

Terapia de conversión en cáncer gástrico: experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

Conversion therapy in gastric cancer: experience at Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

Clara Briceño Morales , Raúl E. Pinilla Morales , Ricardo Oliveros Wilche , Helena F. Navia 

Instituto Nacional de
Cancerología, Colombia.

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Clara Briceño Morales.
E-mail: cbricenom@
unal.edu.co.

RESUMEN

Antecedentes: el cáncer gástrico (CG) representa un problema de salud pública en Colombia y el mundo. Dado que la mayoría de los pacientes se encuentran en estadios avanzados en el momento del diagnóstico, desarrollar estrategias de manejo, como la terapia de conversión (TC), es una necesidad cada vez mayor en su tratamiento.

Objetivo: estimar los resultados con la TC en el tratamiento de pacientes con CG avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC).

Material y métodos: serie de casos de pacientes con adenocarcinoma gástrico incurable llevados a quimioterapia de inducción y cirugía con intención curativa, entre los años 2010 y 2021. Se revisaron de forma retrospectiva los datos clínico-patológicos y de supervivencia. La supervivencia global (SG) se calculó desde la fecha de la primera quimioterapia hasta la muerte. Las funciones de supervivencia se estimaron con tablas de vida y por el método de Kaplan-Meier y se realizaron curvas de supervivencia a 3 y 5 años.

Resultados: se analizaron los datos de 23 pacientes con edad promedio de 56 años, 17 (74%) fueron varones. El criterio de irresecabilidad más frecuente fue un tumor T4b en 13 casos (56,5%). Todos recibieron TC. La mediana de seguimiento fue de 28 meses. Se documentaron 11 recurrencias (52%). La mediana de supervivencia fue de 41,2 meses y la SG a 3 y 5 años de 57,7% y 38,5%, respectivamente.

Conclusiones: la TC permitió obtener una SG aceptable de pacientes seleccionados con CG avanzado incurable. Esta estrategia requiere una cuidadosa selección y manejo multidisciplinario en centros oncológicos de referencia.

■ **Palabras clave:** cáncer gástrico, quimioterapia, cirugía adyuvante, terapia de conversión, cáncer gástrico estadio IV.

ABSTRACT

Background: Gastric cancer (GC) represents a public health problem in Colombia and worldwide. Since most patients are at advanced stages at the time of diagnosis, it is necessary to develop management strategies as conversion therapy (CT).

Objective: The aim of this study was to estimate the results of CT for treating patients with advanced and GC at Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC).

Material and methods: We included patients with incurable gastric cancer who underwent induction chemotherapy and intended curative surgery between 2010 and 2021. The clinical and pathological data and survival of the patients included were retrospectively reviewed. Overall survival (OS) was calculated from the time of initiation of chemotherapy until the date of death. Survival functions were estimated using the life table and Kaplan-Meier methods, and survival curves at 3 and 5 years were constructed.

Results: 23 patients were analyzed; mean age was 56 years, and 17 (74%) were men. The most common criterion indicating unresectability was a T4b tumor in 13 cases (56.5%). All the patients underwent CT. Median follow-up was 28 months. Eleven patients developed disease recurrence (52%). Median survival was 41.2 months, and 3- and 5-year OS was 57.7% and 38.5%, respectively.

Conclusions: CT provided an acceptable OS rate for selected patients with incurable advanced GC. This strategy requires an adequate selection of patients and multidisciplinary management in reference oncology centers.

■ **Keywords:** gastric cancer, chemotherapy, adjuvant surgery, conversion therapy, Stage IV gastric cancer.

Recibido | Received
10-08-23
Aceptado | Accepted
05-02-24

ID ORCID: Clara Briceño Morales, 0000-0001-7886-2565; Raúl E. Pinilla Morales, 0000-0003-3008-5650; Ricardo Oliveros Wilches, 0000-0002-4189-8844; Helena F. Navia, 0000-0001-8834-8893.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) ocupa el 5º y 4º lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo, respectivamente. En Colombia, tan solo en el año 2020 se registraron 8214 nuevos casos de CG y 6491 muertes por esta enfermedad, lo que la convierte en la neoplasia con mayor mortalidad, siendo responsable del 11,7% de todas las muertes por cáncer en el país¹. La mayoría de los pacientes con CG se encuentra en estadios avanzados de la enfermedad al momento de su presentación, teniendo el 34% metástasis a órganos distantes en la valoración clínica inicial². La terapia sistémica y el cuidado paliativo constituyen los pilares del tratamiento de los pacientes con CG localmente avanzado, no susceptible de manejo quirúrgico o con metástasis a distancia (también conocido como CG incurable³), quienes tienen medianas de supervivencia global (SG) que no suelen superar los 16 meses⁴. No obstante, en los últimos años la terapia de conversión (TC), definida como el tratamiento quirúrgico dirigido a obtener una resección completa o R0, tras una buena respuesta a la quimioterapia de inducción, ha venido ganado adeptos como una estrategia novedosa para intentar mejorar los desenlaces oncológicos de los pacientes con tumores inicialmente considerados irresecables, tanto por razones técnicas como oncológicas⁴. En este contexto tiene lugar el concepto de cirugía adyuvante como la cirugía resectiva con intención curativa después de quimioterapia sistémica⁵.

Ahora bien, los carcinomas gástricos muestran una biología tumoral diversa, según el sitio al cual se propagan y las particularidades en la forma de presentación y comportamiento de la enfermedad metastásica. En la actualidad, no existe consenso sobre los criterios para la selección de los pacientes candidatos a TC, así como tampoco sobre cuál es la quimioterapia ideal y el intervalo óptimo entre la quimioterapia y la cirugía⁶.

Aunque prometedora, la TC en CG no se ha probado mediante ensayos clínicos controlados, probablemente por la complejidad misma de la terapia, aún en desarrollo, y por el bajo número de pacientes candidatos a esta conducta⁷. La información sobre la eficacia de la TC para el manejo de los pacientes con CG avanzado proviene de estudios retrospectivos en un solo centro, que incluyen pacientes con una gran variedad de factores no curativos y de investigaciones de cohorte multicéntricas, tanto retrospectivas como prospectivas, que se enfocan en pacientes con un único factor no curativo⁴.

