



**Supervivencia en una cohorte de pacientes con adenocarcinoma gástrico
resecable, Bogotá, 2005-2018.**

Investigadores principales

Andrea Marcela Zuluaga Liberato MD

Diana Katherine Guavita Navarro MD

Investigadores asociados

Eduardo Alirio Zuluaga Cristancho MD

Daniel Alejandro Buitrago Medina

**Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Especialista en
Medicina Interna Universidad del Rosario**

Bogotá, 2019

**Supervivencia en una cohorte de pacientes con adenocarcinoma gástrico
resecable, Bogotá, 2005-2018.**

Estudiantes

Andrea Marcela Zuluaga Liberato MD

Diana Katherine Guavita Navarro MD

Tutor Teórico:

Eduardo Alirio Zuluaga Cristancho MD

Tutor Metodológico:

Daniel Alejandro Buitrago Medina

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina Interna

Universidad del Rosario

Bogotá, 2019

PROYECTO DE GRADO

TÍTULO

Supervivencia en una cohorte de pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable, Bogotá, 2005-2018.

INVESTIGADORES

Andrea Marcela Zuluaga Liberato MD

Diana Katherine Guavita Navarro MD

Eduardo Alirio Zuluaga Cristancho MD

TUTOR METODOLÓGICO

Daniel Alejandro Buitrago Medina

1. Resumen

Introducción: El cáncer gástrico es la quinta malignidad más común en el mundo, y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Es importante conocer en Colombia la supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años, así como factores pronósticos.

Métodos: Se revisaron 106 historias clínicas de un centro oncológico de Bogotá, Colombia de Enero de 2005 a Junio de 2018, se realizó un análisis de supervivencia con método de Kaplan Meier, prueba Log-rank y Regresión de COX.

Resultados: La mediana de seguimiento fue 21 meses, la mayoría de pacientes fueron hombres (53.7%), con diagnóstico temprano en 63.2% (estadios 0, I y II), mediana de edad al diagnóstico de 57.8 años, cero ganglios comprometidos (44.3%), tipo histológico intestinal (45.3%) y pobre grado de diferenciación tumoral (57.5%). La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue de 84%, 53% y 46.3%; y la supervivencia global de 94.1%, 82% y 69.4%. Como factor pronóstico, se encontró que el mayor número de ganglios comprometidos al diagnóstico disminuye la supervivencia libre de enfermedad, (1-2 ganglios: HR 6.46 IC95% 1.16-35.92; 3-6 ganglios: HR 4.44 IC95% 1.25-15.77; y ≥ 7 ganglios: HR 10.84 IC95% 3.57-32.9) y disminuye la supervivencia global (≥ 7 ganglios: HR 6.56 IC95% 1.69-25.37).

Conclusión: La supervivencia global y libre de enfermedad fue mayor que la descrita en la literatura; se encontró el número de ganglios comprometidos al diagnóstico como factor de riesgo para mortalidad y recaídas más tempranas.

Palabras clave: Cáncer gástrico; análisis de supervivencia; recaída; mortalidad.

Abstract

Introduction: Gastric cancer is the fifth most common malignancy in the world, and the third cause of cancer death in the world. It is important to know in Colombia the global survival and the disease-free survival at 5 years, as well as prognostic factors.

Methods: We reviewed 106 medical records of a cancer center in Bogotá, Colombia from January 2005 to June 2018. We performed a survival analysis using the Kaplan Meier method, Log-rank test and COX regression.

Results: The median follow-up was 21 months, the majority of patients were males (53.7%), have early diagnosis in 63.2% (stages 0, I and II), median age of diagnosis of 57.8 years, have none lymph node involved (44.3%), intestinal histological type (45.3%) and poorly differentiated (57.5%). Disease-free survival at 1, 3 and 5 years was 84%, 53% and 46.3%; and overall survival was 94.1%, 82% and 69.4%. The number of lymph nodes involved in the diagnosis of disease-free survival was found as a prognostic factor (1-2 lymph nodes: HR 6.46 IC95% 1.16-35.92, 3-6 nodes: HR 4.44 IC95% 1.25-15.77, and ≥ 7 nodes: HR 10.84 IC95% 3.57-32.9) and for overall survival (≥ 7 nodes: HR 6.56 IC95% 1.69-25.37).

Conclusion: The overall survival and disease free survival was greater than the described in the literature, finding as a risk factor for disease-free survival and overall survival, the number of lymph nodes involved at diagnosis.

Keywords: Gastric cancer; survival analysis; relapse; mortality.

Glosario:

- Cepas CagA positivas: Cepas de *Helicobacter Pylori* que tienen un segmento de ADN que codifica para una proteína llamada CagA, factor de virulencia relacionado con el desarrollo de cáncer gástrico.
- Estadio: cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo.
- Sobrevida: Existen dos definiciones. La primera, no tener ninguna enfermedad después de finalización del tratamiento y la segunda, el proceso de vivir con cáncer, soportar el cáncer y sobrevivir a la enfermedad.
- Supervivencia: Tasa de proporción de pacientes que están vivos durante un determinado periodo después del diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad.
- Supervivencia global: Periodo a partir de la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, en que los pacientes diagnosticados con la enfermedad todavía están vivos.
- Supervivencia libre de enfermedad: El tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.
- Virulencia: Capacidad de un microorganismo de causar daño a su anfitrión.

2. Planteamiento del problema

El cáncer gástrico es el la quinta malignidad más común en el mundo, luego de cáncer de pulmón, seno, colorectal y próstata, con 952.000 casos al año (1). El 70% de los casos ocurren en países en desarrollo (677.000 casos), con una tasa de incidencia estandarizada por edad, mayor en hombres que en mujeres (aproximadamente 2:1). Siendo la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo, con 723.000 muertes y 8.8% del total (1). En latinoamérica hay una incidencia ajustada a la edad de 10.3 casos y mortalidad de 8.5 casos por 100.000 en ambos sexos. En Colombia según los datos publicados por el Instituto Nacional de Cancerología de 2007-2011, en hombres y en mujeres hay una incidencia anual de 18.5 y 10.3 casos y mortalidad de 14.2 y 7.8 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente. (2)

Según la American Cancer Society la supervivencia a 5 años es mayor en países de Norte américa y Europa (29-33%) en comparación a países de Asia y Latinoamérica (17-19%). (3) La supervivencia a 5 años, como es de esperar, también depende del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, así, en estadio IA es de 71%, en IIA es de 46%, en IIIA es de 20% y en estadio IV de 4%. (3)

Existen diferentes tipos de tumores gástricos, siendo el adenocarcinoma el 90%, linfomas 1-5%, tumores estromales gastrointestinales 2%, carcinoides 1% y carcinoma escamocelular 1%, a su vez el adenocarcinoma se divide en tipo difuso e intestinal (4), este último asociado a infección por *Helicobacter pylori* y con mejor pronóstico. (5, 6)

Se han realizado análisis de supervivencia en cáncer gástrico en diferentes países del mundo, en donde se han encontrado factores pronósticos de la enfermedad como la edad, Eastern cooperative oncology group (ECOG), tamaño del tumor, compromiso ganglionar, invasión linfovascular, grado de diferenciación histológica, tipo histológico y sobreexpresión de HER-2.

Estudios en Latinoamérica se centran en su mayoría en países como Chile y Brasil donde encontraron algunos factores pronósticos independientes como infiltración de la pared gástrica, grado de diferenciación, tamaño del tumor y compromiso linfovascular.

En Colombia existen estudios de pacientes con cáncer gástrico llevados a gastrectomía, como es la serie de casos retrospectiva de 130 pacientes realizada por M. Montoya et al en Medellín encontrando una supervivencia global a 5 años de 48%, con mayor supervivencia en pacientes menores de 55 años y con tipo histológico adenocarcinoma difuso. También se encuentra una serie de casos en Bogotá del Instituto Nacional de Cancerología de 32 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, encontrando que la supervivencia global y libre de enfermedad a 2 años fue de 85% y 77% respectivamente (4). La mediana de seguimiento de estos trabajos fue de 3 años y ninguno estudió factores pronósticos de la enfermedad. Por otro lado en Bogotá se realizó un estudio de cohorte bidireccional de la Clínica Oncocare de Bogotá que incluyó 130 pacientes en los años 2003-2012, pertenecientes a régimen subsidiado de salud en su mayoría, con una mediana de seguimiento de 1.6 años, en donde realizaron un análisis de regresión de Cox que no evidenció ningún factor pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global para cáncer gástrico.

3. Justificación

La necesidad de realizar este estudio radica en ofrecer un trabajo que analice la supervivencia del cáncer gástrico de pacientes que logren ser llevados a resección quirúrgica inicial, seguida de quimioradioterapia y que al ser pertenecientes al régimen contributivo de salud de Bogotá, posiblemente con una mediana más larga de seguimiento, atención mas oportuna, seguimiento ininterrumpido, puedan tener como consecuencia, mejores desenlaces que los descritos en la literatura nacional ya referenciada. La población Colombiana perteneciente al régimen contributivo es del 44.8% (5), tratándose de casi la mitad de la población Colombiana, lo que hace

que los resultados obtenidos en este estudio se extrapolen a una gran parte de la población, ayudando a entender el comportamiento de esta patología en Colombia.

4. Pregunta de investigación

¿Cuál es la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años, de una cohorte de pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable en un consultorio médico especializado en oncología de Bogotá, Colombia durante el periodo 2005-2018?

5. MARCO TEORICO

El cáncer gástrico es una condición que amenaza la salud global, tanto así, que es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial y la quinta malignidad más común en el mundo, después del cáncer de pulmón, seno, colorectal y próstata (1). Aproximadamente un millón de personas año son diagnosticadas, siendo más frecuente en los países del este asiático (2) y aproximadamente el 60% de los afectados son adultos mayores de 70 años lo cual le añade un pobre pronóstico comparado con los paciente menores de 65 años, esto debido probablemente al mayor número de comorbilidades de los pacientes ancianos (3). Lo anterior tiene impacto en los pacientes sometidos a cirugía para resección de cáncer gástrico, ya que existen estudios que demuestran que la mortalidad postoperatoria se puede extender hasta por 30 días en pacientes mayores de 75 años con comorbilidades (4).

Se ha demostrado un incremento en la incidencia de cáncer gástrico para el 2016 en Estados Unidos; según la American Cancer Society, aproximadamente 26.370 individuos fueron diagnosticados de cáncer gástrico y de estos, se estima que 10.730 fallecerán debido a esta enfermedad (6).

Datos de Colombia evidencian un aumento en la incidencia en los últimos 50 años, siendo para el 2012, 3.688 casos en hombres y 2.209 en mujeres, con una mortalidad calculada en 17.5/100.000 y 10.5/100.000 respectivamente (7).

Las regiones con mayor mortalidad son: Nariño, Boyacá, Cundinamarca, Tolima, Huila, Bogotá, Caldas y Santander (8).

Etiopatogenia

En la fisiopatología de la enfermedad se debe conocer que existen condiciones precursoras y lesiones precursoras como: gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, adenomas gástricos y enfermedad de Menetrier (8).

Pelayo Correa et al. Propusieron una hipótesis de la patogenia conocida como la cascada de Correa: gastritis no atrófica- gastritis atrófica multifocal sin metaplasia- metaplasia intestinal completa- metaplasia intestinal incompleta- displasia (9).

El cáncer gástrico es una enfermedad multifactorial, sin embargo, dentro de los factores de riesgo, el que tiene una asociación más fuerte, es la infección por *helicobacter pylori*, reconocido como carcinógeno tipo 1, siendo aquellas cepas CAG positivas las más virulentas y las que mayor asociación tiene (10). Este efecto se debe a una respuesta inflamatoria extensa con producción de citosinas además de factores del huésped y propios de la bacteria que prolongan la reacción inflamatoria (11).

No hay una asociación clara entre la carcinogénesis gástrica y el virus *de Epstein Barr*, sin embargo se ha encontrado en 5 a 16% de los cánceres gástricos (10). Aunque la asociación no ha sido comprobada, se ha reportado que los tumores positivos para virus de Epstein Barr (VEB) es un indicador de mejor pronóstico (12).

Existen otros factores como el tabaquismo, el cual es un factor de riesgo reconocido a quien se puede atribuir en un 18% el desarrollo de la enfermedad (patología); el alcohol, el consumo de alimentos ricos en sal, nitrosaminas y el sobrepeso incrementan el riesgo de padecer cáncer gástrico. Como mecanismo desencadenante se propone el daño a la mucosa con respuesta inflamatoria y

proliferación celular. El estado socioeconómico también ha demostrado que juega un papel como factor de riesgo, siendo mayor la asociación a pobreza (10, 13, 14).

ZHU H. et al. demostró que la carne roja y procesada tiene una asociación fuerte con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, con un RR de 1.45 (1.26- 1.65) (15).

Los vegetales y las frutas con alto contenido de carotenoides y vitamina C tienen propiedades anticarcinogénicas y por ende tiene un rol como factores protectores (16).

Es importante tener en cuenta que también existen factores propios del huésped como lo son los polimorfismos asociados a genes inflamatorios; así mismo, el antecedente familiar puede elevar el riesgo hasta dos veces en familiares de primer grado (10). También puede ser de origen hereditario en 1- 3% incluyendo síndromes como cáncer gástrico difuso hereditario, adenocarcinoma gástrico con poliposis proximal, entre otros (6).

Clasificación

Se clasifica en 2 grandes grupos: temprano y avanzado. El primero hace referencia al que está limitado a la mucosa o submucosa, el cual puede ser a su vez ser tipo 1 o polipoide, tipo 2 o superficial y tipo 3 o ulcerado. De estas lesiones las que tienen mayor riesgo de metástasis ganglionares son las de mayor tamaño, las que comprometen submucosa, las ulceradas o las indiferenciadas (17).

