

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Quimioterapia perioperatoria y adyuvante en la sobrevida de cáncer gástrico avanzado luego de gastrectomía más linfadenectomía D2

Línea de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autora:

Luna Córdova, Cesia Jemima

Jurado Evaluador:

Presidente: Yan Quiroz, Edgar Fermín

Secretario: García Cabrera, Julio

Vocal: Miranda Narro, Adesman Isac

Asesor:

Díaz Plasencia, Juan Alberto

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-6609>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de Sustentación: 16/04/2024

INFORME DE COINCIDENCIAS EN TURNITIN

Quimioterapia perioperatoria y adyuvante en la sobrevida de cáncer gástrico localmente avanzado luego de gastrectomía más linfadenectomía D2

INFORME DE ORIGINALIDAD

2%

INDICE DE SIMILITUD

2%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego

Trabajo del estudiante

2%

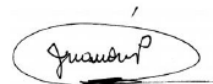
Excluir citas

Activo

Excluir bibliografía

Activo

Excluir coincidencias < 2%



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **Juan Alberto Díaz Plasencia**, docente del Programa de Estudio de Pregrado de medicina humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis titulada **“Quimioterapia perioperatoria y adyuvante en la sobrevida de cáncer gástrico avanzado luego de gastrectomía más linfadenectomía D2”** de la autora **Cesia Jemima Luna Córdova**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud del 2%. (dos) Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 05 de marzo del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte de la tesis “Quimioterapia perioperatoria y adyuvante en la sobrevida de cáncer gástrico avanzado luego de gastrectomía más linfadenectomía D2” y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Ciudad y fecha: Trujillo, 19 de marzo del 2024

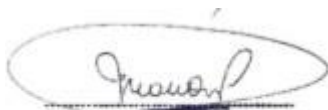
ASESOR

Dr. Díaz Plasencia, Juan Alberto

DNI: 41061921

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-6609> FIRMA:

FIRMA:



Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia
Cirujía General y Oncología Quirúrgica
C.M.P. 15295 R.N.E. 7043 - 7771

AUTOR

Luna Córdova, Cesia Jemima

DNI: 72189571



ÍNDICE

DEDICATORIA.....	5
AGRADECIMIENTO.....	6
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	13
III. OBJETIVOS	13
IV. HIPÓTESIS.....	14
V. MATERIAL Y MÉTODOS	14
5.1. DISEÑO DE ESTUDIO.....	14
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	15
5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	16
5.4. MUESTRA.....	16
5.5. VARIABLES.....	17
5.6. PROCEDIMIENTO:	19
5.7. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	19
VI. RESULTADOS.....	21
VII. DISCUSIÓN	27
VIII. LIMITACIONES.....	31
IX. CONCLUSIONES	32
X. RECOMENDACIONES.....	32
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
XII. ANEXOS.....	37

DEDICATORIA

A mi abuela, Santos Miranda Palacios, por ser la persona más sencilla, noble y de buen corazón que conozco. La que con inquebrantable fe supo sobrellevar su enfermedad, la misma que motivo la realización de este trabajo de investigación.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Nelly Córdova y Miguel Luna. Gracias por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, mis logros son totalmente suyos.

A mi asesor: Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia, por ser mi mentor y ejemplo a seguir como médico y maestro.

A la Dra. Carmen Adriana Contreras García, por guiarme en el camino de la investigación, gracias por su paciencia y apoyo constante.

A los grandes amigos y amigas, futuros colegas que me regaló la universidad, por estar ahí siempre que los necesité y por ser la energía valiosa en los días más difíciles de la carrera.

RESUMEN:

Objetivo: Comparar la efectividad de la quimioterapia perioperatoria con la quimioterapia adyuvante en la sobrevida de pacientes con cáncer gástrico luego de gastrectomía con linfadenectomía D2 (T2-T4a)

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional, de cohortes retrospectivas, se tomó una población censal que hayan recibido quimioterapia perioperatoria o adyuvante en un instituto oncológico peruano entre el 1° de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2022. Para determinar la sobrevida actuarial se usará el método de Kaplan-Meier y el test de log-rank para comparación de 2 curvas de supervivencia. Se considerará un valor $p < 0.05\%$ como estadísticamente significativo.

Resultados: Se evaluó una población total de 82 pacientes, de los cuales 46 recibieron quimioterapia adyuvante y 36 quimioterapia perioperatoria siendo el esquema más usado el CAPOX y EOX/EOX, respectivamente. Las características clínicas no influyeron significativamente en la sobrevida general y solo el tumor primario (T) tuvo una asociación estadísticamente significativa, siendo el T4a más frecuente en el grupo de quimioterapia perioperatoria que en el de modalidad adyuvante (80.6% vs 47.8%; $p=0.002$). Al comparar ambas modalidades terapéuticas se evidenció que los pacientes que recibieron la quimioterapia perioperatoria presentaron una mayor sobrevida a los 5 años (53,2%), sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo ($p=0.230$).

Conclusiones: La quimioterapia perioperatoria presentó mayor sobrevida en comparación a la quimioterapia adyuvante a los 12, 36 y 60 a meses; Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Palabras Claves: *Cáncer gástrico avanzado, Gastrectomía, quimioterapia perioperatoria, quimioterapia adyuvante, sobrevida (Términos Decs).*

ABSTRACT:

Objective: To compare the effectiveness of perioperative chemotherapy with adjuvant chemotherapy in the survival of patients with gastric cancer after gastrectomy with D2 lymphadenectomy (T2-T4a).

Materials and Methods: An observational, retrospective cohort study was performed on a census population matched by age and tumor location who had received perioperative or adjuvant chemotherapy in a Peruvian oncology institute between January 1, 2007 and December 31, 2022. To determine actuarial survival, the Kaplan-Meier method and the log-rank test for comparison of 2 survival curves will be used. A p value <0.05% will be considered statistically significant.

Results: A total population of 82 patients was evaluated, of which 46 received adjuvant chemotherapy and 36 received perioperative chemotherapy, with CAPOX and EOX/EOX being the most commonly used regimens, respectively. Clinical characteristics did not significantly influence overall survival and only the primary tumor (T) had a statistically significant association, with T4a being more frequent in the perioperative chemotherapy group than in the adjuvant modality (80.6% vs 47.8%; p=0.002). When comparing both therapeutic modalities, it was evidenced that patients who received perioperative chemotherapy presented greater survival at 5 years (53.2%), however, this was not statistically significant (p=0.230).

Conclusions: Perioperative chemotherapy presented greater survival compared to adjuvant chemotherapy at 12, 36 and 60 months; however, these differences were not statistically significant.

Key words: *Advanced gastric cancer, gastrectomy, perioperative chemotherapy, adjuvant chemotherapy, survival (MeSH terms).*

I. INTRODUCCIÓN

I.1. MARCO TEÓRICO

El cáncer gástrico es el efecto de una pérdida de control en el ciclo celular, que acarrea la proliferación de células anómalas de los tejidos que recubren el estómago, con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos y órganos (1). Según su clasificación el 90% son adenocarcinomas, que surgen de las glándulas de la capa más superficial o mucosa; aunque puede haber otros tumores no epiteliales como los linfomas, leiomiomas, entre otros (2). La patogenia aún no está del todo aclarada; sin embargo, esta es multifactorial y está relacionada en torno a cuatro factores: infección por *Helicobacter pylori*, dieta, susceptibilidad genética y nivel socioeconómico (1).