El objetivo del presente estudio fue estimar los resultados del tratamiento con TC en una serie de casos de pacientes con cáncer gástrico avanzado e incurable en el Servicio de Cirugía Gastrointestinal del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), en un período de 12 años.

De acuerdo con nuestro conocimiento, esta sería la primera cohorte de conversión en CG informada en Colombia.

Materiales y métodos

Se incluyeron los pacientes llevados a quimioterapia sistémica de inducción y posteriormente a cirugía con intención curativa entre el 1º de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2021. Los criterios de elegibilidad de los pacientes fueron: 1) tener un adenocarcinoma gástrico primario comprobado histológicamente, 2) tener un tumor considerado incurable por ser T4b, es decir, un tumor con invasión de las estructuras u órganos adyacentes; por compromiso ganglionar extrarregional o por metástasis a distancia en los estudios de estadificación.

Nos limitamos a los casos de tumores irresecables por ser localmente avanzados o por metástasis ganglionares o hematógenas, sin incluir pacientes con diseminación peritoneal, que expresan una biología tumoral diferente y en nuestra institución son manejados por el grupo de malignidad peritoneal.

La tomografía axial computarizada (TAC) contrastada de tórax y abdomen y la laparoscopia fueron los únicos métodos empleados durante la estadificación clínica de los pacientes. Se excluyeron aquellos con tumores de la unión esofagogástrica Siewert I y II, ya que en este escenario la terapia neoadyuvante es el estándar de tratamiento. De otro lado, los pacientes en quienes no se logró una resección R0 fueron excluidos de los análisis de supervivencia, al no recibir cirugías consideradas como curativas, lo cual constituye un fracaso de la TC.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas de la institución almacenadas en la plataforma SAP®. Se recogieron las características demográficas y clínicas de los pacientes. La escala de funcionalidad empleada fue la del Eastern Cooperative Oncologic Group, ECOG⁸, por su sigla en inglés. Se incluyeron las variables relacionadas con la quimioterapia de inducción, el tipo de cirugía, el vaciamiento ganglionar, los hallazgos patológicos obtenidos del espécimen quirúrgico, las complicaciones y mortalidad a 30 y 90 días posoperatorios utilizando la clasificación de Clavien-Dindo⁹; se registró también la terapia sistémica adyuvante, la SG a los 3 y 5 años y la recurrencia tumoral.

Se realizó una prueba de normalidad de Shapiro Wilk. Para las variables cuantitativas con distribución normal, se utilizaron los valores de media y desviación estándar y para las de distribución no normal, medianas y rangos intercuartílicos. Se determinaron intervalos de confianza del 95%. Las variables categóricas se tabularon con frecuencias absolutas y relativas.

La SG se calculó desde la fecha de la primera

quimioterapia hasta la muerte por cualquier causa. Los casos de pérdida del seguimiento o terminación del estudio sin la presencia del desenlace fueron manejados como censuras a la derecha. Las funciones de supervivencia se estimaron con tablas de vida y por el método de Kaplan-Meier y, posteriormente, se realizaron curvas de supervivencia a los 3 y 5 años. Se utilizó el software Stata 16[®]. Para el desarrollo de este trabajo se obtuvo el aval del Comité de ética institucional (CEI) del INC.

Resultados

Se encontraron 23 pacientes con CG avanzado incurable por invasión de órganos adyacentes, compromiso ganglionar extrarregional o metástasis hematógenas, llevados a TC en el período mencionado. La respuesta a la TC se evaluó en todos los pacientes mediante TAC contrastados previos a la cirugía. Dos casos fueron excluidos de los análisis de supervivencia al no recibir resecciones R0, de modo que se analizaron 21 pacientes. El 74% fueron hombres, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 56 años (rango 42-72) y 20 (96%) tenían un ECOG⁸ de 0 o 1. Un tercio de los casos tenía un tumor de localización distal. La pérdida de las proteínas del complejo MMR evaluada por inmunohistoquímica, como sucedáneo de inestabilidad microsatelital, se encontró en el 13% de los tumores. -

El criterio de irresecabilidad más frecuente fue tener un tumor T4b (56,5%); la irresecabilidad fue confirmada por imágenes en el 39,1% de los pacientes y en el 60,9% restante mediante laparoscopia/laparotomía. En 10 (43,5%) pacientes, el procedimiento quirúrgico de estadificación se llevó a cabo en el INC.

La mediana de tiempo entre la finalización de la quimioterapia de inducción y la cirugía fue de 48 días. Al 52,2% de los pacientes se les realizó una gastrectomía total; el 87% fueron llevados a un vaciamiento ganglionar D2 con una media de 34,3 ganglios resecados.

La patología mostró que solo dos (8,7%) pacientes alcanzaron una respuesta patológica completa (pCR) tras la quimioterapia de inducción; uno de ellos además fue el único en recibir radioterapia preoperatoria (50Gy). Los dos (8,7%) pacientes R1 corresponden a: 1) hombre de 42 años llevado a una gastrectomía total y pancreatectomía central en bloque con margen esofágico positivo, que falleció en el día 23 posoperatorio (pop) y 2) hombre de 70 años llevado a una gastrectomía total más colecistectomía con margen positivo en la vesícula biliar, que continuaba vivo al momento del cierre del estudio (23 meses). Otros aspectos quirúrgicos y patológicos se detallan en la tabla 1.

Los esquemas de quimioterapia de inducción más frecuentemente utilizados estuvieron basados en platinos y fluoropirimidinas (Tabla 2).