El avanzado, se clasifica de acuerdo a la clasificación de Borman la cual puede ser polipoide, ulcerado con bordes definidos, ulcerado, difuso o linitis plástica o no clasificable. La supervivencia es mejor para el temprano (17).

También se puede clasificar anatómicamente en proximales o cardiales y distales, siendo el primero el más agresivo con mayor tasa de infiltración de nódulos linfáticos (10).

Según Lauren en 1965, el cáncer gástrico se puede clasificar histológicamente en: intestinal, difuso y mixto (18). El primero, es que el prevalece en áreas de riesgo de cáncer gástrico y en edades entre los 55 y 80 años siendo más frecuente en

hombres (10). Surge de áreas precursoras de malignidad como la gastritis atrófica o la metaplasia intestinal (8).

El adenocarcinoma de tipo difuso, acarrea un peor pronóstico que el intestinal, es más de paciente jóvenes entre los 40 y 60 años, sin predilección por el sexo (10).

Clínica

El cáncer gástrico en estadios tempranos generalmente no genera síntomas, hasta que hay compromiso de la capa muscular los síntomas iniciales pueden variar, desde dispepsia, saciedad precoz hasta distensión, náuseas y vomito. A medida que progresa los síntomas pueden variar a anorexia, dolor abdominal persistente y pérdida de peso. En lesiones ulceradas se puede presentar hematemesis (10).

Diagnostico

Ante pacientes con síntomas sugestivos, la exploración fundamental para el diagnóstico del cáncer gástrico es la esofagogastroduodenoscopia con toma de biopsias, ya que la demostración histológica constituye el Gold estándar, sin embargo, a veces se pueden presentar dificultades debido a que en varios casos la mucosa gástrica presenta cambios mínimos, por lo que es importante que el endoscopista cuente con experiencia (6).

Es importante por ende, la adecuada caracterización endoscópica, la cual se puede lograr a través de diferentes clasificaciones como la japonesa, la de PARIS o la de Borman en caso de lesiones avanzadas (19).

Es de tener en cuenta, que la endoscopia también se puede realizar como tamizaje oportuno en personas asintomáticas o con dispepsia en zonas de alto riesgo de cáncer (20).

En general, las lesiones neoplásicas superficiales son no polipoideas, aquellas que sí lo son, se tratan más de lesiones no neoplásicas. Las lesiones planas o deprimidas generalmente se detectan como alteraciones del color: pálidas o eritematosas (20).

La tomografía con emisión de positrones, incrementa la detección de compromiso de nódulos linfáticos o enfermedad metastásica. La ultrasonografía endoscópica evalúa la extensión proximal y distal y provee información sobre el estadio. La laparoscopia más lavado peritoneal se reserva para cáncer estadio IB- III, considerados resecables, para descartar enfermedad metastásica oculta (21).

Prevención y tamizaje

En prevención primaria se estimula los cambios en los estilos de vida, disminuyendo la exposición a cigarrillo, manteniendo el índice de masa corporal y la inclusión en la dieta de frutas y vegetales disminuyendo significativamente la incidencia de cáncer gástrico (22).

En el cáncer de estómago no cardial y el bien diferenciado existe una sobreexpresión de ciclooxigenasa 2, lo cual sugeriría que la supresión pudiera ser un factor protector, sin embargo esto no se recomienda sistemáticamente. Las estatinas si han mostrado una disminución significativa del riesgo de cáncer gástrico (6).

La erradicación en masa de *Helicobacter Pylori* no ha demostrado tener un impacto en la prevención del cáncer gástrico, por tanto esta se deja para casos de gastritis demostrada endoscópicamente. Además, gracias a que puede restaurar la histología gástrica, se ha demostrado que el tratamiento genera regresión de la gastritis atrófica (lesión precancerosa) en 1 o 2 años (6).

En caso de resección endoscópica de una lesión tumoral, se recomienda fuertemente la erradicación para disminuir la recurrencia de malignidad (6).

Es importante la vigilancia de paciente con factores de riesgo y aquellos a quienes se haya detectado lesiones precancerosas, debido a que el cáncer puede tardar décadas en desarrollarse, siendo ideal detectarlo en estadios tempranos en donde tiene mejor pronóstico y son operables (6).

A nivel molecular, la detección de polimorfismos en el gen UGT1A1 puede ser útil para detectar población a riesgo, mientras que la detección de TYMS, TUBB3 y STMN1 pueden ser biomarcadores implicados en el pronóstico y en el

direccionamiento de la quimioterapia. Falta ahondar más en este tema para tener aplicación en la práctica clínica (23).

El país con mayor experiencia en tamizaje de esta patología es Japón, en donde tienen estandarizado un protocolo para evaluar tempranamente esta patología; en Colombia no existe un programa instaurado, sin embargo se sugiere realizar endoscopia asociado a cromoendoscopia con colorantes tipo índigo carmín en pacientes mayores de 35 años con dispepsia de más de 15 días o en pacientes menores con factores de riesgo. (17, 24).

Las guía colombianas recomiendan realizar seguimiento endoscópico anual en pacientes con displasia de bajo grado sin una lesión definida, en caso de displasia de alto grado se recomienda tratar como cáncer gástrico en estadios tempranos y en caso de evidenciar metaplasia intestinal incompleta extensa se debe controlar cada 3 años (24).

Estadificación

La estadificación histológica de la enfermedad se da de acuerdo a la invasión de profundidad (T), el número de metástasis ganglionares (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) (25). Ver Tabla 1

La ecografía endoscópica se recomienda para diferenciar cáncer temprano de cáncer avanzado con una sensibilidad de 86% y especificidad del 90%, pero no se recomienda para evaluar compromiso ganglionar (24).

Existe también una estadificación quirúrgica, la cual ha sido utilizada por años y en donde se puede tomar la decisión de resección curativa VS no terapéutica. Además es importante tener en cuenta que los estudios no han demostrado que la TAC ni la RNM han logrado detectar todos los casos de enfermedad no curativa (26).

Existen otras técnicas de estadificación, como lo es la ultrasonografía endoscópica, la cual comparada con la laparoscopia en estadios tempranos, tiene una muy buena sensibilidad y especificidad, su utilización depende de la disponibilidad del centro en donde se encuentre (27).

Tabla 1 Clasificación estadio TNM

Clasificación Estadio TNM: estadios 0 a IIIC son M0		
Estadio T	Estadio N	Estadio
Tis: carcinoma in situ	N1: 1- 2 ganglios	estadio 0: TisN0
T1a: lamina propia	N2: 3- 6 ganglios	estadio IA: T1N0
T1b: submucosa	N3a: 7- 15 ganglios	Estadio IB: T2N0, T1N1
T2: muscularis propia	N3b: más de 15 ganglios	estadio IIA: T3N0, T2N1, T1N2
T3: subserosa		estadio IIB: T4aN0, T3N1, T2N2, T1N3
T4a: serosa perforada		estadio IIIA: T4aN1, T3N2, T2N3
T4b: invasión de estructuras adyacentes.		estadio IIIB: T4bN0, T4bN1, T4aN2, T3N3
		estadio IIIC: T4bN2, T4bN3, T4aN3
		Estadio IV: cualquier T, N. citología positiva para M1.

Adaptado de Surgical Considerations in the Treatment of Gastric Cancer

Tratamiento

El manejo depende de la extensión de la enfermedad. La resección quirúrgica sigue siendo el manejo de elección en cáncer gástrico por su potencial curativo, sin embargo debido a que a mayoría de pacientes presentan recaída se recomienda desde el estadio IB manejo combinado (25).

En el tratamiento del cáncer gástrico es importante tener en cuenta la extensión y el estadio de la enfermedad, dado que de esto depende el tipo de cirugía a realizar, por ejemplo, la gastrectomía subtotal es una opción en cáncer gástrico distal y cuando se pueden lograr márgenes de seguridad, mientras que la gastrectomía radical se reserva para estadios resecables IB- III (25, 28).

En estadios tempranos, limitados solo a la mucosa, existen opciones de manejo endoscópico, como la disección endoscópica de la mucosa y la resección de mucosa endoscópica, siendo la primera, la que demostró mayor tasa de resección histológica completa y menor recurrencia de la lesión. Con esta técnica se recomienda seguimiento cada 3- 6 meses por 1 a 2 años, luego cada 6 a 12 meses por 3 a 5 años y posteriormente cada año (24, 25).

Las investigaciones sugieren que las técnicas endoscópicas son más seguras en mucosa no ulcerada, lesiones de cualquier tamaño y lesiones ulceradas menores de 2 cm de diámetro (25).

Es de tener en cuenta que la gastrectomía total acarrea más morbilidad dado por mayores complicaciones, en cuanto a mortalidad es similar en ambos grupos (25).

La gastrectomía radical implica resección linfática de dos tipos: D1, resección de ganglios linfáticos perigastricos y D2, resección de los primeros más los de las arterias hepáticas, esplénica y eje celiaco. Se recomienda un mínimo de disección de 15 ganglios, y se ha demostrado que con D2 se obtienen resultados superiores, evidenciado por menor recurrencia locoregional y muerte relacionada con el cáncer (28). Sin embargo hay otros estudios, que demuestran mayor morbilidad y días de estancia con la disección D2 cuando incluye resección de órganos, pero en cuanto a supervivencia a 5 años es similar para los dos grupos (25).

Cuando en la resección tipo D2 se incluye bazo y páncreas, se añade mayor morbilidad sin beneficio comprobado a largo plazo. Puede generar complicaciones postoperatorias tempranas como infección temprana o fistula pancreática (29).

En cuanto a la esplenectomía de rutina en gastrectomía total, hay estudios que no encuentran diferencia significativa entre la resección y la preservación, presentan misma morbilidad, mortalidad y supervivencia, por lo que no se recomienda realizar esta de forma rutinaria (30).

En caso de gastrectomía total para cáncer gástrico proximal, se recomienda no realizar esplenectomía profiláctica para eliminar ganglios linfáticos macroscópicamente negativos (30).

En el momento de elegir la cirugía como manejo, se debe tener en cuenta que las comorbilidades y la edad avanzada se asocian a mortalidad postoperatoria temprana y se puede llegar a extender más allá de los 30 días. Por tanto, se podría considerar en este grupo de pacientes, un tratamiento menos agresivo (4).

La realización de resección laparoscópica es técnicamente difícil y requiere experiencia, sobre todo cuando implica disección de ganglios linfáticos. Estudios comparan la resección laparoscópica VS intervenciones abiertas sin encontrar diferencias significativas en desenlaces clínicos como: morbilidad perioperatoria, mortalidad y supervivencia, sin embargo, en pérdidas sanguíneas (74 ml vs 190 ml), estancia hospitalaria (8.5 días vs 12.1 días) e inicio temprano de la vía oral, la técnica laparoscópica fue superior (25).

Actualmente encontramos la quimioterapia como adjunto a la cirugía con potencial curativo (25). Esta asociación se debe a que con la cirugía se presentan ciertos sitios de falla o de recaída en un 40- 65%, como lo es la anastomosis, el lecho tumoral y los ganglios linfáticos (31).

El primero de los estudios que comparó un grupo con quimioterapia adjunta VS solo cirugía fue el MAGIC trial, en donde el grupo de quimioterapia se sometió a 6 ciclos con epirubicina, cisplatino y 5- fluoracilo, los resultados demuestran resultados positivos para el grupo de quimioterapia con disminución del tamaño y el estadio del tumor, además de mejor supervivencia (32).

El ensayo clínico CLASSIC, en donde estudiaron el uso de quimioterapia adyuvante con capecitabina más oxiplatino, después de gastrectomía curativa con disección ganglionar tipo D2, mostró una mejora significativa en supervivencia y tiempo libre de enfermedad (33).

MacDonald y Col. Realizaron un ensayo clínico aleatorizado, para evaluar la supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía con quimioradioterapia postoperatoria VS sólocirugía en adenocarcinoma resecable de estómago o de la unión gastroesofágica. El brazo de terapia adyuvante consistió en la administración de leucovorina, fluoracilo más radioterapia por 5 semanas. La mediana de

supervivencia en el grupo de sólo cirugía fue de 27 meses comparado con 36 meses del otro brazo. Se concluye que la quimiorradioterapia postoperatoria debe recomendarse a los pacientes con alto riesgo de recurrencia de adenocarcinoma de estómago o gastroesofágico que se someten a resección curativa (34).

Los regímenes actuales de quimiorradioterapia, utilizan técnicas de radioterapia de intensidad moderada, 25 fracciones divididas en 5 días a la semana por 5 semanas, y el objetivo abarca el lecho gástrico (cuando hay estómago remanente), anastomosis y ganglios linfáticos regionales (28).

No todos los procedimientos se hacen con potencial curativo, existe la cirugía paliativa que busca mejorar la calidad de vida o aliviar los síntomas secundarios a neoplasia avanzada (35).

Otra intervención paliativa es la colocación de stent pilórico en obstrucciones malignas; este fue comparado con intervención abierta, gastroyeyunostoma, encontrando que, aunque a corto plazo los resultados eran mejores tenía mayor tasa de recurrencia de obstrucción y necesidad de reintervención y en calidad de vida fue ligeramente mejor en el grupo de gastroyeyunostomía, por lo que se considera que el stent se debe limitar para pacientes con expectativa de vida corta (25, 36).

Los pacientes con enfermedad en estadio IV, se benefician de quimioterapia paliativa porque mejora la supervivencia, sin embargo esto depende de las comorbilidades y del estado funcional. Los regímenes incluyen una combinación de platino y fluoropirimidina, aunque existen metaanálisis que sugieren incluir una antraciclina (28).

