

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID.
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA
SALUD.**

GRADO EN MEDICINA.



TRABAJO FIN DE GRADO

**QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA EN
CÁNCER GÁSTRICO: ESTUDIO DE
SUPERVIVENCIA.**

AUTORES: Fernando Gil Diez y Víctor Onecha Vallejo.

TUTORES: Jose Ignacio Cuende Melero Y Fernando Arranz Arija.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA. COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE PALENCIA.

CURSO 2018/2019

TABLA DE CONTENIDOS.

PRÓLOGO.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCION.....	3
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFIA.....	18
ANEXO 1: TABLA Y REPRESENTACIONES GRÁFICAS.....	20
ANEXO2: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA HOSPITALARIA.....	31

PRÓLOGO

Cuando Fernando y Víctor, o Víctor y Fernando, tanto monta, monta tanto..., nos propusieron hacer el trabajo de fin de grado con la Unidad de Oncología del Complejo, a la vez de sentirnos halagados, rápidamente nos dimos cuenta que por actitud y aptitud, eran los adecuados para recoger los datos de los pacientes que habían recibido neoadyuvancia en el adenocarcinoma gástrico, muchas veces habíamos hablado de ello, pero por carga asistencial, no nos había sido posible. No supone un gran hito investigador, ahora centrado en los grandes ensayos aleatorizados, pero sí una fuente muy importante de información para nosotros y en definitiva para nuestros pacientes; los estudio transversales, ahora llamados “de vida real”, aportan datos de la realidad en la que vivimos, que nos puede ayudar a tomar decisiones futuras, buscando el mayor beneficio asistencial. Mucho han trabajado, en la recogida de datos, en la aplicación de las herramientas estadísticas y en recoger conclusiones, comparándolas con los resultados de los grandes ensayos; y el resultado me parece satisfactorio y recoge plenamente nuestras aspiraciones, es por ello que me gustaría agradecerles la elección de nuestra Unidad y resultado conseguido y animarles a continuar trabajando y mejorando en el futuro. No puedo dejar de agradecer también a la Dra M^a Isabel Ruiz Martín, responsable de los tumores digestivos de nuestra Unidad el apoyo incondicional en la realización de este trabajo, enhorabuena a todos

Fernando Arranz Arijá

RESUMEN.

Introducción: el cáncer gástrico es una neoplasia con una alta prevalencia en nuestro medio. Debido a la inespecificidad de sus síntomas en estadios iniciales, se diagnostica en fases avanzadas. El tratamiento de estas consiste en quimioterapia perioperatoria, cirugía radical y determinados casos en los que se puede completar con radioterapia.

Material y métodos: estudio de supervivencia retrospectivo de una muestra de pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado del área de salud de Palencia diagnosticados entre 2012-2018. Los datos se recogen a partir de las historias clínicas de los pacientes y son evaluados con el SPSS (statistical package for the social sciences).

Resultado: la mediana de supervivencia global es de 23.9 meses y la de libre de enfermedad es 19.1. De los factores estudiados el único con significación estadística (alfa menor de 0.05) es el número de ciclos quimioterápicos preoperatorios. Demográficamente la mayoría de los pacientes son hombres (72.9%) y la media de edad se encuentra en los 67.5 años.

Conclusiones: existencia de concordancia entre los datos de eficacia de los estudios publicados con la práctica clínica habitual en esta área, con respecto a los datos demográficos y de supervivencia.

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.

Palabras claves: quimioterapia perioperatoria, cáncer de estómago, supervivencia,

INTRODUCCIÓN.

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) las neoplasias malignas del estómago son un grupo de patologías que se caracterizan por un crecimiento maligno de células del estómago. De forma teórica se consideran tumores gástricos a los derivados de la capa mucosa, pero no debemos olvidar que el resto de capas histológicas que forman el estómago pueden producir tumores como son los sarcomas de la muscular o los mesoteliomas de la serosa¹².

En el estudio que se realiza en este trabajo, interesa el adenocarcinoma. Este subtipo histológico de tumor se origina a partir de las glándulas. Es el más frecuente de los

tumores gástricos, alcanzando el 90-95% de todas las neoplasias malignas primarias de estómago.

Epidemiología.

El adenocarcinoma gástrico es el quinto tumor maligno más frecuente en el mundo. En cuanto a su distribución, la mayoría de los casos se concentran en Japón y China, siendo también muy común en Sudamérica, Europa del este y algunos países del oriente medio; por contrapartida es poco frecuente en Europa, Estados Unidos, Australia y África. Se encuentra como la segunda neoplasia maligna digestiva en cuanto a frecuencia, siendo la primera causa de muerte durante gran parte del siglo XX, posteriormente superada por el pulmón y otros.

En nuestro entorno, la incidencia varía dependiendo de la localización del tumor, por un lado está disminuyendo la incidencia de los casos correspondientes al estómago distal, encontrándose más casos de la parte proximal del estómago.

El riesgo de cáncer gástrico aumenta a partir de los 50 años y es máximo en la séptima década de la vida, siendo más frecuente en varones que en mujeres (2:1).

Etiología.

La existencia de varios factores de riesgo, hace que tenga un desarrollo multifactorial, aunque la infección por *Helicobacter pylori* juega un papel central.

Dentro de los factores de riesgo que favorecen su aparición encontramos:

- *Helicobacter pylori*: este produce una reacción inflamatoria sobre todo en cuerpo y antro que puede evolucionar a la cronicidad. Esta gastritis crónica que se produce, con el tiempo, puede evolucionar a una atrofia junto a metaplasia intestinal, considerándose una lesión premaligna. El riesgo relativo para estos sujetos es de 3 a 6 veces superior.
- Factores nutricionales: dieta muy rica en salazones y ahumados (como ocurre en Japón y en China), dieta baja en frutas y verduras frescas, altas concentraciones de nitratos.
- Factores ambientales: mala preparación de los alimentos, falta de refrigeración y aguas en mal estado.
- Tabaco.
- Enfermedades: aumentan el riesgo de padecerlo.

- Cirugía gástrica previa: con un lapso de tiempo de 10-15 años entre la aparición de cáncer posterior a la cirugía.
- Gastritis crónica atrófica.
- Anemia perniciosa.
- Pólipos gástricos adenomatosos: depende del tamaño del mismo.
- Infección por H. pylori: la mayoría de las personas que padecen esta infección no desarrollan cáncer.
- Enfermedad de Menetrier (hipertrofia de pliegues).
- Factores genéticos o familiares:
 - Genéticos: casos poco frecuentes. Ejemplo: cáncer gástrico difuso hereditario por mutación en un gen llamado E-cadherina. Síndrome de Li-Fraumeni, grupo sanguíneo A, cáncer de colon no polipósico.
 - Familiares: la incidencia es 2-3 veces mayor en presencia de familiares diagnosticados.

Cuadro clínico.

La clínica inicial del cáncer gástrico puede llegar a ser vaga o inespecífica (pérdida de peso, epigastralgia, anorexia, fatiga, etc), atrasando el diagnóstico del mismo hasta estadios avanzados o diagnosticándolo como un hallazgo casual en estudios por otra patología.

Dentro de los síntomas encontramos la pérdida de peso, el dolor abdominal, cambios en el ritmo intestinal, pérdida de apetito y hemorragia digestiva alta, siendo esta última muy poco frecuente.

También pueden aparecer náuseas y vómitos, sensación de plenitud precoz por la falta de distensión de las paredes gástricas, ascitis, cansancio y otros síntomas menos frecuentes.

La existencia de algunos síntomas nos orientan a la localización del tumor, por ejemplo en el cardias el paciente suele referir disfagia, mientras que en el estómago distal se produce una obstrucción de píloro.

Las manifestaciones clínicas suelen indicar una infiltración de la capa muscular.

En la exploración física, en los estadios iniciales no suele evidenciarse alteraciones significativas. En los casos en los que la enfermedad se encuentra muy evolucionada se puede apreciar una masa palpable a nivel epigástrico o signos de diseminación a distancia como son las adenopatías.

Estadificación.

Se clasifica según el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en función del tamaño tumoral y su grado de infiltración en la pared (T), el estadio ganglionar (N) y la presencia de metástasis (M). En función de estos parámetros se definen los siguientes estadios que se reflejan en la tabla.

Estadio 0	Tis, N0, M0.			
Estadios IA	T1, N0, M0			
Estadio IB.	T1, N1, M0		T2, N0, M0	
Estadio IIA.	T1, N2, M0	T2, N1, M0		T3, N0, M0
Estadio IIB	T1, N3, M0	T2, N2, M0	T3, N1, M0	T4a, N0, M0
Estadio IIIA	T2, N3, M0	T3, N2, M0		T4a, N1, M0
Estadio IIIB	T3, N3, M0	T4a, N2, M0		T4b, N0 o 1, M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N y M1			

Diagnóstico.

Debido a la baja incidencia de cáncer gástrico en nuestro medio, no existe ningún método de diagnóstico precoz. En zonas de alta incidencia y mortalidad como Japón, se han intentado métodos de cribado, sobre todo radiológicos con contraste, sin embargo no han conseguido disminuir la mortalidad.

La exploración fundamental para el diagnóstico es la endoscopia con toma de biopsias. Durante el estudio se deben obtener un mínimo de 6 muestras, del fondo y los bordes en los casos de las lesiones ulceradas.

En el estudio podemos observar signos sugerentes de malignidad como son la ulceración irregular, contornos mal delimitados, nódulos y fondo necrótico o irregular.

Se pueden realizar estudios radiológicos con bario que pierden sensibilidad en el caso de estadios precoces del tumor, siendo complicado la distinción entre una úlcera benigna y una maligna, por ello el papel de estos estudios ha pasado a un segundo plano, como prueba complementaria.

