

Factores asociados al pronóstico de pacientes operados por cáncer gástrico avanzado*

Drs. ÓSCAR TAPIA E.^{1,2}, JUAN CARLOS ROA S.^{1,2}, CARLOS MANTEROLA D.³, VALENTINA PUGA A.¹, MIGUEL VILLASECA H.^{1,2}, JUAN CARLOS ARAYA O.^{1,2}

¹ Departamento de Anatomía Patológica.

² Scientific and Technological Bioresources Nucleus (BIOREN).

³ Departamento de Cirugía y Traumatología.

Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Abstract

Pathological factors associated with survival in advanced gastric cancer

Background: The degree of tumor infiltration and lymph node involvement are the most relevant pathological features to determine prognosis of advanced gastric cancer. **Aim:** To determine the association between clinical and pathological features of advanced gastric cancer and patient survival. **Material and Methods:** The pathological records of patients with advanced gastric cancer subjected to gastrectomy and lymph node excision between 1986 and 2007 were analyzed. Follow up was performed according to data in the clinical records and death certificates obtained at the Chilean National Death Registry. The main outcome analyzed was survival after surgery. **Results:** The records of 299 patients aged 62 ± 11 years (68% males), were analyzed. Mean follow up ranged from 1 to 206 months. Five and 10 years actuarial survival was 39 and 34%, respectively. The pathological predictors of survival were microscopic tumor stage, tumor size and location, Bormann classification, infiltration level, degree of differentiation, pathological type of tumor according to Lauren, Ming y Nakamura, lymph node involvement and the absence of residual tumor after surgical excision. **Conclusions:** The pathological study of the surgical piece in advanced gastric cancer has important prognostic implications.

Key words: Gastric cancer, survival, prognostic factors.

Resumen

Introducción: El estudio de la pieza operatoria de pacientes resecados por cáncer gástrico (CG) ha permitido identificar variables anatómo-patológicas con valor pronóstico en la supervivencia (SV) y recurrencia de estos pacientes, siendo el compromiso ganglionar linfático y nivel de infiltración tumoral, los factores más relevantes identificados. El objetivo de este estudio es determinar asociación entre variables clínicas y morfológicas con la SV de pacientes resecados por CG avanzado (CGA). **Material y Método:** Estudio de cohorte retrospectiva. Se estudiaron variables clínicas y morfológicas de 299 pacientes operados por CGA entre enero de 1986-diciembre de 2001. Los datos fueron obtenidos desde la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco. Se aplicó estadística descriptiva y analítica; confección

*Recibido el 7 de Junio de 2010 y aceptado para publicación el 19 de octubre de 2010.

Correspondencia: Dr. Óscar Tapia E.

Manuel Montt 112. Código Postal 478-1176. Temuco, Chile.

otescalona@gmail.com

de curvas de supervivencia, y finalmente se aplicaron modelos de regresión logística para realizar ajuste, calcular odds ratios y sus respectivos intervalos de confianza de 95%. **Resultados:** La cohorte tuvo una mediana de edad de 63 años y el 68% de ella correspondió al género masculino. Con una mediana de seguimiento de 21 meses (1 a 206), se observó una SV actuarial global a 5 y 10 años de 39% y 34% respectivamente. En el análisis bivariado, se verificó asociación con la SV en: etapa tumoral macroscópica, localización y tamaño tumoral, tipo según Bormann, nivel de infiltración, grado de diferenciación histológico, tipo histológico según Lauren, Ming y Nakamura, estado ganglionar linfático (N), estadio TNM y resultado de la resección realizada. **Conclusiones:** Las variables mencionadas deben ser cuidadosamente evaluadas al momento de decidir terapias en pacientes con CGA.