■ TABLA 1

Desenlaces quirúrgicos y patológicos de 23 pacientes con terapia de conversión por cáncer gástrico avanzado

Características	n	%
Tipo histológico		
Intestinal	16	69,7
Difuso	5	21,7
Mixto	1	4,3
No clasificado	1	4,3
HER2 [‡]		
Sí	3	13
No	17	73,9
No está el dato	3	13
Criterio para considerar la TC		
T4b	13	56,6
T4b con ganglios metastásicos a distancia	2	8,7
Solo ganglios metastásicos a distancia	4	17,4
Solo metástasis hepáticas	3	13
Metástasis hepáticas con ganglios metastásicos a distancia	1	4,3
Técnica quirúrgica		
Gastrectomía total	12	52,2
Gastrectomía subtotal	3	13
Gastrectomía total con resección de órganos adicionales	6	26,1
Gastrectomía subtotal con resección de órganos adicionales	2	8,7
Tipo de vaciamiento ganglionar		
D1	2	8,7
D1+	1	4,3
D2	20	87
Estadio yp [*] (21**)		
I	3	14,5
II	6	28,5
III	12	57

*Tumores de la unión gastroesofágica Siewert III, subcardiales y corporales.

†Tumores antropilóricos. ‡Sobreexpresión del receptor HER2, gen ErbB2.

*AJCC 8th ed., 2017 - clasificación posneoadyuvancia. **Excluyendo los dos pacientes que alcanzaron una pCR.

■ TABLA 2

Esquemas de quimioterapia empleado en 23 pacientes como terapia de conversión por cáncer gástrico avanzado

Quimioterapia	n	%
Cisplatino + 5-Fluorouracilo	3	13
Cisplatino + 5-Fluorouracilo + Leucovorina	1	4,3
Docetaxel + Cisplatino + 5-Fluorouracilo	2	8,7
Cisplatino + Capecitabina	4	17,4
Carboplatino + Capecitabina	1	4,3
Capecitabina + Oxaliplatino	5	21,7
Docetaxel + Oxaliplatino + Leucovorina + 5-Fluorouracilo	5	21,7
Capecitabina + Oxaliplatino + Trastuzumab	1	4,3
Ácido folínico + 5-Fluorouracilo + Oxaliplatino	1	4,3

En cuanto a los desenlaces quirúrgicos, 10 (43,5%) pacientes tuvieron complicaciones dentro de los 90 días posoperatorios; se presentaron dos mortalidades y cuatro complicaciones de tipo IIIb o superiores de la clasificación de Clavien-Dindo⁹.

En nuestra serie, 18 pacientes (78,2%) recibieron quimioterapia posoperatoria. En 11 casos (52%) se documentó recurrencia tumoral durante el seguimiento, seis de ellos (28,6%) antes de los 6 meses de la resección quirúrgica. Las recurrencias se identificaron a nivel hepático, óseo, peritoneal, en ganglios y tejidos blandos.

Tras una mediana de seguimiento de 28 meses (rango 9-115 meses), el 52,2% (12) de los pacientes se encontraban vivos, 10 habían fallecido (43,5%) y uno perdió el seguimiento (4,3%). La mediana de supervivencia de esta serie fue de 41,2 meses y la SG a 3 y 5 años fue 57,7% y 38,5% respectivamente (Fig. 1).

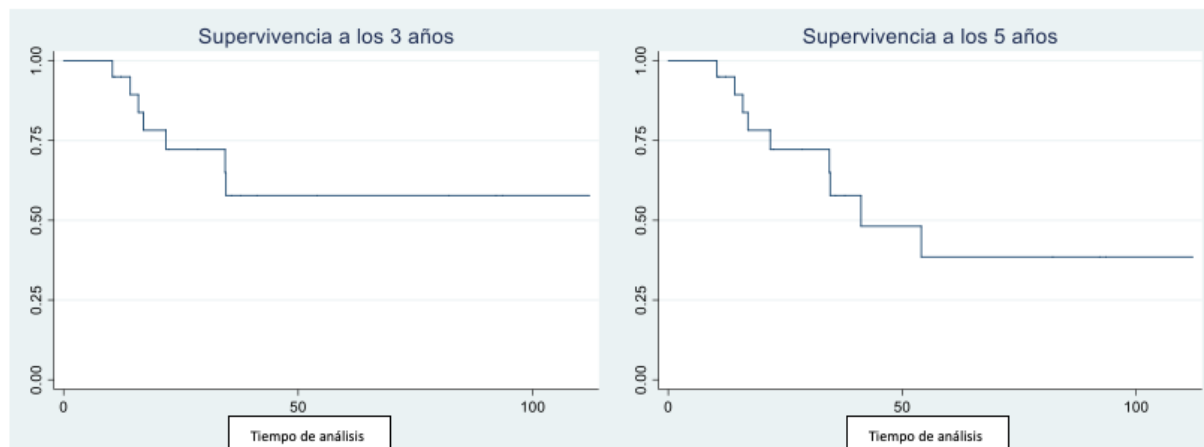
Discusión

Este trabajo muestra los resultados de la TC para el tratamiento de CG irreseccable en una serie de pacientes en un centro oncológico latinoamericano. Teniendo en consideración que clásicamente estos pacientes irían a quimioterapia paliativa o mejor cuidado de soporte, este enfoque terapéutico permite ofrecer un tratamiento con intención curativa y mejorar el pronóstico de un grupo muy seleccionado de casos. La mediana de supervivencia en esta serie fue 41,2 meses, superior a la informada por las dos series latinoamericanas disponibles en la literatura, Ramos y cols.¹⁰ con 11,3 y Gallardo-Rincón y cols.¹¹ con 13 meses. La SG a 3 y 5 años es inferior cuando se compara con la mayoría de las series asiáticas, como es el caso de Sato y cols.¹² con 75,4% a los 3 años, pero superior a la referida en la serie italiana de Morgagni y cols.¹³ con 39,4%. Sin embargo, no todos los trabajos aportan los mismos datos, lo que hace difícil cotejar resultados (Tabla 3¹⁰⁻⁴⁰).