A nivel mundial, ocupa el quinto lugar en orden de frecuencia y el tercer puesto entre las causas de defunción en pacientes oncológicos (3). Su distribución geográfica es muy variable y es más frecuente en Japón, China, Europa Oriental, Europa del Sur, América Central, América del Sur y es menos común en África Occidental, África del Sur, Asia Central, Asia del Sur, América del Norte (2).

Debido a que su diagnóstico se realiza en etapas avanzadas representa un problema de salud pública en el mundo (4), y nuestro país no escapa a esta situación. En Perú como en la mayoría de los países occidentales casi la totalidad de los pacientes con cáncer gástrico se presentan en forma avanzada y metastásicas(5). Attila Csendes y Manuel Figueroa (6) mencionan que de manera global los pacientes con cáncer gástrico avanzado representan entre el 60 al 70% del total de la población con cáncer gástrico. En Sudamérica, las tasas de mortalidad se ubican entre las más altas del mundo, siendo los países con más altas tasas de mortalidad Ecuador, Chile, Colombia y Perú, donde constituye el segundo cáncer más frecuente y el primer puesto en cuanto a mortalidad se refiere en ambos sexos.

Un informe reciente de la American Cancer Society proporciona una estimación de las tasas de supervivencia a 5 años de la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer y reporta que cuando se trata de una neoplasia localizada, la supervivencia es de hasta el 70%; no así en el

caso de aquellos pacientes con metástasis a distancia donde se estima una supervivencia del 6% (7). Los resultados y la supervivencia también se relacionan con la ubicación anatómica y la histopatología del cáncer gástrico: los cánceres de la unión gastroesofágica (GE) son más agresivos y tienen una supervivencia más pobre en comparación con los cánceres de tipo intestinal distal, los cuales son distintos de los cánceres gástricos difusos o de anillo de sello, que son más raros, de peor pronóstico y con escasa respuesta terapéutica. Otro sistema de clasificación fue propuesto por el proyecto "US Cancer Genome Atlas" (8) que lo clasificó en cuatro subtipos moleculares que actualmente están cobrando gran relevancia por conducir a terapias dirigidas molecularmente, ya que tienen distintas dependencias de señalización. El entendimiento de estas diferencias lleva a distinguir las respuestas de cada subtipo a un determinado tratamiento (9).

Por todo lo antes descrito, abordar el tema de tratamiento resulta complicado, pues pese a los múltiples avances en esta área las tasas de recurrencia aún son altas y además está ligado al estadio, subtipo histológico y/o genético de la enfermedad (2). Cabe recalcar la gran heterogeneidad en las modalidades terapéuticas; sin embargo, tienen un común denominador: la resección quirúrgica (gastrectomía total o subtotal), considerada hasta hace un tiempo atrás, el único enfoque que garantiza una cura. Iniciando con resección endoscópica como primera línea en el estadio IA; mientras que el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado (estadio IB al III) es multidisciplinario con ciertas variaciones geográficas (10). Se trata con intervención quirúrgica que debe incluir linfadenectomía D2 (incluyendo los ganglios linfáticos del mesenterio peri gástrico y las ramas arteriales celíacas) (11). Sin embargo, actualmente la cirugía se combina con regímenes multimodales, que pueden incluir quimioterapia sistémica (neoadyuvante, adyuvante y perioperatoria), radioterapia, inmunoterapia y terapia dirigida (12). La opción terapéutica depende directamente del estadio de la enfermedad, el cual se clasifica histopatológicamente seguido, ya sea de TAC, ecografía endoscópica, PET y/o laparoscopia. A medida que mejoran las técnicas quirúrgicas y se avanza en las terapias

complementarias, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer gástrico temprano puede llegar a más de 95%.

Si hablamos de regímenes quimioterapéuticos, uno de los primeros estudios se llevó a cabo en Corea del Sur siendo el estudio "CLASSIC" el cual consistió en un ensayo controlado Aleatorizado de fase III, el cual tuvo como objetivo comparar la supervivencia libre de enfermedad de la quimioterapia adyuvante (capecitabina más oxaliplatino) posterior a la gastrectomía D2 en comparación con cirugía sola. Luego del seguimiento correspondiente se obtuvo que la cirugía adyuvante tuvo una supervivencia de 15% más que la cirugía sola (13). Del mismo modo, el estudio ACTS-GC de Japón, un ensayo de fase III, halló que después del seguimiento de 2,9 años, la tasa de supervivencia general fue superior en quienes recibieron quimioterapia adyuvante (80,5%) que en el grupo de cirugía solamente (70,1%). concluyendo que esta modalidad también tiene efectos significativos en la sobrevida (14); por ello Mariana Serrano Et. Al., menciona que la modalidad adyuvante es el tratamiento estándar en Perú y además demostró mediante un estudio observacional analítico, que la supervivencia global y la sobrevida libre de enfermedad fueron más prolongadas en los pacientes con cáncer gástrico que recibieron quimioterapia adyuvante con CAPOX en comparación con aquellos que recibieron solo tratamiento quirúrgico(15).

Posteriormente, un grupo de estudio llevó a cabo el ensayo MAGIC (16) demostrado que diversas terapias perioperatorias (neoadyuvante +adyuvante) mejoran la supervivencia en 10 a 15% para pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado; así mismo disminuye el tamaño y el estadio del tumor y mejora significativamente la supervivencia global y libre de progresión. Otros estudios que validaron esta modalidad terapéutica fueron El ACCORD-07 y EORTC 40954, en donde se compararon pacientes con cáncer gástrico avanzado tratados con quimioterapia perioperatoria, con pacientes tratados solo con cirugía, en ambos estudios se observó supervivencia global y libre de enfermedad favorable para el grupo de quimioterapia (20,21).

Por todo lo anteriormente descrito, queda establecido que los regímenes que incluyen cualquier modalidad de quimioterapia son superiores a la

cirugía sola, es por ello que actualmente el motivo de debate es cual de estas modalidades sería la óptima para pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado. En tal sentido Yang et al. (18), en un metaanálisis reciente, compararon los resultados de estudios aleatorizados, y concluyeron que aunque la quimioterapia neoadyuvante sola no mejoró significativamente la supervivencia en comparación con la cirugía sola, la quimioterapia perioperatoria (NAC y quimioterapia adyuvante) mostró mejoras significativas en la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión y una reducción de las metástasis a distancia en comparación con la cirugía sola y en comparación con la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante.

En el año 2018, Campillo et al.(19) , publican el resultado de un estudio longitudinal, retrospectivo y de cohorte histórica realizado entre 2010 y 2017 en Colombia. Su objetivo fue evaluar la sobrevida y las complicaciones en 2 grupos: uno con quimioterapia adyuvante y el otro con quimioterapia perioperatoria. Finalmente concluyen que la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, aumentó con la quimioterapia perioperatoria, sin un incremento significativo en las complicaciones perioperatorias.