Palabras clave: Cáncer gástrico, pronóstico, factores de riesgo.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en Chile, con una tasa de mortalidad general de $19,5 \times 10^5$ habitantes y de $25,3 \times 10^5$ en hombres; en la IX Región la tasa de mortalidad general es de $24,8 \times 10^5$ habitantes; y en hombres de $33,7 \times 10^5$.¹⁻⁵. A nivel nacional sobre el 80% de los casos corresponden a tumores que infiltran más allá de la túnica submucosa, es decir, neoplasias avanzadas; por esta razón en nuestro país se han creado políticas de salud destinadas a orientar a los equipos de salud en el diagnóstico y manejo del cáncer gástrico. Con estas nuevas políticas en salud se espera disminuir la mortalidad por CG mediante la detección de casos en estadios más precoces a través de la realización de endoscopia digestiva alta en población de riesgo y sintomática^{4,6-9}.

El análisis de la pieza operatoria ha permitido identificar variables anatomo-patológicas con valor pronóstico en la supervivencia (SV) y recurrencia de la enfermedad, siendo el compromiso ganglionar linfático y nivel de infiltración de la pared gástrica, de los factores más relevantes identificados^{6,10-17}. En distintos estudios se mencionan otros factores morfológicos pronósticos como tamaño, localización y forma tumoral, infección por *Helicobacter pylori*, grado de diferenciación histológica, barrera ganglionar linfática comprometida, metástasis a distancia, estadio TNM y presencia de tumor residual microscópico (R1) o macroscópico (R2)¹⁵⁻²².

El objetivo de este estudio es determinar asociación entre variables clínicas y morfológicas con la SV de pacientes resecados por cáncer gástrico avanzado (CGA).

Material y Método

Diseño del estudio: Estudio de cohorte histórica o retrospectiva.

Marco: Se recogieron los datos provenientes de pacientes diagnosticados de CGA en la Unidad de

Anatomía Patológica del Hospital Hernán Henríquez Aravena de la ciudad de Temuco entre enero de 1986 y diciembre de 2007.

Participantes: Se incluyeron todos los casos de gastrectomías por CGA diagnosticados de forma consecutiva en el periodo e institución antes señalados y en los cuales se realizó únicamente tratamiento quirúrgico con disección ganglionar extendida (D2). El seguimiento de los casos se realizó mediante el estudio de las historias clínicas y certificados de defunción obtenidos del Registro Civil e Identificación.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos aquellos sujetos sin indicación quirúrgica por enfermedad avanzada o condiciones clínicas del paciente, casos sometidos sólo a laparotomía exploradora por enfermedad diseminada, pacientes sometidos a cirugías paliativas y casos que recibieron tratamientos adicionales a la cirugía. Se excluyeron del análisis de SV pacientes que fallecieron en los 30 días posteriores a la cirugía, considerados como mortalidad perioperatoria (Figura 1).

Protocolo de procesamiento: En este período, el procesamiento de las piezas quirúrgicas de gastrectomía fue realizado en forma uniforme a través de la apertura, extensión y fijación de la pieza quirúrgica en planchas de parafina sólida, con un examen macroscópico diferido. El examen microscópico consideró el estudio del tumor, ganglios linfáticos y ambos bordes de sección quirúrgicos (proximal y

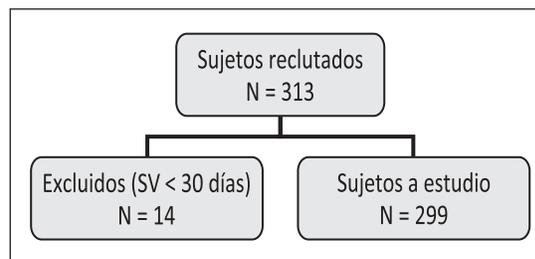


Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

distal). El tumor fue examinado mediante múltiples secciones con el objeto de determinar el máximo nivel de infiltración en la pared gástrica.

VARIABLES DE INTERÉS: La variable resultado fue SV, medida en meses posterior a la cirugía. Las variables de control fueron: Clínicas (edad, género, estadio TNM y resultado de la resección realizada) y morfológicas (localización, tamaño tumoral, tipo macroscópico, nivel de infiltración, tipo histológico, grado de diferenciación histológico, estado ganglionar linfático (N) y variedad histológica según Lauren, Ming y Nakamura).