En el trabajo de Yoshida y cols.⁴¹, los autores proponen una clasificación integral para la TC con respecto a las características biológicas y heterogéneas del GC en estadio IV que ha tenido amplia aceptación y ha ayudado en la construcción de un lenguaje común al respecto⁵. En estas categorías hay una división principal entre los pacientes con compromiso peritoneal macroscópico y sin él. Este trabajo se enfocó en los casos de pacientes con tumores localmente avanzados, con metástasis resecables o ganglios extrarregionales, que pueden incluirse en las categorías I y II. Ahora bien, con respecto al compromiso ganglionar, Yoshida establece una diferencia clara entre el compromiso de los ganglios paraaórticos en las estaciones 16a2 (entre el tronco celíaco y la vena renal izquierda) y 16b1 (entre la vena renal izquierda y la arteria mesentérica inferior), que corresponden a la categoría I y el compromiso de otros ganglios paraaórticos, incluyendo las estaciones 16a1 (hiato aórtico), 16b2 (entre la arteria mesentérica inferior y la bifurcación aórtica) (Fig. 2) y ganglios extraabdominales, que corresponden a la categoría II. Sin embargo, el estudio CONVO GC-1³⁹ encontró que la supervivencia de los pacientes con metástasis a ganglios linfáticos paraaórticos en las estaciones 16 a1/b2 no fue inferior a la de aquellos con compromiso 16 a2/b1. Esto probablemente apoya la evidencia creciente con respecto a una biología tumoral similar entre los casos con metástasis hematógenas y linfáticas, aun con compromiso extrarregional, pero diferente de aquellos con diseminación peritoneal.

En cuanto a la recurrencia en CG, se ha considerado recurrencia temprana la reaparición de la enfermedad antes de los 2 años de la resección curativa, y múltiples trabajos han explorado los factores predictores de esta⁴². No resulta claro si este concepto puede aplicarse al escenario de la TC, en donde un porcentaje importante de pacientes recurre tempranamente aun con resecciones R0. Es posible que la estandarización del vaciamiento ganglionar extendido (D2+), incluido en la sexta edición de la guía japonesa para el tratamiento del

■ FIGURA 1



Curvas de supervivencia

■ TABLA 3

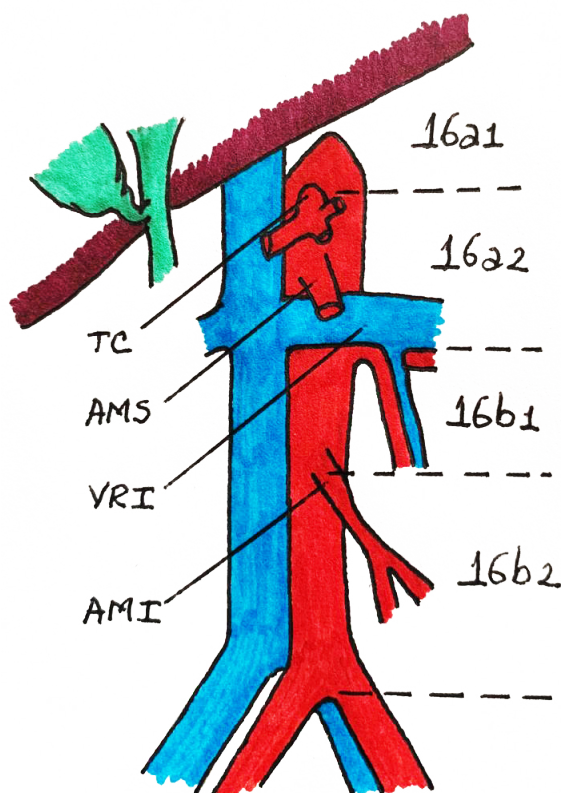
Series de casos de terapia de conversión en cáncer gástrico

Año	Referencia	Número de pacientes llevados a TC	Criterio de irresecabilidad/operabilidad más frecuente	≥ D2	R0 n (%) *	Mediana de seguimiento en los pacientes llevados a TC [†] (meses)	Mediana de supervivencia (meses) [‡]	SG [§]
1997	Nakajima et al. ¹⁴	19	PAN/N3	NE	9 (47%)	NE	NE	55,6% [¶]
2000	Gallardo-Rincón et al. ¹¹	10	NE	50%	7 (70%)	NE	13,3	NE
2002	Yano et al. ¹⁵	14	Peritoneo	NE	8 (57%)	NE	NE	NE
2010	Suzuki et al. ¹⁶	20	PAN/N3	NE	11 (55%)	32,2	NE	80% [‡] 54,9% [§]
2012	Satoh et al. ¹⁷	44	Peritoneo	82%	26 (59%)	> 24	19,2	75% [‡]
2012	Kanda et al. ¹⁸	28	PAN/N3	96,3%	26 (93%)	37,5	29	49,5% [§]
2013	Han et al. ¹⁹	34	PAN/N3	NE	26 (76%)	22,7	22,9	41,4% [§]
2014	Kim et al. ²⁰	18	Peritoneo	100%	10 (55%)	NE	37	50% [§] 40% [¶]
2014	Saito et al. ²¹	16	Peritoneo	100%	13 (81%)	NE	53	53,8% [§]
2015	Fukuchi et al. ²¹	40	Otro	NE	32 (80%)	NE	62	49% [¶]
2015	Ito et al. ²³	14	Peritoneo	NE	14(100%)	24,8	29,5	65,6% [§]
2015	Kinoshita et al. ²⁴	34	PAN/N3	50%	27 (79%)	NE	NE	63,5% [§]
2017	Sato et al. ²⁵	33	PAN/N3	100%	28 (85%)	NE	47,9	48,6% [¶]
2017	Mieno et al. ²⁶	31	PAN/N3	77%	23 (74%)	53,8	NE	71,3% [§]
2017	Uemura et al. ²⁷	43	PAN/N3	100%	15 (35%)	NE	24	NE
2017	Einama et al. ²⁸	10	PAN/N3	100%	100%	NE	29	NE
2017	Maeda et al. ²⁹	3	PAN/N3	100%	3 (100%)	NE	NE	100% [‡]
2017	Yamaguchi et al. ³⁰	84	PAN/N3	NE	43 (51%)	28,5	41,3	NE
2017	Al-Batran et al. AIO-FLOT3 ³¹	36	PAN/N3	NE	29 (80%)	27,5	NE	NE
2018	Morgagni et al. ¹³	33	PAN/N3	91,9%	22 (67%)	NE	38	39,4% [§]
2018	Beom et al. ³²	101	PAN/N3	75,2%	57 (56%)	63,3	NE	NE
2019	Solaini et al. ³³	45	Peritoneo	91,1%	30 (67%)	25	NE	NE
2019	Li et al. ³⁴	81	PAN/N3	NE	66 (81.4%)	NE	NE	NE
2019	Ramos et al. ¹⁰	16	T4b	81,3%	13 (81,3%)	8,9	11,3	NE
2019	Wang et al. ³⁵	122	PAN/N3	100%	113 (92.6%)	63,6	NE	NE
2019	Choe et al. ³⁶	26	NE	NE	22 (84.6%)	36,1	NE	NE
2019	Sato et al. ¹²	48	Peritoneo	NE	35 (72.9%)	52	NE	75,4% [§]
2020	Arigami et al. ³⁷	13	Hígado	NE	NE	NE	NE	NE
2020	Chen et al. ³⁸	95	PAN/N3	NE	47 (49.5%)	20,7	49,3	NE
2021	Yoshida et al. ³⁹	1902	PAN/N3	79,3%	839 (69.6%)	NE	56,6	NE
2022	Kano et al. ⁴⁰	79	Peritoneo	93,7%	63 (79.7%)	NE	NE	61,8% [§]
2023	Briceño et al.	23	T4b	87%	21(91,3%)	28	41,2	57,7% [§] 38,5% [¶]