Los datos analíticos son poco útiles, ya que no existen alteraciones específicas. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es poco sensible y específico, pero se ha correlacionado con el estadio y por tanto con el pronóstico de la enfermedad.

La ecoendoscopia es especialmente útil para determinar la profundidad de la penetración tumoral en la pared gástrica y la presencia o no de ganglios

locorreccionales, siendo superior al TAC en la estadificación locoregional, pero no para las metástasis a distancia, siendo por tanto obligatorio la realización de TAC abdominal y probablemente también torácico en las lesiones proximales (y en sitios más civilizados, la realización de una laparoscopia previa a la cirugía e incluso al tratamiento neoadyuvante es parte fundamental del proceso diagnóstico, sin embargo hay discrepancias sobre si debe ser realizada antes o después de la quimioterapia y sobre si debe ser más o menos “exhaustiva”).

Tratamiento.

Cáncer gástrico precoz: si solo afecta a la mucosa, se puede plantear como opción terapéutica un tratamiento conservador endoscópico. Se realiza sobre todo en casos muy seleccionados, que en general se acepta para lesiones menores de 3 cm, bien diferenciados, lugares muy accesibles y sin afectar a la submucosa, realizándose en lugares con mucha experiencia.

Cáncer gástrico localmente avanzado y resecable: en el caso de no existir diseminación metastásica, el tratamiento de elección es la cirugía.

La resección quirúrgica se considera el único tratamiento potencialmente curativo. Se recomienda una gastrectomía distal en el caso de afectación del estómago distal, mientras que total para los de estómago proximal así como los pacientes con adenocarcinoma de tipo difuso.

Si existe afectación de órganos adyacentes puede plantearse la extirpación de los mismos.

En todos los casos se recomienda una linfadenectomía, aunque puede aumentar la morbimortalidad de los pacientes. Esta linfadenectomía se puede clasificar en dos grupos: Linfadenectomía D1 que incluye la resección del omento mayor y menor junto con los ganglios cardiales derecho e izquierdos, los ganglios de la curvatura menor y mayor, los suprapilóricos acompañantes a la arteria gástrica derecha y el área infrapilórica. La Linfadenectomía D2, sería una linfadenectomía D1 ampliada con los ganglios que acompañan a la gástrica izquierda, la arteria hepática común, el tronco celiaco, el hilio esplénico y la arteria esplénica.

Aunque se realice una cirugía radical, existe una amplia probabilidad de recidiva, tanto local como a distancia, por lo que se recomienda el tratamiento complementario, tanto adyuvante como perioperatorio con quimioterapia, en ocasiones asociada a

radioterapia. Lo que a día de hoy es tratamiento estándar en lesiones T3 y T4 e incluso en las T2.

Cáncer gástrico localmente avanzado y/o metastásico no resecable: el manejo dependerá del estado general del paciente, siendo otros factores a tener en cuenta además la edad, comorbilidad y preferencias del paciente.

Si el paciente presenta un adecuado estado general, podemos optar por un tratamiento de quimioterapia paliativa, asociado o no con terapia dirigida. Puede ser necesario recurrir a la cirugía paliativa en algunos casos, para el tratamiento de las complicaciones.

Si el paciente presenta complicaciones solucionables con la cirugía, recurriremos a esta para solucionarles.

Esquemas terapéuticos neoadyuvantes:

- EOX: epirrubicina, oxiplatino y capecitabina (forma oral del 5FU).
- ECF: epirrubicina, cisplatino y 5FU.
- XELOX: capecitabina y oxaliplatino.
- FOLFOX: leucovorina cálcica, fluorouracilo y oxaliplatino.

OBJETIVOS.

Principal.

- Estudio de la supervivencia (libre de recaída y global) en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que han recibido quimioterapia perioperatoria.

Secundarios.

- Búsqueda de factores asociados a una mayor supervivencia.
- Revisión bibliografía del tema en la actualidad científica y comparación con la práctica clínica habitual.
- Características demográficas de los pacientes que se incluyen en el estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio de análisis de supervivencia. Se obtiene una muestra de pacientes procedentes del Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA), con los siguientes criterios de inclusión, obteniendo los datos a través de las historias clínicas:

- Diagnóstico endoscópico de adenocarcinoma gástrico.
- Diagnosticados entre enero de 2012 y diciembre de 2018.
- Estudio de extensión mediante pruebas de imagen (TAC).
- Estadificación locorregional mediante ecoendoscopia.
- Quimioterapia perioperatoria.

En cada sujeto de estudio se recogen las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Localización tumoral.
- Ulceración.
- Presencia o no de células en anillo de sello.
- Estadificación al diagnóstico.
- Fecha de diagnóstico.
- Esquema y ciclos de quimioterapia perioperatoria.
- Esquema de quimioterapia administrado y toxicidad relevante (toxicidad severa, grado 3-4). Solo tenemos en cuenta los grados 3 y 4 de toxicidad, ya que son estos los que nos limitan la posibilidad de tratamiento de los pacientes.
- Tipo y fecha de cirugía.
- Estadio patológico postquirúrgico.
- Administración de tratamiento adyuvante.
- Situación actual, recogándose fecha de última visita en los pacientes vivos, recaídas o fallecimiento.

El método de análisis de supervivencia se realiza mediante la técnica de Kaplan-Meier.

Bibliografía comparativa de estudios de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico tratados con quimioterapia perioperatoria.

RESULTADOS.

En la unidad de Oncología Médica del CAUPA, durante el periodo de estudio, se recogen los datos de 70 pacientes consecutivos que cumplen las condiciones previamente expuestas con las siguientes características:

- Demográficos: dentro de la muestra los varones suponen el 72.9%, mientras que las mujeres suponen el 27.1% (Tabla 1). Con respecto a la distribución de la edad, obtenemos una media de 67.46 años con una desviación típica de 8.28. La amplitud se encuentra entre 44 y 82 años (Gráfico 1).
- Datos oncológicos: con respecto a la localización tumoral (Tabla 2), en orden descendente, la clasificación es la siguiente: cuerpo gástrico (32.9%), antro-pilórico (30%), cardias (14,3%), incisura (10%), fundus (7,9%) y esófago distal (5.7%).

Respecto a su histología (Tabla 3), en la cual hemos dividido a los participantes en 5 grupos, dependiendo de su diferenciación celular, la clasificación es la siguiente: el más frecuente sería el adenocarcinoma no especificado (62.9%), adenocarcinoma difuso (15.7%), pobremente diferenciado (10%), intestinal (7.1%) y moderadamente diferenciado (4.3%).

La presencia de ulceración en la muestra endoscópica remitida a Anatomía Patológica, está presente en un 57.1% (Tabla 4).

En cuanto a la terapia utilizada en la neoadyuvancia, el esquema EOX supone un 91.4% de los pacientes, siendo otras posibilidades de terapia, esquemas como XELOX 2.9%, ECF 1.4%, TPF 1.4%, FOLFOX6 1.4% y otros 1.4% (Tabla 5).

El número de ciclos recibidos en la neoadyuvancia se reparte de la siguiente manera: la mediana es de 3, suponiendo este valor medio el 72.9% de los casos (Tabla 6).

Se produce toxicidad por la neoadyuvancia, siendo la toxicidad recogida en nuestro estudio la de los grados 3 y 4, dado que son aquellos que tienen la indicación de interrumpir el tratamiento, en el 37.1%, siendo la más frecuente la digestiva en un 22.9%, la hematológica 11.4% y la neurológica en un 2.9%.

Tras la escisión quirúrgica el 70% de los pacientes recibieron un esquema de quimioterapia adyuvante, de estos, el 61% recibieron el esquema EOX, el 3% capecitabina, y el resto otros esquemas terapéuticos.

Por último el estado actual de nuestros pacientes, encontramos que 47 de ellos siguen vivos, 5 de los cuales presentan recidiva tumoral (Tabla 7).

Estudio de supervivencia:

La mediana de seguimiento es 23.93 meses desde el diagnóstico, con un rango entre 0.8 meses y 83.6 meses.

La mediana de supervivencia global es de 54 meses con un rango entre 0.8 meses y 83.6 meses (Gráfico 2).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad 44.36 meses con un rango 0.8 meses y 83.6 meses (Gráfico 3).

Estudiándola a partir de las diferentes variables estudiadas en nuestra muestra obtenemos:

- Ausencia de significación estadística al comparar la supervivencia entre hombres y mujeres. (p-valor: 0.713)
- Ausencia de significación estadística comparando dos grupos, los mayores de 70, con los menores de 70, siendo mayor la supervivencia en el grupo de los mayores de 70. (Gráfico 4. Tabla 8 p-valor: 0.497)
- Ausencia de significación estadística entre tumores ulcerados y no ulcerados, dando como resultado una mayor supervivencia en los tumores ulcerados. (p-valor: 0.712).
- Tampoco se encuentran diferencias significativas con respecto a la localización, encontrando la de peor supervivencia en el fundus. (p-valor: 0.289).
- Aunque no hay diferencia significativa entre los diferentes esquemas terapéuticos perioperatorios, sí se observa una tendencia marginal a mejor supervivencia en los pacientes que recibieron tratamiento con esquema EOX. (p-valor: 0.549).
- Sí se observan diferencias estadísticamente significativas en relación al número de ciclos administrados de quimioterapia perioperatoria, (Gráfico 5. Tabla 9 con un p-valor de 0.031). La supervivencia de los pacientes que recibieron 3 ciclos, se encuentra en 61.179 meses, en aquellos que han recibido menos de 2 ciclos, su media de supervivencia es 43.2 meses y los que han recibido más de 3 ciclos es de 36.8 meses, observando un mayor tiempo de supervivencia en aquellos que solo recibieron 3 ciclos antes de la cirugía.
- En los pacientes con quimioterapia adyuvante se observa una mayor supervivencia, siendo esta estadísticamente significativa (Gráfico 6. Tabla 10.