PLAN DE ANÁLISIS: Utilizando los paquetes estadísticos Epi-info 6.0 y Stata 9.0, se realizó un análisis exploratorio de los datos, lo que determinó la necesidad de categorizar algunas variables continuas según su distribución: Edad (menores de 50 años e igual o mayores de 50 años), tamaño tumoral (menores de 60 mm e igual o mayores de 60 mm), localización tumoral (categorizada en tres tercios: superior [cardial y subcardial], medio [cuerpo] e inferior [antral y pilórico]) acorde con las normas de la sociedad japonesa (en aquellos casos de tumores extensos con compromiso de más de un segmento, se definió según la ubicación del centro de la lesión), tipo macroscópico (agrupados de acuerdo a la clasificación de Bormann para tumores avanzados), nivel de infiltración (categorizado según el compromiso de la pared gástrica en tumores que infiltran túnica muscular propia, subserosa y serosa), grado de diferenciación histológica (categorizado en bien, moderado y poco diferenciado), prevaleciendo para su categorización el menor grado de diferenciación presente en el tumor, compromiso ganglionar linfático (de acuerdo a la definición de la 7ª edición AJCC para compromiso ganglionar linfático en N0, N1, N2 y N3), resultado de la resección (ausencia de tumor residual [R0], tumor residual microscópico [R1] y tumor residual macroscópico [R2]) y estadio TNM de acuerdo a la 7ª edición AJCC para CG. Variables morfológicas tales como tipo histológico según Lauren, Ming y Nakamura fueron clasificados en base a las definiciones ya establecidas en la literatura.

SESGOS: Se minimizó el sesgo de clasificación mediante la comprobación de los datos por investigadores independientes con amplia experiencia en el tema (JCR, MV y JCA).

TAMAÑO DE LA MUESTRA: No se realizó estimación de tamaño de la muestra pues se trabajó con la totalidad del universo de pacientes con CGA sometidos a gastrectomía en el periodo señalado.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS: Se aplicó estadística descriptiva con cálculo de medidas de tendencia central y extrema; y estadística analíticas, aplicando Chi cuadrado de Pearson y exacto de Fisher para comparación de variables categóricas; T-Student para

comparación de promedios en variables continuas; confección de curvas de SV de Kaplan-Meier y ulterior comparación de estas por medio de la aplicación de Log-rank test. Finalmente, se realizaron modelos de regresión logística para determinación de fuerza de asociación con cálculo de odds ratio (OR) y sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC 95%).

Resultados

De la cohorte analizada el 68% (213) eran hombres, el promedio y mediana de edad del grupo fue $62 \pm 11,1$ y 63 años respectivamente (36 a 91), con un 13% de menores de 50 años. La mediana de seguimiento fue de 21 meses (1 a 206) con una probabilidad de supervivencia actuarial global a 5 y 10 años de 39% y 34% respectivamente.

El tamaño tumoral promedio fue de 65,4 mm., siendo la localización más frecuente tercio distal (43%), seguido por tercio superior y medio (28% y 25% respectivamente) (Tabla 1).

Desde el punto de vista macroscópico, los tumores fueron del tipo Bormann III 40% (125), IV 28% (88), II 19% (60), I 7% (22) e inclasificable 6% (18) (Tabla 1).

Respecto de las características histológicas, el 62% (194) eran lesiones poco diferenciadas, 32% (101) moderadamente y 6% (18) bien diferenciadas (Tabla 1). Al aplicar la clasificación de Lauren, se verificó que el 46% y 54% eran tipo intestinal y difuso respectivamente, la distribución según Ming y Nakamura se resumen en Tabla 2.