*Pacientes que recibieron una cirugía con intención curativa (R0) del total de pacientes llevados a TC. [†]En el total de pacientes llevados a TC. [‡]Supervivencia global a 2 años. [§]Supervivencia global a 3 años. [¶]Supervivencia global a 5 años.

PAN: Ganglios linfático paraaórticos (para-aortic lymph nodes). NE: no especificado/reportado.

■ FIGURA 2



Grupo ganglionar N° 16 (paraaórtico) y sus subdivisiones:
 TC: tronco celiaco. AMS: arteria mesentérica superior. VRI: vena renal izquierda. AMI: arteria mesentérica inferior.

CG posterior a neoadyuvancia con compromiso ganglionar voluminoso, evidente en las imágenes previas a la terapia sistémica, pueda aportar evidencia al respecto.

Este trabajo tiene importantes limitaciones por su naturaleza retrospectiva y por tratarse de pacientes de un único centro, así como por la presencia de múltiples esquemas de tratamiento empleados en la TC. Son necesarios estudios multicéntricos que permitan caracterizar mejor a este grupo de pacientes y sus aspectos particulares en la región.

Muy probablemente los estudios RENAISSANCE y SURGIGAST, aún en curso, aportarán información relevante que permita optimizar la selección de pacientes candidatas a TC, estandarizar los esquemas de tratamiento y definir mejor el papel de la cirugía en este contexto.

Resulta difícil categorizar y tratar de forma uniforme a todos los pacientes con GC en estadio IV o con tumores localmente avanzados. No todos los casos son elegibles para TC, lo que hace necesario optimizar la selección de los pacientes para maximizar su eficacia. También es importante considerar los riesgos de esta estrategia, como el eventual deterioro en la calidad de vida posoperatoria con una supervivencia limitada y la recaída tumoral temprana. Consideramos que estos pacientes deben ser tratados siempre por grupos multidisciplinarios y en centros oncológicos de referencia.

En conclusión, con una adecuada selección, la TC fue una alternativa que permitió rescatar pacientes con CG avanzado y regresarlos al terreno de la intención curativa mejorando la SG de una entidad altamente letal.

■ ENGLISH VERSION

Introduction

Gastric cancer (GC) is the fifth most common malignant tumor and the fourth leading cause of cancer death worldwide. In Colombia, 8214 new cases of GC and 6491 deaths from this disease were recorded in 2020, becoming the neoplasm with the highest mortality rate, accounting for 11.7% of all cancer deaths in the country¹. Most patients with GC have symptoms of an advanced stage at the time of presentation, and 34% have distant metastases at the initial presentation². Systemic therapy and palliative care are the mainstays of treatment for patients with locally advanced GC who are not candidates for surgery or have distant metastases (also known as incurable GC³). These patients typically have a median overall survival (OS) of no more than 16 months⁴. However, in recent years conversion therapy (CT), defined as a surgical treatment aimed at achieving R0 resection after a favorable response to induction chemotherapy, has been gaining acceptance as a novel strategy for improving the oncologic outcomes of patients for tumors that were originally considered

unresectable for technical and/or oncological reasons⁴. In this context, the concept of adjuvant surgery arises, defined as resective surgery performed after systemic chemotherapy and that is expected to be curative⁵.

The biology of gastric carcinomas varies depending on the site of metastasis and the specific presentation and behavior of the metastatic disease. Nowadays, there is no agreement on the criteria for selecting patients eligible for CT, nor on the ideal chemotherapy regimen or the optimal time interval between chemotherapy and surgery⁶.

Although CT looks promising, it has not been proven in controlled clinical trials probably due to its complicated nature, still under development, and the fact that the number of candidate patients is too small to carry out a randomized control trial⁷. The information about the efficacy of CT for the management of patients with advanced GC comes from retrospective single-center studies involving patients with a variety of non-curative factors, and from multicenter prospective or retrospective cohort studies focused on patients with one non-curative factor⁴.

The aim of the present study was to estimate the results of CT in a series of patients with advanced and incurable gastric cancer treated at the Department of Gastrointestinal Surgery of Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), over a 12-year period.

As far as we know, this would be the first cohort of CT in GC reported in Colombia.

Material and methods

Patients who underwent induction chemotherapy and subsequent intended curative surgery between January 1, 2010, and December 31, 2021, were included in the study. The study included patients who met the following eligibility criteria: 1) histologically confirmed primary gastric adenocarcinoma, and 2) stage T4b tumor, i.e., a tumor considered incurable due to invasion of adjacent structures or organs, extra-regional lymph node involvement, or distant metastasis documented by staging investigations.

We included only patients with unresectable tumors that were locally advanced or had lymph node involvement or hematogenous metastasis and excluded those with peritoneal dissemination because they express a different tumor biology and are managed by a specific team in our institution.