El estadio avanzado, actualmente se trata con quimioterapia secuencial; entre los distintos esquemas disponibles un reciente ensayo aleatorizado demostró la superioridad de FLOT (Docetaxel, 5-FU/Leucovorina y Oxaliplatino) comparado con otros regímenes como DCF (Docetaxel, Cisplatino y 5-Fluorouracilo), FOLFOX (Leucovorina cálcica, 5-Fluorouracilo, Oxaliplatino) y ECF (Epirubicina, Cisplatino y 5-FU) (24-26). Otros regímenes efectivos incluyen quimioterapia postoperatoria con S-1 o capecitabina-oxaliplatino y quimioterapia postoperatoria.

Los regímenes de tratamiento antes mencionados continúan en estudio y existen ensayos clínicos en progreso, tales como el Neo-AEGIS de Irlanda que busca comparar quimioterapia perioperatoria frente a la adyuvante, el TOPGEAR y MAGIC-B que estudia distintos regímenes de quimioterapia perioperatoria para demostrar su eficacia y seguridad (21).

Las evidencias actuales sugieren que el tratamiento multidisciplinario combinado es superior a la cirugía sola. Sin embargo, el régimen de tratamiento óptimo aún no está establecido y depende de una serie de factores, al no existir estudios concluyentes y consensuados sobre quimioterapia perioperatoria surge la necesidad de llevar a cabo estudios de investigación a nivel nacional y regional que nos permitan establecer esquemas multidisciplinarios de tratamiento para incrementar la sobrevida en pacientes con cáncer gástrico en estadio avanzado.

I.2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es más efectiva la quimioterapia perioperatoria comparada con la adyuvante en la sobrevida de pacientes con cáncer gástrico avanzado (T2-T4a) luego de gastrectomía con linfadenectomía D2?

I.3. OBJETIVOS

Objetivo General:

Demostrar la efectividad de la quimioterapia perioperatoria comparada con la quimioterapia adyuvante en la sobrevida de pacientes con cáncer gástrico avanzado luego de gastrectomía con linfadenectomía D2 (T2-T4a)

Objetivos Específicos:

1. Determinar la efectividad de la quimioterapia perioperatoria a 5 años en cáncer gástrico avanzado luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.
2. Determinar la efectividad de la quimioterapia adyuvante a 5 años en cáncer gástrico avanzado luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.
3. Comparar la efectividad de la quimioterapia perioperatoria con la quimioterapia adyuvante a 5 años en cáncer gástrico avanzado luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.

4. Determinar la asociación entre los factores intervinientes del estudio y la sobrevida en pacientes con cáncer gástrico avanzado luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.

I.4. HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa:

La quimioterapia perioperatoria es más efectiva que la quimioterapia adyuvante para aumentar la sobrevida en pacientes con cáncer gástrico avanzado (T2-T4a) luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.

Hipótesis nula:

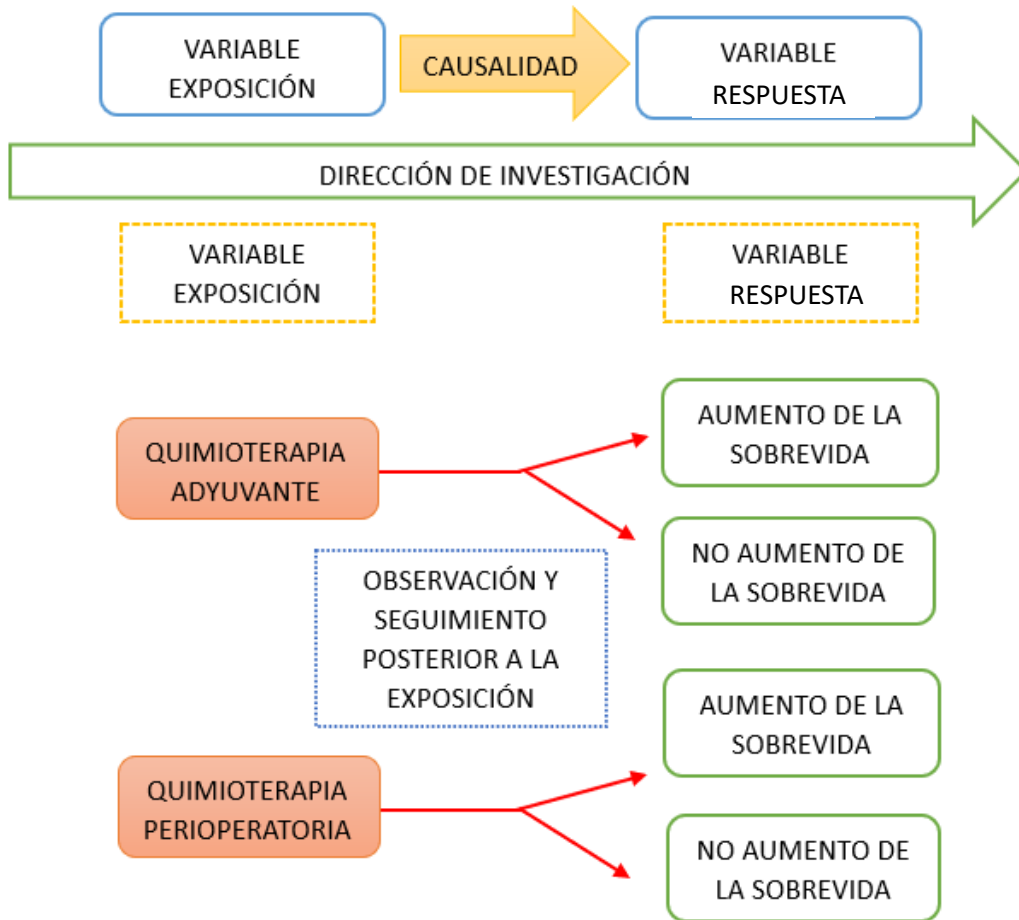
La quimioterapia perioperatoria no es más efectiva que la quimioterapia adyuvante para aumentar la sobrevida en pacientes con cáncer gástrico avanzado (T2-T4a) luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.

II. MATERIAL Y MÉTODO

II.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Este estudio fue observacional y de tipo cohortes retrospectivas, con un muestreo censal, es decir la muestra fue toda la población. Se reclutó de forma consecutiva las historias clínicas, datos de laboratorio e histopatología de los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria o adyuvante y que cumplieron con los criterios de inclusión.

TIPO DE ESTUDIO: COHORTE



II.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

II.2.1. Población diana

Todos los pacientes con cáncer gástrico avanzado (T2-T4a) que recibieron quimioterapia perioperatoria o adyuvante luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.

II.2.2. Población de estudio

Se consideró a todos los pacientes con cáncer gástrico avanzado (T2-T4a) luego de gastrectomía más linfadenectomía D2 combinada con quimioterapia perioperatoria o adyuvante atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas- Norte entre 2007 y 2022.

II.2.3. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con cáncer gástrico avanzado con edad entre 18 a 80 años.
- Todo paciente con diagnóstico histopatológico de cáncer gástrico avanzado estadio T2-T4a.
- Pacientes que cumplieron con el protocolo completo de manejo (gastrectomía más linfadenectomía D2 combinada con quimioterapia perioperatoria o adyuvante).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otro tipo de cáncer además del gástrico.
- Pacientes con metástasis a distancia.
- Pacientes que han recibido radioterapia.
- Pacientes con datos incompletos en su historia clínica.
- Pacientes que no fueron ubicados para su seguimiento.