Otro método no curativo, es la gastrectomía paliativa la cual tiene mejores resultados que aquellos que no se someten a resección. Igualmente, tiene impacto positivo la edad menor de 58 años, un buen estado nutricional preoperatorio, menor afectación nodal y quimioterapia postoperatoria (37).

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

La supervivencia en cáncer gástrico depende de varios factores: el estadio de la lesión, el tratamiento dado y la respuesta a este. En canto al compromiso de la neoplasia, existen factores pronósticos para determinar la supervivencia, siendo menor cuando se compromete antro y cuerpo, hay presencia de células en anillo de sello y hay más de 15 ganglios positivos. Cuando se compromete la serosa la supervivencia a 5 años es del 40% y cuando son los ganglios linfáticos es del 10 al 47% (31).

Un estudio del 2017, publicado por Adham y col. buscaba identificar factores pronósticos en pacientes con cáncer gástrico, recolectaron una cohorte de 128 pacientes del 2007 al 2013. En los resultados encontraron que la media de edad de diagnóstico fue 63 años y 15 años la mediana de supervivencia. La baja tasa de supervivencia se asoció a ausencia de tamizaje, dado que el diagnóstico temprano aumenta la supervivencia y disminuye la mortalidad (39).

Las metástasis ganglionares y el tamaño del tumor son factores pronósticos independientes. Los tumores T2 con invasión de la muscularis propia, pequeño tamaño y sin compromiso ganglionar, que se someten a cirugía tienen mejor pronóstico con una supervivencia de 90.6%, comparado con aquellos con compromiso de la subserosa o T3, los cuales tienen una supervivencia de 52.1% (38).

En Colombia, Montoya y Col. realizaron un estudio retrospectivo publicado en el 2016 con el objetivo de describir las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de pacientes con cáncer gástrico y su supervivencia a 1, 3 y 5 años de haberse sometido a gastrectomía. Los resultados de supervivencia varían de acuerdo a las características de los pacientes, tipo histológico, localización y estadio. Por ejemplo, en estadios tempranos la supervivencia a 5 años puede variar entre 82 a 90% y llegar a 0% en estadio IV. Cuando la localización es cuerpo o fundus se alcanza una supervivencia de 53%, disminuyendo a 30% si compromete el cardias. Se presentan algunos resultados en la tabla 2 (7).

Tabla 2 Supervivencia global y libre de enfermedad según características de la enfermedad

Variable	Supervivencia Global a 5 años	Supervivencia libre de enfermedad a 5 años
edad		
menor 55 años	56%	50%
mayor 55 años	44%	44%
H. Pylori		
presente	49%	49%
ausente	46%	44%
tipo histológico		
intestinal	47%	44%
difuso	48%	49%
mixto	54%	53%
estadio patológico		
in situ	100%	100%
IA	90%	91%
IB	82%	82%
II	43%	42%
III	34%	34%
IV	0%	0%
localización del tumor		
cardias	30%	30%
cuerpo- fundus	53%	51%
antro	52%	51%
múltiple localización	0%	0%

SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. Adaptado Caracterización de 130 pacientes sometidos a Gastrectomía por cáncer gástrico en el Instituto de Cancerología---Clínica Las Américas de Medellín.

En el 2013, Grosso y col. determinaron la supervivencia global y libre de enfermedad a dos años en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante durante el 2009, la supervivencia global fue de 85.18% y la supervivencia libre de enfermedad fue de 77.4% (40).

Algunos factores preoperatorios pueden tener impacto en cáncer gástrico, por ejemplo la hiperfibrinogenemia, la cual se asocia con progresión del tumor, como mediador inflamatorio y pobre supervivencia (41).

En cuanto a la edad, un estudio mostro que los pacientes jóvenes menores de 40 años, no tenían diferencia significativa en cuanto a supervivencia comparado con edades medias. Los pacientes jóvenes presentan más tumores de tercio inferior, que miden menos de 5 cm y en estadio I. En ellos, la localización del tumor, el estadio y la presencia de CA 125 son predictores independientes de pronóstico (42). Cuando se presenta cáncer potencialmente curable no cardial, los pacientes jóvenes tienen una mejor supervivencia, dado que por edad y menos comorbilidades estos pacientes se tienen una mayor proporción de intervención quirúrgica con quimioterapia que los ancianos (42).

El estudio SEER buscaba investigar el impacto de la edad en la supervivencia del cáncer gástrico, dentro de los resultados, el grupo de edad de 56 a 65 años tenía características clínico patológicas más favorables con una supervivencia mejor (43).

Con el tiempo, se han ido diagnosticando más pacientes mayores de 75 años, grupo en el cual la resección radical puede prolongar la supervivencia postoperatoria, pero si existe metástasis ganglionar esta supervivencia se ve aminorada (44).

Los marcadores tumorales, juegan un papel como factor pronóstico, siendo menor la supervivencia para aquellos paciente con CA 125 positivo (49%) que para los que lo tienen negativo (64.4%) (41). Además se relaciona con la presencia de metástasis a distancia (45).

La linitis plástica es un subgrupo de adenocarcinoma gástrico que conlleva un mal pronóstico con supervivencia a 5 años de 6% comparado con 34% de los demás adenocarcinomas. Cuando se realiza radioterapia la supervivencia asciende a 18% y 20% en tratamiento combinado con cirugía y radiación (46). La supervivencia de la linitis plástica no es diferente a la del cáncer gástrico difuso de otro tipo histológico (47).

El cáncer gástrico es una enfermedad heterogénea y no siempre se van a encontrar los mismos resultados en el mismo estadio TNM. Es por eso que se ha buscado otros factores pronósticos a nivel molecular. En este punto encontramos los microARN, que cuando no está regulados, se ven implicados en procesos asociados

a cáncer como proliferación, diferenciación, invasión y apoptosis. Se han identificado como pronóstico en cáncer gástrico, pero las implicaciones clínicas aún no están claras (48). La sobreexpresión del HER-2 en cáncer gástrico metastásico puede ser predictor de mal pronóstico, sin embargo se requieren validaciones adicionales al igual que los microARN (49). Existen reportes de caso, en donde depende de la quimioterapia utilizada, los pacientes pueden tener buenos resultados, por ejemplo, un caso de cáncer gástrico estadio III en donde se manejó con capecitabina más trastuzumab resultando en una supervivencia libre de progresión de 31 meses, permitiendo la resección del tumor primario (50).

Actualmente se están estudiando otros microARN en el contexto de pronóstico y objetivos de tratamiento. La alta expresión de miR-16 y miR-451 fueron asociados a larga supervivencia en pacientes con cáncer gástrico (51).

También se han estudiado marcadores hematológicos como pronóstico en cáncer gástrico resecable, como la línea celular blanca y roja, plaquetas, volumen plaquetario medio, radio linfocitos neutrófilos y radio linfocitos plaquetas, siendo este último, con un alto valor preoperatorio, asociado a pobre pronóstico (52).

Como se habló en el párrafo anterior, los marcadores inflamatorios juegan un papel importante en la progresión del cáncer, por ende se ha estudiado la relación de neutrófilos a linfocitos y su vínculo con el cáncer gástrico metastásico. Un estudio mostró que el aumento de esta relación se comporta como un factor pronóstico independiente asociado con supervivencia más corta (53).

Se ha estudiado también la relación alanino aminotransferasa/ aspartato aminotransferasa para evaluar pronóstico de adenocarcinoma gástrico; se ha establecido una conexión entre el valor de la relación preoperatoria y la supervivencia, con un punto de corte de 0.80, los pacientes que se encuentran por debajo tienen más riesgo de muertes que los que no lo están (54).

El estudio FIESTA publicado en febrero de 2018 por HU y col. mostraba la asociación del síndrome metabólico no sólo con el riesgo de cáncer sino también con mortalidad. Realizaron un seguimiento de 15 años en donde de 3012 pacientes

que recibieron gastrectomía radical, 1331 murieron. El tiempo medio de supervivencia en estos pacientes fue de 31.3 meses lo cual es significativamente más corto que los pacientes sin esta comorbilidad. La presencia de síndrome metabólico antes de la cirugía se asoció a 2.3 veces mayor mortalidad por cáncer gástrico. Se puede concluir que el síndrome metabólico sobre todo la hiperglicemia es predictor de mortalidad significativa de cáncer gástrico con gastrectomía radical, especialmente en etapas tempranas (55).

Se ha estudiado la sarcopenia como factor predictor, demostrando pobres resultados en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad en estadios II y III, sin tener impacto en estadios I (56).

En cuanto al tratamiento, la gastrectomía laparoscópica es segura y benéfica comparada con la abierta y los resultados oncológicos son similares. La supervivencia general para la enfermedad estadio 1 es de 96.6% para la intervención laparoscópica y de 96.9% para la abierta; para el estadio II la supervivencia fue de 44.4% y 97.7% respectivamente (57).

En pacientes que tienen metástasis peritoneales y hallazgos citológicos positivos, los cuales se someten a quimioterapia peritoneal y sistémica con respuesta favorable, posteriormente son llevados a gastrectomía, concluyendo que esto contribuye a prolongar la supervivencia (58).

En pacientes con T1N0, sometidos a resección quirúrgica con disección de más de 15 ganglios linfáticos mejoró la supervivencia a 5 años, la cual es significativamente mayor que cuando se resecan menos de 15 ganglios (59).

Dentro de las metástasis a ganglios linfáticos, la que podría considerarse más importante es el compromiso del ganglio linfático hepatoduodenal, inicialmente se consideraba como metástasis a distancia, sin embargo ya cambió a metástasis regional. Se ha estudiado el significado pronóstico de este ganglio, encontrando que de acuerdo al estadio, como lo hemos visto en la revisión, depende la supervivencia. La tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con compromiso del ganglio linfático hepatoduodenal es mayor en estadio I a III comparado con estadios IV (60).

Cuando se habla de supervivencia en cáncer gástrico, también se debe tener en cuenta la histología y la presencia de células en anillo en esta, debido a que este hallazgo se asocia a un pronóstico más pobre (61).

La localización de las lesiones pueden ser diferentes; los tumores ubicados en la curvatura menor tienden a sangrar más y ser más grandes, comparados con los de la curvatura mayor, pero en cuanto a pronóstico, los resultados son comparables (62).

Se debe tener en cuenta, que hay momentos en que el cáncer gástrico no se presenta solo, hay una asociación frecuente con el tumor del estroma gastrointestinal gástrico (GIST), sobre todo en varones ancianos. Se ha visto que el pronóstico a 5 años del tumor del estroma gastrointestinal más cáncer gástrico era peor que cuando existe el GIST solo, pero igual al cáncer gástrico primario único (63).

6. Objetivos

General:

- Determinar la supervivencia libre de enfermedad y global a 5 años de una cohorte de pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable atendidos en un consultorio médico especializado en oncología, Bogotá, Colombia, durante el periodo 2005-2018.

Específicos:

- Describir las características demográficas de los pacientes con cáncer gástrico resecable en la población de un consultorio médico especializado de oncología en Bogotá.
- Describir la frecuencia del compromiso ganglionar, invasión linfocelular, el nivel de invasión del tumor en la pared gástrica y el grado de diferenciación histológico.

- Determinar las diferencias en supervivencia según edad, estadio de la enfermedad al diagnóstico y tipo histológico.
- Determinar el efecto del compromiso ganglionar, la invasión linfovascular, el nivel de invasión del tumor en la pared gástrica y el grado de diferenciación histológica, en la supervivencia libre de la enfermedad y supervivencia global.

7. Metodología

- **Tipo y diseño general del estudio:** Estudio observacional analítico de una cohorte. Corresponderá a una cohorte dinámica.

- **Población y muestra**

Población referencia: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer gástrico en Colombia.

Población objetivo y accesible: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer gástrico que asistieron al centro especializado de Oncología, de Bogotá, Colombia en los años 2005 a 2017.

Muestreo: No se realiza estimación del tamaño de la muestra pues se trabajó con la totalidad del universo de pacientes en el periodo señalado.

Hipótesis:

Nula: La supervivencia global y libre de enfermedad del Cáncer Gástrico encontrada en el Centro Oncológico de Bogotá es similar a la reportada por estudios Nacionales.

Alternativa: La supervivencia global y libre de enfermedad del Cáncer Gástrico encontrada en el Centro Oncológico de Bogotá es mayor a la reportada por estudios Nacionales, reflejando posiblemente la mejor oportunidad de atención de pacientes de un régimen contributivo de salud.

- **Selección de los criterios de inclusión y exclusión:**

Criterios de Inclusión

Pacientes que consultaron al Centro Oncológico entre los años 2005 a 2018 con diagnóstico de Cáncer gástrico dado por reporte de patología y que no han recibido tratamiento previo.

Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de Cáncer gástrico no resecable o que presenten adicionalmente otro tipo de neoplasia.

