

ARTÍCULO ORIGINAL

Supervivencia y complicaciones en pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica tratados con quimioterapia perioperatoria más cirugía comparada con cirugía más terapia adyuvante: estudio multicéntrico, Bogotá D.C., 2010-2017

Survival and complications of patients with gastric cancer and with cancer of the gastroesophageal junction treated with perioperative chemotherapy and surgery compared with patients managed with adjuvant chemotherapy and surgery; multicentric study, 2010-2017. Bogotá, Colombia

Jorge Campillo¹, Liliana Suárez², Raúl Guevara², Rodrigo Burgos³, César Villegas³,
María Cendales⁴, Francisco Henao⁵, Germán Rosero⁵

¹ Médico, residente de Cirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

² Médico cirujano, Servicio de Cirugía Gastrointestinal, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

³ Médico, residente de Cirugía, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Médica, cirujana general, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

⁵ Médico cirujano, Servicio de Cirugía Gastrointestinal, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

Primer puesto en el Simposio Nacional del Residente Quirúrgico, XLIV Congreso Nacional Avances en Cirugía, Cartagena, Colombia, agosto de 2018

Resumen

Introducción. El tratamiento oncológico adicional a la cirugía en los pacientes con cáncer gástrico, sigue siendo un tema de debate. Se compararon el pronóstico y las complicaciones de la quimioterapia perioperatoria con los de la quimioterapia adyuvante, para identificar el mejor esquema de tratamiento.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio longitudinal, retrospectivo y de cohorte histórica, que incluía todos los pacientes que recibieron alguno de los dos esquemas de tratamiento. Los principales objetivos fueron evaluar la supervivencia y las complicaciones perioperatorias (fístula, sangrado, muerte y toxicidad) en cada grupo.

Resultados. Se incluyeron 168 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Comparado con el grupo de quimioterapia adyuvante, el grupo de quimioterapia perioperatoria tuvo una mayor supervivencia a 2 y 5 años (80,1 Vs. 61,2 %; 69,8 Vs. 43,6 %) ($p=0,003$). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de complicaciones perioperatorias entre los dos grupos (4,11 Vs. 10,64 %) ($p=0,151$). Hubo un aumento en la necesidad de transfusiones en el grupo con quimioterapia perioperatoria.

Fecha de recibido: 8/06/2018 - Fecha de aceptación: 28/08/2018

Correspondencia: Jorge Campillo-Pardo, MD, carrera 7 N° 42-60, Bogotá, D.C., Colombia, Teléfono: 321-2166873, Correo electrónico: campillo1@gmail.com

Citar: Campillo J, Suárez L, Guevara R, Burgos R, Villegas C, Cendales M, Henao F, Rosero G. Supervivencia y complicaciones en pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica tratados con quimioterapia perioperatoria más cirugía comparada con cirugía más terapia adyuvante: estudio multicéntrico, Bogotá D.C., 2010-2017. Rev Colomb Cir. 2018;33:353-61. <https://doi.org/10.30944/20117582.82>

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Discusión. La quimioterapia perioperatoria aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, sin un aumento significativo en la tasa de complicaciones perioperatorias. Hay un aumento en la necesidad de transfusiones en el grupo de quimioterapia perioperatoria, sin que esto empeore el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: neoplasias gástricas; quimioterapia adyuvante; mortalidad; supervivencia; complicaciones posoperatorias.

Abstract

Introduction: Oncological management in addition to surgery in patients with gastric cancer remains a matter of debate. We conducted a retrospective longitudinal study to compare the prognosis and complications between perioperative chemotherapy and adjuvant chemotherapy to identify the best treatment scheme.

Materials and methods: A longitudinal, retrospective historical cohort study was carried out that included all patients who received one of the two treatment schemes. The main objectives were to evaluate overall survival and perioperative complications (fistula, bleeding, death and toxicity) in each group.