II.2.4. Muestra y muestreo

II.2.4.1. Unidad de análisis

Todos los pacientes con cáncer gástrico avanzado estadio T2-T4a atendidos en IREN-NORTE entre 2007 y 2022, que recibieron quimioterapia perioperatoria o adyuvante luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.

II.2.4.2. Unidad de muestreo

Las historias clínicas de todos los pacientes con cáncer gástrico avanzado estadio T2-T4a atendidos en IREN-NORTE entre 2007 y 2022, que recibieron quimioterapia perioperatoria o adyuvante luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.

II.2.4.3. Marco de muestreo

Las historias clínicas de todos los pacientes con cáncer gástrico avanzado estadio T2-T4a atendidos en IREN-NORTE entre 2007 y 2022, que recibieron quimioterapia perioperatoria o adyuvante luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.

II.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Dependiente:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Forma de registro
Sobrevida en pacientes con cáncer gástrico avanzado luego de gastrectomía más linfadenectomía D2	Tiempo que pasa desde la fecha del comienzo del tratamiento del cáncer gástrico avanzado (gastrectomía más linfadenectomía D2 con quimioterapia perioperatoria o quimioterapia adyuvante), hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente (American Cancer Society).	Mediante llamadas telefónicas y visitas presenciales en caso de los pacientes con vida, los datos de los pacientes que ya han fallecido se tomarán del registro en su historia clínica.	Cuantitativa	Razón continua	1 2 3 4 5 >5años

Variables Independientes:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Forma de registro
Quimioterapia Perioperatoria	tratamiento con quimioterapia antes y después de la resección quirúrgica, inicialmente permite disminuir el tamaño tumoral hasta convertirlo en resecable, posteriormente elimina células cancerosas residuales	Registro en historia clínica del paciente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Recibió/ No recibió

	<i>(American Cancer Society).</i>				
Quimioterapia Adyuvante	Tratamiento con quimioterapia antes de la cirugía para destruir cualquier célula cancerosa que haya quedado y que no se pueda ver por ser demasiado pequeña <i>(American Cancer Society).</i>	Registro en la historia clínica del paciente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Recibió/No recibió

Variables Intervinientes:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Forma de registro
Estadío del Cáncer gástrico	Es una forma de describir el cáncer, que indica dónde se encuentra (T) y su tamaño(N), hasta dónde creció en los tejidos adyacentes y si se diseminó a los ganglios linfáticos adyacentes o a otras partes del cuerpo(M). <i>(American Cancer Society)</i>	Escala TNM para cáncer gástrico	Cualitativa politómica	ordinal	Estadío I Estadío II Estadío III
Edad	Tiempo transcurrido en años desde al nacimiento de una persona hasta el momento de ser evaluada.	Datos de filiación en la historia clínica del paciente	Cuantitativa	Razón continua	Se anotará la edad del paciente.
Comorbilidades	Enfermedad que existe simultáneamente, pero con independencia de otra en un paciente.	Patología diagnosticada antes o durante el tratamiento, registrada en su historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presenta/No presenta

Esquema de tratamiento	de	Pauta establecida que incluye uno o más medicamentos administrados en una dosis determinada, por un periodo de tiempo definido.	Registro en historia clínica del paciente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Quimioterapia perioperatoria/quimioterapia adyuvante
------------------------	----	---	---	------------------------	---------	--

II.4. Procedimientos y técnicas

Para la ejecución del trabajo de investigación se tomó como muestra una población censal, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión planteados.

Los datos pertinentes se obtuvieron a partir de la base de datos de historias clínicas de pacientes con cáncer gástrico (T2-T4a) que fueron atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas-Trujillo entre 2007-2022. Para la recolección y organización de los datos se hizo uso de una ficha de recolección de datos diseñada exclusivamente para este estudio (ANEXO 1); además se hizo uso del programa Microsoft Excel 2016 para codificar, tabular y organizar con la finalidad de la elaboración de tablas y gráficos sobre los datos encontrados por cada variable. Finalmente se aplicó la estadística para la comprobación de la hipótesis conforme a la asociación de las variables.

El punto de corte del estudio se realizó el 31 de diciembre del 2022 y la valoración de la sobrevida actuarial a 5 años se efectuó el 31 de diciembre del 2023 (periodo de seguimiento mínimo de 1 años y máximo de 15 años). Los perdidos de vista en el seguimiento fueron considerados como muertos por enfermedad. El seguimiento se efectuó por visita domiciliaria, por entrevista telefónica o datos de su último control registrados en la historia clínica.

II.5. Procesamiento y análisis de estadístico

Para las variables categóricas se elaboraron tablas con las frecuencias absolutas y relativas. En el caso de variables numéricas

como edad y la sobrevida se describieron las medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico). En el análisis bivariado y de correlación, se usó la prueba de Chi 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, se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$ y para cada estimador, se calcularon intervalos de confianza del 95%. Para determinar la sobrevida se usó Kaplan-Meier (análisis de tiempo hasta el evento) para comparación de 2 curvas de supervivencia. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo usando el Test de logrank. 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 SPSS 29.0 Finalmente, se realizará un análisis multivariado usando la regresión de Cox para evaluar la asociación entre los factores de riesgo y la supervivencia representados mediante una razón de riesgos (HR). El punto de corte del estudio se efectuó el 31 de diciembre del 2022, y la valoración de la sobrevida se efectuó hasta el 31 de diciembre del 2023 con un periodo de seguimiento mínimo de 1 año y máximo de 15 años.

II.6. Aspectos éticos

La presente investigación se basó en los principios éticos de la Declaración de Helsinki, por ende, no conllevó riesgos para los participantes ya que los datos obtenidos fueron recolectados de forma retrospectiva, no realizamos intervención ni modificación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes. Los antecedentes recolectados fueron manejados exclusivamente por el equipo investigador y en estricto privado, guardándose la confidencialidad y anonimato de cada uno de los

participantes del presente estudio. Así mismo, este trabajo de investigación fue evaluado y autorizado por el Comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego con resolución N°0864-2023-UPAO.

III. RESULTADOS

Características generales de la población de estudio

La presente investigación evaluó a un total de 82 pacientes como tamaño muestral, que cumplieron los criterios de inclusión. Los pacientes fueron agrupados según el tipo de quimioterapia empleado después de una gastrectomía más linfadenectomía D2 aplicada en ellos: quimioterapia adyuvante (n=46) y quimioterapia perioperatoria (n=36). La mediana de la edad de la población total fue de 63.5 años con un rango intercuartílico de 20 años. Adicionalmente, con respecto al sexo, se evidenció que se incluyeron a 40(48.8%) pacientes masculinos y 42(52.2%) pacientes femeninos.