- p-valor: 0.049), con una media de 56.06 meses, siendo la de aquellos que no la reciben de 34.5 meses.
- Valorando la eficacia de nuestro tratamiento sobre el downstaging, obtenemos que se reduce el estadio en un 70%, manteniéndose en un 15.7% y un 14.3% aumentan el estadio. A partir de estos datos y valorando la supervivencia, obtenemos una mediana de la supervivencia global de 9.55 meses en aquellos paciente que han empeorado su estadio, con un rango intercuartílico entre 3.15 meses y 12.9 meses, los que se mantienen el estadio son 34 meses, con un rango intercuartílico entre 14.77 meses y 51.9 meses, y los que mejoran es de 26 meses, con un rango intercuartílico entre 17.18 meses y 46.9 meses. Comparando la supervivencia libre de enfermedad, los pacientes que empeoran su estado tiene una mediana de 9.55 meses con un rango intercuartílico entre 3.15 y 12.9 meses, los pacientes que mantienen estadio la media es 21.1 meses su rango intercuartílico se encuentra entre 12.4 y 51.9 meses. En el caso de los pacientes que han reducido su estadio la mediana es de 22.6 meses y su rango intercuartílico entre 11.94 y 46.9 meses. (Gráfico 9. Tabla 15. p-valor: 0.001).
 - Desglosando más el estadiaje, comparando por grupos de aquellos que tienen una disminución del tamaño tumoral versus a los que el tamaño tumoral sigue siendo el mismo o aumenta, hay un aumento de la supervivencia en aquellos que disminuyen el tamaño. Al igual que en el estadio caso anterior, el estudio del estadio ganglionar nos indica que existe un aumento de la supervivencia en aquellos pacientes que han reducido su estadiaje ganglionar frente a los que lo han mantenido o aumentado. (Gráfico 7 y 8. Tablas 13 y 14. P-valor: 0.099 y 0.106, respectivamente).
 - Realizando una comparación de la supervivencia dependiendo de los estadios de los pacientes antes de la neoadyuvancia, agrupando los estadios IIa y IIb en un grupo denominado estadio "II" y los estadios IIIa y IIIb en otro grupo denominado estadio "III", obtenemos que los pacientes con un estadio "II" tienen una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 25.9 meses, con un rango intercuartílico entre 12 y 53.8 meses, y la del estadio "III" una mediana de supervivencia libre de 18.2 meses con un rango intercuartílico entre 11.1 y 35.1 meses. (Gráfico 12. Tabla 18). Sin existir diferencias estadísticamente significativas en la prueba de LOG-RANK con una significación estadística de 0.118.
 - En aquellos pacientes que han tenido una respuesta patológica completa (13 pacientes) tras recibir el tratamiento neoadyuvante, observamos una

supervivencia global con una mediana 26.76 meses, con un rango intercuartílico entre 11.67 y 47.17 meses. La supervivencia libre de enfermedad obtiene una mediana de 19.6 meses, [con un rango intercuartílico entre 10.07 y 46.64 meses] (Gráficos 10 y 11. Tablas 16 y 17).

- En cuanto a la supervivencia desglosada por tiempo, obtenemos una supervivencia a un año del 80% de los pacientes, solo incluyendo en el estudio a aquellos pacientes que han tenido un seguimiento mayor de un año. La supervivencia a 2 años es del 62%, aplicando el mismo criterio que en el caso anterior.

DISCUSIÓN.

La quimioterapia perioperatoria se ha convertido en el tratamiento estándar en los pacientes operables con estadio T2 y siguientes. Existe una dificultad para evaluar la respuesta primaria del tumor desde el punto de vista clínico, por lo que los cambios en el tumor, como el tamaño o la afectación ganglionar, antes y después de la quimioterapia, sirven como indicadores de la eficacia de este tratamiento. En nuestro estudio utilizamos la supervivencia fragmentada en los diferentes grupos de respuesta a la quimioterapia, para evaluar la eficacia del tratamiento.

En 1989, Wilke et al³ publicaron el primer estudio de eficacia de la neoadyuvancia en el cáncer gástrico, que posteriormente fue cuestionada por otros investigadores^{4,5}. Estos autores postulaban que la neoadyuvancia tenía un efecto limitado y que podía causar progresión tumoral.

Con el gran desarrollo acontecido en la quimioterapia, los estudios realizados postulan que un esquema de quimioterapia neoadyuvante basado en 5-fluoracino y un platino^{6, 7, 8, 9} mejora el estadio del tumor y las posibilidades de conseguir una resección quirúrgica completa con unas tasas de toxicidad aceptables o manejables. Parte de estas aseveraciones han sido corroboradas por los datos aportados por nuestro estudio.

Estudios actuales arrojan que no existen diferencias entre el uso de EOX versus XELOX, siendo este mejor tolerado, debido a que se elimina el uso de uno de los fármacos, la epirrubicina, este se trata de una antraciclina, que según los estudios no añade eficacia al tratamiento pero sí que suma toxicidad¹.

Otros esquemas como el ECF² se utilizan para el tratamiento del cáncer de forma perioperatoria. Sin embargo, este régimen requiere periodos de hospitalización más largos y su administración es más dificultosa, por lo que el esquema EOX es mejor

tolerado por los pacientes, ya que su administración es más cómoda al no precisar una infusión continua.

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes tratados en nuestro hospital de cáncer gástrico avanzado son varones de edad avanzada, siendo estos datos explicados como factores de riesgo analizados en estudios anteriores.

Con respecto a la localización tumoral, las formas más frecuentes son cuerpo y antro y píloro, que se corresponde con la localización más frecuente en la bibliografía de los tumores gástricos.

El esquema EOX, que es una modificación del esquema ECF utilizado en el estudio MAGIC², es el que con más frecuencia se utiliza en el tratamiento perioperatorio de los tumores gástricos en el CAUPA, debido a que es uno de los que presenta mejor respuesta con menor toxicidad, pese a existir esquemas asociados a mayor respuesta patológica completa como el FLOT (docetaxel, oxiplatino, leucovorina y 5-FU, utiliza el triplete habitual añadiendo un taxano), aunque este asocia mayor tasa de complicaciones, por lo que solo se recomienda en pacientes muy seleccionados (buen estado general, ausencia de comorbilidad). No obstante, como ya se ha dicho anteriormente, en el momento actual, las principales guías el esquema terapéutico a XELOX, ya que se ha visto que tiene menor toxicidad sin restar eficacia al tratamiento¹⁵.

En nuestro estudio, la mediana de ciclos administrados a los pacientes, previo a la cirugía, es de 3, pero debemos tener en cuenta que el número de ciclos que administramos, depende en gran medida del estado general que presenta el paciente al inicio del tratamiento, recibiendo mayor número de ciclos aquellos que tengan mejor estado general, por lo que la supervivencia obtenida dependiente de este número de antes está sesgada, ya que depende de otra variable (estado general del paciente), que en nuestro estudio no se encuentra contemplada. Siendo esta variable un posible factor de confusión a tener en cuenta en futuros estudios.

Al igual que el número de ciclos recibidos antes de la cirugía depende del estado general, la quimioterapia que recibe el paciente tras la cirugía también depende de este factor, llegando al mismo resultado que en el caso anterior, ya que el estado general vuelve a ser un sesgo a tener en cuenta en la valoración de la supervivencia por grupos de tratados o no tratados después de la cirugía.

Más de un tercio de los pacientes tienen reacciones adversas al tratamiento, teniendo en cuenta que solo se registran en la historia clínica aquellas toxicidades severas (grado 3-4) que afectan al cumplimiento de la terapia administrada. Por lo tanto, se recomienda un estudio más detallado sobre las reacciones adversas para obtener conclusiones al respecto. De este tercio de pacientes que presentan toxicidad al tratamiento, la mayoría ocurre a nivel gastrointestinal, siendo el resto de reacciones adversas no significativas. Este reparto de efectos adversos es congruente con los datos extraídos de la bibliografía disponible.

Con respecto a los valores obtenidos en supervivencia global y libre de recaída, dadas las características restrictivas utilizadas en nuestro estudio, deberían ser comparados con los valores obtenidos en los pacientes que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante, aunque es una condición de complicado cumplimiento, debido a que estudios anteriores refieren que la quimioterapia neoadyuvante mejora la supervivencia de estos pacientes y no sería ético hoy en día un estudio con un brazo observacional.

Los resultados nos aportan una diferencia estadísticamente significativa exclusivamente en el número de ciclos, aquellos que recibieron quimioterapia adyuvante y lo que reducen su estadio patológico previo, aunque como se ha expuesto anteriormente estos valores pueden ser parte de un sesgo, ya que aquellos pacientes que recibieron más ciclos, como los que recibieron quimioterapia adyuvante, son aquellos pacientes que tienen un estado general mejor.

La quimioterapia perioperatoria supone una reducción del estadio tumoral en el 70% de los casos, siendo la remisión completa en el 18.5%. Aunque se observa un porcentaje elevado de reducción del tamaño tumoral, el porcentaje de aquellos en los que no se modifica o incluso aumenta es significativo, por lo tanto sería conveniente en futuros estudios valorar los factores de mal pronóstico que influyen en la respuesta a la neoadyuvancia como por ejemplo, la caracterización molecular del tumor, que más allá del estadio pueda hacer que un tumor en un mismo estadio en diferentes pacientes tenga una evolución diferente y diferente respuesta al tratamiento.