Se observó compromiso ganglionar linfático en el 75% (235). Se constató que el promedio general de ganglios linfáticos resecaados fue 30,7 ganglios (9 a 72); y que el promedio de ganglios linfáticos comprometidos por tumor fue 7,7 (0 a 51).

El 54% (169) de casos correspondió a tumores estadio III según TNM. Menos frecuentes fueron los estadios I, II y IV (17%, 27% y 9% respectivamente) (Tabla 1).

Se realizaron resecciones R0 y R1 en el 20% de los casos y R2 en el 60% de los casos (Tabla 1).

Al realizar el estudio bivariado y analizar la SV, se verificaron diferencias estadísticamente significativas con las siguientes variables, resumidas en las Tablas 1 y 2: localización tumoral, tamaño tumoral, tipo macroscópico según Bormann, grado de diferenciación histológica, tipo histológico según Lauren, Ming y Nakamura, compromiso ganglionar linfático, nivel de infiltración (Figura 2), estado ganglionar linfático (N) (Figura 3), estadio TNM (Figura 4) y resultado de la resección quirúrgica (Figura 5).

Tabla 1. Distribución de variables categóricas y su asociación con la SV

Variables	Casos (n = 313) % (n)	Supervivencia* (n = 299) a 5 años	p
Localización			0,003
1/3 superior	28,0 (88)	43%	
1/3 medio	25,0 (78)	41%	
1/3 inferior	43,0 (134)	37%	
Difuso	4,0 (13)	0%	
Tipo macroscópico			< 0,001
Tipo I	7,0 (22)	47%	
Tipo II	19,0 (60)	43%	
Tipo III	40,0 (125)	37%	
Tipo IV	28,0 (88)	24%	
Inclasificable	6,0 (18)	75%	
Nivel de infiltración			< 0,001
Muscular propia	13,0 (41)	69%	
Subserosa	44,0 (138)	39%	
Serosa	43,0 (134)	28%	
Estado ganglionar linfático (N)			< 0,0001
N0	25,0 (78)	62%	
N1	15,0 (47)	48%	
N2	22,0 (69)	32%	
N3	38,0 (119)	20%	
Tipo de resección			< 0,0001
R0	20,0 (63)	66%	
R1	20,0 (63)	45%	
R2	60,0 (187)	25%	
Grado de diferenciación			0,02
Bien diferenciado	6,0 (18)	59%	
Moderadamente diferenciado	32,0 (101)	45%	
Poco diferenciado	62,0 (194)	32%	
TNM			< 0,0001
I	7,0 (22)	73%	
II	29,0 (91)	49%	
III	54,0 (169)	29%	
IV	10,0 (31)	20%	

* Supervivencia actuarial a 5 años.

Tabla 2. Distribución de variables dicotómicas y su asociación con la SV (n = 299)

Variabes	Casos (n = 313) % (n)	Supervivencia* (n = 299)	p
Género			0,14
Femenino	32,0 (101)	45%	
Masculino	68,0 (212)	35%	
Resección quirúrgica			0,98
Gastrectomía subtotal	48,0 (150)	39%	
Gastrectomía total	52,0 (163)	37%	
Tamaño tumoral			0,03
< 60 mm	42,0 (132)	43%	
≥ 60 mm	58,0 (181)	34%	
Compromiso ganglionar linfático			< 0,0001
Negativo	25,0 (78)	58%	
Positivo	75,0 (235)	31%	
Tipo histológico según Lauren			0,04
Intestinal	46,0 (144)	43%	
Difuso	54,0 (169)	31%	
Tipo histológico según Ming			0,004
Expansivo	41,0 (129)	43%	
Infiltrativo	59,0 (184)	25%	
Tipo histológico según Nakamura			0,03
Diferenciado	48,0 (150)	44%	
Indiferenciado	52,0 (163)	30%	

* Supervivencia actuarial a 5 años.

