

Quimiorradioterapia adyuvante en el cáncer gástrico resecado con intención curativa: Análisis de supervivencia y toxicidad de pacientes tratados entre 1995 y 2003 en el Instituto Nacional del Cáncer, Chile

Bettina Müller¹, Paulina Balbontín², Marcela Cárcamo^a, Cristian Trujillo², Sergio Becerra³, Antonio Solá³, Rodrigo Neveu², Roberto Fernández², Martín Buchholtz², Luis Villanueva¹, Berta Cerda¹.

Results of adjuvant chemoradiation after curative surgery for gastric cancer. A retrospective study

Background: Survival rates after curative surgery for gastric cancer are disappointing. Therefore adjuvant therapeutic strategies are required. **Aim:** To analyze survival and side effects of treatment among gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy after curative resection of gastric adenocarcinoma. **Material and methods:** Retrospective review of medical records of 74 patients aged 20 to 74 years, treated with complete resection of gastric adenocarcinoma followed by adjuvant chemoradiation. Survival analysis was based on the records and information from the National Mortality Registry. **Results:** Five years survival fluctuated from 50% among patients in stage 1B to 25% among those in stage IV. Significant acute toxicity was observed in 23 patients (31%). No patients died due to acute toxicity. Eleven patients (16.4%) developed significant late toxicity, with two possible deaths related to treatment. **Conclusions:** Postoperative chemoradiotherapy is feasible in our experience. Continuous infusion of 5-fluorouracil is recommended to reduce toxicity (Rev Méd Chile 2009; 137: 649-56).
(Key words: Antineoplastic protocols; Radiotherapy, adjuvant; Stomach neoplasms)

Recibido el 6 de agosto, 2008. Aceptado el 19 de enero, 2009.

¹Servicio de Oncología Médica, ²Servicio de Cirugía, ³Servicio de Radioterapia, Instituto Nacional del Cáncer. Santiago de Chile.

^aEpidemióloga

Correspondencia a: Dra. Bettina Müller. Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional del Cáncer. Avenida Profesor Zañartu 1010, Independencia. Fono: 5757245.
E mail: bmuller@incancer.cl

El cáncer gástrico es una patología con incidencia y mortalidad muy dispar en el mundo. Chile forma parte de las regiones de mayor incidencia mundial, con una tasa de 30,8 por 100.000 habitantes¹. El cáncer gástrico sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en nuestro país², con una tasa de mortalidad de 20 por 100.000 habitantes. En los países desarrollados la mortalidad por cáncer gástrico ha disminuido dramáticamente. Es así, como en Estados Unidos de Norteamérica, actualmente constituye la 14^a causa de muerte por cáncer, con una tasa de mortalidad de menos de 10 por 100.000 habitantes³.

Frecuentemente los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, lo que les confiere un pronóstico ominoso, a pesar de una cirugía efectuada por un equipo experimentado, como se reportó en una serie nacional, con una supervivencia a 5 años de 33%⁴. Si bien se ha podido establecer que una cirugía inadecuada, como una disección ganglionar D0, impacta negativamente en la supervivencia de los pacientes⁵, una cirugía más extensa, como una disección ganglionar extendida, no logró demostrar ser beneficiosa en un estudio aleatorio prospectivo⁶.

En 1995, en el Instituto Nacional del Cáncer (I.N.C.) se exploró la posibilidad de aumentar la supervivencia de pacientes operados con intención curativa mediante el tratamiento combinado de quimiorradioterapia (QT/RT) postoperatoria, basados en estudios publicados previamente que mostraron un potencial beneficio de la QT/RT en la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con cáncer gástrico de mal pronóstico⁷⁻⁹ y considerando que ni la quimioterapia (QT) sola, ni la radioterapia (RT) sola habían podido demostrar beneficio¹⁰. Inicialmente se optó por un esquema de RT sobre abdomen total, basado en la observación de una alta tasa de recurrencias peritoneales¹¹, en los datos que mostraban que la RT en dosis bajas era capaz de erradicar la enfermedad subclínica¹² y extrapolando la experiencia positiva de otras patologías¹³. Posteriormente se abandonó ese esquema de tratamiento y se optó por una RT locorregional. Una vez que se comunicaron los resultados positivos del estudio SWOG 9008/INT0116⁹, que demostró un beneficio en supervivencia global con la QT/RT postoperatoria versus la cirugía exclusiva, se adoptó el esquema utilizado en ese estudio.