Results: 168 patients met the inclusion criteria. Compared with the adjuvant chemotherapy group, the perioperative chemotherapy group had greater survival at 2 and 5 years (80.1% vs. 61.2%, 69.8% vs. 43.6% $p=0.003$). There was no statistically significant difference in the rate of perioperative complications between the two groups (4.11% vs. 10.64%, $p=0.151$). There was an increase in the transfusion requirement in the perioperative chemotherapy group.

Discussion: Perioperative chemotherapy increases the long-term survival of patients with locally advanced gastric cancer, without a significant increase in the rate of perioperative complications. There is an increase in the transfusion requirement of the perioperative chemotherapy group without this worsening the prognosis of the patients.

Key words: stomach neoplasms; chemotherapy, adjuvant; mortality; survival; postoperative complications.

Introducción

El cáncer gástrico es la segunda causa de mortalidad relacionada con cáncer alrededor del mundo, aproximadamente, con 988.000 nuevos casos y 736.000 muertes por año ^{1,3}. Debido a su alta incidencia y morbimortalidad, su detección temprana y tratamiento oportuno constituyen parte fundamental del manejo de esta enfermedad. En pacientes con enfermedad localizada, la supervivencia es del 75 %, aproximadamente, con la cirugía como principal tratamiento ⁴. Sin embargo, la tasa de recurrencia es elevada en los pacientes con diseminación linfática (N₁, N₂), lo cual empeora drásticamente el pronóstico ⁴. Existe un gran interés en encontrar formas de mejorar el pronóstico y la supervivencia de este grupo de pacientes potencialmente curables.

El enfoque estándar de tratamiento actual en Norteamérica es mediante abordaje quirúrgico inicial, seguido por quimiorradioterapia

adyuvante basado en las conclusiones del ensayo INT0116, que mostró que la adyuvancia con 5-fluorouracilo y la radioterapia posoperatoria aumentaban la supervivencia global en comparación con la cirugía sola. Posteriormente, el estudio MAGIC informó mejoría en la supervivencia global con el manejo quimioterapéutico con epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo perioperatorio, en comparación con la cirugía sola, constituyendo la recomendación actual en las guías de países europeos ⁵. Además, el estudio multicéntrico FNCLCC/FFCD mostró una mejoría en la tasa de resección R₀ y la supervivencia con 5-fluorouracilo y cisplatino perioperatorio ⁶. Aunque en muchos ensayos clínicos y metaanálisis se ha estudiado el valor de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, y la radioterapia en el cáncer gástrico, los resultados de estos estudios no han sido uniformes, por lo cual no existe en la actualidad evidencia

suficiente que sustente de forma convincente ninguno de los dos protocolos.

El propósito de este estudio consistió en describir y analizar si existen diferencias en la tasa de supervivencia global y complicaciones perioperatorias en pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica (Siewert II-III en estadios Ib-IIIc), comparando dos protocolos de manejo utilizados en dos instituciones que son centros de referencia del manejo del cáncer gástrico en Bogotá, Colombia: cirugía más quimioterapia adyuvante (CQA), comparada con quimioterapia perioperatoria más cirugía (CQP).

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio longitudinal, retrospectivo y de cohorte histórica, con un muestreo no probabilístico, reclutando de forma consecutiva los pacientes que recibieron alguno de los dos esquemas de tratamiento y que cumplían con los criterios de inclusión; estos fueron: pacientes mayores de edad, con diagnóstico histopatológico de cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (Siewert II y III estadios IB a IIIC), que cumplieron todo el protocolo de manejo institucional). Se excluyeron los pacientes menores de edad, con tumores en estadio IV o aquellos que no hubieran completado los esquemas de manejo establecidos para cada institución.