Realizando un análisis comparativo con estudios realizados previamente, encontramos:

- Los resultados demográficos nos arrojan que la media de edad de los estudios publicados hasta la fecha se encuentra en torno a los 60 años, siendo la nuestra de 67,43 años, considerando que esta no es una diferencia

significativa. Por grupo de sexo, todos los estudios informan acerca de un mayor porcentaje de hombres afectados, siendo un resultado congruente con la epidemiología del tumor, que es mayor en los varones.

- Los diferentes estudios informan de unos resultados dispares en cuanto a la localización del tumor gástrico, no pudiendo hacer comparación de estos con nuestro estudio.
- Observando los datos de toxicidad aportados por el resto de los estudios, los efectos secundarios más frecuentes con los esquemas utilizados regularmente en este contexto son de tipo gastrointestinal y hematológico, lo que concuerda con los resultados de nuestro estudio.
- Existen ensayos clínicos en los que no se encuentran diferencias significativas entre la realización de 2 y 4 ciclos de neoadyuvancia en cuanto a la supervivencia de los pacientes, al contrario de los datos aportados por nuestro estudio, en el que aquellos pacientes que han recibido 3 ciclos han tenido mejor supervivencia que los que han recibido 1 o 2 ciclos. Teóricamente, a mayor número de ciclos, mayor erradicación de las micrometástasis existentes, por lo cual se asociaría a una mayor supervivencia, aunque en los estudios analizados no se cumple esta característica. Mientras que por otro lado la realización de 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante supondría un retraso en la realización de la cirugía y, por lo tanto, dificultaría la realización de una cirugía con resección de tipo R0¹⁴. Por lo tanto, en nuestra opinión, consideramos que por criterios teóricos y por criterios de los estudios publicados no es necesario el tratamiento de mayor tiempo para la mejora de la supervivencia¹¹.

Una de las principales limitaciones que observamos en el estudio, es el hecho de no tener un tiempo de seguimiento cerrado en los pacientes, no siendo posible de comparar la supervivencia por bloques de tiempo con el resto de estudios. Por otro lado, el estudio estadístico con Kaplan-Meier, tiene en cuenta que los pacientes siguen en tratamiento, no siendo este un sesgo para los resultados arrojados.

Los datos que nos muestra el estudio MAGIC en cuanto a la mediana de supervivencia, tanto global como libre de enfermedad son de 21 meses y 18,8 meses, respectivamente. Gracias a los datos de este estudio, se demostró la eficacia del uso de quimioterapia perioperatoria en la supervivencia del cáncer gástrico. Comparándolo con los datos a los que hemos llegado en nuestro trabajo, se observa una mejora de la supervivencia en los pacientes, ajustado por el sesgo de cointervención, por el cual los

pacientes del presente tendrán mejores resultados por la mejora de los avances médicos que ha habido desde el pasado y que han mejorado su pronóstico.

A su vez el estudio FNLC ACCORD07-FFCD970¹⁰ también se observa un aumento de la supervivencia global y libre de enfermedad en aquellos pacientes con quimioterapia perioperatoria con un porcentaje mayor de respuesta completa en estos pacientes.

CONCLUSIONES.

1. El adenocarcinoma gástrico en estadio moderadamente avanzado, tiene una mayor incidencia en varones de edad avanzada (por encima de 70).
2. En la práctica clínica el esquema más utilizado hasta la fecha como terapia perioperatoria, es el EOX durante 3 ciclos.
3. La toxicidad severa principal observada es la gastrointestinal.
4. Dentro de las limitaciones encontradas en el estudio, observamos como limitación principal, el no tener un tiempo mínimo de estudio igual en todos los pacientes. Al ser un estudio retrospectivo, los datos son aportados a través de la historia clínica, siendo estos menos detallados que en el caso de recoger los datos en un estudio prospectivo. Los criterios de inclusión que se utilizan son muy restrictivos, como consecuencia el número de pacientes que entra en el estudio es muy pequeño, implicando una reducción de la potencia estadística, viéndose afectadas las conclusiones. Aunque por otro lado, en la actualidad los estudios transversales y observaciones son los más utilizados para ampliar los conocimientos en oncología, dado que muestran la actividad clínica diaria.
5. A pesar de las limitaciones observadas, los datos arrojados por el estudio, pueden servir como base para generar hipótesis para futuros proyectos, los cuales deben ser diseñados acordes a objetivos más concretos, poniendo como ejemplo, la búsqueda de factores que pueden influir a una mejor respuesta de la quimioterapia.
6. Como idea principal generada en el estudio, se obtiene una mejoría de la supervivencia en relación a los estudios previos como el MAGIC, que nos informa acerca del uso adecuado de la quimioterapia perioperatoria en el tratamiento del carcinoma gástrico moderadamente avanzado en la práctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Sun, L. B. et al. Comparison between better and poorly differentiated locally advanced gastric cancer in preoperative chemotherapy: a retrospective, comparative study at a single tertiary care institute. *World J Surg Oncol*. 2014; 12, 280-4.
2. Cunningham, D. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355, 11–20.
3. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, Siewert JR, Achterrath W, Lenaz L, Knipp H. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318-1326.
4. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18 (2): CD005047.
5. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 643-649.
6. Pepek JM, Chino JP, Willett CG, Palta M, Blazer Ii DG, Tyler DS, Uronis HE, Czito BG. Preoperative chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer. *Radiat Oncol* 2013; 8: 6-13.
7. Molina R, Lamarca A, Martínez-Amores B, Gutiérrez A, Blázquez A, López A, Granell J, Álvarez-Mon M. Perioperative chemotherapy for resectable gastroesophageal cancer: a single-center experience. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 814-822.
8. Tsuburaya A, Nagata N, Cho H, Hirabayashi N, Kobayashi M, Kojima H, Munakata Y, Fukushima R, Kameda Y, Shimoda T, Oba K, Sakamoto J. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71:1309-1314.
9. Bayraktar UD, Bayraktar S, Hosein P, Chen E, Koniaris LG, Rocha-Lima CM, Montero AJ. Preoperative docetaxel/ cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy in patients with locally advanced gastro-esophageal adenocarcinoma. *Med Oncol* 2012; 29: 1707-1710.
10. Boige V, J. Pignon, B. Saint-Aubert, P. Lasser, T. Conoy et all. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone

- in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus:FNLCC ACCORD07-FFCD 970 trial. ASCO 2007. Journal of clinical Oncology 2007; 25 (18) 4510-16
11. Yoshikawa T, Morita S, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, et al. Survival results of a randomised two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of S-1 plus cisplatin (SC) and paclitaxel plus cisplatin (PC) followed by D2 gastrectomy for resectable advanced gastric cancer. European Journal of Cancer. julio 2016; 62:103-11.
 12. Grávalos C, González Flores E. Cáncer Gástrico (Internet). [1 marzo 2017; consultado 1 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?showall=1>.
 13. Rozman C. Medicina interna Farreras/Rozman. Decimoséptima edición. Barcelona. Elsevier. 2012.
 14. Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, et al. Induction of a Pathological Complete Response by Four Courses of Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer: Early Results of the Randomized Phase II COMPASS Trial. Ann Surg Oncol. 2014; 21(1):213-9.
 15. Van den Ende T, ter Veer E, Machiels M, Mali R, Abe Nijenhuis F, de Waal L, et al. The Efficacy and Safety of (Neo) Adjuvant Therapy for Gastric Cancer: A Network Meta-analysis. Cancers. 2019; 11(1): 80-104.

ANEXO 1: TABLAS Y REPRESENTACIONES GRÁFICAS.

Tabla 1: Distribución por sexo

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	51	72,9
Mujer	19	27,1
Total	70	100,0

Gráfico 1: Histograma de edades.

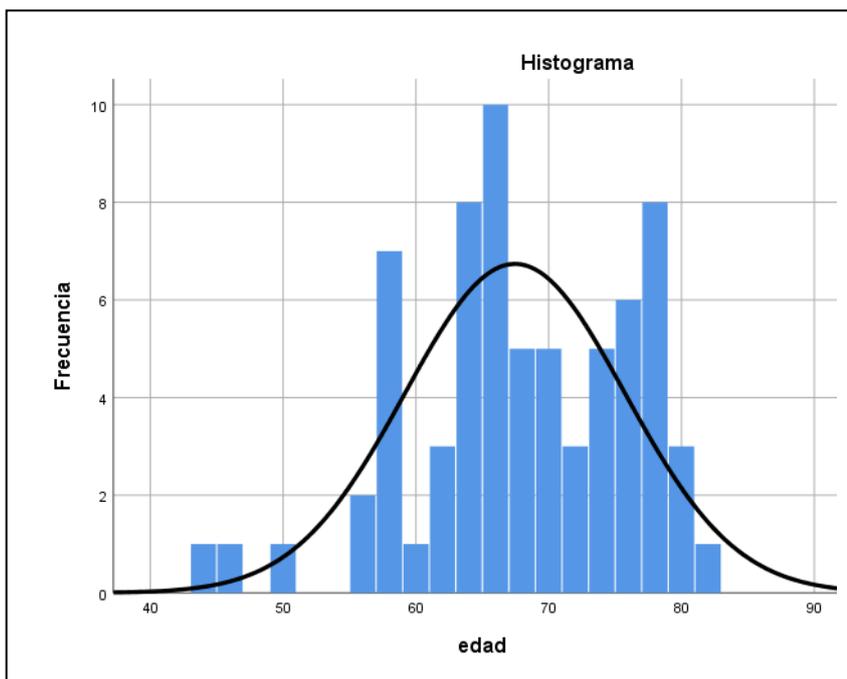


Tabla2: Distribución localización

	Frecuencia	Porcentaje
Antro	21	30,0
Incisura	7	10,0
Cuerpo	23	32,9
Fundus	5	7,1
Cardias	10	14,3
ESOFAGO	4	5,7
Total	70	100,0