Presentamos la serie de pacientes tratados en el I.N.C. con QT/RT postoperatoria luego de una cirugía con intención curativa R0 (resección del tumor macroscópico con bordes histológicamente negativos) por cáncer gástrico entre 1995 y 2003. El objetivo de este trabajo es analizar la supervivencia global y la toxicidad observada de la cohorte estudiada. Como objetivos secundarios analizamos los dos esquemas de RT utilizados (abdomen total y locorregional) y los dos esquemas de quimioterapia (QT) utilizados (5 Fluorouracilo (5FU) por infusión continua y en bolus).

PACIENTES Y MÉTODO

Se analizó en forma retrospectiva la cohorte de todos los pacientes con cáncer gástrico de tipo adenocarcinoma, resecaos en forma curativa R0, y tratados con QT/RT adyuvante en el I.N.C. en el período entre 1995 y 2003. Los pacientes incluidos fueron aquellos que recibieron al menos una dosis de QT o 1 fracción de RT. Todos los pacientes recibieron QT con 5-FU y RT externa con una dosis total de 45 Gy. Se excluyeron los pacientes con linfomas gástricos, con resección R1 o R2, con resección de recidiva local o si recibieron la QT en otra institución, por no contar con los registros suficientes. Para pesquisar los pacientes incluidos en este estudio, se revisaron los registros quirúrgicos, de RT y del Comité Oncológico.

Los pacientes fueron etapificados de acuerdo a la clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer* para cáncer gástrico¹⁴ en base al reporte anatomopatológico en 72 de los 74 pacientes. En 2 casos la etapificación N se basó en hallazgos tomográficos preoperatorios, por no contar con información anatomopatológica suficiente.

La cirugía fue efectuada en el I.N.C. (40 pacientes) y en otros centros de Chile.

Se emplearon dos esquemas de QT. El esquema 1 consistió en 5-FU en infusión continua a 300 mg/m²/día por 3 días, concomitante a la primera y quinta semana de la RT. El esquema 2, usado desde el año 2000, en base al esquema utilizado en el estudio SWOG 9008/INT0116¹⁵, consistió en 5 ciclos de QT con 5-FU + Leucovorina en bolo, de los cuales el segundo y tercer ciclo se administraron concomitantemente durante la primera y quinta semana de la RT, respectivamente.

La RT también fue aplicada con dos diferentes esquemas de tratamiento. Inicialmente se empleó la RT sobre abdomen total + locorregional (esquema 1: campo dado por cúpulas diafrágicas superiormente, pared abdominal lateralmente y sínfisis púbica inferiormente) con dosis de 1 Gy diario hasta completar 21 Gy, con sobreimpresión al lecho gástrico más linfáticos regionales, con 1,8 Gy diarios hasta completar una dosis total de 45 Gy. La RT sobre abdomen total fue abandonada en 1998 y a partir de esa fecha se aplicó la RT sobre lecho gástrico y linfáticos regionales con dosis de 1,8 Gy diarios hasta un total de 45 Gy, según las pautas descritas en el estudio SWOG 9008/INT0116.

Se analizó la toxicidad secundaria al tratamiento, que se dividió en toxicidad aguda (ocurrida hasta 30 días después de la última dosis de QT/RT) y toxicidad tardía (ocurrida posterior a ese periodo, mayoritariamente atribuible a la RT). Se evaluó la toxicidad aguda en los 74 pacientes. La toxicidad tardía se analizó en 67 pacientes; se excluyeron 7 pacientes: 3 por no recibir RT (1 paciente por progresión pulmonar, 1 paciente por deterioro del estado general y 1 paciente por persistencia de colecciones intraabdominales posterior al primer ciclo de QT) y 4 pacientes por falla al seguimiento.