- **Definición y operacionalización de Variables**

Tabla 3 Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo y naturaleza	Operacionalización	Fuente	Plan de análisis
Edad	Edad al momento del diagnóstico por fecha de nacimiento	Cuantitativa de razón	Años	Historia clínica	Medidas de tendencia central
Edad categorizada	Edad al momento del diagnóstico por fecha de nacimiento	Cualitativa ordinal	1= ≥60 años , 0= < 60 años.	Historia Clínica	Frecuencia
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa nominal	0= hombre, 1= mujer	Historia clínica	Frecuencia
Fecha Dx	Fecha del diagnóstico por patología o fecha de primera consulta	Cuantitativa de razón	Fecha d/m/a	Historia clínica	N/A

TNM	Clasificación por tamaño, ganglios y metástasis (AJCC-UICC)	Cualitativa ordinal	TNM	Historia clínica	Frecuencia
Estadio clínico	Estadio clínico al momento del diagnóstico	Cualitativa ordinal	0=0, 1=IA, 2=IB, 3=IIA, 4=IIB, 5=IIIA, 6=IIIB, 7=IIIC, 8=IV	Historia clínica	Frecuencia
Estadio clínico categorizado	Estadio clínico al momento del diagnóstico	Cualitativa ordinal	1=IV, 2= III, 3= II, 4= I, 5= 0	Historia clínica	Frecuencia
Tipo histológico	Tipo histológico reportado en la patología al diagnóstico	Cualitativa nominal	1=intestinal, 2=difuso, 3=mixto	Patología	Frecuencia
Grado de diferenciación	Grado de diferenciación histológica	Cuantitativa ordinal	0=GX (no se puede evaluar), 1= G1 (bien diferenciado), 2=G2 (moderadamente diferenciado), 3=G3 (pobrementemente diferenciado), 4=G4 (no diferenciado)	Patología	Frecuencia

Gánglios	Número de ganglios positivos momento diagnóstico	de al del	Cualitativa ordinal	0=0, 1=1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5, 6=6, 7=7, 8=8, 9=9, 10=>10	Historia clínica	Frecuencia
Ganglios categorizados	Número de ganglios positivos momento diagnóstico	de al del	Cualitativa ordinal	1= \geq 7 ganglios, 2= 3-6 ganglios, 3= 1-2 ganglios, 4= 0 ganglios	Historia clínica	Frecuencia
Cirugía Gastrectomía	Manejo quirúrgico inicial de gastrectomía		Cualitativa nominal	0= Subtotal, 1= total	Historia clínica	Frecuencia
Quimioterapia Adyuvante	Uso de quimioterapia Adyuvante	de	Cualitativa nominal	0= No, 1= 5-FU	Historia clínica	Frecuencia
Radioterapia Adyuvante	Uso de radioterapia adyuvante	de	Cualitativa nominal	0= No, 1= Si	Historia clínica	Frecuencia
Recaída sistémica	Aparición de enfermedad metastásica posterior al tratamiento	de al	Cualitativa nominal	0= No, 1=si	Historia clínica	Frecuencia

Fecha recaída sistémica	Fecha de recaída sistémica por imágenes o estudio histológico	Cuantitativa de razón	Fecha d/m/a	Historia clínica	N/A
Muerte	Ocurrencia del evento muerte	Cualitativa nominal	0= No, 1=si	Historia clínica	Frecuencia
Fecha de muerte	Fecha de muerte por consignación en la historia clínica	Cuantitativa de razón	Fecha d/m/a	Historia clínica	N/A
No evento	No presentó evento de recaída local, global ni muerte al último contacto.	Cualitativa nominal	0= No, 1=si	Historia Clínica	Frecuencia
Fecha último contacto	En caso de no haber presentado evento de interés, se consigna la fecha de último contacto.	Cuantitativa de razón	Fecha d/m/a	Historia clínica	N/A

- **Recolección de datos**

La Información para recolección de datos se obtuvo del Archivo de historias clínicas de la Unidad de Oncología del Dr. Alirio Zuluaga C. Medico Hemato-Oncologo,

Cra 13 N° 48-26 en Bogotá, unidad adscrita a una EPS de régimen contributivo de Bogotá. Se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes que consultaron de los años 2005 a 2018 con diagnóstico por patología de Cáncer Gástrico. El investigador consignó los datos de las variables a evaluar en un formato de captura de información (Anexo 1). Posterior a esto se creó una base de datos en Excel con las variables de interés.

- **Plan de procesamiento y análisis de datos**

- **Plan de Procesamiento:**

- Pacientes*

- Se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidas en el estudio, consignando los datos de las variables a evaluar en un formato de captura de información en físico. Posterior a esto se creó una base de datos en Excel con las variables de interés.

- Los desenlaces evaluados en el estudio fueron recaída sistémica y mortalidad, definiendo recaída sistémica como aparición de tumor en órganos a distancia y mortalidad como fallecimiento por causa oncológica.

- El seguimiento para evaluación de los desenlaces fue así:*

- Los pacientes que asistieron a control en el centro oncológico en los últimos doce meses del estudio (Junio 2017 – Junio de 2018) se tomó esa fecha como el último contacto. Se evaluó la aparición de recaída sistémica.
 - Para los pacientes que no consultaron en los últimos doce meses del estudio al centro oncológico, se tomaron los datos consignados en la historia clínica, capturados por llamadas telefónicas rutinarias realizadas por el personal del centro oncológico a los pacientes a los que no asistieron a la última cita programada (Anexo 2).

- **Plan de Análisis:**

- Análisis Univariado:*

Las variables cuantitativas se describieron por medio de medidas de tendencia central, dispersión y distribución (edad y tamaño tumoral). Adicionalmente se dividieron en estratos el número de ganglios comprometidos al diagnóstico y la edad.

Las variables cualitativas se describieron por medio de distribución de frecuencias y proporciones (todas las variables independientes excepto la edad y tamaño tumoral).

Análisis Bivariado:

La variable de interés en este tipo de estudio es tiempo hasta que un evento ocurra, en este caso muerte o recaída de la enfermedad.

La estimación de probabilidad de supervivencia global y libre de la enfermedad para cada una de las variables en un periodo dado, se realizó mediante el modelo no paramétrico del límite del producto (Método de Kaplan-Meier).

Posteriormente se aplicó la prueba de Log-Rank como estadístico de contraste de hipótesis para comparar dos o más curvas de Kaplan-Meier de cada variable con una hipótesis nula que afirma que los grupos comparados presentan igual supervivencia globalmente (no hay diferencia).

Este tipo de análisis se aplicó para contrastar la presentación de los desenlaces en función de las variables independientes. La edad y el tamaño tumoral, variables cuantitativas se dividieron en estratos.

Análisis Multivariado:

Se ingresó en el análisis multivariado las variables que presentan valor de $p < 0.25$ con el estadístico de Log-Rank, de acuerdo con el criterio establecido por Hosmer-Lemeshow (2004), o variables clínicamente significativas como el compromiso ganglionar, el tamaño tumoral, la invasión linfovascular y el grado de diferenciación histológico al diagnóstico.

Los eventos desenlace en este estudio son sucesos irreversibles, que ocurren una sola vez y asumiendo que hay constancia en la razón de riesgos a lo largo del tiempo observado, se utilizó la Regresión de COX para el cálculo del

estadístico Hazard Ratio (HR), como método de búsqueda de posibles factores pronósticos para la supervivencia global y libre de la enfermedad del cáncer gástrico en esta cohorte. Se tomaron como valores estadísticamente significativos los que tuvieron una $p < 0.05$.

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 24, licencia de la Universidad Del Rosario.

- **Alcances y límites de la investigación**

Las limitaciones principales del estudio son atribuibles a la direccionalidad del estudio, al ser retrospectivo y extraer la información de registros de historias clínicas existe el riesgo de tener una proporción considerada de datos faltantes, y sobre todo de información incompleta acerca de las variables desenlace.

Al realizar censuras al momento del análisis, existe la posibilidad del sesgo de la censura informativa, es decir que se pueden censurar pacientes con más probabilidad de presentar el evento desenlace que los no censurados, lo que daría lugar a sobreestimar la probabilidad de supervivencia real.

Otra limitación es la representatividad de la muestra frente a la población Colombiana en general, ya que se trata de un grupo de pacientes con régimen de salud contributivo, así que los hallazgos del estudio pueden ser extrapolados únicamente a este tipo de población, sin tener en cuenta a la gran proporción de pacientes que están en régimen de salud subsidiado o sin entidad prestadora de salud que pueden tener otras oportunidades de atención.

- **Aspectos éticos de la investigación**

Cumpliendo con las normas dadas por el tratado de Helsinki, se tiene claro que la investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solo por personas científicamente calificadas bajo la supervisión de un profesional médico competente (art. 16). Esta misma no puede realizarse legítimamente a menos que la importancia de su objetivo este en proporción con el riesgo que corre el sujeto de experimentación (art. 21). De igual manera se preservarán con exactitud los datos

de los resultados obtenidos, de acuerdo a los principios reconocidos científicamente, se conservara la confidencialidad y se mantendrá el acuerdo de transferencia de información en el que se declara al poseedor de la información el compromiso de confidencialidad de los datos y uso de la información para los fines específicamente explícitos en la presente investigación.

Los investigadores del estudio deben garantizar la protección de los datos recolectados y las limitaciones que afectan la capacidad de los investigadores de proteger esta confidencialidad. Se seguirá el artículo 1.6 de la declaración de Helsinki que determina: "Siempre debe respetarse el derecho del participante en la investigación de proteger su integridad y debe adoptarse todo clase de precauciones para resguardar la privacidad del individuo y para reducir al mínimo los efectos de la investigación sobre su integridad física y mental y sobre su personalidad". Esto se garantizará omitiendo información que pudiese revelar la identidad de la persona y limitando el acceso a los datos.

Según la resolución N° 008430 de 1993 en su capítulo 1 artículo 11, el estudio se considera como una investigación con riesgo mínimo, puesto que se revisarán las historias clínicas y se registrarán los hallazgos obtenidos de las variables de interés, no se realizará intervención sobre las pacientes.

- **Presupuesto**

Tabla 4 Presupuesto para elaboración de protocolo

Gastos personal	valor
Tiempo dedicado investigadores	1.000.000
Papelería	300.000
total	1.300.000

Tabla 5 Presupuesto de costo de ejecución de estudio

Gastos personal	valor
Tiempo dedicado semanal investigadores	3.000.000
Papelería	200.000

total	3.200.000
-------	-----------

Tabla 6 Presupuesto de análisis y elaboración del informe final

Gastos personal	valor
Tiempo dedicado investigadores	3.000.000
Asesoría estadística	3.000.000
papelería	500.000
total	6.500.000

- **Cronograma**

Tabla 7 Cronograma

Actividad	MESES AÑO 2016						MESES AÑO 2017						MESES AÑO 2018					
	2	4	6	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6	8	10	12
Propuesta de investigación	■	■	■	■														
Aprobación propuesta					■	■												
Realización protocolo							■	■	■	■								
Presentación en comité de ética											■	■						
Recolección de datos													■	■	■	■		
Análisis de resultados																	■	
Realización de artículo																	■	

Intestinal	48 (45,3)
Difuso	29 (27,4)
Mixto	7 (6,6)
ND**	22 (20,8)
Grado de diferenciación	
Bien diferenciado	8 (7,5)
Moderadamente diferenciado	27 (25,5)
Pobrementemente diferenciado	61 (57,5)
No diferenciado	1 (0,9)
ND**	9 (8,5)
Ganglios positivos al diagnóstico	
0	47 (44,3)
1-2	6 (5,7)
3-6	21 (19,8)
7 o mayor	32 (30,2)
Cirugía Gástrica	
Subtotal	37 (34,9)
Total	69 (65,1)
Quimioterapia Adyuvante	
Si	83 (78,3)
No	23 (21,7)
Radioterapia Adyuvante	
Si	79 (74,5)
No	27 (25,5)

* Mediana; **ND: No hay dato

Aplicando el modelo no paramétrico del límite del producto se realizaron las curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global para cada una de las variables. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 2, 3 y 5 años fue de 84%, 69.5%, 53% y 46.3% respectivamente; y la supervivencia global a 1, 2, 3 y 5 años fue de 94.1%, 88.3%, 82% y 69.4% (Figura 1 y 2).

Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad en Cáncer Gástrico

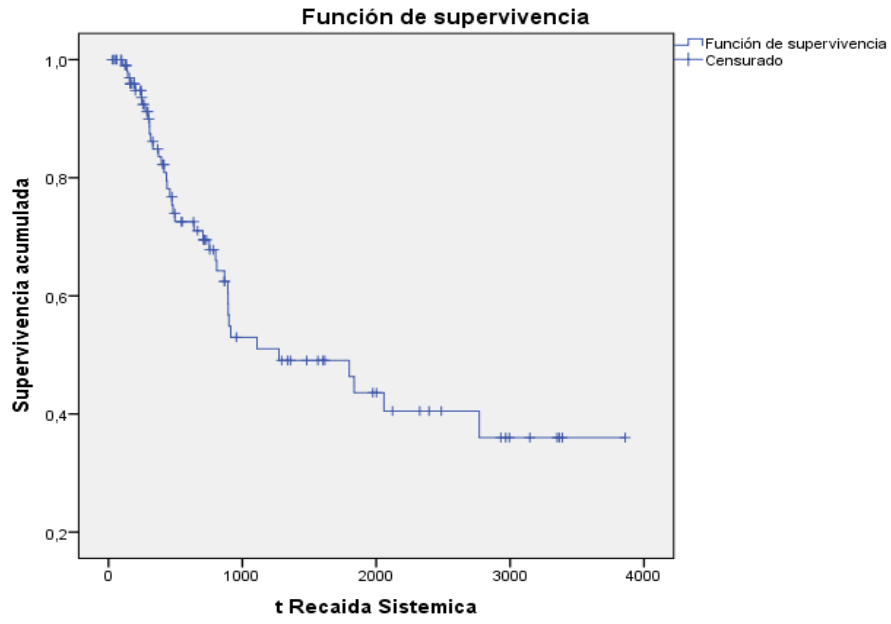
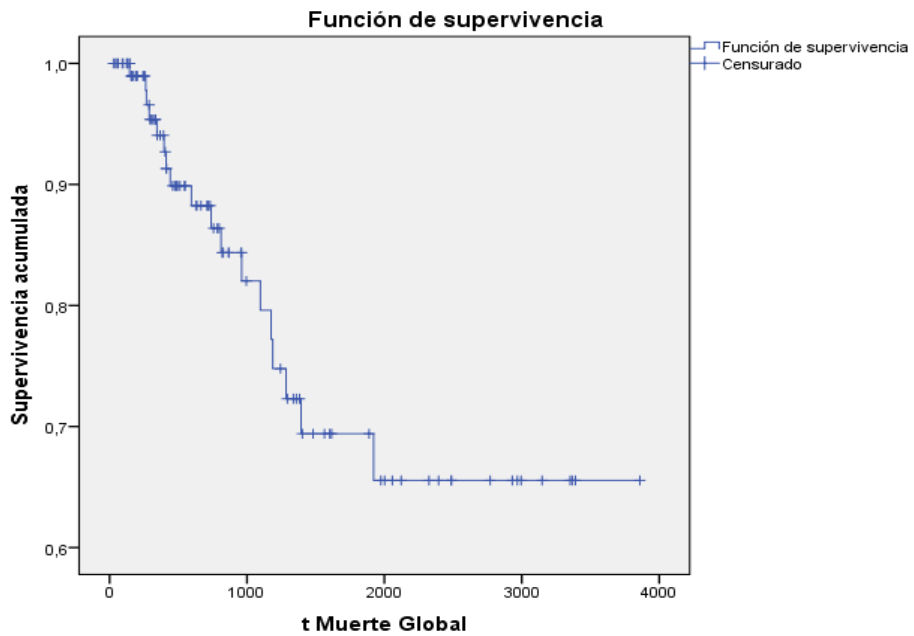