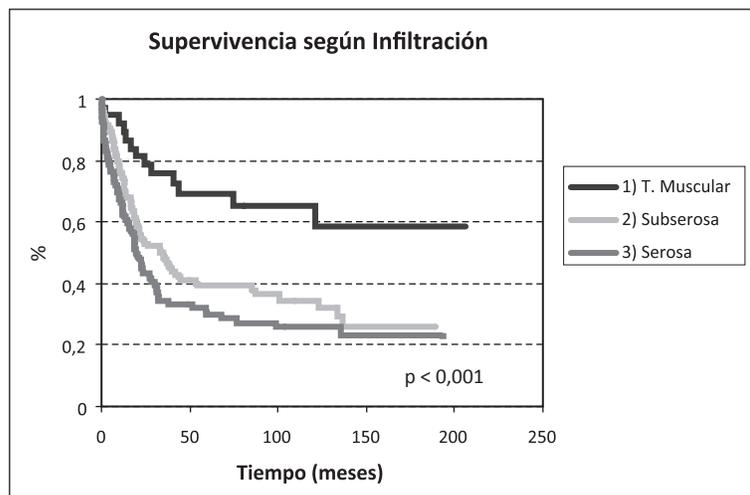


Figura 2. Supervivencia en pacientes con CGA según el nivel de infiltración tumoral en la pared gástrica.

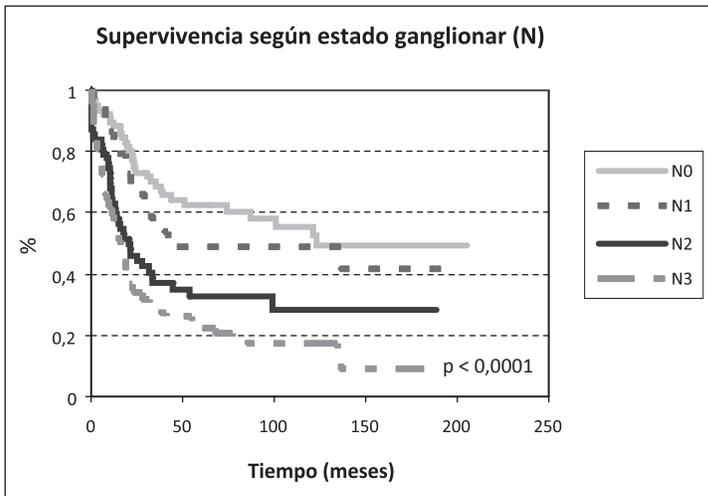


Figura 3. Supervivencia en pacientes con CGA según el compromiso ganglionar linfático (N).

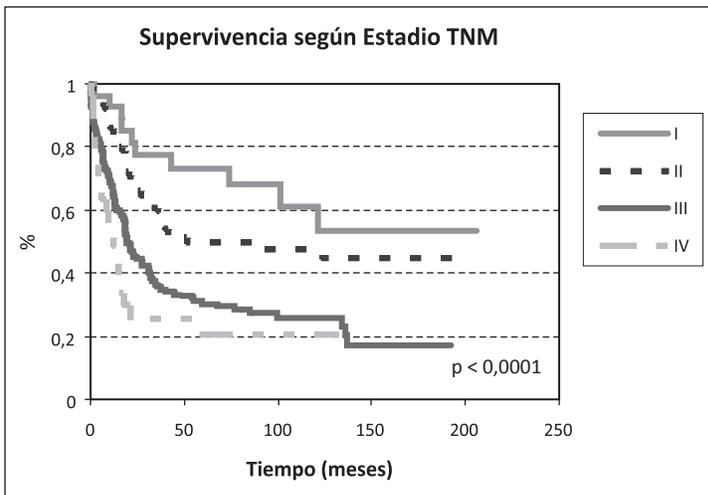


Figura 4. Supervivencia en pacientes con CGA según el estadio TNM.