Estadística. Se efectuó el análisis descriptivo de las variables de edad, sexo, *performance status* (según ECOG¹⁶), características del tumor, etapificación (TNM), tipo de cirugía, tipo de disección ganglionar, latencia entre cirugía y terapia postoperatoria, esquema de QT y RT, mediante cifras relativas, absolutas y tablas. El análisis descriptivo de supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan Meier y se calculó desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de fallecimiento o el último control. Para evaluar diferencias estadísticas entre las curvas de supervivencia, se utilizó el test de *log-rank*. Se estableció un nivel de confianza de 95%.

La información fue procesada utilizando el programa STATA 10.0.

RESULTADO

Se identificaron 74 pacientes evaluables. La mediana de edad fue de 58,5 años, con un rango de 20-77 años.

Las características de la población estudiada se muestran en la Tabla 1.

Así, 62 pacientes (84%) tenían tumores localmente avanzados (T3 y T4) y 53 (72%) tenían metástasis linfáticas, lo que se refleja en la etapificación TNM, donde 46 pacientes (62%) se presentaron con un estadio III y IV (Tabla 1).

Todos los pacientes habían sido sometidos a gastrectomía total o subtotal con disección linfonodal D2. Se realizó gastrectomía total en 49 pacientes (66%) y esplenectomía en 26 pacientes (36%). Al analizar el tipo de disección linfonodal efectuada, en 59 de 71 (83%) pacientes evaluables se realizó una disección de al menos 15 linfonodos, con un promedio de 26 (rango: 8-54), lo que puede considerarse una cirugía oncológicamente adecuada.

El plazo promedio entre la cirugía y el inicio de la terapia postoperatoria fue de 14 semanas (rango de 4,6 a 30,1) y sólo 6 pacientes (8%) iniciaron el tratamiento dentro de las 8 semanas después de la cirugía, que fue la latencia máxima permitida en el estudio SWOG 9008/INT0116¹⁵; 40 pacientes (54%) fueron tratados con el esquema 1 de QT y 34 (46%) recibieron el esquema 2; 53 pacientes (72%) completaron el tratamiento planeado, con una mayor adherencia con el esquema de QT en infusión continua (78%) versus el esquema de quimioterapia en bolo (67%); 12 pacientes (16%) recibieron RT sobre abdomen total y 59 pacientes (80%) recibieron RT locorregional (Tabla 2). Todos los pacientes tratados con RT sobre abdomen total recibieron la QT con 5-FU en infusión continua, mientras que de los pacientes tratados con RT locorregional, 27 recibieron QT en infusión continua y 32 recibieron QT en bolo.

Los pacientes analizados tuvieron un seguimiento de al menos 5 años. La supervivencia de esta cohorte fue de 37,5% a 5 años (Figura 1) con una mediana de supervivencia de 32 meses (rango de 5 a 141 meses). Según etapa, la supervivencia a 5 años varió entre 50% (etapa IB) y 25% (etapa IV) (Tabla 3).

Al analizar los dos esquemas de QT, la supervivencia a 5 años fue de 37,5% con el esquema 1 y 38,2% con el esquema 2 ($p=0,77$) (Figura 2). Según esquema de RT, la cohorte que recibió RT sobre abdomen total presentó una supervivencia de 25% versus 40,4% con RT locorregional ($p=0,5$) (Figura 3).

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico y tumores tratados entre 1998 y 2003 en el I.N.C.

	n	Porcentaje (%)
Sexo		
Femenino	30	41
Masculino	44	59
Performance status (ECOG)		
0	31	48
1	27	42
2	6	10
no consignado	10	
Localización tumor primario		
Proximal	30	40
Medio	14	19
Distal	27	37
Total	3	4
Etapificación pT		
1	2	2,7
2	10	13,5
3	60	81,1
4	2	2,7
Etapificación N		
0	21	28,4
1	27	36,5
2	19	25,7
3	7	9,6
Etapificación TNM		
IB	4	5,4
II	24	32,4
IIIA	20	27
IIIB	17	23
IV	9	12,2