Características clínicas de pacientes con cáncer gástrico avanzado

Los pacientes con quimioterapia perioperatoria presentaron una mediana de edad menor que aquellos con quimioterapia adyuvante (62 vs 64 años; $p=0.562$). La mayoría de pacientes con quimioterapia perioperatoria fueron mujeres, mientras que la mayoría que recibió quimioterapia adyuvante fueron hombres (55.6% vs 52.2%; $p=0.487$). La mayor cantidad de pacientes que presentaron alguna comorbilidad se encontraba en el grupo de quimioterapia perioperatoria a diferencia del grupo de quimioterapia adyuvante (55% vs 54.3%; $p=0.913$). La mayor parte de los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria tuvo una evolución favorable sin evidencia de enfermedad, mientras que la mayor parte de pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante murió con la enfermedad (47.2% vs 45.7%; $p=0.444$). (**Tabla 1**)

Características anatomopatológicas de pacientes con cáncer gástrico avanzado

Tanto en el grupo que recibió quimioterapia perioperatoria como en el que recibió quimioterapia adyuvante, la localización más frecuente del tumor fue el antro

gástrico (50.0% vs 54.3%; $p=0.925$), el tumor primario más frecuente en ambos grupos fue el T4a (80.6% vs 47.8%; $p=0.002$), el estado ganglionar regional más frecuente en ambos grupos fue el N3 (38.9% vs 37.0%; $p=0.86$) y el estadio clínico más frecuente fue el III (80.6% vs 58.7%; $p=0.078$). (**Tabla 2**)

Esquemas de tratamiento usados según tipo de quimioterapia

En pacientes tratados con quimioterapia perioperatoria, se evidenció que el esquema más usado fue EOX/EOX (50%); mientras que, en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante, el esquema más usado fue el CAPOX (58.7%). (**Tabla 3**)

Sobrevida a los 5 años

Al evaluar la sobrevida del estudio, se reportó que la sobrevida a los 12, 36 y 60 meses fue de 90.2%, 59.3% y 49.5%, respectivamente (**Figura N°1**)

Sobrevida según el tratamiento

Hubo mayor sobrevida en pacientes tratados con quimioterapia perioperatoria en comparación a la quimioterapia adyuvante a los 12, 36 y a los 60 meses. Sin embargo, no se encontraron evidencias significativas ($p=0.230$) mediante test de log rank. (**Figura N°2**)

Análisis multivariado de factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

Dentro de los factores evaluados, ninguno de ellos reportó significancia estadística. No se incluyó la variable *estadio clínico de la enfermedad* porque se evidenció una asociación perfecta entre Estadio I y quimioterapia adyuvante, lo cual genera valores alterados. De igual forma tampoco se incluyó la variable esquema de tratamiento porque está íntimamente relacionado con la variable tipo de quimioterapia. (**Tabla N°4**)

Tabla N°1: Características clínicas de pacientes con cáncer gástrico avanzado

	Tipo de quimioterapia				Valor p
	Quimioterapia perioperatoria		Quimioterapia adyuvante		
	n=36	(%)	n=46	(%)	
Edad (años)^a	62.0	(24.5)	64.0	(19.0)	0.562**
Sexo					
Masculino	16	44.4%	24	52.2%	0.487*
Femenino	20	55.6%	22	47.8%	
Comorbilidad					
No hay comorbilidad	16	44.4%	21	45.7%	0.913*
Si hay comorbilidad	20	55.6%	25	54.3%	
Evolución					0.444*
Vivo sin evidencia de enfermedad	17	47.2%	14	30.4%	
Vivo con evidencia de enfermedad	3	8.3%	6	13.0%	
Muerto sin enfermedad	4	11.1%	5	10.9%	
Muerto con enfermedad	12	33.3%	21	45.7%	

(*) Chi cuadrado, (**) U de Mann-Whitney, p < 0.05 como estadísticamente significativo

^aMediana (RIC)

Tabla N°2: Características anatomopatológicas de pacientes con cáncer gástrico avanzado

	Tipo de quimioterapia				Valor p
	Quimioterapia perioperatoria		Quimioterapia adyuvante		
	n=36	(%)	n=46	(%)	
Localización					
Fondo	5	13.9%	6	13.0%	0.925*
Cuerpo	13	36.1%	15	32.6%	
Antro	18	50.0%	25	54.3%	
Tumor primario (T)					
T2	0	0.0%	10	21.7%	0.002*
T3	7	19.4%	14	30.4%	
T4a	29	80.6%	22	47.8%	
Estado ganglionar regional (N)					
N0	5	13.9%	9	19.6%	0.86*
N1	7	19.4%	10	21.7%	
N2	10	27.8%	10	21.7%	
N3	14	38.9%	17	37.0%	
Estadío clínico (TNM)					
Estadío I	0	0.0%	2	4.3%	0.078*
Estadío II	7	19.4%	17	37.0%	
Estadío III	29	80.6%	27	58.7%	

(*) Chi cuadrado, $p < 0.05$ como estadísticamente significativo

Tabla N°3: Esquemas de tratamiento usados según tipo de quimioterapia

	n	(%)
Tipo de quimioterapia		
Quimioterapia perioperatoria	36	
Esquema de tratamiento		
CAPOX/CAPOX	7	19.4%
DCF/CAPOX	4	11.1%
DCF/DCF	2	5.6%
EOX/EOX	18	50.0%
FLOT/EOX	2	5.6%
FLOT/FLOT	1	2.8%
FOLFOX4/FOLFOX4	2	5.6%
Quimioterapia adyuvante	46	
Esquema de tratamiento		
CAPOX	27	58.7%
DCF	7	15.2%
EOX	11	23.9%
FOLFOX4	1	2.2%

