logró una tasa de resección R0 en 97% de los casos, logrando la preservación esplénica y pancreática en 96%; con una estancia hospitalaria media de 12 días, se presentaron complicaciones en 27 pacientes (38%), siendo las más comunes: dehiscencia o infección de la herida (9 pacientes, 12.7%), neumonía y complicaciones respiratorias (9 pacientes, 12.7%), absceso intraabdominal (5 pacientes, 7%), infección de vías urinarias (4 pacientes, 5.6%) y dehiscencia de anastomosis (3 pacientes, 4.2%). Se presentaron dos defunciones (2.8%) ambas secundarias a problemas respiratorios posteriores a una estancia postquirúrgica prolongada.

Entre los factores de riesgo para complicaciones se identificó la edad mayor de 60 años, así como un índice de masa corporal $>25\text{kg/m}^2$, no encontrando una relación significativa con el tipo de tratamiento neoadyuvante, la dosis de radioterapia, el tipo de resección ni con el volumen de sangre perdido durante

la cirugía, por lo que los autores concluyen que el tratamiento con quimioterapia de inducción y quimiorradioterapia neoadyuvante puede administrarse de manera segura, sin aumentar el riesgo de complicaciones y con una alta tasa de resecciones R0 en los pacientes con cáncer gástrico y de la unión esofagogástrica.

VII. En 2009, el grupo oncológico de la Universidad de Navarra,³⁴ presentó un análisis de la morbilidad postquirúrgica en los pacientes con cáncer gástrico, tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante en el hospital universitario. Se incluyeron 40 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica, T3 N0-1, los cuales recibieron tratamiento con quimioterapia de inducción (2 ciclos de docetaxel, capecitabina y oxaliplatino) y posteriormente quimiorradioterapia concomitante (45Gy en fracciones de 1.8Gy durante 5 semanas, con oxaliplatino, capecitabina y docetaxel) el tratamiento quirúrgico se planeo 5 semanas después de terminar la neoadyuvancia realizándose en la mayoría de los casos gastrectomía total con linfadenectomía D2.

Después de una media de estancia hospitalaria de 10 días (5-33 días), la morbilidad global fue de 32.5%, con complicaciones en 13 pacientes, siendo lo más frecuente: fuga de anastomosis (3 casos), absceso intraabdominal (2 casos) y hemorragia postoperatoria (2 casos), requiriendo reintervención 3 pacientes, y reportando también complicaciones no relacionadas al procedimiento quirúrgico: neumonía (5 casos) y sepsis relacionada al catéter (4 casos), mientras que un paciente (2.5%) falleció en el postoperatorio.

En el análisis de factores asociados a mayor riesgo de complicaciones se encontró una relación con significancia estadística con un índice de masa corporal (IMC) >25kg/m² y con la esplenectomía o pancreatocistomía distal durante el procedimiento de gastrectomía. Los resultados fueron comparables a los reportados en pacientes tratados con cirugía de manera inicial por lo que se concluye que el tratamiento neoadyuvante no aumenta el riesgo de complicaciones postquirúrgicas en los pacientes con cáncer gástrico.

VIII. En España, Díaz-González y colaboradores,³⁵ presentaron una revisión retrospectiva de pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión esofagogástrica (31%), en estadios T3-4 (84%) y con enfermedad ganglionar (90%), tratados en una sola institución, comparando dos modalidades de tratamiento neoadyuvante: quimioterapia sola (dos a seis ciclos de esquemas basados mayoritariamente en taxanos [81%]) y quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concomitante (en promedio dos ciclos de quimioterapia seguidos de 45Gy en fracciones diarias de 1.8Gy por cinco días de la semana por 5 semanas al volumen tumoral, el estómago y los ganglios regionales, en concomitancia con un esquema basado en taxanos, el más frecuente [72.5%] docetaxel, oxaliplatino y capecitabina). El tratamiento quirúrgico consistió en gastrectomía total o subtotal con linfadenectomía D2, con preservación esplénica, y se realizó de 4 a 6 semanas después de terminar la neoadyuvancia.

En el grupo de pacientes tratados con quimioterapia sola 90% recibieron por lo menos 3 ciclos de quimioterapia y se realizó linfadenectomía D2 en 76%, mientras que en el grupo de quimiorradioterapia el 78% recibió el esquema planeado completo, y se realizó linfadenectomía D2 en un 60%, la tasa de resecciones R0 fue de 90% en ambos grupos. En el estudio histopatológico, 9 pacientes (25%) en el grupo de quimiorradioterapia presentaron una respuesta patológica completa, mientras que ésta no se observó en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante sola. Después de un seguimiento medio de 38.7 meses, la SLE a 3 años fue de 57%, siendo mayor en los pacientes con respuesta patológica (63 v. 34%). No se reportaron las complicaciones postquirúrgicas.

IX. En 2011, el equipo de la Universidad de Navarra,³⁶ en Pamplona, España, realizó un análisis dirigido de la morbimortalidad quirúrgica posterior al tratamiento neoadyuvante con esquemas de quimioterapia sola o quimiorradioterapia concomitante en 72 pacientes con adenocarcinoma gástrico en estadio T3 o con sospecha de metástasis ganglionares (N+).

Los pacientes tratados con quimioterapia sola recibieron 3 ciclos de un esquema de combinado basado en taxanos, mientras que el grupo de tratamiento concomitante recibió dos ciclos de quimioterapia de inducción seguidos de quimiorradioterapia (45 Gy en fracciones diarias de 1.8Gy por 5 semanas, y esquemas basados en taxanos tanto en la inducción como en la concomitancia). La cirugía (gastrectomía total o subtotal con linfadenectomía D2) se realizó 4 semanas después de terminar el tratamiento neoadyuvante. Los pacientes con enfermedad en los ganglios linfáticos regionales en la evaluación patológica o con factores de mal pronóstico recibieron quimioterapia adyuvante.