Tabla 3: Distribución por histología

	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma difuso	11	15,7
ADC moderadamente diferenciado	3	4,3
ADC pobremente diferenciado	7	10,0
Carcinoma	44	62,9
ADC intestinal	5	7,1
Total	70	100,0

Tabla 4: Distribución por ulceración

	Frecuencia	Porcentaje
Válido		
No ulcerado	30	42,9
Ulcerado	40	57,1
Total	70	100,0

Tabla 5: Esquemas neoadyuvancia

	Frecuencia	Porcentaje
EOX	64	91,4
XELOX	2	2,9
ECF	1	1,4
TPF	1	1,4
FOLFOX6	1	1,4
otros	1	1,4
Total	70	100,0

Tabla 6: Ciclos de adyuvancia

	Frecuencia	Porcentaje
No	23	32,9
EOX	41	58,6
Capecitabina	2	2,9
ECF	1	1,4
XELOX	1	1,4
OTROS	2	2,9
Total	70	100,0

Tabla 7: Situación actual

	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	42	60,0
Recidiva	5	7,1
Muerte	23	32,9
Total	70	100.0

Gráfico 2: Supervivencia global de la muestra

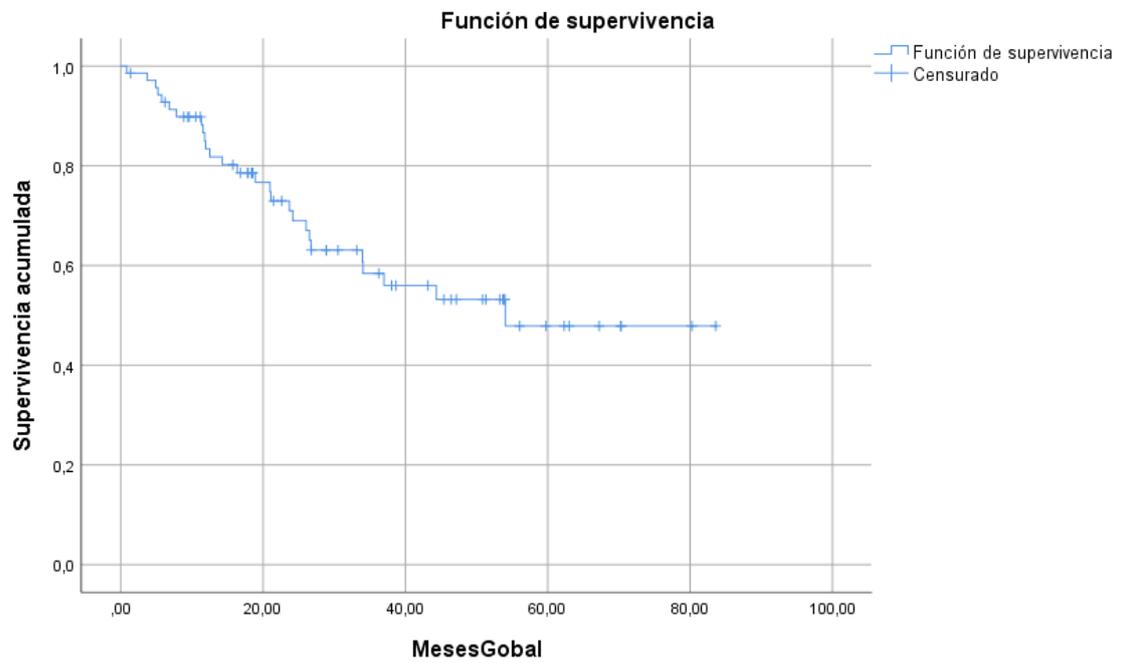


Grafico 3: Supervivencia libre de la muestra

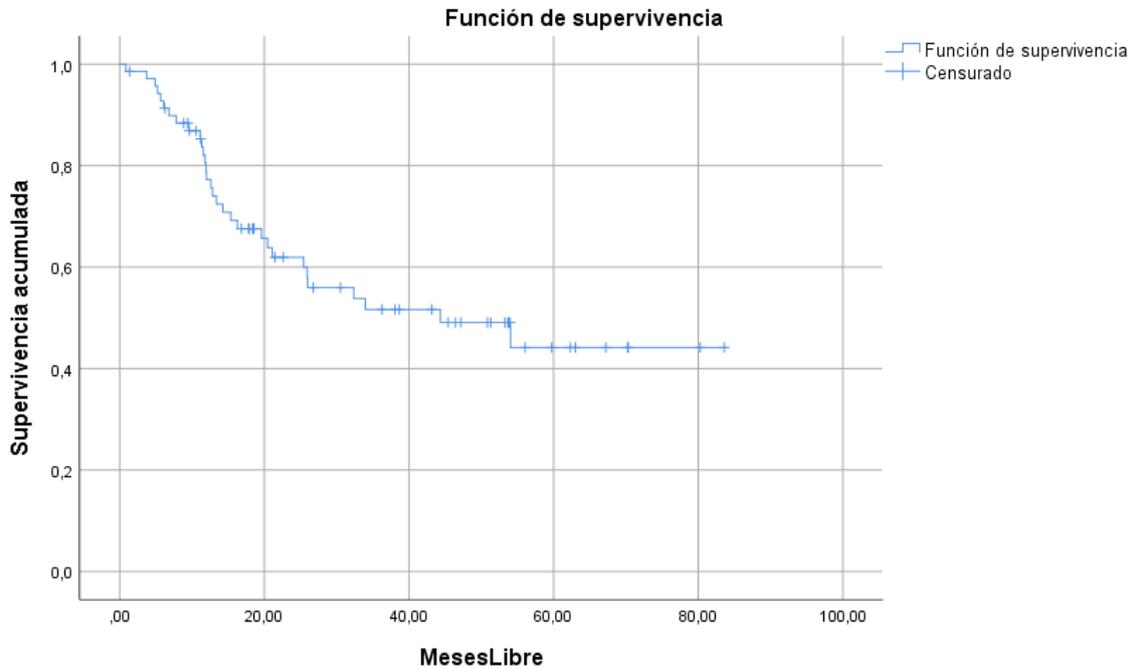


Gráfico 4: Supervivencia libre por grupos según mayor o menos de 70 años.

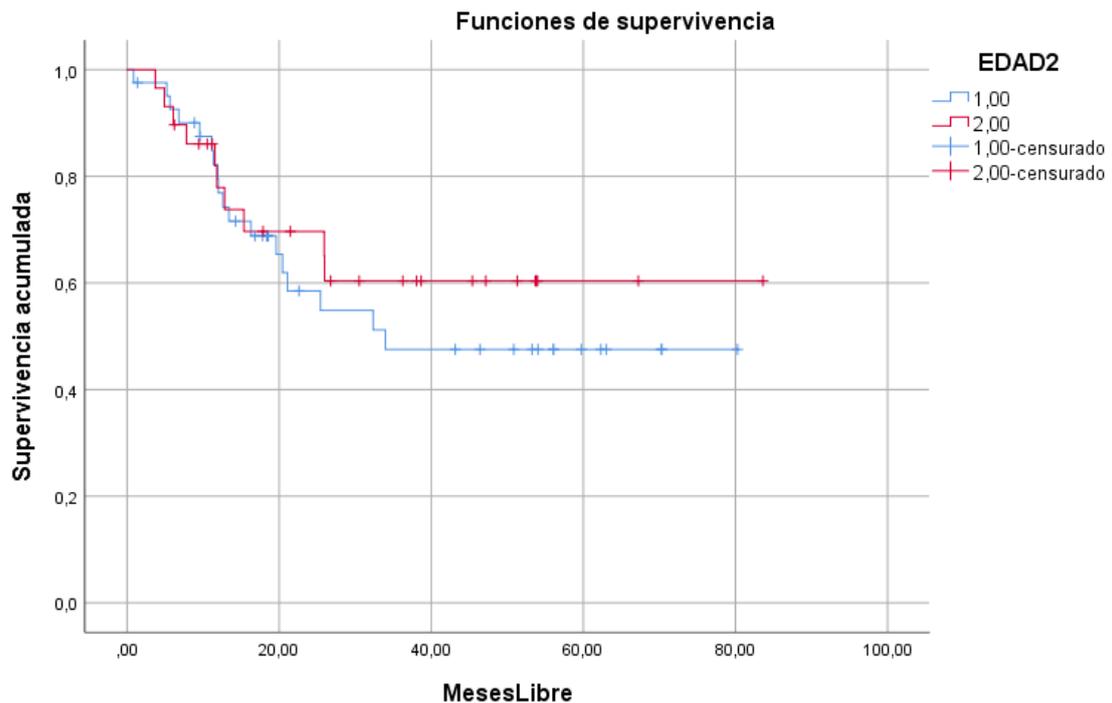


Tabla 8: Log Rank para los grupos de edad por encima y por debajo de 70 años.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,462	1	,497

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de EDAD2.