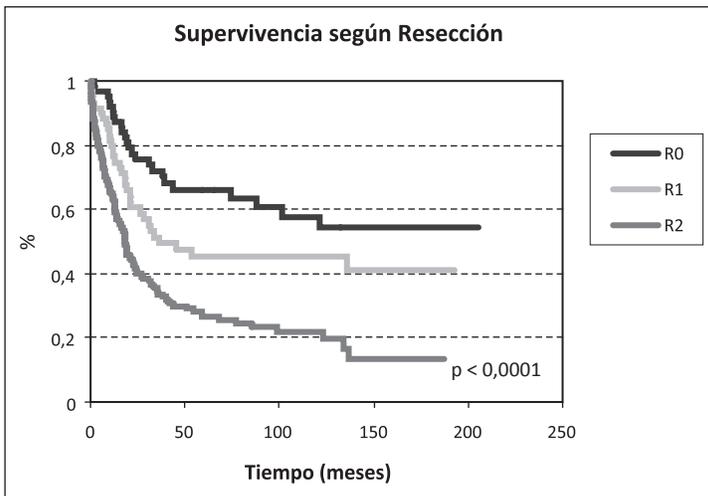


Figura 5. Supervivencia en pacientes con CGA según el resultado quirúrgico.

Discusión

Al igual que en otros trabajos publicados, en nuestra serie la localización y tamaño tumoral, tipo macroscópico según Bormann, nivel de infiltración, grado de diferenciación histológico, tipo histológico según Lauren, Ming y Nakamura, estado ganglionar linfático (N), estadio TNM y resultado de la resección quirúrgica, resultaron ser variables asociadas con la SV de pacientes resecados por cáncer gástrico avanzado^{6,12-14,15-22}.

La SV actuarial global de 39% a 5 años y 34% a 10 años observada en nuestro cohorte de pacientes, son claramente más bajas que la reportada en otras series, situación que se explica por el hecho que en esta muestra sólo se incluyeron pacientes con CGA tratados de acuerdo a los protocolos vigentes en el período 1986-2001, en el que no se consideraban tratamientos complementarios, grupo en el que según experiencias previas, al ser la recidiva frecuente, habrían beneficios al efectuar junto con la cirugía con intención curativa otros tratamientos complementarios^{10,15,17,24,29,30}. Hoy en día, estudios clínicos, han sugerido beneficios terapéuticos (SV libre de enfermedad y SV global) de la quimioterapia neoadyuvante y quimioradioterapia adyuvante en pacientes con CGA, demostrando del mismo modo los resultados negativos de la quimioterapia adyuvante y radioterapia neoadyuvante³¹⁻³³; a pesar que existe evidencia respecto de la inapropiada validez interna y externa del protocolo original publicado por Macdonald et al^{29,34}.

Los cambios epidemiológicos descritos en la literatura para el CG, explican que hoy en día una buena parte de los CGA, que son intervenidos quirúrgicamente en nuestros centros, sean de tercio superior (28%); tal cual ocurre en países desarrollados y por lo tanto, asociados a peor pronóstico y cirugías de mayor nivel de complejidad^{35,36}.

Distintos trabajos publicados han pretendido identificar nuevas variables morfológicas o depurar distintas categorías de las ya mencionadas como factores pronósticos independientes, entre éstas, el tamaño o volumen tumoral, no siendo eso posible hasta ahora, demostrando los estudios multivariados que la mayoría de las variables pronósticas estudiadas están de algún modo asociadas al nivel de infiltración tumoral y/o compromiso ganglionar linfático, permaneciendo estos últimos como los principales factores pronósticos independientes de supervivencia en pacientes con CG^{10,37-39}. Con esta finalidad también se han realizado trabajos destinados a evaluar la importancia de marcadores moleculares tales como p53, p27, HER-2/neu, Ki67, bcl-2 entre otros, cuyas conclusiones muestran resultados no categóricos entre los distintos autores⁴⁰⁻⁴².