La tasa de resección R0 se alcanzó en 90.3% de los pacientes, sin existir una diferencia entre los dos grupos de tratamiento, los pacientes tratados con quimiorradioterapia tuvieron una mayor respuesta patológica (47.6 v.13.3%, $p=0.002$), en 52 pacientes (72.2%) se alcanzó una subestaficación patológica, siendo, de la misma manera, mayor en el grupo de quimiorradioterapia (83.3 v. 52.7%, $p=0.012$). Se presentó una defunción (1.39%) por sepsis secundaria a insuficiencia respiratoria, mientras que las complicaciones se presentaron en 31.9% de los pacientes, no encontrando una diferencia importante entre los dos grupos de tratamiento neoadyuvante (33.3% en el grupo de quimioterapia sola v. 30.9% en el grupo de quimiorradioterapia), siendo las más comunes neumonía (9 pacientes, 12.5%), sepsis relacionada a catéter (7 pacientes, 9.7%), infección de sitio quirúrgico (5 pacientes, 6.9%) y absceso intraabdominal (5 pacientes, 6.9%)

En el análisis multivariado de riesgo para complicaciones sólo un índice de masa corporal $>25\text{kg}/\text{m}^2$ (odds ratio [OR] 2.32, IC 95%=1.18-4.58, $p=0.015$) y la pancreatoesplenectomía (OR 5.44, IC 95%=1.17-11.37, $p=0.016$) fueron factores independientes de predicción de morbilidad postquirúrgica, no encontrando una relación significativa con otros factores como la edad, el uso de radioterapia o la localización del tumor.

- X. En oriente, el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer gástrico con el citotóxico oral S-1 es el tratamiento estándar, por lo que Inoue y colaboradores³⁷ realizaron un estudio fase I para valorar la seguridad y eficacia del tratamiento de quimiorradioterapia concomitante con S-1, en pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado (T3-4, N1-2), 65mg/m² al día, de S-1 se administraron en los días 1-14 y 22-35, durante el tratamiento con radioterapia (50Gy en 25 fracciones, 5 días a la semana por 5 semanas, dirigido al tumor primario y a los ganglios regionales), después de 3 a 4 semanas de terminar la neoadyuvancia, se realizó la gastrectomía total o distal con disección D2.

Se reportaron los resultados de 12 pacientes con una media de edad de 71 años, 83% de los pacientes completaron el esquema de quimioterapia y el 100% el de radioterapia, en 8 pacientes se realizaron resecciones multiorgánicas (páncreas, hígado, diafragma, colon) por infiltración tumoral, alcanzando una tasa de resección R0 de 91.7%; dos casos (16.7%) presentaron complicaciones postquirúrgicas (fístula pancreática y dehiscencia de anastomosis), no se reportó mortalidad quirúrgica.

La tasa de respuesta patológica global fue de 83.3%, con 8.3% de respuesta patológica completa, se observó recurrencia de la enfermedad en 5 pacientes (hígado, pulmón, ganglios linfáticos y peritoneo) con una tasa de SVG a 3 años de 58.3%. Se concluye que el tratamiento propuesto es seguro y tolerable, además de demostrar un buen control local de la enfermedad.

- XI. A pesar de que en el Lejano Oriente el comportamiento y tratamiento del cáncer gástrico difiere de lo observado en Occidente, un equipo de Corea del Sur³⁸ evaluó la respuesta al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia sola (régimenes de dos o tres fármacos, a base de fluorouracilo, leucovorin, cisplatino, taxanos o irinotecan) o quimiorradioterapia concomitante (los mismos citotóxicos en conjunto con una dosis total de 4500 cGy), en 74 pacientes con enfermedad localmente avanzada

Después de una gastrectomía total o subtotal, en la que a la mayoría de los casos se les realizó linfadenectomía D2, no se encontró evidencia de tumor en la pieza quirúrgica (ypT0) en 11 pacientes (14.8%), y de éstos en 7 casos (9%) se encontró una respuesta patológica completa (ypT0ypN0), siendo más frecuente en los casos tratados con quimiorradioterapia concomitante ($p=0.027$). La media de seguimiento fue de 25 meses, con una SLE a 1, 2 y 3 años de 83.4, 70 y 52.2% respectivamente y una SVG a 1, 3 y 5 años de 88.5, 67.5 y 51.2%, respectivamente; la presencia de respuesta patológica se asoció de manera significativa con la supervivencia, pero no ocurrió lo mismo al analizar el tipo de tratamiento neoadyuvante.

XII. Rostom y colaboradores,³⁹ evaluaron la efectividad del tratamiento neoadyuvante con un esquema basado en docetaxel, justificando respuestas de 33-55% en pacientes con cáncer gástrico avanzado, así como las características de radiosensibilización del fármaco, por lo que se reclutaron 41 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica en estadio T1, N1-2 y T2-3, N0-1, para recibir un tratamiento de quimioterapia de inducción (2 ciclos de cisplatino, fluorouracilo y docetaxel) y 28 días después se inició el esquema de quimiorradioterapia concomitante (45Gy en 25 fracciones de 1.8Gy en 5 semanas a estómago, extensión perigástrica del tumor, ganglios regionales y esófago distal o duodeno proximal, dependiendo de la localización del primario, más una infusión continua de fluorouracilo por 5 días a la semana y docetaxel semanal por 5 semanas). Se realizó una gastrectomía total o subtotal de acuerdo a la localización del primario, con linfadenectomía D2.

No se documentó progresión durante el tratamiento neoadyuvante, y se logró una resección R0 en 70.7% de los pacientes, observando una tasa de respuesta patológica completa de 24.4% y de respuesta patológica parcial de 17.1%; en el análisis de factores sólo un estadio T y N basales bajos se asociaron con una mayor respuesta patológica. Después de un seguimiento medio de 25 meses, se reportó una SVG a 3 años de 47.3% con una media de 27.8 meses, encontrando relación con la SVG la presencia de respuesta

patológica, una resección R0, el estadio T postquirúrgico y el número de ganglios positivos para metástasis; la media de SLE fue de 25.3 meses y se relacionó con la presencia de respuesta patológica, así como con el estadio postquirúrgico de T y N.

Con una estancia hospitalaria promedio de 12 días, no hubo casos de mortalidad postquirúrgica, pero se presentaron complicaciones en 15 pacientes (42.5%), siendo más frecuente la hemorragia postquirúrgica, la fuga de anastomosis y la neumonía (3 casos). La recurrencia de la enfermedad se observó en 21 pacientes (9 casos en el lecho tumoral y 12 casos de enfermedad a distancia), el resto de los pacientes 46.3%, se mantuvieron libres de enfermedad.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia se asocia a una mayor tasa de morbimortalidad quirúrgicas?