Figura N°1: Curva de sobrevida actuarial a 5 años

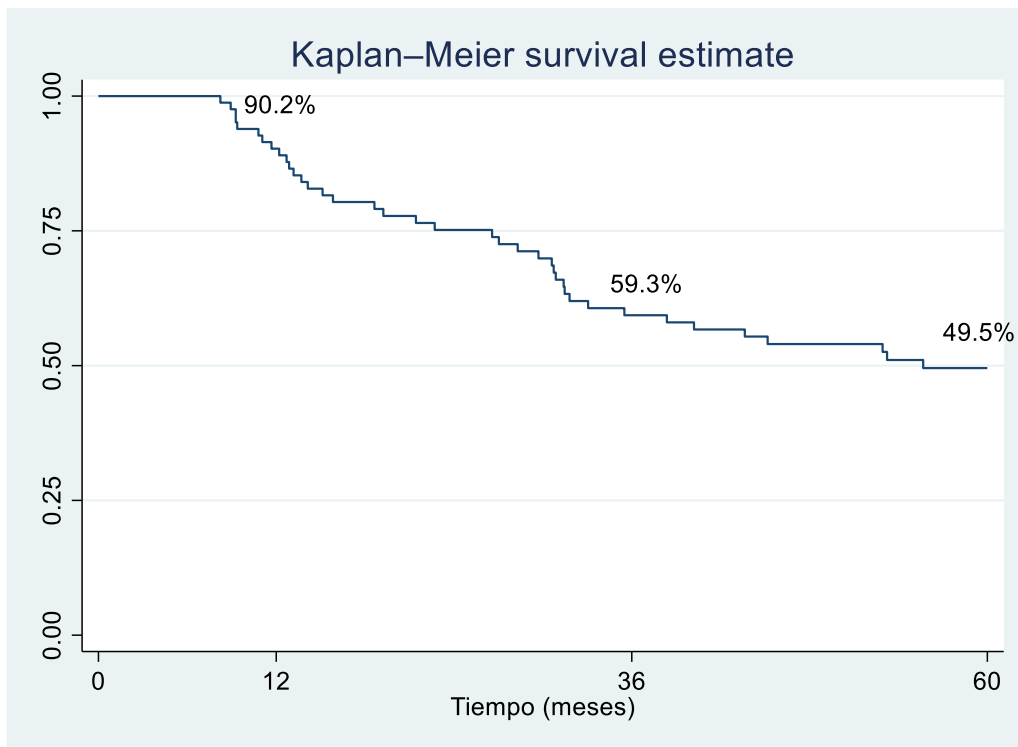
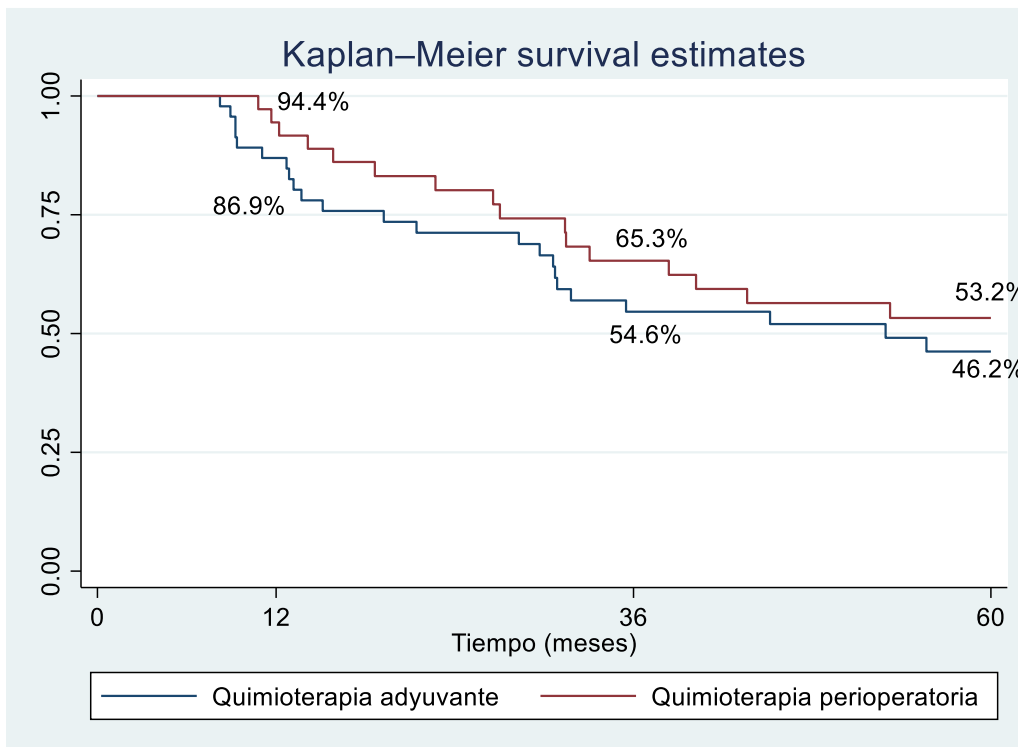


Figura N°2: Curva de sobrevida de acuerdo a tipo de quimioterapia



Test de log rank, P=0.230

Tabla N°4: Análisis multivariado de factores asociados a supervivencia en pacientes con cáncer gástrico avanzado

Variables	HR	IC 95%	Valor p*
Edad (años)	0.97	0.94 - 1.00	0.074
Sexo			
Masculino	Ref.	Ref.	Ref.
Femenino	0.61	0.30 - 1.26	0.180
Comorbilidad			
No hay comorbilidad	Ref.	Ref.	Ref.
Si hay comorbilidad	1.85	0.91 - 3.78	0.091
Localización			
Fondo	Ref.	Ref.	Ref.
Cuerpo	0.95	0.36 - 2.47	0.915
Antro	0.82	0.33 - 2.06	0.678
Tumor primario (T)			
T2	Ref.	Ref.	Ref.
T3	1.03	0.30 - 3.57	0.966
T4a	1.16	0.36 - 3.78	0.802
Estado ganglionar regional (N)			
N0	Ref.	Ref.	Ref.
N1	0.83	0.28 - 2.45	0.731
N2	1.34	0.46 - 3.87	0.592
N3	1.97	0.77 - 5.05	0.160
Tipo de quimioterapia			
Quimioterapia perioperatoria	0.61	0.31 - 1.20	0.153
Quimioterapia adyuvante	Ref.	Ref.	Ref.

(*) Regresión de Cox, P < 0.05 como estadísticamente significativo

IV. DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es el tercero en frecuencia en cuanto a mortalidad se refiere, en nuestro país se detecta en estadios avanzados debido a la falta de capacidad de nuestro sistema de salud para fortalecer actividades preventivas; por ello suele afectar la calidad de vida de quienes lo padecen, siendo necesario recurrir a diversas técnicas operatorias y esquemas terapéuticos para controlar la enfermedad, los mismos que no están exentos de efectos adversos que en algunos casos podrían agravar las comorbilidades preexistentes o acarrear otras complicaciones en el paciente. Por ello, el presente trabajo analizó la eficacia con respecto a la supervivencia de 2 de los esquemas de quimioterapia más usados a nivel mundial para el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado.

Al comparar nuestra revisión con otros estudios internacionales de esta índole, pudimos observar que el promedio de edad fue de 63.5 años, lo cual

va de acuerdo con los ensayos MAGIC y ACCORD-07 (22) (23), que fueron de 62 y 63 años respectivamente. Con respecto al sexo de la población estudiada, el porcentaje de pacientes mujeres fue de 52.2%, lo cual no coincide con la mayoría de publicaciones revisadas, en donde el sexo femenino apenas representa la tercera parte de la muestra (23).

Sobre las características clínicas de los pacientes en ambos grupos, se encontró que en el grupo de la quimioterapia perioperatoria la población tuvo una mediana de edad menor y fueron predominantemente de sexo femenino. Mientras que en el grupo de la quimioterapia adyuvante ocurrió todo lo contrario, la población fue de mayor edad y el sexo más frecuente fue masculino; pese a esto las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Un resultado similar encontró un estudio chino que usó una base de datos multicéntrica y la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer para analizar la quimioterapia recibida por subgrupo de edad, y pudieron demostrar que hay una tendencia a tratamientos más intensos para los pacientes más jóvenes (<65 años), sin embargo esto no asegura una mejora en la supervivencia relacionada a la edad (24). Por otro lado, un ensayo clínico aleatorizado denominado CRITICS, reveló que la edad del paciente si influye significativamente el resultado del tratamiento, sobre todo en la fase post operatoria de la quimioterapia perioperatoria, en la cual los adultos mayores (>70 años) tuvieron mayor toxicidad y efectos adversos que repercutieron en la supervivencia (25).