Contrast-enhanced computed tomography scan of the chest and abdomen and laparoscopy were the only methods used for patient staging. Patients with Siewert type I and II gastroesophageal junction cancer were excluded, because neoadjuvant therapy is the standard of care in this setting. Additionally, patients in whom an R0 resection was not achieved were excluded from the survival analyses, as they did not receive curative surgeries, constituting a failure of CT.

We reviewed the electronic medical records of our institution from the platform SAP® and retrieved the patients' demographic and clinical characteristics. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁸ score was used to assess patients' performance status. The following variables were included: induction chemotherapy, type of surgery, lymph node clearance, pathology findings obtained from the surgical specimen, complications and postoperative mortality at 30 and 90 days using the Clavien-Dindo⁹ classification, adjuvant chemotherapy, OS rate at 3 and 5 years, and tumor recurrence.

Normality of distribution of variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. Quantitative variables with normal distribution were expressed as mean $\pm$ standard deviation and those with non-normal distribution as median and interquartile range, and 95% confidence intervals were determined. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies.

Overall survival was calculated from the time

of initiation of chemotherapy until the date of death from any cause. Patients lost to follow-up or those who did not experience the event before the study ended were right censored. Survival functions were estimated using the life table and Kaplan-Meier methods, and survival curves at 3 and 5 years were constructed. All the statistical calculations were performed using Stata 16 software package. The study protocol was approved by the institutional review board of the INC.

Results

Twenty-three patients with incurable advanced GC due to invasion of adjacent organs, extra-regional lymph node involvement or hematogenous metastases were managed with CT during the study period. The response to CT was evaluated in all the patients using contrast-enhanced computed tomography before surgery. As 2 cases were excluded from the survival analyses because they did not achieve R0 resections, the final cohort was made of 21 patients. Mean age at the moment of diagnosis was 56 years (range 42-72), 74% were men and 20 patients (96%) had an ECOG score⁸ of 0 or 1. One-third of cases had a distal tumor. Loss of MMR proteins on immunohistochemical testing, as a surrogate marker for microsatellite instability, was found in 13% of tumors. -

The most common criterion indicating unresectability was a T4b tumor, which was present in 56.5% of cases. Imaging tests confirmed unresectability in 39.1% of patients, while laparoscopy/laparotomy confirmed it in the remaining 60.9%. In 10 (43.5%) patients, surgical staging was performed at the INC.

Median time between the end of induction chemotherapy and surgery was 48 days. Total gastrectomy was performed in 52.2% of the patients, and 87% underwent D2 lymphadenectomy, with a mean of 34.3 resected nodes.

The pathology examination revealed that only 2 (8.7%) patients achieved a pathologic complete response (pCR) after induction chemotherapy. One of these patients also received preoperative radiotherapy (50 Gy). The two patients with R1 resections (8.7%) were: 1) a 42-year-old man with total gastrectomy and en bloc central pancreatectomy with positive esophageal margin, who died on postoperative day 23, and 2) a 70-year-old man with total gastrectomy plus cholecystectomy with positive gallbladder margin, who was still alive at the time the study ended (23 months). Other surgical and pathological aspects are detailed in Table 1.

Platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy were the most used induction regimens (Table 2).

Regarding postoperative outcomes, 10 (43.5%) patients experienced complications within 90 days after surgery: two patients died and 4 patients presented

complications grade IIIb or greater according to the Clavien-Dindo classification⁹.

In our series, 18 patients (78.2%) received postoperative chemotherapy. During follow-up, tumor recurrence was documented in 11 cases, with 6 of them occurring within 6 months of surgical resection.

■ TABLE 1

Postoperative and pathological outcomes of 23 patients with conversion therapy for advanced gastric cancer

Characteristics	n	%
Histological type		
Intestinal type	16	69.7
Diffuse type	5	21.7
Mixed type	1	4.3
Unclassified	1	4.3
HER2 [‡]		
Yes	3	13
No	17	73.9
Unavailable data	3	13
Criterion to consider CT		
T4b	13	56.6
T4b with distant lymph node involvement	2	8.7
Only distant lymph node involvement	4	17.4
Only liver metastases	3	13
Liver metastases with distant lymph node involvement	1	4.3
Surgical technique		
Total gastrectomy	12	52.2
Sub-total gastrectomy	3	13
Total gastrectomy with resection of adjacent organs	6	26.1
Subtotal gastrectomy with resection of adjacent organs	2	8.7
Type of lymph node dissection		
D1	2	8.7
D1+	1	4.3
D2	20	87
ypStage¶ (21**)		
I	3	14.5
II	6	28.5
III	12	57

[‡]Siewert type III gastroesophageal junction cancer, subcardial and body gastric cancers. [¶]Pyloric antrum cancer. [‡]HER2 overexpression (ErbB2 gene). [¶]AJCC 8th ed., 2017 - classification after neoadjuvant therapy.

^{**}Excluding the two patients who achieved pCR.

Recurrences were identified in the liver, bones, peritoneum, lymph nodes and soft tissues.

After a median follow-up of 28 months (range 9-115 months), 52.2% (12) of the patients were alive, 10 had died (43.5%) and one was lost to follow-up (4.3%). Median survival in this series was 41.2 months, and 3- and 5-year OS was 57.7% and 38.5%, respectively (Fig. 1).