¿El tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia se asocia a una tasa de respuesta patológica completa equiparable a las reportadas en la literatura con otras modalidades de tratamiento?

¿Existen otros factores relacionados con el paciente o el procedimiento quirúrgico que influyen de manera significativa en el pronóstico o en la incidencia de complicaciones postquirúrgicas?

7. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad se considera que la cirugía sola es un tratamiento insuficiente en el cáncer gástrico localmente avanzado, por lo que los esquemas terapéuticos actuales incluyen la combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia ya sea en el escenario adyuvante o neoadyuvante, sin embargo, éste es un padecimiento con un comportamiento biológico variable dependiendo de la población estudiada, y de la misma manera el tratamiento “estándar” varía dependiendo de la geografía, así en el estándar estadounidense predomina la quimiorradioterapia adyuvante, mientras que en el lejano oriente se prefiere la quimioterapia sola como tratamiento adyuvante, y en Europa el tratamiento de elección es la quimioterapia perioperatoria; mientras que el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia concomitante se ha aplicado más en pacientes con cáncer de la unión esofagogástrica, también con buenos resultados, tanto en supervivencia global como libre de enfermedad.

El tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico no está exento de complicaciones y éstas pueden limitar la posibilidad de administrar el tratamiento adyuvante, por lo que en este sentido, la neoadyuvancia no solo permite la administración del tratamiento multimodal, sino que permite valorar in vivo la respuesta al mismo, surgiendo como factor pronóstico el porcentaje de respuesta patológica; la desventaja atribuida se sustenta sobre todo en el manejo de tejidos que han sido expuestos a radiación, con las posibles consecuencias para la cicatrización que esto conlleva; se presentarán los resultados obtenidos con esta modalidad de tratamiento en el servicio de gastro-oncología del Instituto Nacional de Cancerología de México, y se compararán con los descritos en la literatura.

8. OBJETIVOS

I. Objetivo primario

- Analizar la morbilidad y mortalidad postquirúrgica en el grupo de pacientes con cáncer gástrico tratados con un esquema neoadyuvante de quimiorradioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

II. Objetivos secundarios

- Comparar los resultados obtenidos con los reportados en la literatura respecto a modalidades de tratamiento similares y a otros esquemas de tratamiento considerados como estándar.

- Identificar los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones posterior a la gastrectomía total en los pacientes tratados con un esquema de quimiorradioterapia neoadyuvante

- Analizar la relación existente entre los factores clínicos pre y postquirúrgicos y los factores histopatológicos con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el grupo de pacientes estudiados.

9. DISEÑO

9.1. Por número de muestras a estudiar: **Descriptivo**

9.2. Conocimiento que tienen el investigador de los factores del estudio: **Abierto**

9.3. Participación del investigador: **Observacional**

9.4. Tiempo en que suceden los eventos: **Retrospectivo**

9.5. Relación que guardan entre sí los datos: **Transversal**

10. MATERIALES Y MÉTODO.

10.1. Universo de estudio.

Pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía (gastrectomía total o subtotal) en el Instituto Nacional de Cancerología de México de enero 1 de 2006 a diciembre 31 de 2012

10.2. Tamaño de la muestra.

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio: **Secuencial**

10.3. Criterios de selección:

10.3.1. Criterios de inclusión

Se incluirán pacientes con las siguientes características:

- Género: masculino y femenino
- Edad: 18 - 80 años
- Histología: adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, difuso o mixto
- Estadificación: localmente avanzado

- Localización: estómago distal, medio y proximal y tumores Siewert II-III de la unión esofagogástrica
- Tratados en el servicio de gastro-oncología del Instituto Nacional de Cancerología de México, con un esquema de quimiorradioterapia neoadyuvante y gastrectomía total o subtotal
- Sin tratamiento previo

10.3.2. Criterios de exclusión

Se excluirán los pacientes que presenten alguna de las siguientes características:

- Tratamiento fuera del instituto
- Histología diferente a adenocarcinoma
- Tumores Siewert I de la unión esofagogástrica y adenocarcinomas del tercio inferior del esófago
- Cáncer gástrico temprano o metastásico

10.3.3 Criterios de eliminación

- Expediente incompleto
- Progresión durante el tratamiento neoadyuvante
- Información insuficiente respecto al tratamiento neoadyuvante
- No intervención quirúrgica por otras causas
- Pérdida de seguimiento
- Segunda neoplasia maligna primaria

10.4. Definición de variables

Independientes		Dependientes	
Variable	Escala	Variable	Escala
Edad	Intervalo: años	pTNM	Ordinal
Sexo	Nominal: masculino o femenino	Respuesta patológica	Ordinal
IMC al ingreso	Intervalo: kg/m	Morbilidad quirúrgica	Nominal

Pérdida de peso	Intervalo: kg	Mortalidad quirúrgica	Nominal
Histología	Nominal: intestinal, difuso o mixto	Estancia Hospitalaria	Intervalo: días
Localización	Nominal: proximal, medio, distal o de la unión	Seguimiento	Intervalo: meses
Borrmann	Ordinal: I, II, III o IV	Status	Nominal: vivo sin cáncer, vivo con cáncer, defunción sin cáncer, defunción con cáncer, se desconoce
Esquema de QT	Nominal	Periodo libre de enfermedad	Intervalo: meses
No. de ciclos de QT	Intervalo	Supervivencia global	Intervalo: meses
Dosis total de RT	Intervalo: cGy		
Campos de RT	Nominal		
Intervalo entre neoadyuvancia y cirugía	Intervalo: semanas		
Hb preqx	Intervalo: g/dL		
Albúmina preqx	Intervalo: g/dL		
Linfocitos preqx	Intervalo: miles/mm		
Plaquetas preqx	Intervalo: miles/mm ³		
Ca19.9 preqx	Intervalo		
Tipo de Gastrectomía	Nominal: total o subtotal		
Tipo de Linfadenectomía	Ordinal: D1, D2, D3		
Sangrado	Intervalo: ml		
Ganglios resecaados	Intervalo		
Ganglios positivos	Intervalo		
Indice de ganglios	Intervalo: porcentaje		
Lavado peritoneal	Nominal: positivo, negativo, no		
Hb postqx	Intervalo: g/dL		
Alb postqx	Intervalo: g/dL		
Adyuvancia	Nominal		

11. VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizará estadística descriptiva para resumir los datos, las variables numéricas se expresarán como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar; las variables nominales se expresarán en porcentaje. Se utilizará la t de Student (distribución normal) o U de Mann-Whitney (distribución anormal) para comparar las variables continuas; para el análisis de variables cualitativas se utilizará la prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher según corresponda. Se elaborarán curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y la supervivencia se comparará con la prueba de rangos logarítmicos (log rank). Se utilizará el paquete estadístico SPSS Statistics 21.0 de IBM para Macintosh.