Fuentes de información y seguimiento

Los datos fueron recolectados de registros administrativos de ambas instituciones (CUC-HUSI), e incluyeron la historia clínica, y los reportes de laboratorio y de histopatología. El seguimiento de los casos se hizo mediante la vigilancia estricta de cada una de las visitas de control programadas por los departamentos de Cirugía Gastrointestinal y Oncología Clínica de las instituciones participantes.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se analizaron con medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión; los datos categóricos, mediante proporciones. Los supuestos de distribución normal

en las variables de interés fueron evaluados con gráficos de histogramas de frecuencias, *box plot* y Q-Q y, finalmente, con el test no paramétrico de Shapiro-Wilk. En el análisis bivariado y de correlación, se usó la prueba de ji al cuadrado (χ^2) para independencia y homogeneidad entre variables en tablas de 2 x 2. Cuando no se cumplieron los supuestos para el cálculo del estadístico χ^2 , se utilizó la prueba exacta de Fisher. Según la naturaleza de la distribución de las variables continuas, se usaron las pruebas estadísticas t de Student y U de Mann-Whitney para comparar las medias. En el contraste de hipótesis, se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. Para cada estimador, se calcularon intervalos de confianza del 95 %. Se aplicaron técnicas de análisis de tiempo hasta el evento (función de Kaplan-Meier) para estimar la probabilidad de ocurrencia de los resultados de interés (supervivencia global y tiempo libre de la enfermedad). No se utilizó ningún método de ajuste por censuras de información o truncamiento de datos en este estudio (métodos de imputación o análisis de sensibilidad). Los datos fueron analizados con el *software* licenciado Stata 13.0.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación contó con el aval del comité de investigaciones de ambas instituciones y fue aprobado por el comité de ética, considerándola una investigación sin riesgo.

Resultados

Se incluyeron 168 pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica que se encontraban en la clasificación II-III de Siewert y en estadios clínicos Ib-IIIc. Las características demográficas se describen en la tabla 1.

Los grupos fueron equivalentes en distribución de sexo, edad al momento del diagnóstico, clasificación de la ASA (*American Society of Anesthesiologists*), localización del tumor, tipo histológico según la clasificación de Laurent y tiempo operatorio. Al realizar el análisis bivariado, se evidenció una mejoría en la tasa de resecciones Ro en el grupo CQP comparado con el grupo

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Valor	
Pacientes	168	
Sexo, M:F	99:69	
Edad en años, media (mínimo - máximo)	58,42 (26 - 86)	
Estadificación preoperatoria		
Clasificación ASA	n (%)	IC95%
I	3 (1,79)	(0,60-5,08)
II	92 (54,76)	(46,91-61,76)
III	71 (42,26)	(35,39-50,14)
IV	2 (1,19)	(0,32-4,21)
Localización del tumor		
Unión gastroesofágica	13 (7,74)	(4,55-2,71)
Fondo	15 (8,93)	(5,45-14,13)
Cuerpo	65 (38,69)	(31,46-45,97)
Antro	72 (42,86)	(35,96-50,73)
Linitis plástica	3 (1,79)	(0,60-5,08)
Se practicó laparoscopia para estadificación		
Sí	8 (58,33)	(50,45-65,17)
No	70 (41,67)	(34,83-49,55)

CQA (96,8 Vs. 86,3 %) ($p=0,022$). De igual manera, la tasa de invasión linfovascular evaluada en las piezas quirúrgicas de patología, fue significativamente menor en el grupo CQP con respecto al grupo CQA (26,6 Vs. 73,5 %) ($p=0,0001$).

Además, evidenciamos una mayor necesidad de transfusiones durante y después de la cirugía en los pacientes del grupo CQP, con una diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, no hubo diferencia en el volumen de sangrado intraoperatorio entre los dos grupos.

El análisis no evidenció diferencias estadísticamente significativas en la tasa de complicaciones en los primeros 30 días posoperatorios; estas incluían: fístula, hemorragia posoperatoria, mortalidad en los primeros 30 días y otras complicaciones evaluadas según la clasificación de Clavien-Dindo.

Las demás variables evaluadas en el estudio se encuentran enumeradas en la tabla 2.