Discussion

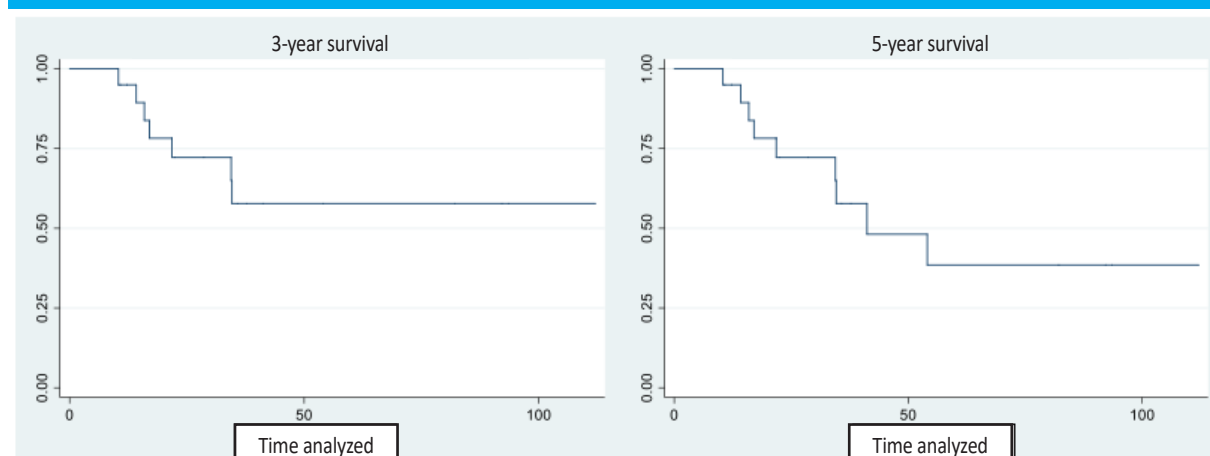
This paper shows the results of CT for the treatment of unresectable GC in a series of patients in a Latin American cancer center. Considering that these patients would typically receive palliative chemotherapy or best supportive care, this therapeutic approach allows for curative treatment and improves the prognosis of a very select group of cases. Median survival in this series was 41.2 months, higher than that reported by the two Latin American series available in the literature published by Ramos et al.¹⁰ with 11.3

■ TABLE 2

Chemotherapy regimens used in 23 patients as conversion therapy for advanced gastric cancer

Chemotherapy	n	%
Cisplatin + 5-Fluorouracil.	3	13
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Leucovorin	1	4.3
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil.	2	8.7
Cisplatin + Capecitabine	4	17.4
Carboplatin + Capecitabine	1	4.3
Capecitabine + Oxaliplatin	5	21.7
Docetaxel + Oxaliplatin + Leucovorin + 5-Fluorouracil	5	21.7
Capecitabine + Oxaliplatin + Trastuzumab	1	4.3
Folinic acid + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin	1	4.3

■ FIGURE 1



Survival curves

months and by Gallardo-Rincón et al.¹¹ with 13 months. Overall survival at 3 and 5 years is lower when we compare it with the majority of Asian series, as the one by Sato et al.¹² (75.4% at 3 years), but higher than that reported in the Italian series by Morgagni et al.¹³

(39.4%). However, it is difficult to compare the results, as not all the studies provide the same data (Table 3)¹⁰⁻⁴⁰.

In their paper, Yoshida et al. propose a widely accepted comprehensive classification for CT that focuses on the biology and heterogeneous