Hasta ahora lo más importante parece ser pesquisar cada vez más tumores incipientes y continuar con el cuidadoso examen de la pieza quirúrgica, que permita aportar al clínico información de relevancia pronóstica y de esta manera ofrecer alternativas terapéuticas adecuadas a perfiles tumorales específicos. Aún se hace necesario nuevos biomarcadores que permitan identificar poblaciones con mayor riesgo de desarrollar un CG y en este grupo quienes desarrollarán lesiones agresivas; además de predecir recurrencia y respuesta al tratamiento.

Referencias

1. Medina E, Kaempfer AM. Cancer mortality in Chile: epidemiological considerations. *Rev Med Chile* 2001;129:1195-202.
2. http://deis.minsal.cl/ev/mortalidad_causas/cancer_estomago/series/consulta.asp. Ministerio de Salud de Chile.
3. Estudio del análisis de la información científica para el desarrollo de protocolos AUGE: Cáncer Gástrico. Universidad de Chile. Escuela de Medicina. Escuela de Salud Pública, abril de 2004.
4. Guías clínicas GES 2006 para Cáncer Gástrico, Ministerio de Salud-Chile.
5. Armijo R. Descriptive epidemiology of cancer in Chile: 1973-78. *Nati Cancer Inst Monogr* 1982;62:91-4.
6. Calderón M, Csendes A, Ospina C. Evolución del cáncer gástrico en 30 años 1975-2005. *Rev Chil Cir* 2007;59:366-9.
7. Medina E, Kaempfer AM. Mortalidad del adulto en Chile. *Rev Méd Chile* 2000;128:1144-9.
8. Calvo A, Pruyas M, Nilsen E, Verdugo P. Pesquisa poblacional de cáncer gástrico en pacientes sintomáticos digestivos, período 1996-2000. *Rev Méd Chile* 2002;120:230-1.
9. Hoffenberg P, Bahamondes G, López H, Cozzi V, Rufin F, Dávila M, y col. Pesquisa endoscópica de lesiones gástricas en voluntarios aparentemente sanos. *Rev Méd Chile* 1978;106:586-90.
10. Astete G, Lynch O, Madariaga J, Zilic M, Martínez L. Patrón pronóstico de invasión serosa (S2) en carcinoma gástrico. *Rev Chil Cir* 2002;54:644-8.
11. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Japonee J Surg* 1981.
12. Arraztoa J. Cáncer, diagnóstico y tratamiento. Endocrino, respiratorio, piel, digestivo y hematológico. Publicaciones técnicas Mediterráneo Ltda. 1997;141-58.
13. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A. Radical surgery for gastric cancer: a review of the experience. *Cancer* 1989;64:2053-62.
14. Baba H, Korenaga D, Okamura T, Saito A, Sugimachi K. Prognosis factors in gastric cancer with serosal invasion. *Arch Surg* 1989;124:1061-4.
15. Al-Moundhri MS, Al-Bahrani B, Burney IA, Nirmala