Tabla 2. Tratamiento recibido

	n	%
Latencia ≤8 semanas	6	8,1
Latencia >8 semanas	68	91,9
Quimioterapia:		
Esquema 1 (infusión continua)	40	54,0
Esquema 2 (bolus)	34	46,0
Radioterapia:		
No recibida	3	4,1
Esquema 1 (abdomen total)	12	16,2
Esquema 2 (locorregional)	59	79,7

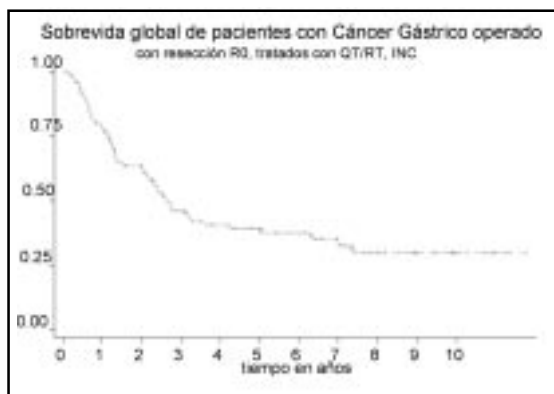


Figura 1. Sobrevida global de pacientes con cáncer gástrico operado con resección R0, tratados con quimiorradioterapia. SHAPE * MERGEFORMAT

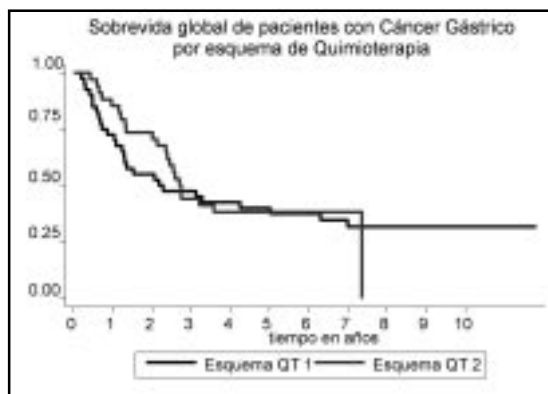


Figura 2. Sobrevida global de pacientes con cáncer gástrico, por esquema de QT.

Tabla 3. Sobrevida a 5 años según etapa

Etapa cáncer	%
IB	50
II	46,2
IIIA	35
IIIB	29,4
IV	25

De los 74 pacientes evaluados, 23 presentaron alguna toxicidad aguda significativa (grado 3 ó 4 según los criterios de toxicidad del NCI CTCAE v3.0¹⁷) (Tabla 4): 5 de 40 (12,5%) pacientes con el esquema de QT 1, y 18 de 34 (52,9%) pacientes con el esquema de QT 2. No hubo muertes por toxicidad aguda.

De 67 pacientes evaluables para toxicidad tardía, 11 presentaron alguna toxicidad posiblemente atribuible al tratamiento recibido, con 15 eventos reportados (Tabla 5): 3 de 12 pacientes (25%) con el esquema de RT 1 (abdomen total) y 8 de 55 pacientes (14,5%) con el esquema de RT 2 (locorregional) presentaron efectos tóxicos significativos. Dos pacientes que habían recibido RT sobre abdomen total presentaron un cuadro sugerente de enteritis actínica, fallecieron sin presentar recidiva tumoral.

De los 49 pacientes que fallecieron, 31 tenían un diagnóstico previo de recidiva y, de ellos, 14

(45%) presentaron una recidiva locorregional (incluyendo carcinomatosis peritoneal), 16 pacientes (51,6%) presentaron metástasis a distancia sin recidiva locorregional y 1 paciente presentó ambas localizaciones.