Al hacer el análisis de supervivencia con la fórmula de Kaplan-Meier, se pone de manifiesto

Tabla 2. Comparación de resultados en el manejo quirúrgico con quimioterapia perioperatoria versus adyuvancia en pacientes con cáncer gástrico

Variable n (%)	Adyuvancia n=73 n (%)	Quimioterapia preoperatoria n=95 n (%)	X ² (grados de libertad)	p
Edad (años)				
<60	35 (47,30)	47 (49,47)	0,078 (1)	0,779
≥60	38 (52,70)	48 (50,53)		
Sexo				
Mujer	29 (39,73)	40 (42,11)	0,042 (1)	0,75
Hombre	44 (60,27)	55 (57,89)		
Clasificación ASA				
I	3 (4,11)	0 (0,0)	*	0,000
II	23 (31,51)	69 (72,63)		
III	47 (64,38)	24 (25,26)		
IV	0 (0,0)	2 (2,11)		
Localización del tumor				
Unión gastroesofágica	8 (10,96)	5 (5,26)	*	0,131
Fondo	4 (5,48)	11 (11,58)		
Cuerpo	23 (31,51)	42 (44,21)		
Antro	37 (49,32)	36 (37,89)		
Linitis plástica	2 (2,74)	1 (1,05)		

Se realizó laparoscopia de estadificación				
No	69 (94,52)	1 (1,05)	148,3 (1)	0,000
Sí	4 (5,48)	94 (98,95)		
Cirugía realizada				
Gastrectomía subtotal + Linfadenectomía D ₁	10 (13,7)	2 (2,11)	*	0,000
Gastrectomía total + linfadenectomía D ₁	9 (12,33)	0 (0,00)		
Gastrectomía subtotal + Linfadenectomía D ₂	29 (39,73)	25 (26,32)		
Gastrectomía total + linfadenectomía D ₂	25 (34,25)	67 (70,53)		
No hubo resección	0 (0,00)	1 (1,05)		
Vía de abordaje				
Abierta	59 (80,82)	48 (51,06)	16,2 (1)	0,000
Laparoscopia	14 (19,18)	46 (48,94)		
Extensión de resección				
R ₀	63 (86,3)	91 (96,81)	*	0,022
R ₁	9 (12,33)	3 (3,19)		
R ₂	1 (1,37)	0 (0,0)		
Tiempo operatorio, minutos				
Media (± DE)	217,64 (7,00)	213,61 (5,02)		0,7862
Sangrado, mililitros				
Media (± DE)	429,71 (52,23)	411,17 (32,72)		0,7676
Requiere transfusión				
No	69 (94,52)	57 (60,64)	25,8 (1)	0,000
Sí	4 (5,41)	37 (39,36)		
Complicaciones a 30 días periodo posoperatorio				
Fístula				
No	70 (95,89)	84 (89,36)	2,45 (1)	0,151
Sí	3 (4,11)	10 (10,64)		
Hemorragia				
No	71 (97,26)	85 (90,43)	*	0,115
Sí	2 (2,74)	9 (9,57)		
Mortalidad primeros en 30 días periodo posoperatorio				
No	72 (100,00)	92 (96,84)	*	0,257
Sí	0 (0,00)	3 (3,16)		
Clavien-Dindo				
I	1 (9,09)	1 (3,57)		0,86
II	4 (36,36)	9 (32,14)		
IIIa	1 (9,09)	5 (17,86)		
IIIb	4 (36,36)	8 (28,57)		
IVa	0 (0,00)	2 (7,14)		
IVb	1 (9,09)	3 (10,71)		