Figura 2. Supervivencia Global en Cáncer Gástrico



Aplicando la prueba de Log-Rank como estadístico de contraste de hipótesis para comparar las curvas de Kaplan-Meier se encontraron los siguientes resultados (Tabla 5).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE LA ENFERMEDAD:

Durante el seguimiento hubo 39 recaídas de la enfermedad (36.7% de los pacientes), los factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad fueron el estadio de la enfermedad al diagnóstico y número de ganglios comprometidos. Se observó menor supervivencia en pacientes con mayor número de ganglios comprometidos y con estadios de enfermedad más avanzados. Con respecto al manejo, también se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante y los que no (Tabla 9),

Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad según la edad

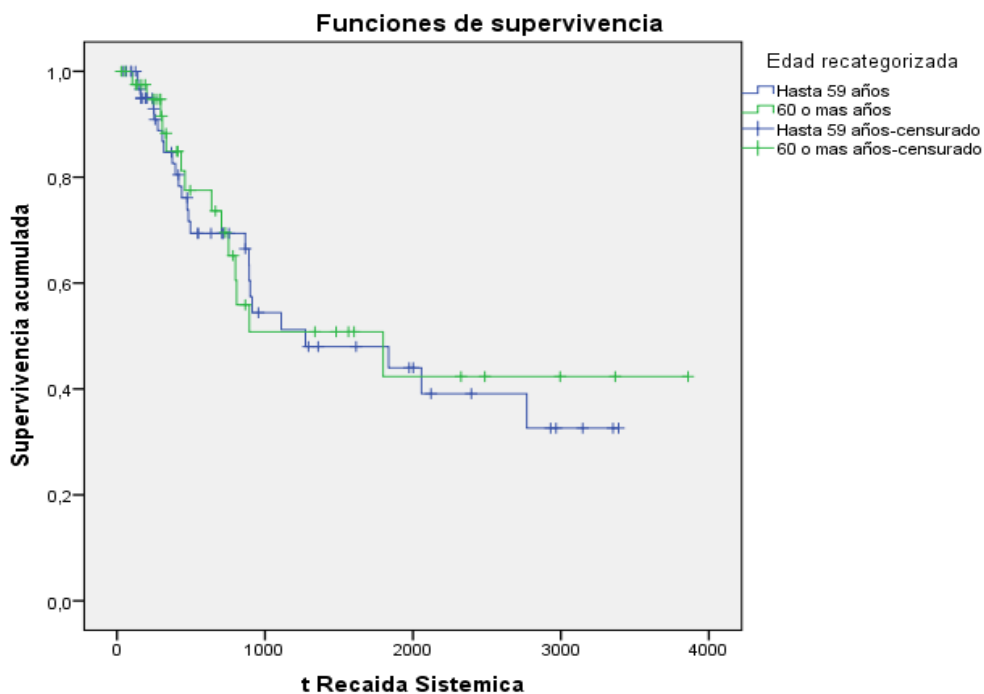


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad según estadio de la enfermedad

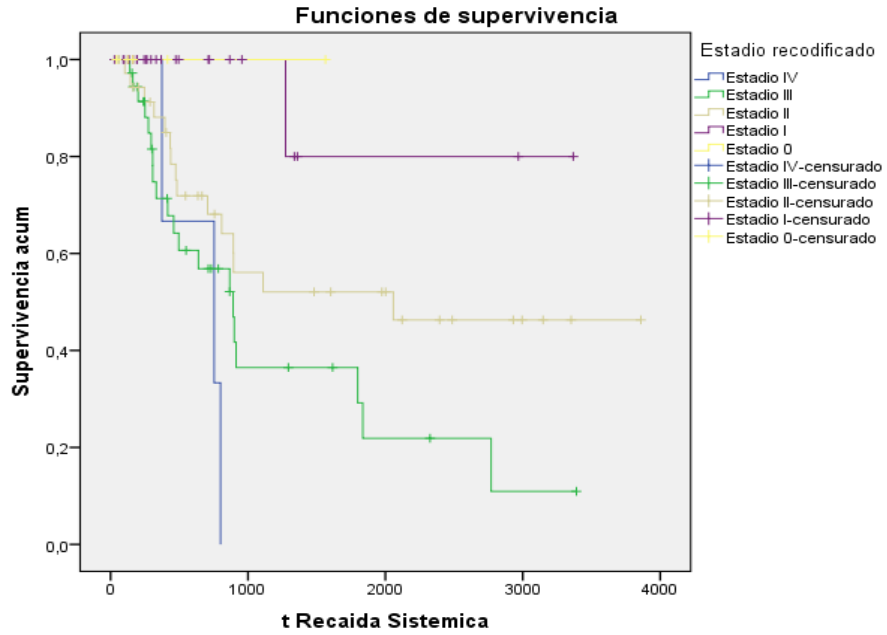


Figura 5. Supervivencia libre de enfermedad según tipo histológico

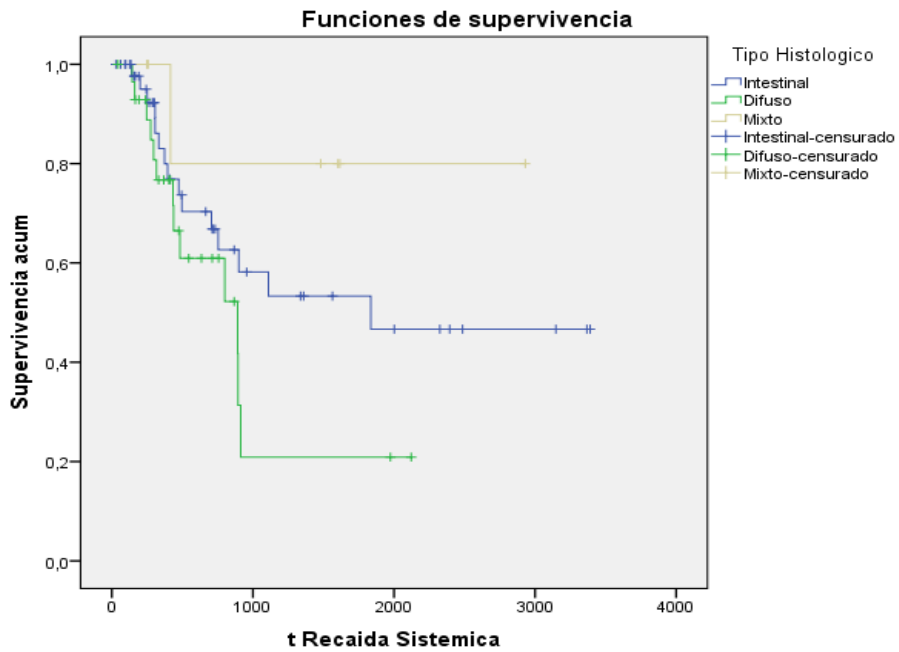


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación

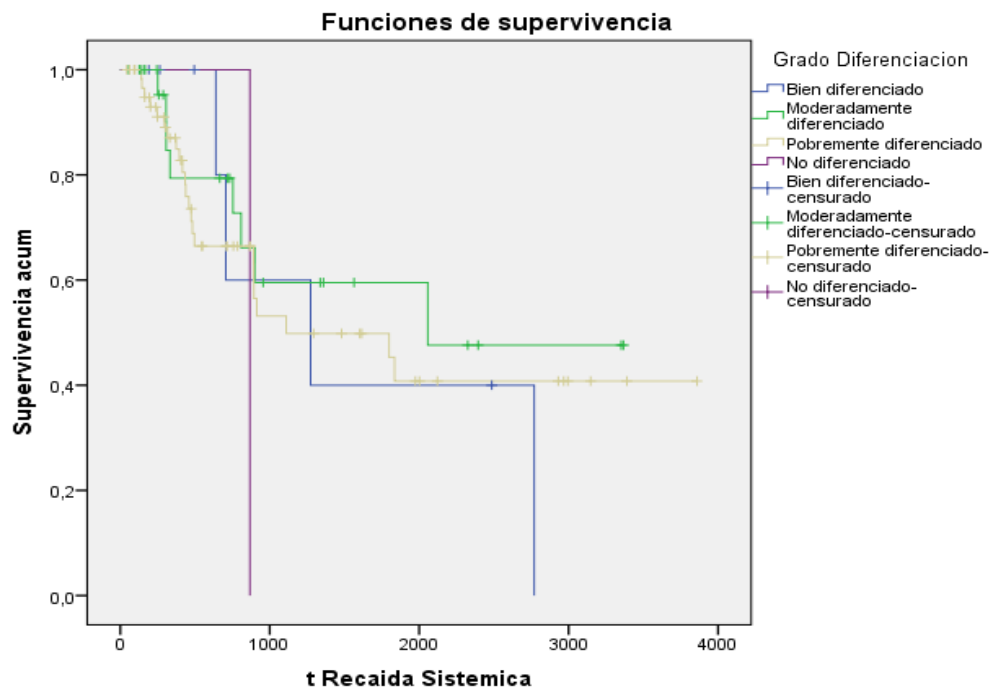


Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad según número de ganglios comprometidos