DISCUSIÓN

La supervivencia a 3 y 5 años observada en nuestra cohorte (44,59% y 37,5%, respectivamente) es algo menor comparada con los resultados del estudio SWOG 9008/INT0116, que reportó una supervivencia a tres años de 50% en el grupo tratado y de 41% con cirugía exclusiva, con un *hazard ratio* de 1,35 para el grupo de cirugía sola (i.e. un aumento del riesgo de morir de 35%, 95% CI 1,09-1,66, $p = 0,005$)¹⁵. Esto plantea la hipótesis que la latencia excesiva de 3,5 meses en nuestra serie pudiera haber disminuido el beneficio de la QT/RT postoperatoria. La serie publicada por el Hospital San Borja Arriarán mostró una supervivencia a 5 años de 52% en pacientes con lesiones resecaadas con intención curativa (estadios IA a IV)⁴. Llama la atención una mejor supervivencia en nuestra cohorte en los estadios IIIB y IV (30% versus 20% en estadio IIIB y <10% versus 25% en estadios IV). Ambas experiencias confirman la necesidad de seguir investigando terapias adyuvantes más efectivas.

Una posibilidad de mejorar los resultados sería utilizar un esquema de QT más eficaz, consideran-

Tabla 4. Toxicidad aguda post-quimiorradioterapia (n =74)

Tipo de efecto tóxico	Nº eventos/%	Esquema 1 (QT)	Esquema 2 (QT)
Gastrointestinal:			
Diarrea	4 (5%)	1 (3%)	3 (9%)
Náuseas/Vómitos	3 (4%)	0	3 (9%)
Dolor abdominal	3 (4%)	1 (3%)	2 (6%)
Mucositis	3 (4%)	1 (3%)	2 (6%)
Hipoalbuminemia	1 (1%)	0	1 (3%)
Baja de peso	1 (1%)	1 (3%)	0
Hematológico:			
Neutropenia	5 (7%)	0	5 (15%)
Anemia	3 (4%)	1 (3%)	2 (6%)
Trombocitopenia	2 (3%)	0	2 (6%)
Otros:			
Infecciones	3 (7%)	0	3 (9%)
Fatiga	4 (5%)	0	4 (12%)
Muertes tóxicas	0	0	0
Total pacientes con algún tipo de toxicidad	23 (31%)	5/40 (12,5%)	18/34 (52,9%)

Tabla 5. Toxicidad tardía post-quimiorradioterapia (n =67)

Tipo de efecto tóxico	Nº eventos/%	Esquema 1 (RT) (n=12)	Esquema 2 (RT) (n=55)
Enteritis actínica	8 (12%)	3 (25%)	5 (9%)
Estenosis anastomosis	2 (3%)	0	2 (3,6%)
Fístula intestinal recidivada	2 (3%)	0	2 (3,6%)
Neumonitis actínica	1 (1,5%)	1 (8%)	0
Alza en creatinina	1 (1,5%)	1 (8%)	0
Fractura D 12 (posible radionecrosis)	1 (1,5%)	0	1 (1,8%)
Muertes tóxicas	2 (3%)	2 (16%)	0
Total pacientes con algún tipo de toxicidad	11 (16,4%)	3 (25%)	8 (14,5%)

do que un porcentaje alto de los pacientes presentan metástasis a distancia. En el metaanálisis de QT adyuvante actualizado recientemente se reportó un beneficio de la QT adyuvante en cáncer gástrico con un RR de 0,85 (95% CI 0,8-0,9), pero sólo 1 estudio incluido investigó el esquema de 5-FU/leucovorina¹⁸. Las flupirimidinas

orales podrían constituir una alternativa, basado en los resultados publicados por Sakuramoto, que mostró un beneficio en supervivencia global con la QT adyuvante con S1 (HR 0,68, 95% CI 0,52-0,87; p =0,003)¹⁹. Si extrapolamos las experiencias en el cáncer gástrico avanzado, los esquemas de QT paliativa más efectivos serían los

esquemas de poliquimioterapia (HR: 0,83, 95% CI 0,74-0,93)²⁰. En Europa se investigó uno de los esquemas considerados más efectivos, el esquema ECF (epidoxorubicina/cisplatino/5-FU), como tratamiento perioperatorio versus cirugía exclusiva²¹. Este estudio logró demostrar un beneficio en la supervivencia global con este tratamiento, con un hazard ratio de 0,75 (95% CI 0,60-0,93), es decir, una reducción en el riesgo de muerte de 25%.