Grafico 5: Supervivencia libre en función de ciclos de neoadyuvancia recibidos

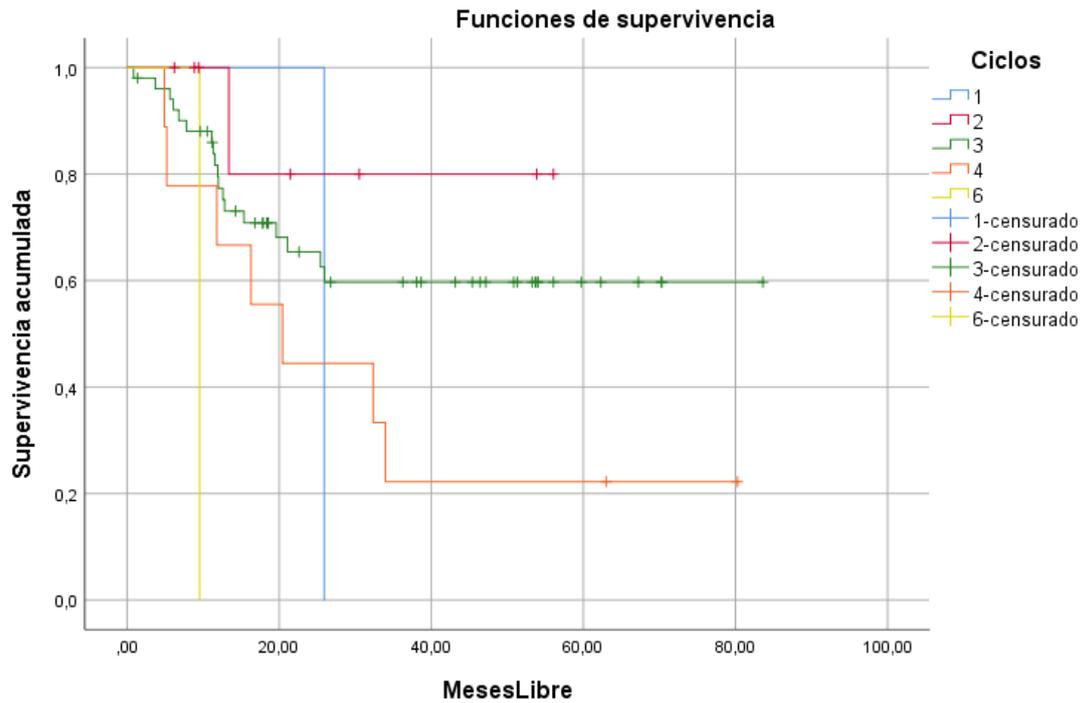


Tabla 9: Valores de Log Rank para la distribución en diferentes ciclos.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,670	4	,031

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Ciclos.

Gráfico 6: supervivencia global por presencia o no de adyuvancia quimioterápica

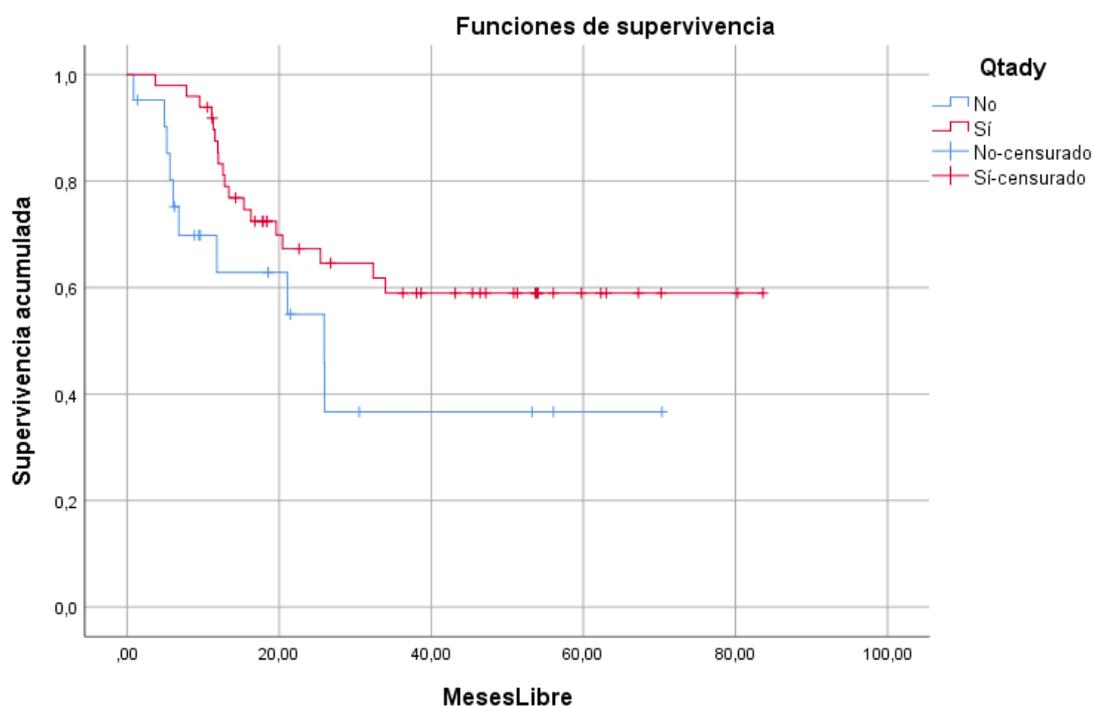


Tabla 10: Log Rank para pacientes con y sin quimioterapia adyuvante.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,846	1	,049

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Qtady.

Tabla 11: Reducción T postneoadyuvancia. Tabla 12: Reducción de N postneoady

	Frecuencia	Porcentaje
1,00	38	54,3
2,00	27	38,6
Total	65	92,9

	Frecuencia	Porcentaje
1,00	38	54,3
2,00	28	40,0
Total	66	94,3

En ambas variables se considera 1 a los pacientes que presentan una reducción de la variable a estudiar entre el diagnóstico ecoendoscópico y el diagnóstico anatomopatológico. Mientras que 2 se considera a aquellos casos en los que la variable no ha sido alterada o el valor de esta ha aumentado.

Gráfico 7: Supervivencia libre de enfermedad según reducción de n o aumento y mantenimiento del mismo tras neoadyuvancia

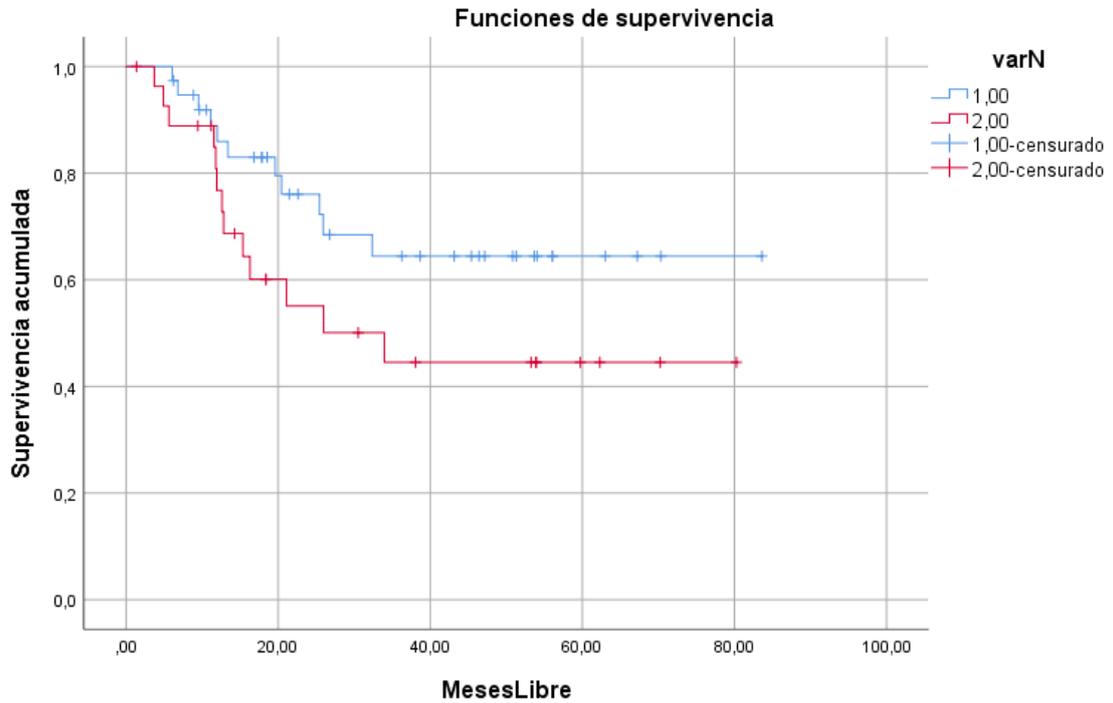


Tabla 13: Log Rank para variaciones de estadio ganglionar.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,619	1	,106

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de varN.

Gráfico 8: Supervivencia libre de enfermedad según reducción de T o aumento y mantenimiento.