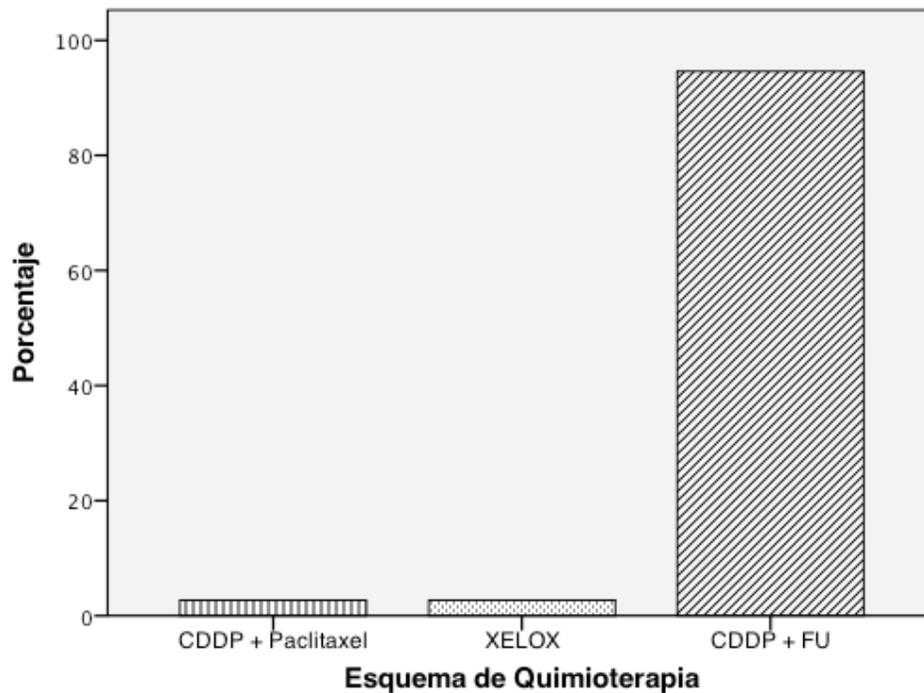
12. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de enero de 2006 a diciembre de 2012, se atendieron en el Instituto Nacional de Cancerología de México, un total de 1212 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, de éstos 79 casos con enfermedad localmente avanzada recibieron neoadyuvancia con quimiorradioterapia concomitante, al término del tratamiento 37 pacientes (46.8%) fueron candidatos a cirugía, por lo que se incluyeron en el estudio.

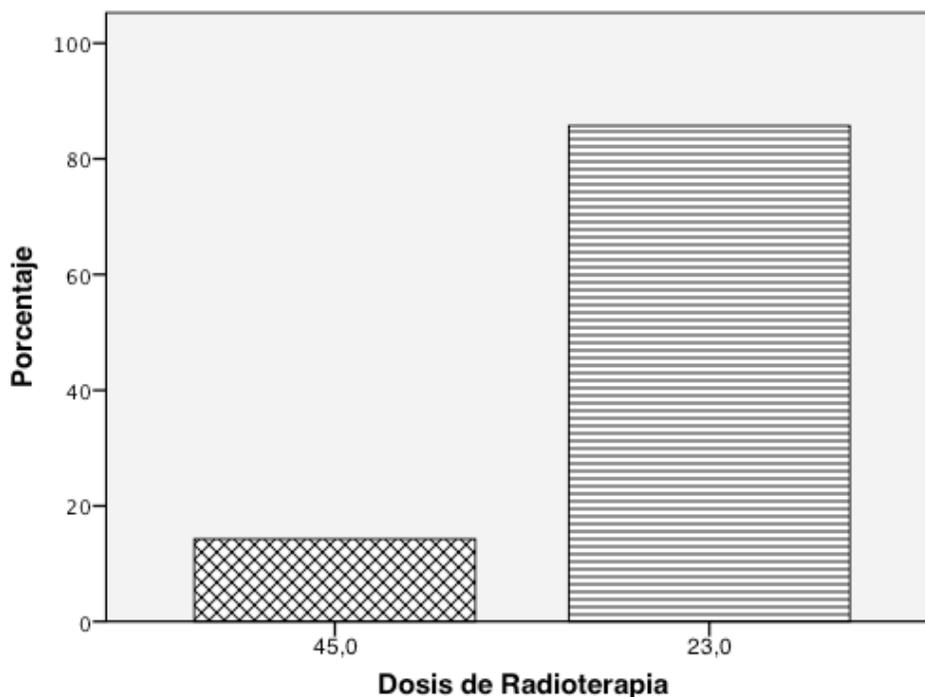
Predominó el sexo masculino, siendo 25 pacientes (68%), con una media de edad de 53 años, (rango: 20 - 72 años), y un promedio de IMC de 25,2 Kg/m² (rango: 16,3 - 32.8 Kg/m²), el tipo histológico predominante fue el intestinal, en 21 pacientes (57%). El ultrasonido endoscópico no estuvo disponible en el instituto durante toda la duración del estudio, por lo que sólo 14 pacientes fueron estadificados con esta modalidad de imagen, encontrando 12 pacientes con uT3, y 2 con uT4, y respecto a la enfermedad ganglionar 12 pacientes fueron clasificados con uN1, 1 caso como uN2 y otro como uN3a. El resto de variables pretratamiento se presentan en la tabla 2.