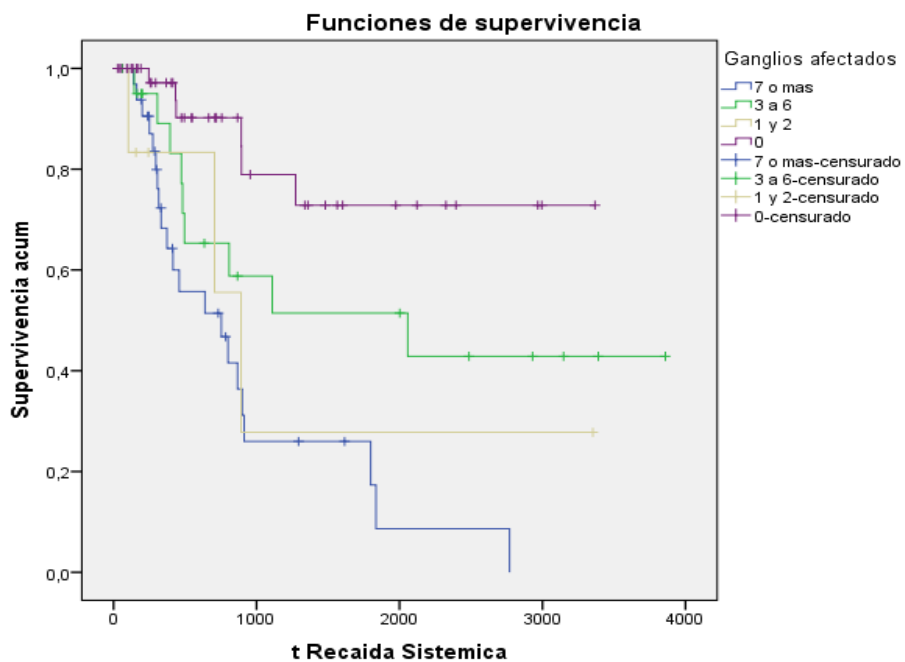


Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad según tipo de cirugía

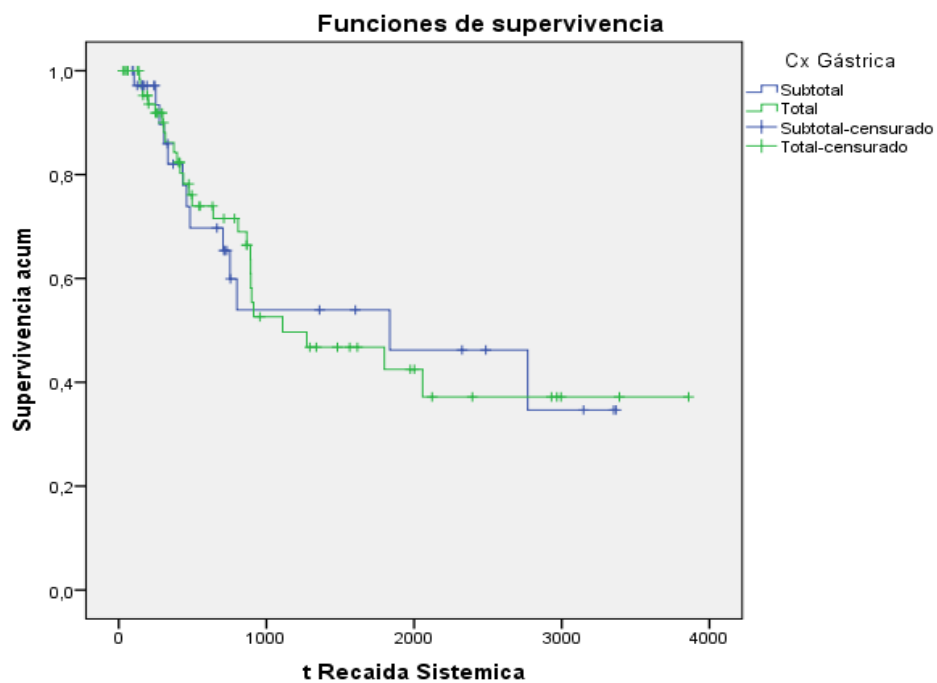


Figura 9. Supervivencia libre de enfermedad según quimioterapia adyuvante

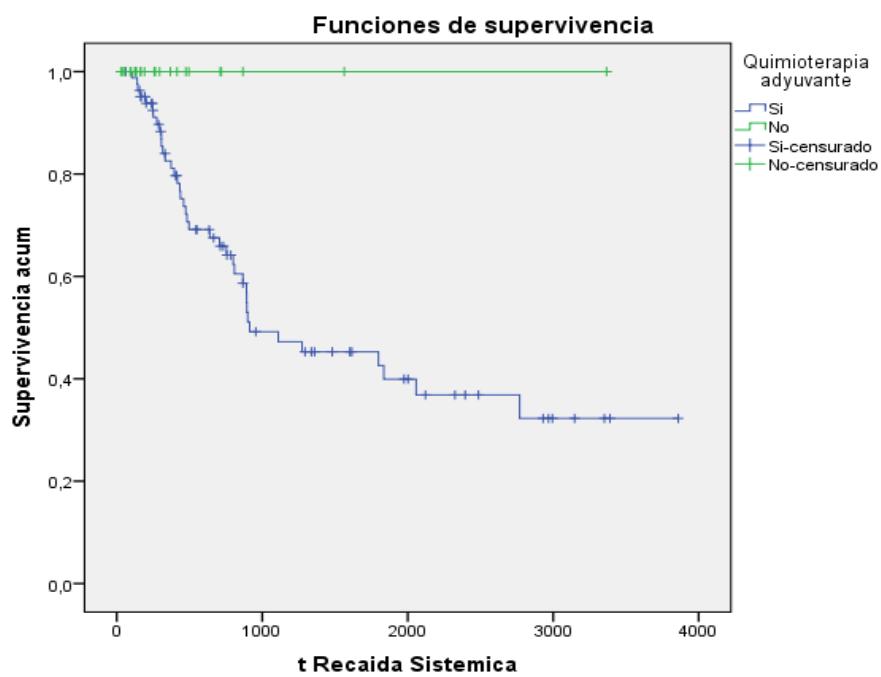
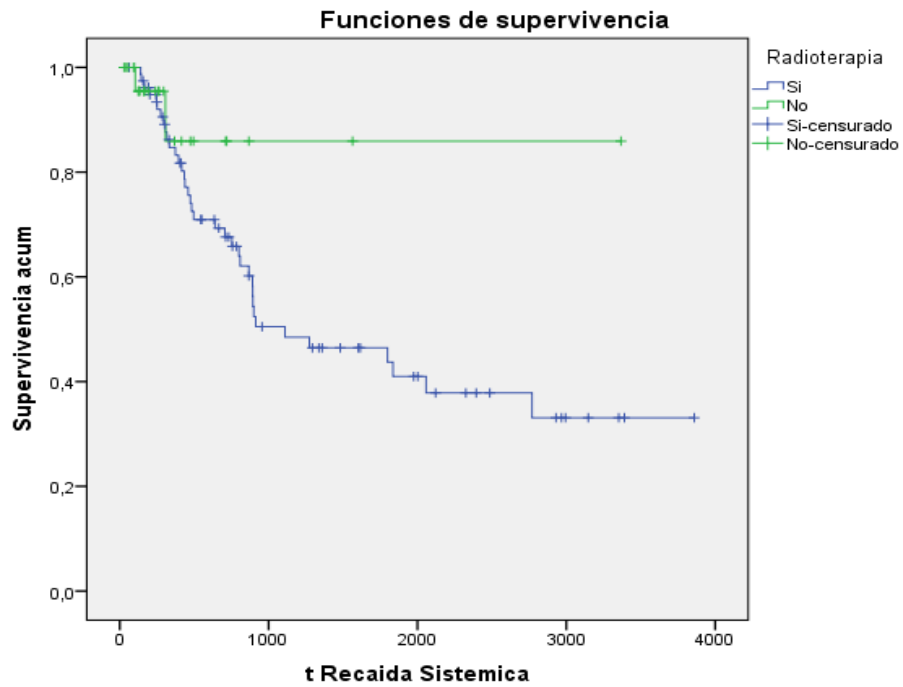


Figura 10. Supervivencia libre de enfermedad según radioterapia adyuvante



SUPERVIVENCIA GLOBAL:

Para el análisis de supervivencia global se encontraron 18 muertes de los 106 pacientes (16.9%). En el análisis simple no se encontraron factores asociados estadísticamente significativos. (Tabla 9)