El uso de la RT sobre abdomen total tuvo la finalidad de disminuir la recurrencia peritoneal, pero su uso se vio limitado por la toxicidad tardía especialmente la enteritis actínica, que se presentó en 12% de nuestros pacientes, y que posiblemente contribuyó al fallecimiento de 2 pacientes. La RT sobre abdomen total fue reportada por Baeza en una serie chilena en 2001, con una supervivencia de 54% a 5 años, y con 2 pacientes que fallecieron por síndrome de malabsorción probablemente secundario al tratamiento²². Será de mucho interés conocer los resultados del estudio aleatorio GOCCHI 2000-01 RAToNES, que comparó el esquema de RT abdomen total versus el esquema usado en el estudio SWOG/INT²³.

Otro objetivo planteado fue evaluar la toxicidad por QT observada en nuestra población. Analizamos la toxicidad aguda según el esquema de QT, dado que una forma de disminuir la toxicidad aguda de la QT/RT es el uso de 5-FU en infusión continua²⁴, lo cual fue publicado recientemente por investigadores chilenos que utilizaron un esquema de QT/RT postoperatoria con 5-FU en infusión continua y sólo observaron toxicidad grado 1 y 2²⁵. En nuestra experiencia un número menor de pacientes presentó eventos adversos severos con la QT en infusión continua versus en

bolus. La toxicidad tardía es atribuible mayoritariamente a la RT y por ese motivo se analizó según los dos esquemas administrados, observándose mayor toxicidad en el grupo tratado con RT sobre abdomen total; 27 pacientes tratados con RT locorregional recibieron QT concomitante en infusión continua, y de ellos, sólo 3 pacientes presentaron toxicidad tardía (11%), lo cual plantea la hipótesis que este esquema además de presentar menos efectos tóxicos agudos, podría reducir la toxicidad tardía de la RT. La capecitabine es una fluoropirimidina oral cuya administración asemeja a la infusión continua. En Chile existe una experiencia con la QT/RT preoperatorio con capecitabine, esquema con el cual se logró rescatar quirúrgicamente a 8 de 10 pacientes con cáncer gástrico irresecable previo al tratamiento²⁶, pero cuyo perfil de toxicidad y supervivencia a largo plazo aún no se han comunicado.

La QT/RT postoperatoria se ha establecido como tratamiento recomendado según las guías clínicas de Estados Unidos de Norteamérica²⁷, de Europa²⁸ y de Chile²⁹. Sin embargo, existen aprehensiones acerca de la toxicidad relacionada con este tratamiento³⁰.

En nuestra experiencia, la QT/RT postoperatoria en el cáncer gástrico resecado con intención curativa es un tratamiento viable, especialmente si se utiliza la RT externa locorregional y la QT con 5-FU por infusión continua.

Se requieren estudios randomizados que exploren el beneficio de la QT/RT con fluoropirimidinas orales o en infusión continua combinada con esquemas de QT más eficaces pre- o postoperatorias para mejorar las expectativas de curación de los pacientes operados por cáncer gástrico.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Servicio de Salud Valdivia. Subdirección Médica. DPP- epidemiología. Registro poblacional del cáncer provincia de Valdivia. Informe quinquenio 1998-2002. Disponible en [.cl/epi/html/presenta/present.1.htm](http://epi.html/presenta/present.1.htm) <http://epi.minsal.cl/epi/html/presenta/present.1.htm> [consultado el 27 de Junio de 2008].
2. Ministerio de salud de Chile. Mortalidad según tipo de cáncer 2004, disponible en http://deis.minsal.cl/ev/mortalidad_causas/cancer_estomago/series_consulta.asp [consultado el 15 de abril de 2007].
3. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2008.
4. GARCÍA C, BENAVIDES C, APABLAZA S, RUBILAR P, COVACEVICH S, PEÑALOZA P ET AL. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico: Análisis de 423 casos. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 687-95.
5. HUNDAHL SA, MACDONALD JS, BENEDETTI J, FITZIMMONS T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: The effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 278-86.
6. HARTGRINK HH, VAN DE VELDE CJH, PUTTER H, BONENKAMP JJ, KLEIN KRANENBARG E, SONGUN I ET AL.

- Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069-77.
7. MOERTEL CG, CHILDS DS JR, RETTEMEIER RJ, COLBY MY. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-7.
 8. MOERTEL CG, CHILDS DS, O'FALLO JR. Combined 5-fluorouracil, and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1249-54.
 9. GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1771-7.
 10. HALLISSEY MT, DUNN JA, WARD LC, ALLUM WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-12.
 11. GUNDERSON LL, SOSIN H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks). Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-8.
 12. FLETCHER GH. Clinical dose-response curve of subclinical aggregates of epithelial cells. *J Radiol Electrol Med Nucl* 1972; 53: 201-6.
 13. DEMBO AJ, BUSH RS, BEALE FA, BEAN HA, PRINGLE JF, STURGEON J, REID JG. Improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 793-800.
 14. The Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual (2002).
 15. MACDONALD JS, SMALLEY SR, BENEDETTI J, HUNDAHL SA, ESTES NC, STEMMERMANN GN ET AL. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-9.
 16. ECOG performance status scale del Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis MD, Group Chair, publicado en *Am J Clin Oncol*: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-655, disponible en http://ecog.dfc.harvard.edu/general/perf_stat.html [consultado el 29 de junio de 2008].
 17. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) Publish Date: August 9, 2006, disponible en <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf> [consultado el 29 de junio de 2008].
 18. LIU TS, WANG Y, CHEN SY. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer, in press, *Eur J Surg Oncol* (2008), doi:10.1016/j.ejso.2008.02.002 disponible online en YPERLINK "<http://www.sciencedirect.com>" www.sciencedirect.com
 19. SAKURAMOTO S, SASAKO M, YAMAGUCHI T, KINOSHITA T, FUJII M, NASHIMOTO A ET AL. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-20.
 20. WAGNER AD, GROTHE W, HAERTING J, KLEBER G, GROTHEY A, FLEIG WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2904-9.
 21. CUNNINGHAM D, ALLUM WH, STENNING SP, THOMPSON JN, VAN DE VELDE CJH, NICOLSON M ET AL. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
 22. BAEZA MR, GIANNINI O, RIVERA R, GONZÁLEZ P, GONZÁLEZ J, VERGARA E ET AL. Adjuvant radiochemotherapy in the treatment of completely resected, locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 645-50.
 23. Cáncer gástrico GOCCHI 2000-01, disponible en www.gocchi.cl/cont_pre.html [consultado el 12 de julio de 2008].
 24. VANCUTSEM E, DICATO M, ARBER N, BENSON A, CUNNINGHAM D, DIAZ RUBIO E ET AL. The neo-adyuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric adenocarcinoma. Current expert opinion derived from the Seventh World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005: *Ann Oncol* 2006; 17 (suppl. 6): 13-8.
 25. GARRIDO M, BUSTOS M, ORELLANA E, MADRID J, GALINDO J, SÁNCHEZ C ET AL. Radio-Quimioterapia postoperatoria en cáncer gástrico localmente avanzado. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 844-50.
 26. ALVAREZ R, CASELLI G, VILLAGRÁN R, SOLÍS F, MOLINA H, FUNKE R ET AL. Radioquimioterapia neoadyuvante en cáncer gástrico T4 localmente irreseccable: Resultados preliminares. *Rev Chil Cirugía* 2006; 58: 293-7.
 27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer V.1.2008 disponible en www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/gastric.pdf [consultado el 29 de junio de 2008].
 28. CUNNINGHAM D, OLIVEIRA J. Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (suppl. 2): 23-4.
 29. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer Gástrico. Serie Guías Clínicas MINSAL N°35. Santiago: Minsal, 2006. disponible en http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/Guia_GES_sobre_cancer_gastrico20062.pdf [consultado el 29 de junio de 2008].
 30. LIM L, MICHAEL M, MANN GB, LEONG T. Adjuvant therapy in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6220-32.