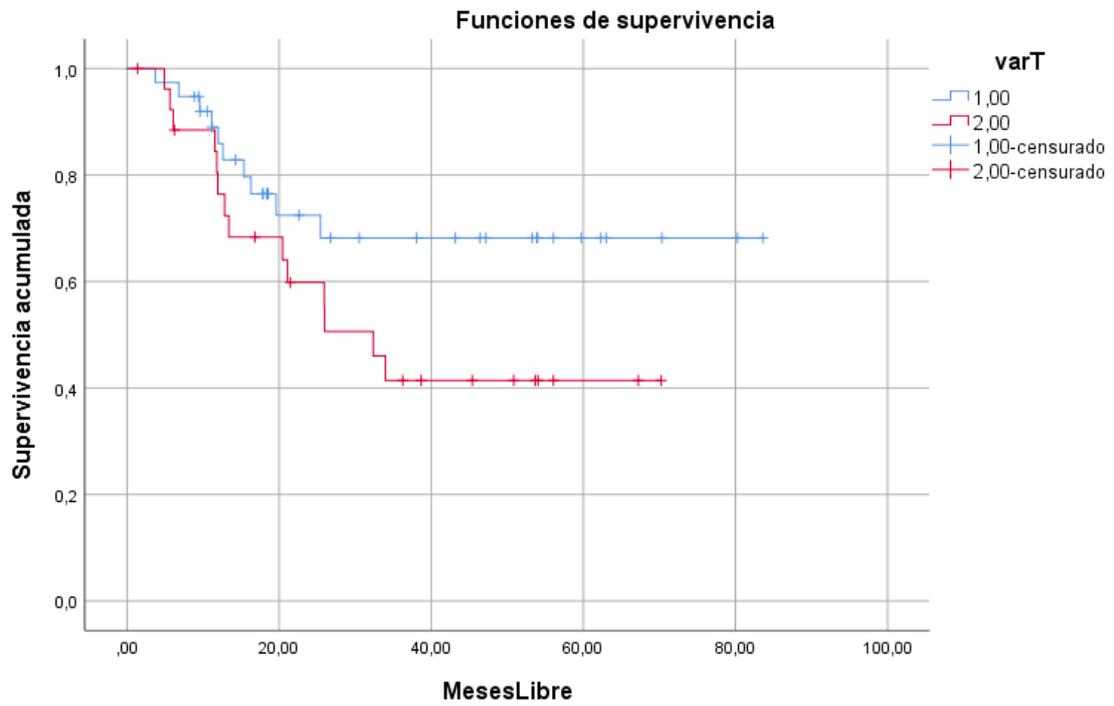


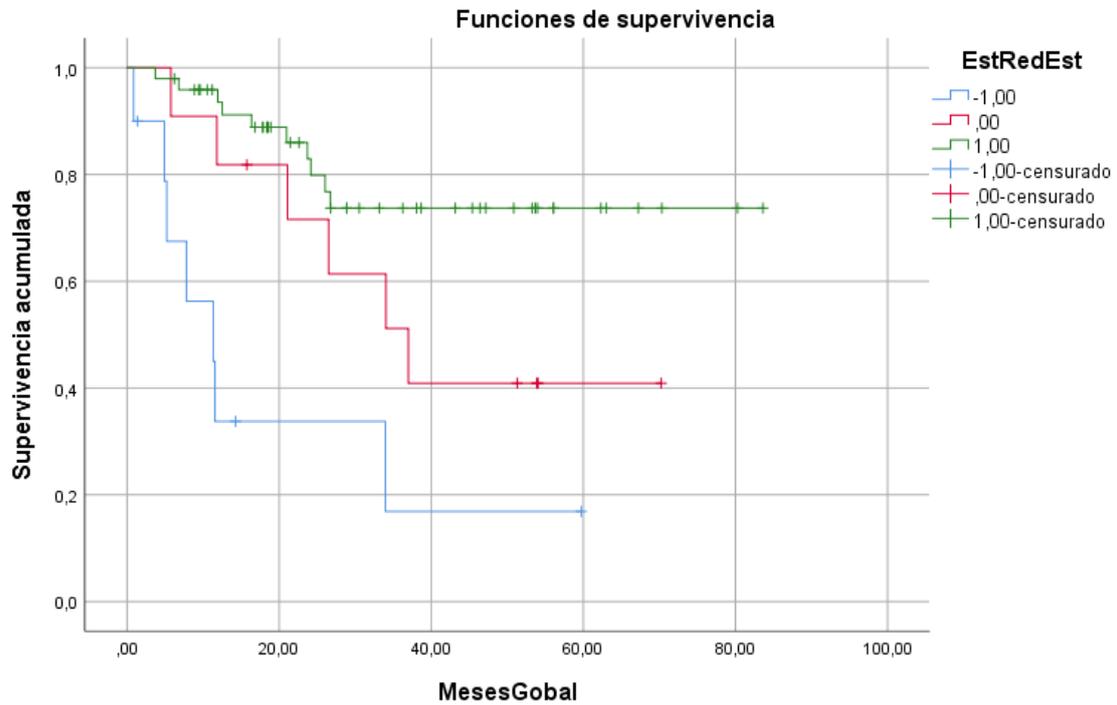
Tabla 14: Log Rank para variación de tamaño tumoral (T).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,722	1	,099

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de varT.

Grafico 9: Supervivencia según la reducción, mantenimiento o empeoramiento del estadio postneoadyuvancia.



Considerando -1 como empeoramiento, 0 como mantenimiento y 1 como mejora del estadio.

Tabla 15: Log Rank de comparación de reducción con mantenimiento y empeoramiento del estadio posneoadyuvancia.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,702	2	,001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de EstRedEst.

Gráfico 10: Supervivencia global de las repuestas patológicas completas frente al resto.

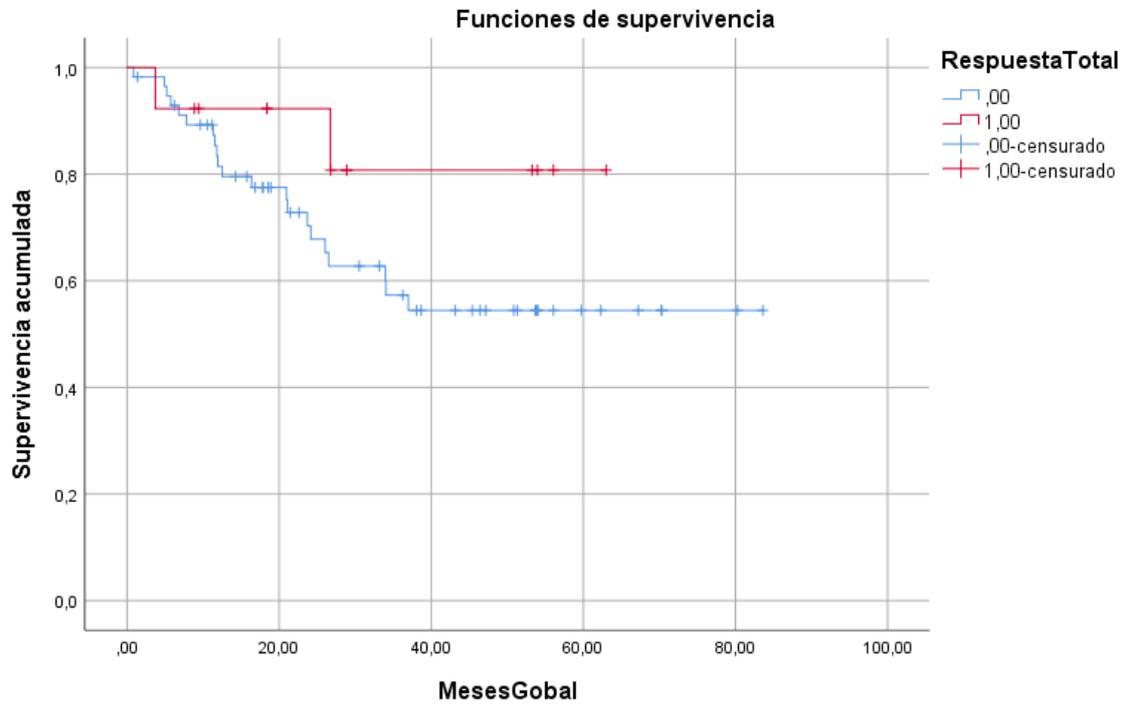


Tabla 16: Log Rank para supervivencia global en respuestas patológicas completas.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,673	1	,196

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de RespuestaTotal.

Gráfico 11: Supervivencia libre de las repuestas patológicas completas frente al resto.

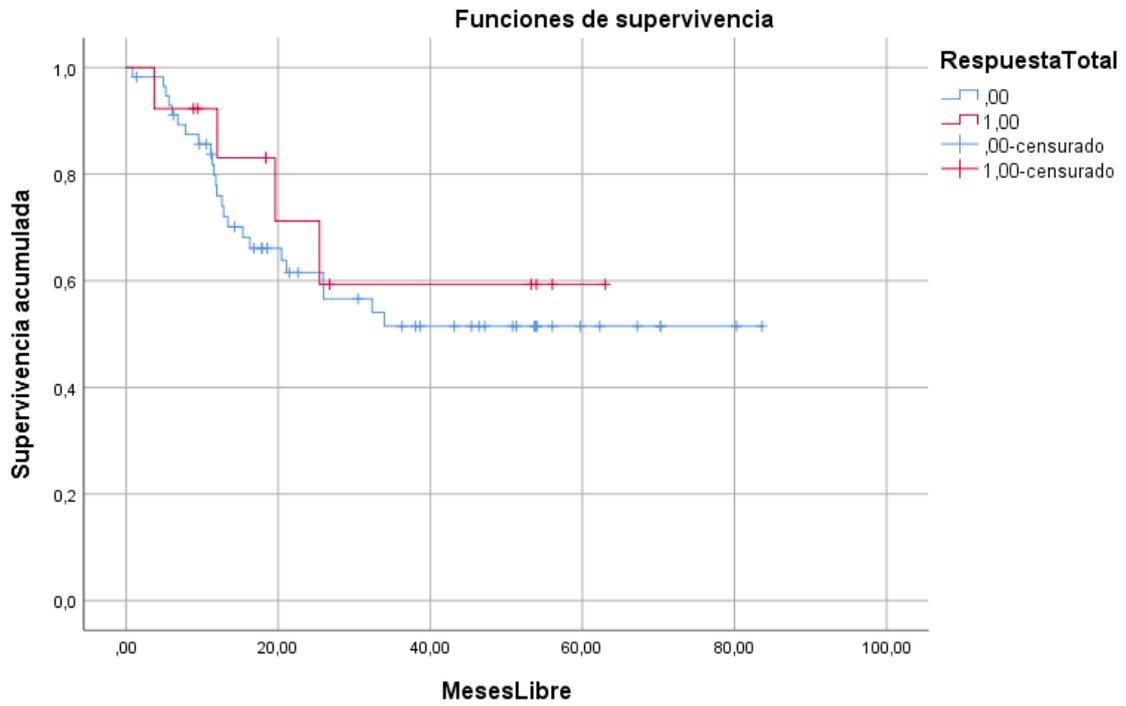


Tabla 17: Log Rank para supervivencia libre en pacientes con respuesta patológica completa.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,347	1	,556

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de RespuestaTotal.