Edad (media)	52.8 años (\pm 12.1)	Borrmann	
Sexo		I- Polipoide	9 (24%)
Masculino	25 (68%)	II-Ulcerado	2 (5%)
Femenino	12 (32%)	III-Úlcera infiltrativo	19 (51%)
IMC (media)	25,2 Kg/m	IV-Difuso	7 (19%)
Pérdida de peso (media)	8.8 Kg (\pm 6.7)	Localización	
Peso inicial (media)	67.4 Kg (\pm 10.6)	Estómago proximal	3 (8%)
Hemoglobina (media)	12.6 g/dL (\pm 2.8)	Estómago medio	7 (19%)
Albúmina (media)	3.6 g/dL (\pm 0.46)	Estómago distal	4 (11%)
Histología		Siewert II	11 (30%)
Intestinal	21 (57%)	Siewert III	7 (19%)
Difuso	16 (43%)	Difuso	5 (14%)

Un total de 35 pacientes (95%) recibieron un tratamiento de quimioterapia a base cisplatino con fluorouracilo, un paciente (2.5%) recibió cisplatino y paclitaxel y otro gemcitabina más oxaliplatino (2.5%); mientras que el tratamiento con radioterapia más frecuente fue de 23 Gy en esquema hipofraccionado (5 + 5 + 6.5 + 6.5 Gy) en 30 pacientes (81%), el resto de los casos: 5 pacientes (13%) fue tratado con un fraccionamiento convencional (1.8Gy) a una dosis total de 45Gy, en dos casos se perdió la información del tratamiento con radioterapia.



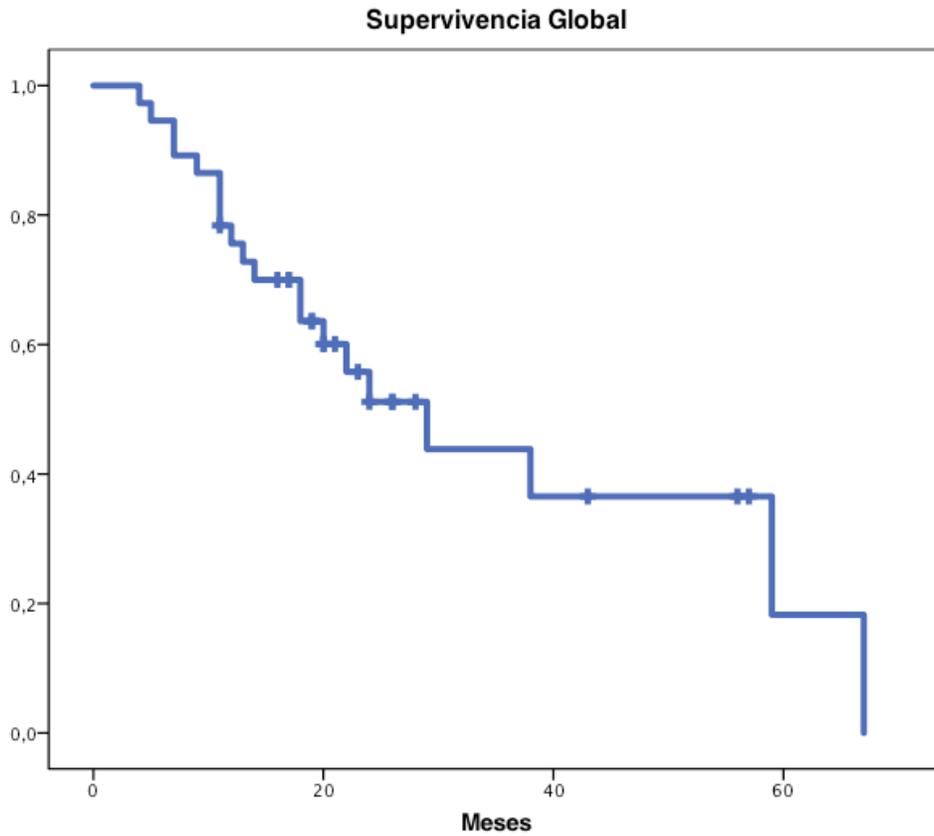
La cirugía se realizó en promedio 12 semanas después de terminar la neoadyuvancia (0-34 semanas), se realizaron 33 gastrectomías totales (89%) y 4 gastrectomías subtotales (11%); aunque en 20 casos no se especificó el tipo de linfadenectomía, la más frecuente fue una disección tipo D2 en 12 pacientes (32%) con un promedio de cosecha ganglionar al incluir todos los casos de 23 (8-55 ganglios); el sangrado transoperatorio promedio reportado fue de 416cc (100-1200cc)



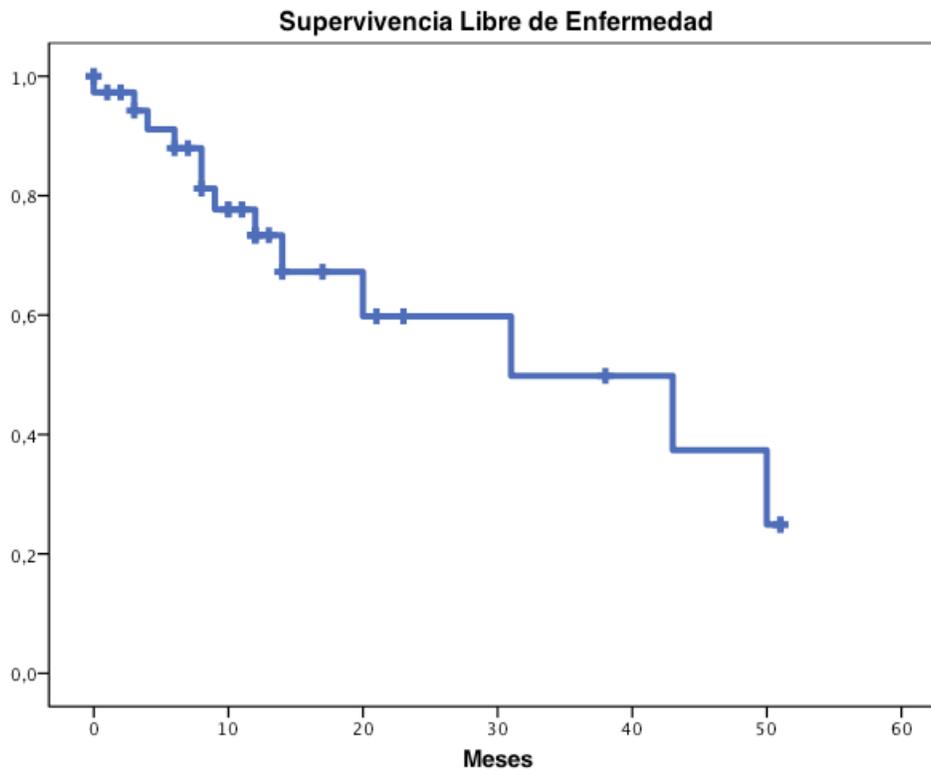
Después de una media de estancia hospitalaria de 12 días, se encontraron 10 casos (27%) con complicaciones quirúrgicas:

- Dehiscencia de anastomosis: 4 casos, de éstos 2 se asociaron a empiema izquierdo y uno a un absceso intraabdominal
- Dehiscencia de muñón duodenal: 1 caso con absceso intraabdominal asociado
- Absceso intraabdominal: 1 caso no asociado a dehiscencia de anastomosis
- Fístula enterocutánea: 2 casos
- Fístula biliar: 1 caso
- Hernia diafragmática: 1 caso

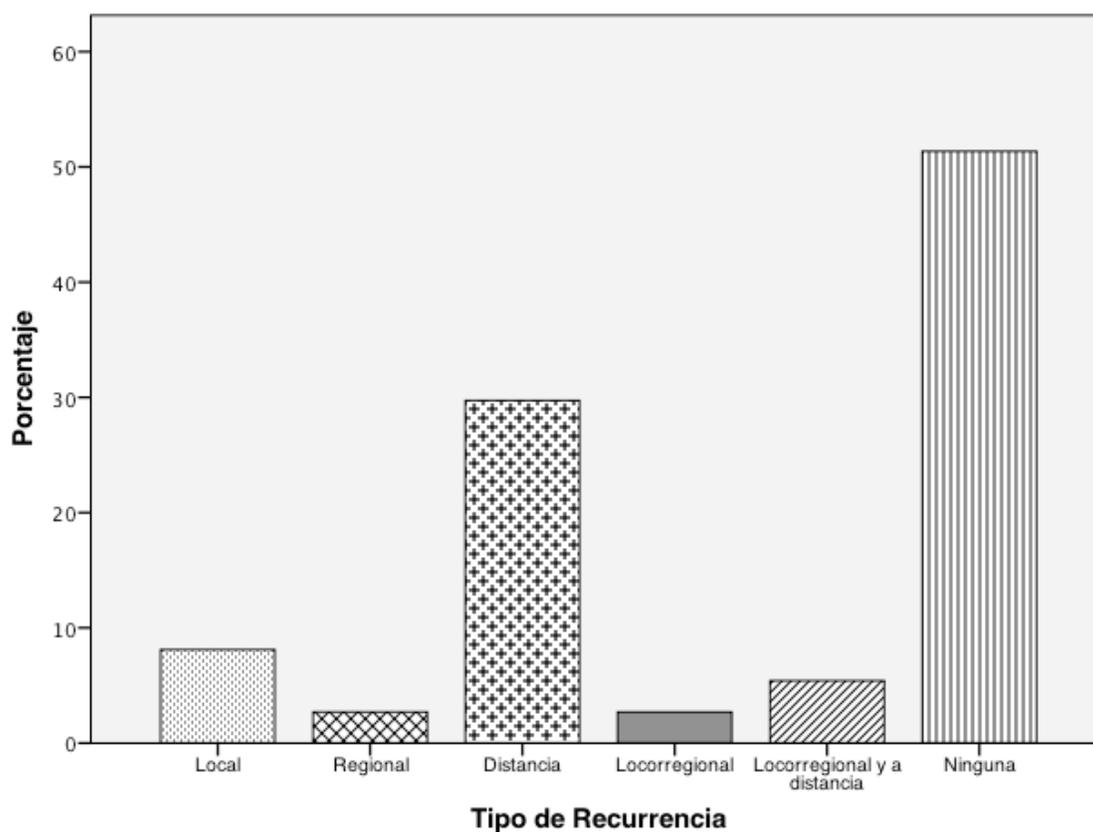
Como era de esperarse se encontró una relación significativa entre la presencia de complicaciones postquirúrgicas y una mayor estancia hospitalaria ($p=0.012$). No se reportaron complicaciones médicas asociadas al procedimiento quirúrgico (neumonía, sepsis asociada a catéter o infección de vías urinarias), y ocurrió una defunción (2.5%) en los 30 días posteriores al evento quirúrgico, asociada a dehiscencia de anastomosis. Se realizó el análisis intencionado para identificar alguna variable relacionada con una mayor morbilidad quirúrgica (edad, IMC, pérdida de peso, valores de hemoglobina o albúmina tanto al ingreso como antes de la cirugía, número de ciclos de quimioterapia, dosis y fraccionamiento de



radioterapia, sangrado transoperatorio, tiempo entre el término de la neoadyuvancia y la cirugía) sin encontrar una relación de importancia entre éstas y los resultados quirúrgicos.



En el estudio histopatológico, se logró una tasa de resección R0 en 35 pacientes (94.5%) y se encontraron 7 casos (19%) con respuesta patológica completa, (ypT0ypN0); como ya se mencionó en sólo 14 casos se realizó la estadificación mediante ultrasonido endoscópico previo al tratamiento (T3: 12 casos, T4: 2 casos, N1: 12 casos, N2: 1 caso, N3: 1 caso), la cual al compararla con el reporte de TNM patológico se obtuvo una reducción en la T en 11 casos (78%) y en la N en 9 casos (64%).



Después de un seguimiento promedio de 24.3 meses (5-71 meses), la supervivencia global a 3 años fue de 36%, con una media calculada con el método de Kaplan-Meyer de 34.6 meses; y la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de 33%, con una media de 31.5 meses, se presentaron 11 casos (29.7%) con recurrencia de la enfermedad a distancia, 3 casos con recurrencia local (8.1%), 2 casos con enfermedad regional (5.4%) y 2 casos tanto con enfermedad

locorregional como a distancia (5.4%), encontrando una relación significativa entre primarios Siewert III y la presencia de recurrencia a distancia ($p=0.038$), así como primarios de ésta misma localización y una mayor mortalidad cáncer específica ($p=0.014$)

13. DISCUSIÓN

En el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado es evidente la necesidad de un tratamiento multimodal que combine las múltiples opciones disponibles, desafortunadamente las variaciones geográficas en cuanto al comportamiento de la enfermedad así como a las diferentes opciones de tratamiento con resultados similares limitan la posibilidad de llegar a un consenso respecto a una opción de tratamiento general, más aún la tendencia actual de la oncología hacia un tratamiento personalizado y la inclusión de terapias blanco se espera que aleje cada vez más este concepto de tratamiento estándar para todos los pacientes; sin embargo, mientras ésta posibilidad de tratamiento personalizado se concreta, la necesidad de un tratamiento efectivo sigue latente.