Recurrencia				
Local y regional	7 (9,59)	12 (12,9)	*	0,455
A distancia	15 (20,55)	12 (12,9)		
Ambos	3 (4,11)	2 (2,15)		
Ninguna	48(41,74)	67 (58,26)		
Mortalidad acumulada				
No	42 (57,53)	71 (74,74)	5,45 (1)	0,019
Sí	31 (42,47)	24 (25,26)		
Tipo de tumor				
Intestinal	36 (49,32)	57 (60,00)	2,66 (2)	0,264
Difuso	32 (43,84)	30 (31,58)		
Mixto	5 (6,85)	8 (8,42)		
Grado de diferenciación				
Bien diferenciado	6 (8,22)	13 (13,68)	9,84 (2)	0,007
Moderadamente diferenciado	17 (29,29)	40 (42,11)		
Mal diferenciado	50 (68,49)	42 (44,21)		
Bordes				
Negativo	66 (90,41)	84 (91,30)	0,03 (1)	0,843
Positivo	7 (9,59)	8 (8,70)		
Diámetro máximo, cm				
Media (± DE)	5,26 (0,26)	3,00 (0,36)		0,000
Invasión linfovascular				
No	18 (26,47)	69 (73,40)	33,7 (1)	0,000
Sí	50 (73,52)	25 (26,60)		
Ganglios resecaados, número				
Media (± DE)	26,10 (1,56)	23,18 (1,29)		0,078
Porcentaje de ganglios positivos				
Media (± DE)	26,73 (3,43)	12,80 (2,31)		0,000
Radioterapia				
No	25 (34,25)	85 (90,43)	56,4 (1)	0,000
Sí	48 (65,75)	9 (9,57)		
Dosis acumulada de radiación (cGy)				
Media (± DE)	4000 (500)	4008(190,8)		0,421
Toxicidad por quimioterapia				
No	48 (65,75)	71 (74,75)	1.61 (1)	0,204
Sí	25 (34,25)	24 (25,26)		

*No cumple criterios de Cochrane para calcular el test de ji al cuadrado (χ^2) de independencia. Se calcula el test exacto de Fisher.

una mejor supervivencia de los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados, con respecto a los tumores mal diferenciados; la tasa de supervivencia fue cercana a 72,6 % a los cinco años para los tumores con mejor grado de diferenciación, en comparación con 41,7 % para los tumores mal diferenciados (figura 1).

Además, el análisis evidenció una supervivencia estadísticamente significativa mejor a los cinco años en los pacientes con tumores de tipo intestinal de la clasificación de Laurent, con respecto a los tumores de tipo difuso (‘discohesivos’), sin que se observara una diferencia representativa con los tumores de tipo mixto, aunque estos correspondieron en la presente muestra a un porcentaje bajo de pacientes lo cual constituye un sesgo en el análisis (figura 2).

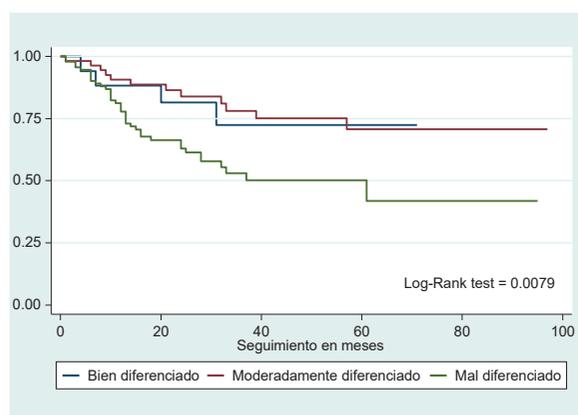


Figura 1. Supervivencia en meses según grado de diferenciación tumoral

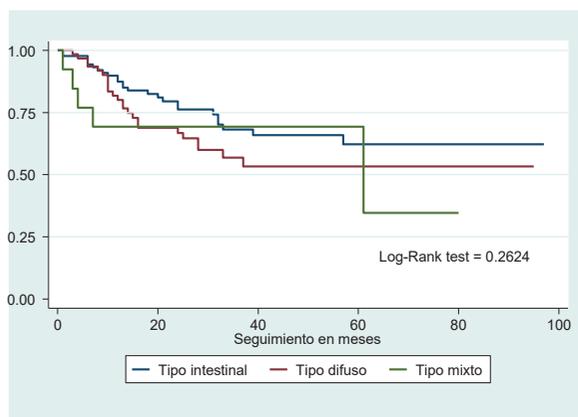


Figura 2. Supervivencia de pacientes en meses según el tipo histológico del tumor

Los pacientes del grupo CQP tienen una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global a dos y cinco años, en comparación con aquellos del grupo CQA (80,1 Vs. 61,2 %; 69,8 Vs. 43,6 %) ($p=0,003$), respectivamente. Los pacientes del grupo CQP tienen una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global a dos y cinco años (80,1 Vs. 61,2 %), en comparación con aquellos del grupo CQA (69,8 Vs. 43,6 %) ($p=0,003$) (figura 3).