Gráfico 12: Supervivencia libre por estadios II y III

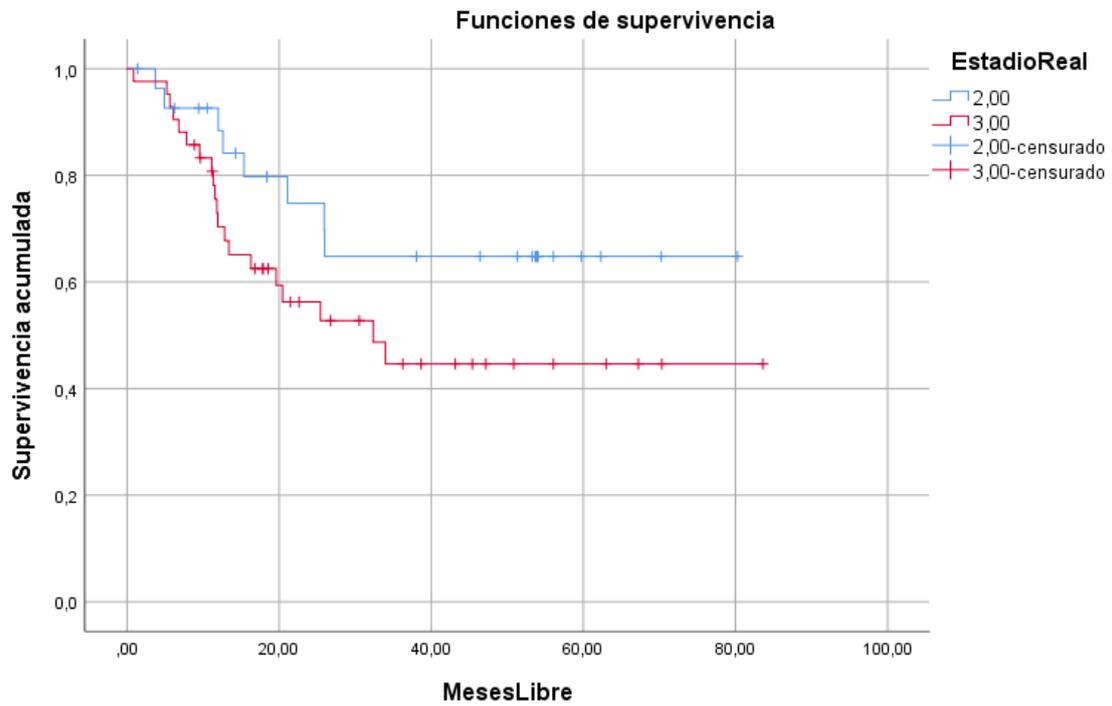
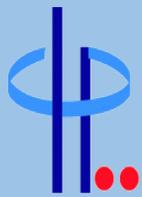


Tabla 18: Log Rank para diferencias en estadio oncológico.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,441	1	,118

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de EstadioReal.



Autores: Fernando Gil Diez y Víctor Onecha Vallejo.
Tutor: José Ignacio Cuende Melero y Fernando Arranz Arija.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es la 5ª neoplasia maligna a nivel mundial, encontrando en nuestra región una mayor prevalencia.

Los síntomas iniciales se consideran inespecíficos, retrasando el diagnóstico precoz, siendo este en fases avanzadas, salvo hallazgos casuales en pruebas complementarias por otras causas.

El tratamiento de elección en estos estadios se trata de quimioterapia perioperatoria con posterior cirugía radical y en determinados casos radioterapia.

Objetivo: estudio de la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico moderadamente avanzado que han recibido quimioterapia perioperatoria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de supervivencia con los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico endoscópico de adenocarcinoma gástrico.
- Diagnosticados entre enero de 2012 y diciembre de 2018.
- Estudio de extensión mediante pruebas de imagen.
- Estratificación locoregional mediante ecoendoscopia.
- Quimioterapia perioperatoria.

A partir de los mismos, se obtiene una muestra de 70 pacientes de la unidad de Oncología Médica del CAUPA.

Los datos se obtienen a través de la revisión de la historia clínica.

RESULTADOS

TABLA DE RESULTADOS OBTENIDOS

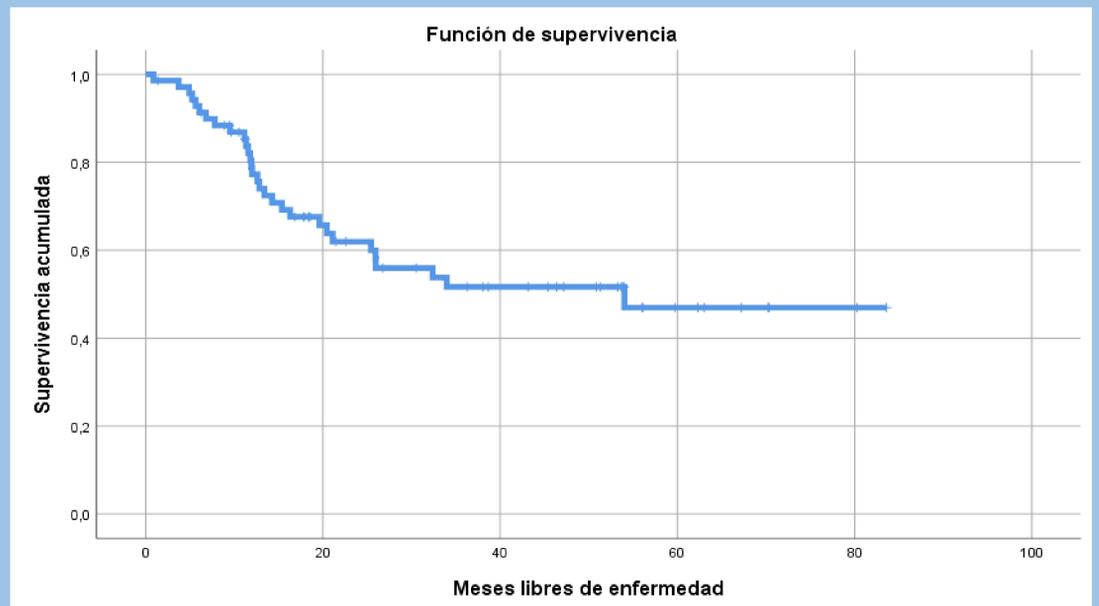
Variable	Categoría	Porcentaje
Sexo	Hombre	72.9%
	Mujer	27.1%
Edad	Media	67.46 años
	D. Típica	8.28 años
Localización tumoral	Cuerpo	32.9%
	Antro-píloro	30%
	Cardias	14.3%
	Incisura	10%
	Otros	13.6%
Ulceración	Presente	57.1%
	Ausente	42.9%
Esquema	EOX	91.4%
	Otros	8.6%
Nº de ciclos	≤2	12.8%
	3	72.9%
	≥3	14.3%
Toxicidad grado 3 o 4	Presente	37.1%
	Digestiva	22.9%
	Hematológica	11.4%
	Neurológica	2.9%

Tabla 1. Características de los pacientes.

Datos de supervivencia.

Supervivencia global	54 meses
Supervivencia libre de enfermedad	44.36 meses

Tabla 2. Supervivencia global y libre de enfermedad



DISCUSIÓN

- Utilización del esquema EOX como tratamiento perioperatorio en contraposición del FLOT (mayor respuesta patológica completa) por presentar menos toxicidad. En la actualidad utilización del esquema XELOX por igualdad de resultados con menor toxicidad.

- Limitación del estudio por la presencia de sesgos (estado general del paciente, estudio retrospectivo, etc.)

Comparación con otros estudios:

- Mejora de la supervivencia; sesgo de cointervención: mejora de los avances médicos.
- Congruencia del resto de datos.

Variable0 Significación.

Sexo	0,713
Edad	0,497
Ulceración	0,712
Localización	0,289
Esquemas terapéuticos	0,549
Número de ciclos	0,031
Quimioterapia adyuvante	0,049
Downstaging	0,001
Cambios en el tamaño del tumor	0,099
Cambios en la afectación ganglionar	0,106
Comparación estadios	0,118

Tabla 3. Valores de significación.

CONCLUSIONES

- Base para generar nuevas hipótesis para futuros proyectos.
- Mejora de la supervivencia en relación a estudios anteriores.
- Terapia perioperatoria más usada hasta la fecha: EOX.
- Limitaciones: no existencia de tiempo mínimo de estudio, estudio retrospectivo, criterios de inclusión.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro más sincero agradecimiento al servicio de Oncología Médica del Hospital Rio Carrión de Palencia y, más concretamente, a la Doctora María Isabel Ruiz Martín por su disposición y toda la ayuda que nos ha brindado en la realización del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Cunningham, D. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006; 355, 11–20.
- Van den Ende T, ter Veer E, Machiels M, Mali R et al. The Efficacy and Safety of (Neo)Adjuvant Therapy for Gastric Cancer: A Network Meta-analysis. Cancers. 11 de enero de 2019;11(1):80-104.
- Tsuburaya A, Nagata N, Cho H, Hirabayashi N, Kobayashi M, Kojima H, Munakata Y, Fukushima R, Kameda Y, Shimoda T, Oba K, Sakamoto J. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 71:1309-1314.
- Sun, L. B. et al. Comparison between better and poorly differentiated locally advanced gastric cancer in preoperative chemotherapy: a retrospective, comparative study at a single tertiary care institute. World J Surg Oncol. 2014 12, 280-4.