Figura 11. Supervivencia global según estadio de la enfermedad

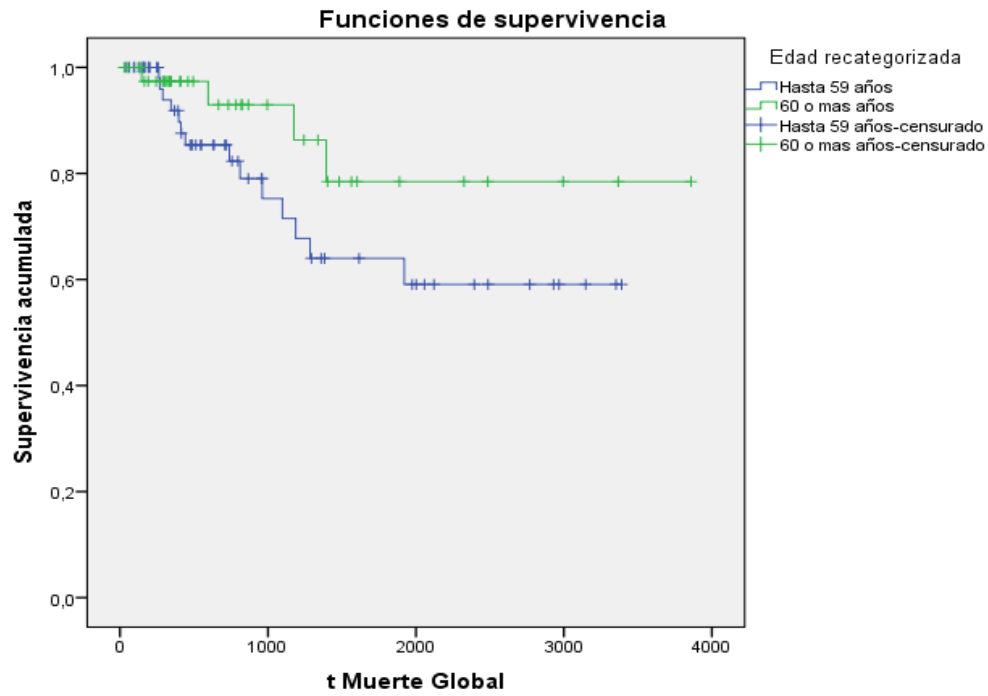


Figura 12. Supervivencia global según estadio de la enfermedad

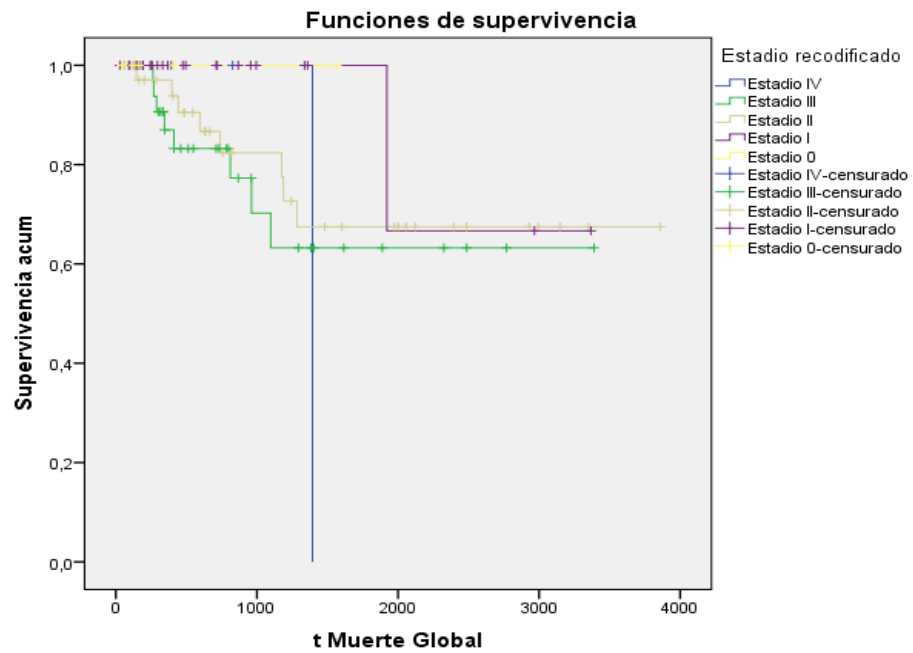


Figura 13. Supervivencia global según el tipo histológico

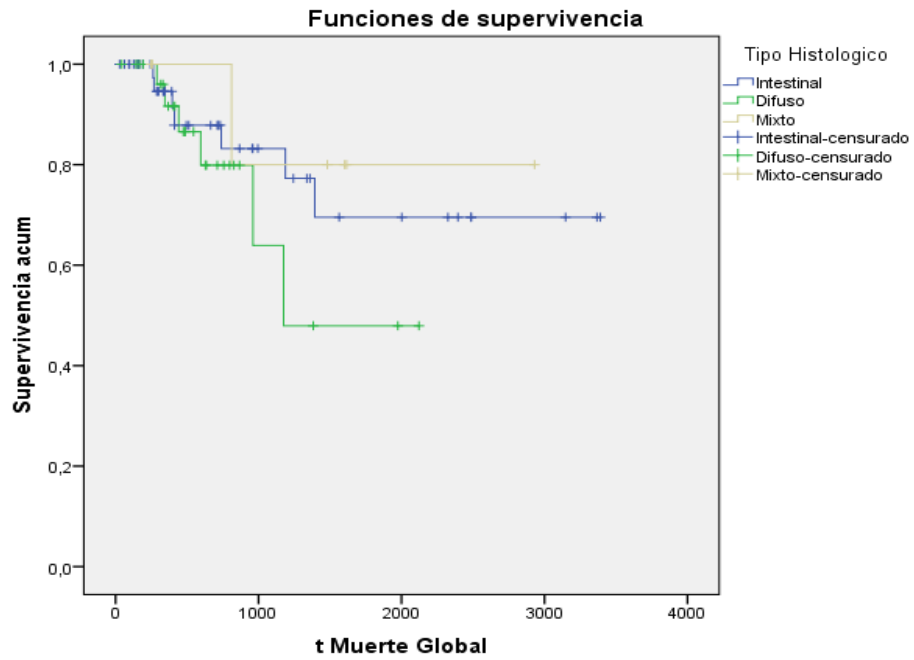


Figura 14. Supervivencia global según el grado de diferenciación

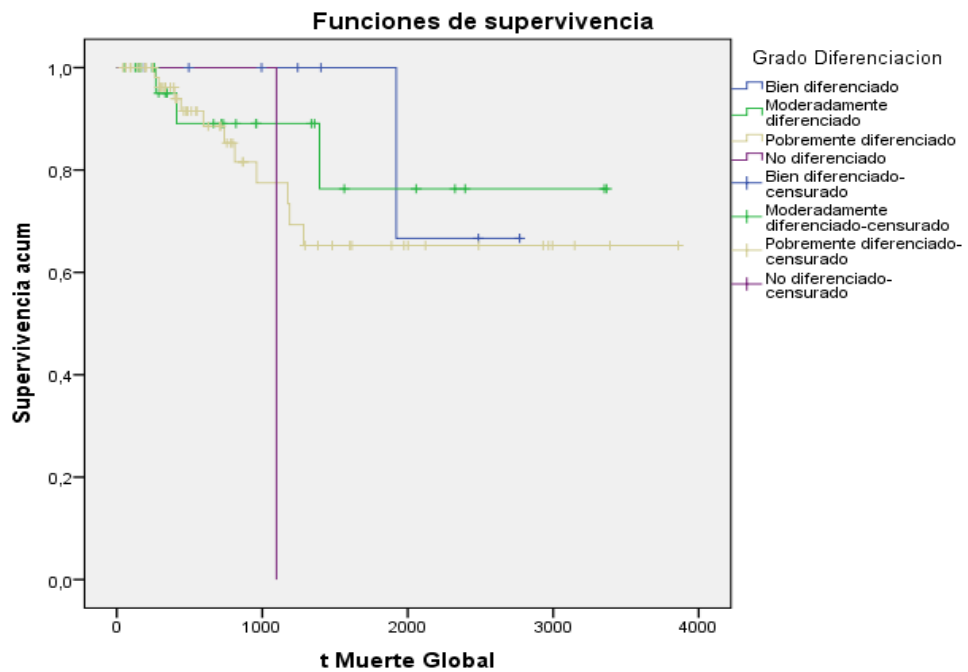


Figura 15. Supervivencia global según ganglios comprometidos

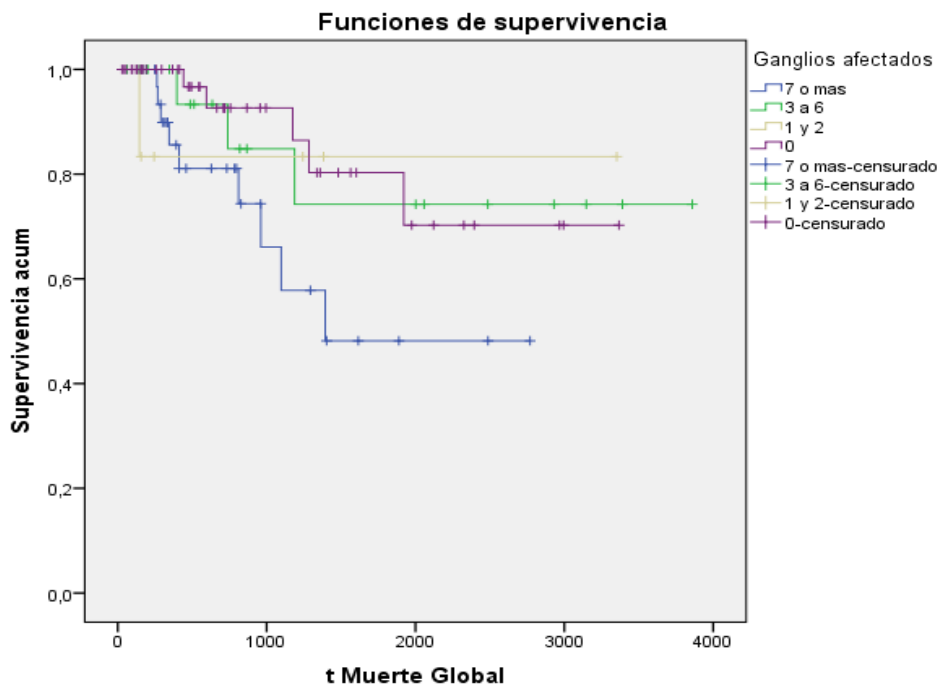


Figura 16. Supervivencia global según tipo de cirugía

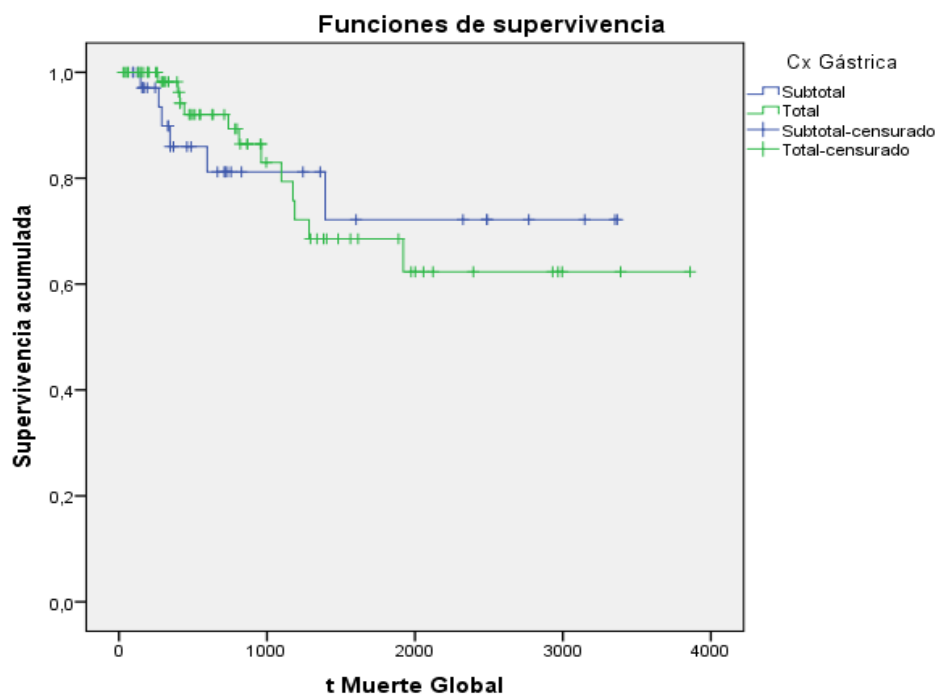


Figura 17. Supervivencia global según quimioterapia adyuvante

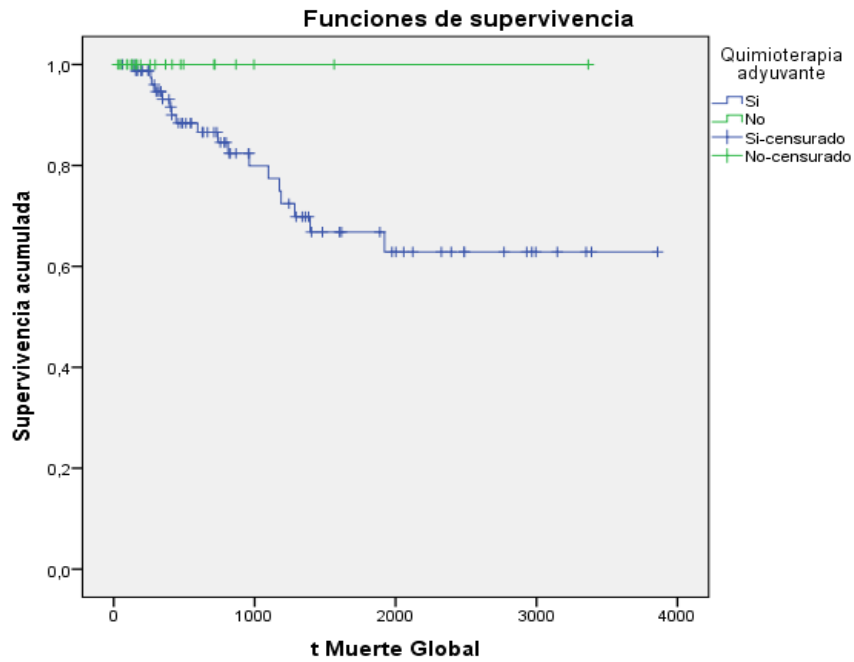


Figura 18. Supervivencia global según radioterapia adyuvante

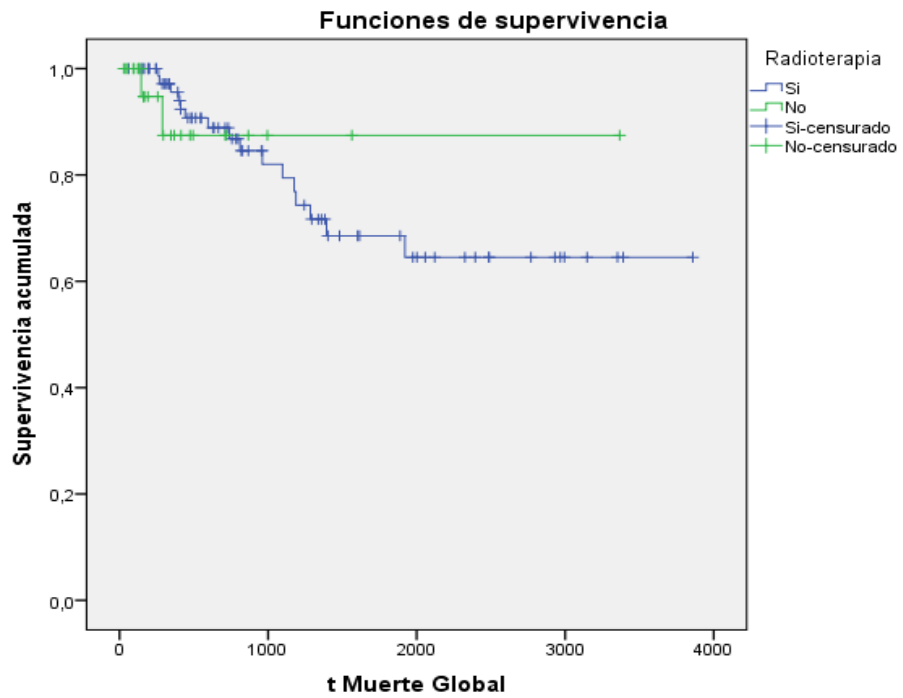


Tabla 9 Análisis simple de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en cáncer gástrico

VARIABLE	Supervivenci a libre de enfermedad	p	Supervivenci a Global	p
Edad				
<60	60,9	0,816	78,1	0,131
≥60	66,7		90,5	
Estadio Clínico				
0	100	0,004	100	0,56
I	96		96	
II	59,5		78,4	
III	44,4		77,8	
IV	0		66,7	
Tipo Histológico				
Intestinal	68,8	0,132	85,4	0,488
Difuso	55,2		79,3	
Mixto	85,7		85,7	
Grado de diferenciación				
Bien diferenciado	50	0,724	87,5	0,238
Moderadamente diferenciado	70,4		88,9	
Pobrementemente diferenciado	62,3		82	
No diferenciado	0		0	
Ganglios positivos al diagnóstico				
0	87,2	0,000	89,4	0,173
1-2	50		83,3	
3-6	57,1		85,7	
7 o mayor	34,4		71,9	
Cirugía Gástrica				
Subtotal	64,9	0,959	83,8	0,928
Total	62,3		82,6	
Quimioterapia Adyuvante				
Si	53	0,029	78,3	0,15
No	100		100	
Radioterapia Adyuvante				
Si	53,2	0,215	79,7	0,982
No	92,6		92,6	

Para el análisis multivariado de regresión de Cox se tomaron las variables que cumplieron con el criterio de Hosmer - Lemeshow en el análisis simple (ganglios positivos al diagnóstico) y tipo histológico como variable clínicamente significativa. Se eliminaron variables de tratamiento por considerarse colineales con el estadio de la enfermedad.

El análisis multivariado evidenció que el número de ganglios positivos al diagnóstico son factor pronóstico tanto para la presentación de recaídas (supervivencia libre de enfermedad) como para la mortalidad más temprana (supervivencia global). (Tabla 10)

Tabla 10 Análisis multivariado de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, según factores pronósticos

VARIABLE	HR Supervivenci a libre de enfermedad	IC 95%	HR Supervivenci a Global	IC 95%
Ganglios positivos al diagnóstico				
0	1		1	
1-2	6,46	1,16 - 35,92		
3-6	4,44	1,25 - 15,77	2,62	0,49 - 14,00
7 o mayor	10,84	3,57 - 32,90	6,56	1,69 - 25,37
Tipo Histológico				
Intestinal	3,59	0,47 - 27,50	2,09	0,25 - 17,38
Difuso	7,44	0,94 - 58,42	4,47	0,50 - 40,08
Mixto	1		1	

HR: Hazard Ratio.

9. DISCUSION

El cáncer gástrico es una patología con alto impacto en la salud global siendo la quinta malignidad más común y la tercera causa de muerte relacionada con malignidad a nivel mundial (8). En Colombia se tienen datos del 2012, con una incidencia que ha venido en aumento en los últimos 50 años y una mortalidad calculada en 17.5/100.000 para hombres y 10.5/100.000 para mujeres. Se tienen pocos estudios nacionales de supervivencia de esta enfermedad, es por eso que decidimos realizar este estudio, incluyendo pacientes del régimen contributivo, quienes tienen un acceso más oportuno a salud y con una mediana de seguimiento más larga, aportando a la literatura regional información acerca de la supervivencia de esta enfermedad. (13)

Se trata de un estudio observacional descriptivo de una cohorte de pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable de un consultorio médico especializado en oncología con una mediana de seguimiento de 21 meses. Se ha descrito una supervivencia global postresección de 75.1% a 1 año, 48.1% a 3 años y 37.0% a 5 años en un estudio de Kim et al. de 807 pacientes en Estados Unidos (64), menor que la supervivencia global encontrada en nuestro estudio que fue de 94.1%, 82% y 69.4% en 1, 3 y 5 años respectivamente; esto explicado posiblemente porque la población de ese estudio tenía mayor proporción de pacientes en estadio III (42.5%) que la nuestra (33.9%). Estudios nacionales, como el de Medellín de Montoya et al, de 130 pacientes que fueron llevados a gastrectomía mostró una supervivencia global de 81%, 54% y 48% a 1, 3 y 5 años, menor a la observada en nuestro estudio, lo mismo que sucede con el estudio del Instituto Nacional de Cancerología de 2013. Esto podría ser explicado por la oportunidad de los pacientes en nuestro estudio de poder acceder al servicio de salud especializado oportunamente en un régimen contributivo de salud, que lo vemos reflejado en que la mayoría de pacientes fueron diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad 0, I y II (63.2%).

Con la observación de que las recaídas suceden en los primeros 2 años y después de este plazo disminuyen marcadamente, se podría planear un seguimiento mas estricto en los primeros dos años y espaciarlo en los años siguientes.

Acerca de las características de la población, la mediana de edad al diagnóstico y la proporción de hombres con esta patología fue similar a la reportada en la literatura nacional (65).

Con respecto a las características del tumor, el tipo histológico fue en su mayoría intestinal (45.3%), similar a la proporción encontrada en la literatura mundial (66) pero un poco menor en comparación a estudios nacionales (6, 39). También se encontraron resultados similares con respecto al grado de diferenciación tumoral (42), encontrando en la mayoría que se trataban de tumores pobremente diferenciados.

Varios estudios han analizado factores clinicopatológicas como determinantes del pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma gástrico, algunos de ellos son la edad, género, tamaño tumoral, localización, tipo histológico, compromiso ganglionar, invasión linfovascular, grado de diferenciación histológica y sobreexpresión de HER-2. (8-11, 64). Consistente con estos estudios previos, identificamos el número de ganglios comprometidos como factor pronósticos asociados independientemente con supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global, con un hazard ratio de 10.8 para compromiso mayor de 7 ganglios al diagnóstico. En nuestro estudio no fueron significativos otros factores pronósticos bien conocidos como el estadio de la enfermedad, el grado de diferenciación y el tipo histológico, debido al número pequeño de eventos en algunos subgrupos, sin embargo se pudo ver en las gráficas una tendencia similar a la descrita en la literatura, con peor desenlace los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, tipo histológico difuso y pobre diferenciación del tumor (8-11). En nuestro conocimiento, este es el primer estudio Colombiano en proponer factores pronósticos de la enfermedad.