La presencia de comorbilidades también es una variable que afecta con mucha frecuencia y que se debe tomar en cuenta al momento de tomar la decisión terapéutica (25); diversos estudios postulan que se debe a que es una patología que predomina en pacientes añosos que ya presentan enfermedades de base (26). Hamakawa T. Et al., demostraron en su estudio, que las comorbilidades preoperatorias de esta población están muy asociadas al desenlace y la supervivencia luego de la intervención terapéutica. Para ello catalogaron a las comorbilidades más frecuentes en 10 categorías: pulmonar, vascular, cardíaca, hepática, renal, las que afectan al sistema nervioso central, hipertensión, diabetes, endocrina/metabólica e inmune/hematológica, resultando que las que más complican el

postoperatorio son las 2 primeras (27). En nuestro trabajo, pese a que gran parte de los pacientes presentaron comorbilidades, no se estableció una relación significativa entre la supervivencia a largo plazo en ambos grupos, cabe recalcar que nuestro estudio no buscó específicamente el tipo de comorbilidades presentes en los pacientes estudiados.

Karagkounis G., Et. Al. afirman que existen diversos factores asociados que determinan el desenlace posterior a la administración de un determinado esquema de quimioterapia, entre los cuales se encuentran la edad del paciente, el estadio tumoral y la presencia de metástasis a distancia (TNM) (28). Otro trabajo de investigación realizado en Ecuador, puso de manifiesto que el pronóstico del cáncer gástrico localmente avanzado mejora con la quimioterapia perioperatoria, sin embargo, los resultados dependen de varios factores, como la etapa del cáncer, ubicación del tumor y condición del paciente (29). Por ello en este trabajo se tomó en cuenta para el análisis de resultados las características anatomopatológicas del tumor, encontrando que la localización más frecuente tanto de manera general, como individualmente para cada grupo, fue en antro del estómago, información que coincide con la bibliografía nacional e internacional que describe este lugar como el más frecuente donde asienta esta neoplasia (30) (31).

El Estadío clínico más frecuente en ambos grupos fue el III, con un T correspondiente a 4, N=3 y M=0. Igualmente, estas variables no representaron importancia estadística al momento de comparar la supervivencia en ambos grupos, salvo el tamaño tumoral (T), que ya en estudios previo se había demostrado que fue un factor pronóstico significativo (26), y según resalta Aoyama, T., fue el más importante para para la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico en estadio II/III que se sometieron a gastrectomía D2 seguida de quimioterapia adyuvante (27).

Con respecto a las características anatomopatológicas como el subtipo histológico, que no fue evaluado en este estudio, existe una gran controversia pues mientras algunos artículos avalan que existen diferencias en la supervivencia, dependiendo si el tipo de tumor es intestinal o difuso (con presencia de células en anillo de sello), teniendo estas últimas una peor respuesta a la quimioterapia (19) (32).

Sin embargo, otros estudios como el de la Dra. María Serrano concluyen que ni la quimioterapia adyuvante, ni la perioperatoria proporcionan algún beneficio a la supervivencia. (15) (33) .

En este estudio se encontró que la modalidad terapéutica más utilizada fue la quimioterapia adyuvante (n=46), mientras que la perioperatoria fue la menos usada (n=36), cabe recalcar que la terapia perioperatoria se introdujo después de la adyuvante en nuestro país, pero en el mundo occidental, muchos años antes se había consolidado como la primera opción terapéutica en cáncer gástrico localmente avanzado (28). Esto cobra importancia desde el ciclo pasado, cuando diversos estudios de fase II como aquellos conducidos por Rougier (29) y Wilke (30), se plantean los beneficios de la administración de la quimioterapia previa a la cirugía, pero además toman en cuenta el esquema de quimioterapia aplicado, así como el número de ciclos quimioterapia, lo cual finalmente influye en mejorar la tasa de resecciones completas, y como objetivos secundarios una mejor respuesta, disminución de la toxicidad y la supervivencia global. El esquema terapéutico más estudiado por los investigadores es el ECF (epirubicina, cisplatino y 5-FU), y era también el más usado hasta el 2017, cuando en los congresos ASCO y ESMO se presentaron los resultados del ensayo clínico alemán FLOT-4 (5-fluorouracilo, oxaliplatino y docetaxel), encontrándose una gran mejoría en la sobrevida y sin afectar la morbimortalidad (31). Basándonos en esto, el esquema FLOT puede considerarse el nuevo régimen estándar de quimioterapia perioperatoria de cáncer gástrico resecable. En cuanto a nuestro estudio, se encontró que para la quimioterapia adyuvante el esquema más usado fue CAPOX (58.7%), mientras que para la perioperatoria se usó con más frecuencia EOX/EOX (50%).

Finalmente, si comparamos la curva de sobrevida según tipo de quimioterapia, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Pese a que, los pacientes tratados con quimioterapia perioperatoria presentaron mayor sobrevida a los 60 meses (53.2%), mientras que aquellos que recibieron el esquema adyuvante presentaron una sobrevida de 46.2% en la misma unidad de tiempo. Dado que, elegir la mejor modalidad terapéutica para cáncer gástrico sigue siendo motivo de debate, comparamos los datos obtenidos con otros estudios previos, como aquel publicado por

Zhao, Jh., Gao, P., Song, Yx. et al. (34), en el que realizan una revisión sistemática y metaanálisis hasta febrero de 2016, hallando que la tasa de complicaciones postoperatorias no tuvo diferencias significativas en los 2 grupos terapéuticos comparados, pese a que se recalca que la quimioterapia administrada antes de la cirugía puede causar fibrosis y edema tisular, lo que puede causar dificultades durante la cirugía y provocar efectos adversos en los pacientes (35). Con respecto al pronóstico, este fue significativamente mayor en el grupo perioperatorio, salvo en aquellos estudios en los cuales se usó la monoterapia como esquema de quimioterapia. La SSE no se analizó en su metaanálisis y las muestras de los estudios incluidos no fueron lo suficientemente grandes como para probar los resultados de manera suficiente.

Recientemente, en el año 2023 se han publicado los resultados del ensayo aleatorizado de fase 3 "PRODIGY", en el cual se evidencia un aumento significativo en la sobrevida global a 5 años para el grupo de quimioterapia perioperatoria siendo de 66,8%, en tanto que para la quimioterapia adyuvante fue de 63,0%. Además, también mejoró la supervivencia libre de progresión hasta un 60,6%, mientras que en el grupo control fue de 56,9% (36). En nuestro estudio, no se evaluó la sobrevida libre de progresión, pero si la evolución a 5 años, donde se encontró que 47,2% de los que fueron tratados con el esquema perioperatorio se encontraron vivos sin evidencia de enfermedad, mientras que en el grupo del esquema adyuvante se encontraron más predominantemente pacientes muertos con enfermedad, siendo 45,7%.

Al ser un estudio retrospectivo los datos aportados en la historia clínica se encuentran sesgados. Pese a la existencia de estos, el trabajo permite aportar hipótesis nuevas para futuros estudios.

V. LIMITACIONES

- El tamaño de la muestra fue reducido debido a ser un estudio unicentrico.
- Periodo de tiempo muy limitado para realizar un adecuado seguimiento de la sobrevida actuarial.
- Falta de accesibilidad a las historias clínicas de pacientes, lo cual podría

afectar la delimitación de la muestra a estudiar.