Al tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia se le adjudican múltiples ventajas sobre todo en la administración del tratamiento a tejidos que se encuentran con buena perfusión y oxigenación, lo cual, al menos teóricamente incrementa su efectividad, de la misma manera, se describe el potencial para seleccionar a aquellos pacientes con una biología tumoral más agresiva, los cuales comúnmente progresan de manera temprana durante la neoadyuvancia, y en quienes el tratamiento quirúrgico no sólo carece de utilidad, sino que expone al paciente a un riesgo de complicaciones innecesario, cuando se decide el tratamiento quirúrgico inicial en ocasiones las complicaciones postquirúrgicas limitan la posibilidad de administrar en tiempo y forma adecuadas un tratamiento adyuvante, lo cual incide de manera directa en la supervivencia del paciente, el uso de la neoadyuvancia evita esta limitante ya que se ofrece el tratamiento quirúrgico después de completar el tratamiento con quimiorradioterapia. Una ventaja más de la neoadyuvancia es identificar a los pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa y a aquellos que no, siendo esto no solo un factor pronóstico sino que permite definir la necesidad de continuar con tratamiento adyuvante posterior a la cirugía.

A pesar de las ventajas de la neoadyuvancia, persiste el escepticismo respecto a la utilidad de la quimiorradioterapia concomitante previo a la cirugía, ya que la evidencia no es tan sólida como la disponible con otros esquemas de tratamiento,

Resultados Neoadyuvancia con Quimiorradioterapia Concomitante									
Autor	No. y Localizac	Quimiotx	Radiotx	Morbilidad	Mortalidad	Respuesta patológica	R0	SLE	SVG
Ajani (2004)	28 / Gástrico y UEG	5FU + CDDP	45 Gy	6%	3%	36%	82%	9.1m	33.7m
Ajani (2005)	40 / Gástrico y UEG	5FU + Paclitaxel	45 Gy	7.5%	0%	20%	78%	n/r	n/r
Ajani (2006)	36 / Gástrico	5FU + Paclitaxel	45 Gy	14%	n/r	26%	63%	n/r	23.2m
Wydmański (2007)	40 / Gástrico	FU	45 Gy	5%	0%	17.5%	94%	83% 2a	63% 2a
Pepek (2013)	48 / Gástrico y UEG	FU *	45 Gy	19%	6%	19%	86%	41% 3a	50% 3a
Fujitani (2011)	71 / Gástrico y UEG	FU + Paclitaxel o CDDP	45 Gy	38%	2.8%	n/r	97%	n/r	n/r
Valentí (2009)	40 / Gástrico y UEG	Oxalip + Capec + Docetaxel	45 Gy	32.5%	2.5%	55% (global)	90%	n/r	n/r
Díaz-González (2011)	58 / Gástrico y UEG	Oxalip + Capec + Docetaxel	45 Gy	n/r	n/r	25%	90%	n/r	n/r
Valentí (2011)	72 / Gástrico	Taxano *	45 Gy	32%	1.4%	47%	90%	n/r	n/r
Inoue (2012)	12 / Gástrico	S-1	50 Gy	16.7%	0%	8.3%	92%	n/r	58% 3a
An (2013)	74 / Gástrico	5FU + CDDP + Taxano o Irinotecan	45 Gy	n/r	n/r	9%	87%	52% 3a	51% 3a
Rostom (2013)	41 / Gástrico y UEG	5FU + CDDP + Docetaxel	45 Gy	42%	0%	24%	70%	25.3m	27.8m
Esta serie (2014)	37 / Gástrico y UEG	5FU + CDDP	23 Gy	27%	2.5%	19%	94%	33% 3a 31.5m	36% 3a 34.6m

nuestros resultados son comparables a los publicados en estudios similares, sin embargo, es evidente la necesidad de estudios fase III que comparen esta modalidad de tratamiento con las otras disponibles.

En esta serie de pacientes el tratamiento con radioterapia fue en su mayoría diferente al administrado en los otros estudios de quimiorradioterapia

neoadyuvante, es decir, se administró un esquema hipofraccionado a una dosis total de 23Gy, sin que esto se reflejara en un menor control locorregional, menor tasa de respuesta patológica o un aumento en las complicaciones postoperatorias. Respecto a la supervivencia global, tanto nuestros resultados como los de otros estudios de quimiorradioterapia neoadyuvante son comparables con la mayoría de los reportados con otras modalidades de tratamiento, a decir, alrededor de 40-50% a 3 años y 30-35% a los 5 años, sin embargo, llama la atención una tasa de resecciones R0 en promedio entre 85-90%, lo cual sumado a la respuesta patológica completa pudiera tener una mayor influencia en la supervivencia a largo plazo.

Una consideración que se mantiene en todos los estudios y en nuestros resultados es que a pesar de mantener un buen control locorregional de la enfermedad, la presencia de recurrencias a distancia sigue siendo considerable, y este es el punto donde debe continuar la investigación futura, con en el desarrollo de citotóxicos más efectivos y con menor toxicidad; de la misma manera la identificación de vías moleculares claves en el desarrollo y crecimiento del cáncer gástrico se espera que en un futuro cercano permitan un mejor control de la enfermedad tanto localmente avanzada como metastásica.

14. CONCLUSIÓN

En la actualidad, la cirugía como estrategia de tratamiento aislado es insuficiente, el cáncer gástrico localmente avanzado demanda la cooperación de todos los especialistas en oncología, y aunque la secuencia de tratamiento sigue sin llegar a un consenso, los resultados con las diferentes opciones son similares, poniendo en evidencia la necesidad de todo el arsenal terapéutico en el manejo de esta agresiva enfermedad.

Desafortunadamente, los resultados distan de ser los ideales, e inclusive en los casos en los que pareciera se tuvo una respuesta óptima al tratamiento, se mantiene un riesgo importante de recurrencia de la enfermedad, de ahí la posibilidad de mejorar cada uno de los aspectos del tratamiento, no solo el realizar un procedimiento quirúrgico con la extensión adecuada y con una evolución postoperatoria libre de complicaciones, el desarrollo de técnicas y tecnologías que permitan la administración más eficaz y eficiente de la radioterapia, limitando la exposición de los tejidos sanos adyacentes a la misma, y el surgimiento de citotóxicos más efectivos que limiten las recurrencias a distancia.