Discusión

En este estudio se demostró un beneficio en la supervivencia global de los pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica localmente avanzados, y que son sometidos a quimioterapia perioperatoria, comparados con el grupo que recibió únicamente terapia adyuvante, con una mejoría de 26 % en la supervivencia a cinco años. Estos hallazgos son similares a los reportados recientemente en dos metanálisis en que se comparan estas terapias, los cuales evidencian mejorías en la supervivencia con un riesgo relativo (RR) de 0,77 a 5 años ^{7,8}. La mejoría en la supervivencia no se acompañó de un aumento significativo de la tasa de complicaciones; esto ha sido hasta ahora una preocupación mayor, pues la quimioterapia neoadyuvante puede generar fibrosis, edema tisular y toxicidad, y por lo tanto, aumentar las complicaciones perioperatorias ⁹.

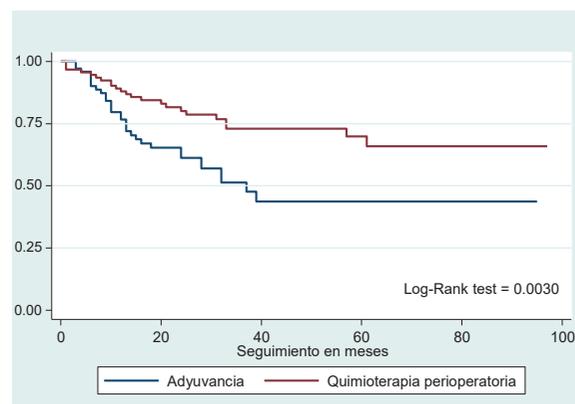


Figura 3. Supervivencia en meses por tipo de terapia

La única variable con un aumento significativo como resultado de mal pronóstico en el grupo CQP, fue la necesidad de transfusiones en el perioperatorio; sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el volumen de sangrado entre los dos grupos. Lo anterior se puede explicar por el mayor porcentaje de pacientes con anemia preoperatoria secundaria a la neoadyuvancia en este grupo. Es necesario evaluar si el aumento en la necesidad de transfusiones empeora a largo plazo el pronóstico oncológico de los pacientes, dado que en estudios previos se han reportado resultados contradictorios al respecto ^{9,10}.

Previamente, se había comparado la eficacia de la quimioterapia perioperatoria más cirugía con la sola cirugía, y se demostró mejoría en la supervivencia de los pacientes con el primer esquema terapéutico con quimioterapia perioperatoria ^{4,11}.

Simultáneamente, se comparó la eficacia de la quimioradioterapia adyuvante con la de la cirugía sola, y los estudios demostraron mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia de los pacientes que recibieron la terapia adyuvante ¹². Con base en estos estudios, la quimioterapia adyuvante se convirtió en el tratamiento estándar en los Estados Unidos. Estos hallazgos han sido confirmados por un seguimiento a 10 años de dichos pacientes, que ha demostrado una mejoría en la supervivencia global de aquellos sometidos a quimioradioterapia (*Hazard ratio* =1,32) ($p=0,004$) ¹³.

Lo anterior hace necesario un estudio comparativo entre las dos terapias, para evaluar cuál de los dos esquemas terapéuticos oncológicos brindaba una mejoría en la tasa de supervivencia.

Al analizar la supervivencia según el tipo histológico (clasificación de Laurent), se evidencia una mejoría en la supervivencia de los tumores de tipo intestinal comparada con la de los de tipo difuso, lo cual es concordante con estudios publicados previamente ¹⁴.