- Inadecuado seguimiento de estos pacientes. lo cual limitaría la identificación de la supervivencia.
- Incremento del número de perdidos de vista en el seguimiento, no deben ser más del 2%.
- Sesgo de memoria y del entrevistador

VI. CONCLUSIONES

1. La sobrevida a 5 años de los pacientes con cáncer gástrico avanzado que recibieron quimioterapia perioperatoria fue de 53.2%.
2. La Sobrevida a 5 años de los pacientes con cáncer gástrico avanzado que recibieron quimioterapia adyuvante fue de 46.2%.
3. La quimioterapia perioperatoria presentó mayor sobrevida en comparación a la quimioterapia adyuvante a los 5 años; Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas
4. Ninguno de los factores intervinientes evaluados reportó significancia estadística en la sobrevida global de pacientes con cáncer gástrico luego de gastrectomía más linfadenectomía D2.

VII. RECOMENDACIONES

- ✓ Continuar con la realización de este tipo de estudios, no solo a nivel regional sino a nivel nacional, lo cual permitirá analizar los resultados obtenidos para finalmente llegar a un consenso nacional sobre la modalidad terapéutica más adecuada, es decir basándonos en las características sociodemográficas de los pacientes.
- ✓ Realizar estudios que incluyan una población más grande de pacientes con quimioterapia perioperatoria, en la cuales se permita analizar otras variables como la cantidad de ciclos que recibieron los pacientes.
- ✓ Se recomienda en investigaciones futuras, realizar el estudio en más centros hospitalarios, para resultados más significativos.
- ✓ Para poder determinar con mayor certeza que esquema terapéutico es mejor, en futuros estudios se debe investigar también la tasa de respuesta de la quimioterapia, tasa de resección radical, tasa de complicaciones postoperatorias y efectos adversos de la quimioterapia.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, Grieken NC van, Lordick F. Gastric cancer. *The Lancet*. 29 de agosto de 2020;396(10251):635-48.
2. López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, Saravia LG, Zanabria D, Araujo JM, et al. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 de enero de 2023;181:103841.
3. Atlanta: American Cancer Society, Inc. Cancer Facts & Figures 2023 [Internet]. [citado 15 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2023-cancer-facts-figures.html>
4. Wong MCS, Huang J, Chan PSF, Choi P, Lao XQ, Chan SM, et al. Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018. *JAMA Netw Open*. 26 de julio de 2021;4(7):e2118457.
5. Ruiz EF, Torres-Roman JS, Servan SA, Martinez-Herrera JF, Arce-Huamani MA, Carioli G, et al. Trends and geographic pattern of stomach cancer mortality in Peru. *Cancer Epidemiol*. febrero de 2019;58:193-8.
6. Csendes A, Figueroa M, Csendes A, Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *Rev Chil Cir*. diciembre de 2017;69(6):502-7.
7. National Cancer Institute. Stomach Cancer Survival Rates and Statistics - NCI [Internet]. 2023 [citado 21 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/stomach/survival>
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 11 de septiembre de 2014;513(7517):202-9.
9. Strong VE. Progress in gastric cancer. *Updat Surg*. junio de 2018;70(2):157-9.
10. Griniatsos J, Trafalis D. Differences in gastric cancer surgery outcome between East and West: differences in surgery or different diseases? *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2018;23(5):1210-5.
11. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin*. mayo de 2021;71(3):264-79.
12. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. enero de 2023;26(1):1-25.
13. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. noviembre de 2014;15(12):1389-96.

14. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 1 de noviembre de 2007;357(18):1810-20.
15. Serrano M, Araujo JM, Pacheco C, Macetas J, Blum MA, Carrato A, et al. Adjuvant chemotherapy after curative D2 gastrectomy in Latin American patients with gastric cancer. *Ecancermedicalscience*. 2022;16:1387.
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 6 de julio de 2006;355(1):11-20.
17. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. mayo de 2011;29(13):1715-21.
18. 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*. 5 de agosto de 2015;5:12850.
19. Campillo J, Suárez L, Guevara R, Burgos R, Villegas C, Cendales M, et al. 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*. diciembre de 2018;33(4):353-61.
20. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 11 de mayo de 2019;393(10184):1948-57.
21. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol*. 28 de junio de 2015;21(24):7343-8.
22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 6 de julio de 2006;355(1):11-20.
23. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de mayo de 2011;29(13):1715-21.

24. Jiang Y, Xie J, Huang W, Chen H, Xi S, Li T, et al. Chemotherapy Use and Survival Among Young and Middle-Aged Patients With Gastric Cancer. *Clin Transl Gastroenterol*. 14 de octubre de 2020;11(10):e00253.
25. Slagter AE, Tudela B, van Amelsfoort RM, Sikorska K, van Sandick JW, van de Velde CJH, et al. Older versus younger adults with gastric cancer receiving perioperative treatment: Results from the CRITICS trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. mayo de 2020;130:146-54.
26. Jun KH, Jung H, Baek JM, Chin HM, Park WB. Does tumor size have an impact on gastric cancer? A single institute experience. *Langenbecks Arch Surg*. julio de 2009;394(4):631-5.
27. Aoyama T, Yoshikawa T, Watanabe T, Hayashi T, Ogata T, Cho H, et al. Macroscopic tumor size as an independent prognostic factor for stage II/III gastric cancer patients who underwent D2 gastrectomy followed by adjuvant chemotherapy with S-1. *Gastric Cancer*. 1 de agosto de 2011;14(3):274-8.
28. Karagkounis G, Squires MH, Melis M, Poultides GA, Worhunsky D, Jin LX, et al. Predictors and Prognostic Implications of Perioperative Chemotherapy Completion in Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. diciembre de 2017;21(12):1984-92.
29. Rougier P, Mahjoubi M, Lasser P, Ducreux M, Oliveira J, Ychou M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma--a phase II trial with combined continuous intravenous 5-fluorouracil and bolus cisplatin. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 1994;30A(9):1269-75.
30. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. septiembre de 1989;7(9):1318-26.
31. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 11 de mayo de 2019;393(10184):1948-57.
32. Giampieri R, Baleani MG, Bittoni A, Rastelli F, Catalano V, Del Prete M, et al. Impact of Signet-Ring Cell Histology in the Management of Patients with Non-Metastatic Gastric Cancer: Results from a Retrospective Multicenter Analysis Comparing FLOT Perioperative Chemotherapy vs. Surgery Followed by Adjuvant Chemotherapy. *Cancers*. enero de 2023;15(13):3342.
33. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C, et al. The Impact of Perioperative Chemotherapy on Survival in Patients With Gastric Signet Ring Cell Adenocarcinoma: A Multicenter Comparative Study. *Ann Surg*. noviembre de 2011;254(5):684.

34. Zhao J hua, Gao P, Song Y xi, Sun J xu, Chen X wan, Ma B, et al. Which is better for gastric cancer patients, perioperative or adjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 12 de agosto de 2016;16(1):631.
35. 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*. 5 de agosto de 2015;5(1):12850.
36. Kang YK, Yook JH, Park YK, Lee JS, Kim YW, Kim JY, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2021;39(26):2903-13.

IX. ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

N° de Historia Clínica:

Código de registro:

Datos generales:

Sexo: M () F ()

Edad: _____ años

Número telefónico: _____

Dirección del paciente: _____

Estadio de la enfermedad: _____

Comorbilidad: si () No ()

	Quimioterapia perioperatoria ()	Quimioterapia Adyuvante ()
Esquema		
N° de ciclos		

Tratamiento:

Evolución

Vivo con enfermedad ()

Vivo sin evidencia de enfermedad ()

Muerto con enfermedad ()

Muerto sin enfermedad ()