- V, Al-Madhani A, Al-Mawaly K et al. The prognostic determinants of gastric cancer treatment outcome in Omani Arab patients. *Oncology* 2006;70:90-6.
16. Orsenigo E, Carlucci M, Braga M, Tomajer V, Di Palo S, Tamburini A et al. Prognostic factors of gastric neoplasms: experience with 1,074 cases undergoing surgical treatment at a single center. *Suppl Tumori* 2005;4:S86-7.
 17. Alici S, Kaya S, Izmirli M, Tuncer I, Dogan E, Ozbek H, et al. Analysis of survival factors in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma. *Med Sci Monit.* 2006;12:CR221-9.
 18. Ojima H, Araki K, Kato T, Okamura K, Manda R, Hirayama I, et al. Clinicopathological characteristics and outcome indicators of stage II gastric cancer according to the Japanese classification of gastric cancer. *Anticancer Res.* 2006;26:1385-90.
 19. Gasparini G, Inelmen EM, Enzi G, Santoro C, Sergi G, Cardin F, et al. Clinical and prognostic aspects of gastric carcinoma in the elderly. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:395-401.
 20. Bando E, Kojima N, Kawamura T, Takahashi S, Fukushima N, Yonemura Y. Prognostic value of age and sex in early gastric cancer. *Br J Surg.* 2004;91:1197-201.
 21. Wang CS, Hsieh CC, Chao TC, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, et al. Resectable gastric cancer: operative mortality and survival analysis. *Chang Gung Med J.* 2002;25: 216-27.
 22. Casariego E, Pita S, Rigueiro MT, Pertega S, Rabunal R, Garcia ME, et al. Survival and prognostic factors for gastric cancer. Analysis of 2,334 patients. *Med Clin.* 2001;117:361-5.
 23. Buonadonna A, Lombardi D, De Paoli A, Bidoli E, Frustaci S. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analyses of factors associated with survival. *Suppl Tumori* 2003;2:S31-4.
 24. Green D, Ponce de Leon S, Leon-Rodriguez E, Sosa-Sanchez R. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol.* 2002;25:84-9.
 25. Tsubono Y, Nishino Y, Tsuji I, Hisamichi S. Screening for Gastric Cancer in Miyagi, Japan: Evaluation with a Population-Based Cancer Registry. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2000;1:57-60.
 26. Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, Hoshiyama Y, Yatsuya H, Sakata K, et al. Japan Collaborative Cohort Study Group. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 2003; 106:103-7.
 27. Hisamichi S. Screening for gastric cancer. *World J Surg.* 1989;13:31-7.
 28. Llorens P. Gastric Cancer Mass Survey in Chile. *Semin Surg Oncol.* 1999;7:339-43.
 29. Manterola C, Torres R, Burgos L, Vial M, Pineda V. Calidad metodológica de un artículo de tratamiento de cáncer gástrico adoptado como protocolo por algunos hospitales chilenos. *Rev Med Chile* 2006;134:920-6.
 30. Garrido M, Melgoza G, Galindo H, Madrid J, Sánchez C, Nervi B, y cols. Tratamiento del cáncer gástrico con oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina (FOLFOX-4). *Rev Med Chile* 2007;135:1380-7.
 31. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88:21-7.
 32. Allum W, Cunningham D, Weeden S. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: a randomised, controlled trial (the MAGIC trial). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:249.
 33. Sastre J, García-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:204-13.
 34. 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 of the gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725-30.
 35. Liu Y, Kaneko S, Sobue T. Trends in reported incidences of gastric cancer by tumour location, from 1975 to 1989 in Japan. *Int J Epidemiol.* 2004;33:808-15.
 36. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of Gastric Cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 354-62.
 37. Rausei S, Persiani R, Biondi A, Vigorita V, Cananzi F, D'Ugo. Clinical significance and prognostic value of tumor maximum diameter in gastric carcinoma. *D.Suppl Tumori* 2005;4:S72.
 38. Komatsu S, Ichikawa D, Kurioka H, Kan K, Shioaki Y, Ueshima Y, et al. Prognostic and clinical evaluation of patients with T2 gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2005;52:965-8.
 39. Yokota T, Kunii Y, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, et al. Prognostic factors of gastric cancer tumours of less than 2 cm in diameter: rationale for limited surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:209-13.
 40. Al-Moundhri MS, Nirmala V, Al-Hadabi I, Al-Mawaly K, Burney I, Al-Nabhani M, et al. The prognostic significance of p53, p27 kip1, p21 waf1, HER-2/neu, and Ki67 proteins expression in gastric cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study of 121 Arab patients. *J Surg Oncol.* 2005;91:243-52.
 41. Zafirellis K, Karameris A, Milingos N, Androulakis G. Molecular markers in gastric cancer: can p53 and bcl-2 protein expressions be used as prognostic factors?. *Anticancer Res.* 2005;25:3629-36.
 42. Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol.* 2000;9:5-11.