Además, se comparó la supervivencia de los pacientes según el grado de diferenciación tumoral, y se encontró una mayor supervivencia

global a cinco años en el grupo de los tumores bien diferenciados. Estos hallazgos concuerdan con lo publicado previamente en la literatura científica ¹⁴.

En el análisis bivariado para comparar los dos grupos terapéuticos, se hizo patente una disminución significativa en el porcentaje de tumores con invasión linfovascular en el grupo CQP comparado con el grupo CQA. Esto es un hallazgo de vital importancia, dado que en estudios recientes ¹⁵ se ha demostrado que el patrón de recidiva y la supervivencia de los pacientes pNo/LV(+), es decir, L₁, V₁ o ambos, son similares a los observados en los pN1 ¹⁶; por lo tanto, la regresión de la invasión linfovascular mejoraría la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes.

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio comparativo de estas dos terapias en Colombia y Latinoamérica, y arroja resultados que son comparables con los de la literatura científica mundial.

Existieron ciertas limitaciones en el estudio, principalmente, la pérdida de seguimiento de un número importante de pacientes, debido al tipo de afiliación al sistema de salud y al esquema de funcionamiento del mismo.

Para un futuro, planteamos la posibilidad de hacer un análisis por subgrupos según el tipo histológico, dado que existen reportes de poca mejoría con la neoadyuvancia en los adenocarcinomas de tipo difuso, lo cual generaría una diferencia en el manejo oncológico según el tipo de tumor.

Conclusiones

La quimioterapia perioperatoria aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, sin un aumento significativo en la tasa de complicaciones perioperatorias. Además, la quimioterapia perioperatoria disminuye la tasa de invasión linfovascular en los especímenes patológicos. Se evidenció un aumento estadísticamente significativo en la necesidad de transfusiones en el grupo con quimioterapia perioperatoria, probablemente debido a la alta incidencia de anemia

preoperatoria secundaria a la quimioterapia y no a sangrado intraoperatorio, sin que aumentara la mortalidad de estos pacientes

Conflicto de interés: los autores manifiestan que no tienen conflicto de ninguna naturaleza para el desarrollo de la investigación y declaran que los recursos de financiación del proyecto provienen en su totalidad de aportes de los autores del proyecto de investigación.

Referencias

1. WHO. Cáncer. Fecha de consulta: 28 de mayo de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/es/>.
2. Siegel R, Miller KD, Ahmedin J. Cáncer statistics. *Ca Cáncer J*. 2017;67:7-30. doi: 10.3322/caac.21387
3. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *Rev Colomb Cir*. 2011;26:111-7.
4. Cunningham D, Allum W, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, *et al*. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2017;364:1315-23. doi: 10.1056/NEJMoa1514204
5. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7343-8. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7343
6. Schirren R, Reim D, Novotny AR. Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:39-48. doi: 10.1177/1758834014558839
7. Zhao JH, Gao P, Song YX, Sun JX, Chen XW, Ma B, *et al*. Which is better for gastric cancer patients, perioperative or adjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016;16:631. doi: 10.1186/s12885-016-2667-5
8. Yang Y, Yin X, Sheng L, Xu S, Dong L, Liu L. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: An updated meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:1-12. doi: 10.1038/srep12850
9. Feng D, Leong M, Li T, Chen L, Li T. Surgical outcomes in patients with locally advanced gastric cancer treated with S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2015;13:1-9. doi: 10.1186/s12957-015-0444-6
10. Xiao H, Liu W, Quan H, Ouyang Y. Peri-operative blood transfusion does not influence overall and disease-free survival after radical gastrectomy for stage II/III gastric cancer: A propensity score matching analysis. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:1489-500. doi: 10.1007/s11605-018-3808-8
11. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebretonet G, *et al*. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:1715-21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597
12. Mac Donald JS, Malley ST, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Temmermann GN, *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. doi: 10.1056/NEJMoa010187
13. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, *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. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136
14. Marrelli D, Roviello F, De Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, *et al*. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: Longitudinal study. *World J Surg*. 2002;26:1160-5. doi: 10.1007/s00268-002-6344-2
15. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, *et al*. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98:1521-30.