El presente estudio se suma a la creciente evidencia que apoya a la neoadyuvancia con quimiorradioterapia concomitante como una opción de tratamiento factible y comparable a otros esquemas de tratamiento, y aunque aun estamos lejos de ver un cambio drástico en las conductas terapéuticas actuales, el futuro es más que alentador.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. SINAIS, SINAVE, DGE, SALUD. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México. Secretaría de Salud. Junio, 2011.
2. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. American Cancer Society. 2011.
3. De Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013; 42(2):219-240.
4. Correa P. Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013; 42(2):211-217.
5. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013; 42(2):261-284.
6. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; (64):31-49.
7. Edge SB (ed), American Joint Committee on Cancer & American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. ed. New York: Springer; 2010.
8. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011; 14(2):101-112.
9. Corsi A. Requirement for a standardised definition of advanced gastric cancer. *Oncology Letters*. 2014; 7:164-170.
10. Buergy D, Lohr F, Baack T, Siebenlist K, Haneder S, Michaely H, Wenz F, Boda-Heggemann J. Radiotherapy for tumors of the stomach and gastroesophageal junction – a review of its role in multimodal therapy. *Radiation Oncology*. 2012; 7(1):1.
11. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg*. 1987 Jan; 58(1):25-32.
12. Macdonald JS. Gastric Cancer — New Therapeutic Options. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355:76 - 77.
13. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1982; 8(1):1-11.
14. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1990; 19(6):1357-1362.
15. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11 (8): 1441-1447
16. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, Cascinu S, Barni S, Labianca R, Torri V. 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) . *Annals of Oncology* 2000; 11 (7):837 - 835
17. Misleh JG, Santoro P, Strasser JF, Bennett JJ. Multidisciplinary Management of Gastric Cancer . *Surgical Oncology Clinics of North America* . 2013; 22(2): 247 - 264.

18. Wydmański J, Suwinski R, Poltorak S, Maka B, Miszczyk L, Wolny E, Bielaczyc G, Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiotherapy and Oncology* . 2007; 82(2):132 - 136.
19. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJH, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355(1):11-20.
20. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(13):1715-1721.
21. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(35): 5210-5218.
22. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti JK, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(10):725-730.
23. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(19):2327-2333.
24. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis D, Mamon HJ, Swanson R, Haller DG, Dragovich T, Alberts SR, Bjarnason GA, Willett CG, Enzinger PC, Goldberg RM, Venook AP, Mayer RJ. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15_suppl):4003.
25. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(3):268-273.
26. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(18):1810-1820.
27. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer

- after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012; 379(9813):315-321.
28. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Lee KH, Kim HH, Ji J, Chen JS, Lim Y, et al. Adjuvant Capecitabine and Oxaliplatin (XELOX) for Gastric Cancer After D2 Gastrectomy: Final Results from the CLASSIC trial. *Annals of Oncology*. 2013; 24(suppl 4):iv14-iv14.
 29. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-Institutional Trial of Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Potentially Resectable Gastric Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* . 2004; 22 (14):2774 - 2780
 30. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, Nivers R, Morris J, Pisters PW. Paclitaxel-Based Chemoradiotherapy in Localized Gastric Carcinoma: Degree of Pathologic Response and Not Clinical Parameters Dictated Patient Outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(6):1237-1244.
 31. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PWT, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II Trial of Preoperative Chemoradiation in Patients With Localized Gastric Adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of Combined Modality Therapy and Pathologic Response. *Journal of Clinical Oncology* . 2006; 24 (24):3953 - 3958 .
 32. Pepek JM, Chino JP, Willett CG, alta M, Blazer III DG, Tyler DS, Uronis HE, Czito BG. Preoperative chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer. *Radiation Oncology*. 2013; 8(1):6.
 33. Fujitani K, Ajani JA, Crane CH, Feig BW, Pisters PW, Janjan N, Walsh GL, Swisher SG, Vaporciyan AA, Rice D, Welch A, Baker J, Faust J, Mansfield PF. Impact of Induction Chemotherapy and Preoperative Chemoradiotherapy on Operative Morbidity and Mortality in Patients with Locoregional Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 14:2010-2017.
 34. Valentí V, Hernández-Lizoain, JL, Martínez-Regueira F, Gil A, Martí P, Zozaya G, Bueno A, Pedano N, Arredondo J, Beorlegui MC, Álvarez-Cienfuegos J. Análisis de la morbilidad postoperatoria en pacientes con adenocarcinoma gástrico tratados según protocolo de quimiorradioterapia preoperatoria y cirugía . *Cirugía Española* . 2009; 86(6):351 - 357.
 35. Díaz-González JA, Rodríguez J, Hernández-Lizoain JL, Ciérvide R, Gaztañaga M, San-Miguel I, Arbea L, Aristu JJ, Chopitea A, Martínez-Regueira F, Valentí V, García-Foncillas J, Martínez-Monge R, Sola JJ. Patterns of Response After Preoperative Treatment in Gastric Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* . 2011; 80(3):698 - 704.
 36. Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Beorlegui MC, Diaz-Gonzalez JA, Regueira FM, Rodriguez JJ, Viudez A, Sola I, Cienfuegos JA. Morbidity, mortality, and pathological response in patients with gastric cancer preoperatively treated with chemotherapy or chemoradiotherapy. *Journal of Surgical Oncology*. 2011; 104:124 - 129.
 37. Inoue T, Yachida S, Usuki H, Kimura T, Hagiike M, Okano K, Suzuki Y. Pilot Feasibility Study of Neoadjuvant Chemoradiotherapy with S-1 in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer Featuring Adjacent Tissue Invasion or JGCA

- Bulky N2 Lymph Node Metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2012; 19(9): 2937-2945.
38. An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Kim CB, Noh SH. Pathologic and Oncologic Outcomes in Locally Advanced Gastric Cancer with Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy. *Yonsei Medical Journal*. 2013; 54(4): 888.
 39. Rostom Y, Zaghloul H, Khedr G, El-Shazly W, Abd-Allah D. Docetaxel-Based Preoperative Chemoradiation in Localized Gastric Cancer: Impact of Pathological Complete Response on Patient Outcome. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2013; 44(2):162-169.