Conocer los factores pronósticos, como en este trabajo la presencia de mas de 7 ganglios comprometidos, deberá permitirnos en un futuro definir un subgrupo de

pacientes para ofrecerles tratamiento postoperatorio de quimioterapia o radioterapia diferenciales, con mayor intensidad con el fin de prevenir las recaídas y mejorar la supervivencia.

Las limitaciones del estudio fueron atribuibles a la direccionalidad del estudio, al ser retrospectivo y extraer la información de historias clínicas, se perdieron algunos datos como el tipo histológico y grado de diferenciación, sin embargo, se contó con un buen seguimiento de las historias hasta presentar el evento de interés, gracias a que la población era de un solo centro oncológico y bajo una estructura administrativa que hacía muy predecible el seguimiento.

10. CONCLUSIONES

A diferencia de los ensayos clínicos, este estudio refleja el comportamiento de la supervivencia libre de enfermedad y global de una subpoblación Colombiana perteneciente a un régimen contributivo de salud, que corresponde casi a la mitad de la población general, evidenciando que un paciente con cáncer gástrico que logre ser llevado a resección quirúrgica inicial, seguida de quimioradioterapia, tiene una supervivencia libre de enfermedad de 1, 3 y 5 años de 84%, 53% y 46.3% respectivamente; y una supervivencia global a 1, 3 y 5 años de 94.1%, 82% y 69.4%, un poco mayor que lo descrito en la literatura. Se encontró como factor pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad y global el número de ganglios comprometidos al diagnóstico. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio Colombiano en proponer factores pronósticos de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. 2016. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 150:1113-1124.e5.
2. Ha TH, Kim BG, Jeong D, Oh S, Kim W, Jung YJ, Ahn DW, Jeong JB, Kim JW, Lee KL, Koh SJ. 2017. Alcoholic Liver Disease Is Associated with an Increased Risk of Gastric Cancer. *Dig Dis Sci* 62:273-279.
3. Nelen SD, Verhoeven RH, Lemmens VE, de Wilt JH, Bosscha K. 2017. Incremento de la brecha de supervivencia entre pacietne juvenes y ancianos con cancer gastrico. *Gastric Cancer*.
4. van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH, Steevens J, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, van Dam RM, Siersema PD. 2013. Influencia de las comorbilidades y la edad en las tasas de mortalidad postoperatoria, a 1,2 y 3 meses en pacientes con cancer gastrointestinal. *Ann Surg Oncol* 20:371-80.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. (2017). Boletín del aseguramiento en Salud. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co>
6. Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M. 2016. Perspectivas actuales sobre el cancer gastrico. *Gastroenterol Clin North Am* 45:413-28.
7. Montoya M. 2016. Caracterización de 130 pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico en el Instituto de Cancerología---Clínica Las Américas de Medellín. *revista colombiana de cancerologia* 20:73-78.
8. Cancerología. INd. 2001. Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Neoplásicas. DC B, ministerio de salud.
9. Correa P, Piazuelo MB. 2012. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 13:2-9.
10. Piazuelo MB, Correa P. 2013. Gastric cáncer: Overview. *Colomb Med (Cali)* 44:192-201.
11. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, Capelinha AF, Quint W, Caldas C, van Doorn LJ, Carneiro F, Sobrinho-

- Simões M. 2002. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1680-7.
12. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, Yu J, Sung JJ, Herrera-Goepfert R, Meneses-Gonzalez F, Kijima Y, Natsugoe S, Liao LM, Lissowska J, Kim S, Hu N, Gonzalez CA, Yatabe Y, Koriyama C, Hewitt SM, Akiba S, Gulley ML, Taylor PR, Rabkin CS. 2014. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 63:236-43.
 13. WYNDER EL, KMET J, DUNGAL N, SEGI M. 1963. AN EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF GASTRIC CANCER. *Cancer* 16:1461-96.
 14. Barstad B, Sørensen TI, Tjønneland A, Johansen D, Becker U, Andersen IB, Grønbaek M. 2005. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 14:239-43.
 15. Zhu H, Yang X, Zhang C, Zhu C, Tao G, Zhao L, Tang S, Shu Z, Cai J, Dai S, Qin Q, Xu L, Cheng H, Sun X. 2013. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One* 8:e70955.
 16. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S. 2004. Association of Helicobacter pylori infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 7:46-53.
 17. Association JGC. 2011. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 14:101-12.
 18. LAUREN P. 1965. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64:31-49.
 19. Anonymous. 2003. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 58:S3-43.

20. Lambert R. 2012. Endoscopy in screening for digestive cancer. *World J Gastrointest Endosc* 4:518-25.
21. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, (ESMO) ESfMO, (ESSO) ESoSO, (ESTRO) ESoRaO. 2014. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 40:584-91.
22. Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S, Group JS. 2002. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Int J Cancer* 102:39-44.
23. Cao Y, Zhang G, Wang P, Zhou J, Gan W, Song Y, Huang L, Zhang Y, Luo G, Gong J, Zhang L. 2017. Clinical significance of UGT1A1 polymorphism and expression of ERCC1, BRCA1, TYMS, RRM1, TUBB3, STMN1 and TOP2A in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 17:2.
24. Martín Alonso Gómez Zuleta M, Javier Humberto Riveros Vega, MD, Oscar Ruiz, MD, Alejandro Concha, MD. 2015. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico revista colombiana de gastroenterología 30:34-42.
25. Blakely AM, Miner TJ. 2013. Surgical considerations in the treatment of gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 42:337-57.
26. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. 1997. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 225:262-7.
27. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, Brenner B, Markowitz AJ, Capanu M, Coit DG, Brennan M, Kelsen DP, Shah MA. 2009. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 208:173-8.
28. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, Committee EG. 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27:v38-v49.
29. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. 2010. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 11:439-49.

30. Yu W, Choi GS, Chung HY. 2006. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 93:559-63.
31. Nicolás Isa O. MRN, Hernán López V. 2014. Radioquimioterapia adyuvante en cáncer gástrico completamente resecado: experiencia del Instituto Nacional del Cáncer de Chile. *revista medica de chile* 142:199- 203.
32. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11-20.
33. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH, investigators Ct. 2012. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379:315-21.
34. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. 2001. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345:725-30.
35. Miner TJ, Brennan MF, Jaques DP. 2004. A prospective, symptom related, outcomes analysis of 1022 palliative procedures for advanced cancer. *Ann Surg* 240:719-26; discussion 726-7.
36. Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. 2014. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction-a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *J Gastrointest Oncol* 5:92-8.
37. Hsu JT, Liao JA, Chuang HC, Chen TD, Chen TH, Kuo CJ, Lin CJ, Chou WC, Yeh TS, Jan YY. 2017. Palliative gastrectomy is beneficial in selected cases of metastatic gastric cancer. *BMC Palliat Care* 16:19.

38. Jucá PC, Lourenço L, Kesley R, Mello EL, Oliveira IM, Correa JH. 2012. Comparison of survival and prognostic factors in patients with gastric adenocarcinoma in T2 and T3. *Rev Col Bras Cir* 39:377-84.
39. Adham D, Abbasgholizadeh N, Abazari M. 2017. Prognostic Factors for Survival in Patients with Gastric Cancer using a Random Survival Forest. *Asian Pac J Cancer Prev* 18:129-134.
40. Fabio Grosso RByLV. 2013. Supervivencia en adenocarcinoma gástrico posterior a tratamiento adyuvante tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia durante el 2009 . *revista colombiana de cancerologia* 17:55-61.
41. Suzuki T, Shimada H, Nanami T, Oshima Y, Yajima S, Ito M, Washizawa N, Kaneko H. 2016. Hyperfibrinogenemia is associated with inflammatory mediators and poor prognosis in patients with gastric cancer. *Surg Today* 46:1394-1401.
42. Liu S, Feng F, Xu G, Liu Z, Tian Y, Guo M, Lian X, Cai L, Fan D, Zhang H. 2016. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients. *BMC Cancer* 16:478.
43. Chen J, Xu Y, Long Z, Zhou Y, Zhu H, Wang Y, Shi Y. 2016. Impact of Age on the Prognosis of Operable Gastric Cancer Patients: An Analysis Based on SEER Database. *Medicine (Baltimore)* 95:e3944.
44. Gao H, Lan X, Li S, Xue Y. 2016. [Clinicopathologic characteristics and prognostic factors of gastric cancer in the elderly patients over 75 years]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 19:522-5.
45. Luo T, Chen W, Wang L, Zhao H. 2016. CA125 is a potential biomarker to predict surgically incurable gastric and cardia cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 95:e5297.
46. Chang JM, Lara KA, Gray RJ, Pockaj BA, Wasif N. 2017. Clinical Outcomes after Surgery for Linitis Plastica of the Stomach: Analysis of a Population Cancer Registry. *Am Surg* 83:23-29.
47. Thompson RJ, Ranaghan L, Kennedy R, Clements W, Carey PD, Kennedy JA. 2017. Survival following operative management of gastric linitis plastica

- compared with non-operative management. *Ann R Coll Surg Engl* 99:228-232.
48. Zhang L, Huang Z, Zhang H, Zhu M, Zhu W, Zhou X, Liu P. 2017. Prognostic value of candidate microRNAs in gastric cancer: A validation study. *Cancer Biomark* 18:221-230.
 49. Junior PN, Neto RA, Forones NM. 2016. HER2 EXPRESSION AS A PROGNOSTIC FACTOR IN METASTATIC GASTRIC CANCER. *Arq Gastroenterol* 53:62-7.
 50. Takaya K, Takahashi R, Honma S, Horii S, Takahashi H, Hagiwara M, Chin M, Hashizume E. 2016. [A Case of HER2-Positive Stage IV Advanced Gastric Cancer Treated with Chemotherapy Combined with Trastuzumab]. *Gan To Kagaku Ryoho* 43:1113-6.
 51. Ren C, Chen H, Han C, Fu D, Wang D, Shen M. 2016. High expression of miR-16 and miR-451 predicating better prognosis in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 142:2489-2496.
 52. Zhou X, Xu L, Huang Z, Zhang L, Zhang H, Zhu W, Liu P. 2016. The hematologic markers as prognostic factors in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark* 17:359-367.
 53. Musri FY, Mutlu H, Eryilmaz MK, Salim DK, Gunduz S, Coskun HS. 2016. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio is an Independent Prognostic Factor in Patients with Metastatic Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 17:1309-12.
 54. Chen SL, Li JP, Li LF, Zeng T, He X. 2016. Elevated Preoperative Serum Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase (ALT/AST) Ratio Is Associated with Better Prognosis in Patients Undergoing Curative Treatment for Gastric Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 17.
 55. Hu D, Peng F, Lin X, Chen G, Zhang H, Liang B, Ji K, Lin J, Chen LF, Zheng X, Niu W. 2017. Preoperative Metabolic Syndrome Is Predictive of Significant Gastric Cancer Mortality after Gastrectomy: The Fujian Prospective Investigation of Cancer (FIESTA) Study. *EBioMedicine* 15:73-80.

56. Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, Zhou CJ, Wang SL, Lou N, Ma LL, Yu Z, Shen X. 2016. Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort. *Medicine (Baltimore)* 95:e3164.
57. Kim DJ, Seo SH, Kim KH, Park YH, An MS, Bae KB, Choi CS, Oh SH. 2016. Comparisons of clinicopathologic factors and survival rates between laparoscopic and open gastrectomy in gastric cancer. *Int J Surg* 34:161-168.
58. Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Asakage M, Kitayama J. 2017. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. *Gastric Cancer* 20:128-134.
59. Zhao J, Du F, Zhang Y, Kan J, Dong L, Shen G, Zheng F, Chen H, Ji F, Luo Y, Ma F, Wang Z, Xu B. 2016. Impact on long-term survival of the number of lymph nodes resected in patients with pT1N0 gastric cancer after R0 resection: A multicenter study in China. *Medicine (Baltimore)* 95:e4420.
60. Oh SE, Choi MG, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S. 2017. Prognostic implication of hepatoduodenal ligament lymph nodes in gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 96:e6464.
61. Lu M, Yang Z, Feng Q, Yu M, Zhang Y, Mao C, Shen L, Tang J. 2016. The characteristics and prognostic value of signet ring cell histology in gastric cancer: A retrospective cohort study of 2199 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 95:e4052.
62. Feng F, Tian Y, Guo M, Liu S, Xu G, Liu Z, Zheng G, Lian X, Fan D, Zhang H. 2017. Comparison of clinicopathological features and prognosis of gastric cancer located in the lesser and greater curve. *Clin Transl Oncol* 19:457-463.
63. Liu Z, Liu S, Zheng G, Yang J, Hong L, Sun L, Fan D, Zhang H, Feng F. 2016. Clinicopathological features and prognosis of coexistence of gastric gastrointestinal stromal tumor and gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 95:e5373.

64. Kim Y, Ejaz A, Spolverato G, Squires MH, Poultsides G, Fields RC, et al. Conditional survival after surgical resection of gastric cancer: a multi-institutional analysis of the us gastric cancer collaborative. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):557-64.
65. Carvajal A, Oliveros M, Zapata S. desenlaces quirúrgicos en pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía abierta vs gastrectomía laparoscopica en el hospital Erasmo Meoz en la ciudad de cúcuta, Colombia, entre el año 2012 y 2014. 2017.
66. Lee JW, Ali B, Yoo HM, Park CH, Song KY. Conditional survival analysis in Korean patients with gastric cancer undergoing curative gastrectomy. *BMC Cancer*. 2015;15:1005.