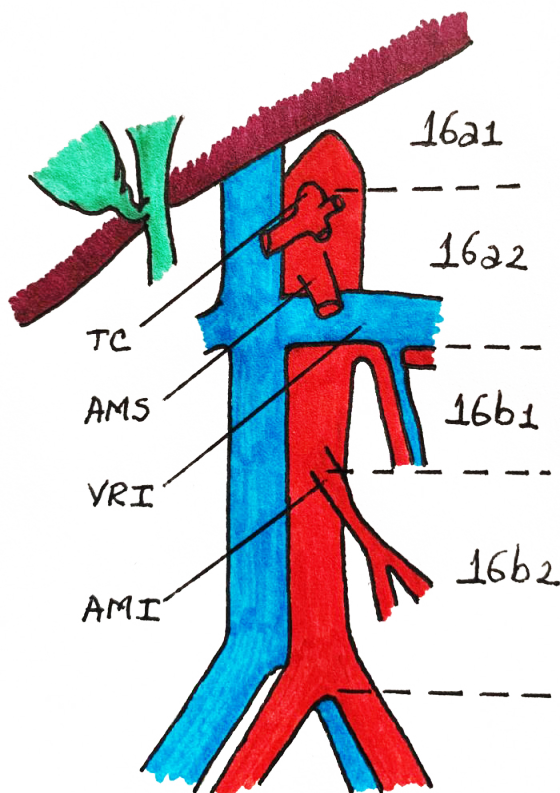
■ TABLE 3

Case series of conversion therapy in gastric cancer

Year	Reference	Number of patients undergoing CT	Most common criterion of unresectability	≥ D2	R0 n (%) *	Median follow-up of patients undergoing CT† (months)	Median survival (months)*	OS*
1997	Nakajima et al. ¹⁴	19	PAN/N3	NS	9 (47%)	NS	NS	55.6%¶
2000	Gallardo-Rincón et al. ¹¹	10	NS	50%	7 (70%)	NS	13.3	NS
2002	Yano et al. ¹⁵	14	Peritoneum	NS	8 (57%)	NS	NS	NS
2010	Suzuki et al. ¹⁶	20	PAN/N3	NS	11 (55%)	32.2	NS	80%‡ 54.9%§
2012	Satoh et al. ¹⁷	44	Peritoneum	82%	26 (59%)	> 24	19.2	75%‡
2012	Kanda et al. ¹⁸	28	PAN/N3	96,3%	26 (93%)	37.5	29	49.5%§
2013	Han et al. ¹⁹	34	PAN/N3	NS	26 (76%)	22.7	22.9	41.4%§
2014	Kim et al. ²⁰	18	Peritoneum	100%	10 (55%)	NS	37	50%§ 40%¶
2014	Saito et al. ²¹	16	Peritoneum	100%	13 (81%)	NS	53	53.8%§
2015	Fukuchi et al. ²¹	40	Other	NS	32 (80%)	NS	62	49%¶
2015	Ito et al. ²³	14	Peritoneum	NS	14(100%)	24.8	29.5	65.6%§
2015	Kinoshita et al. ²⁴	34	PAN/N3	50%	27 (79%)	NS	NS	63.5%§
2017	Sato et al. ²⁵	33	PAN/N3	100%	28 (85%)	NS	47.9	48.6%¶
2017	Mieno et al. ²⁶	31	PAN/N3	77%	23 (74%)	53.8	NS	71.3%§
2017	Uemura et al. ²⁷	43	PAN/N3	100%	15 (35%)	NS	24	NS
2017	Einama et al. ²⁸	10	PAN/N3	100%	100%	NS	29	NS
2017	Maeda et al. ²⁹	3	PAN/N3	100%	3 (100%)	NS	NS	100%‡
2017	Yamaguchi et al. ³⁰	84	PAN/N3	NS	43 (51%)	28.5	41.3	NS
2017	Al-Batran et al. AIO-FLOT3 ³¹	36	PAN/N3	NS	29 (80%)	27.5	NS	NS
2018	Morgagni et al. ¹³	33	PAN/N3	91,9%	22 (67%)	NS	38	39.4%§
2018	Beom et al. ³²	101	PAN/N3	75,2%	57 (56%)	63.3	NS	NS
2019	Solaini et al. ³³	45	Peritoneum	91,1%	30 (67%)	25	NS	NS
2019	Li et al. ³⁴	81	PAN/N3	NS	66 (81.4%)	NS	NS	NS
2019	Ramos et al. ¹⁰	16	T4b	81,3%	13(81.3%)	8.9.	11.3	NS
2019	Wang et al. ³⁵	122	PAN/N3	100%	113 (92.6%)	63.6	NS	NS
2019	Choe et al. ³⁶	26	NS	NS	22 (84.6%)	36.1	NS	NS
2019	Sato et al. ¹²	48	Peritoneum	NS	35 (72.9%)	52	NS	75.4%§
2020	Arigami et al. ³⁷	13	Liver	NS	NS	NS	NS	NS
2020	Chen et al. ³⁸	95	PAN/N3	NS	47 (49.5%)	20.7	49.3	NS
2021	Yoshida et al. ³⁹	1902	PAN/N3	79,3%	839 (69.6%)	NS	56.6	NS
2022	Kano et al. ⁴⁰	79	Peritoneum	93,7%	63 (79.7%)	NS	NS	61.8%§
2023	Briceño et al.	23	T4b	87%	21(91.3%)	28	41.2	57.7%§ 38.5%¶

*Patients with curative intent surgery (R0) of the total patients undergoing CT. †In all the patients undergoing CT. ‡Overall survival at 2 years. §Overall survival at 3 years. ¶Overall survival at 5 years.
PAN: para-aortic lymph nodes. NS: not specified.

■ FIGURE 2



Lymph node station N° 16 (para-aortic) and its sub-divisions. TC: celiac artery. AMS: superior mesenteric artery. LRV: left renal vein. AMI: inferior mesenteric artery

characteristics of stage IV GC. This classification has helped to establish a common language in this regard⁵. In these categories the major division is between patients with and without macroscopically detectable peritoneal dissemination. This study focused on patients with locally advanced tumors, with resectable metastases or extra-regional lymph nodes, which can be included in categories 1 and 2. With respect to lymph node involvement, Yoshida establishes a clear difference between involvement of para-aortic lymph node station N° 16a2 (between the celiac artery and the left renal vein) and 16b1 (between the left renal vein and the inferior mesenteric artery), which correspond to category 1, and involvement of other para-aortic lymph nodes, including stations N° 16a1 (aortic hiatus), 16b2 (between the inferior mesenteric artery and the

aortic bifurcation) (Fig. 2) and extra-abdominal lymph nodes, which correspond to category 2. However, the CONVO GC-1³⁹ study found that survival of patients with para-aortic lymph node metastases in stations N° 16a1/b2 was not inferior to those with metastases in stations N° 16a2/b1. This probably supports the growing evidence that tumor biology is similar among cases with hematogenous and lymph node metastases, even with extra-regional involvement, but different from those with peritoneal dissemination.

Recurrence of GC is considered early if it occurs within two years after curative resection. Numerous studies have investigated predictive factors of recurrence⁴². It is unclear if this concept is applicable in the CT setting, where a significant percentage of patients experience early recurrence despite R0 resections. Standardization of extended D2+ lymphadenectomy, included in the Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines, 6th edition, after neoadjuvant chemotherapy with extensive lymph node involvement documented on imaging tests prior to systemic therapy, may provide evidence in this regard.

This study has important limitations due to its retrospective nature, the use of multiple treatment schemes in CT, and the fact that it deals with patients from a single center. Further multicenter studies are needed to better characterize this group of patients and their particular aspects in the region.

The ongoing RENAISSANCE and SURGIGAST studies are expected to provide valuable information for optimizing patient selection for CT, standardizing treatment regimens, and better defining the role of surgery in this context.

It is difficult to uniformly categorize and treat all patients with stage IV GC or locally advanced tumors. Since not all cases are eligible for CT, it is necessary to optimize patient selection to maximize efficacy. It is important to consider the risks of this strategy, such as the potential for a decline in postoperative quality of life, limited survival, and early tumor recurrence. We consider that these patients should always be treated by multidisciplinary teams and in reference oncology centers.

In conclusion, CT was an option for rescuing adequately selected patients with advanced GC and returning them to curative treatment, thereby improving the OS rate of this highly lethal condition.

Referencias bibliográficas /References

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN, 2020. [cited 2022 Dec 16]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>.
2. Cowling J, Gorman B, Riaz A, Bundred JR, Kamarajah SK, Evans RPT, et al. Peri-operative Outcomes and Survival Following Palliative Gastrectomy for Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52:41-56.
3. Sun J, Song Y, Wang Z, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2013;13:577.
4. Kinoshita J, Yamaguchi T, Moriyama H, Fushida S. Current status of conversion surgery for stage IV gastric cancer. *Surg Today*. 2021;51:1736-54.
5. Suzuki T, Tanabe K, Taomoto J, Yamamoto H, Tokumoto N, Yoshida K, et al. Preliminary trial of adjuvant surgery for advanced gastric cancer. *Oncol Lett*. 2010;1:743-7.
6. Zurleni T, Gjoni E, Altomare M, Rausei S. Conversion surgery for

- gastric cancer patients: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10:398-409.
7. Yamaguchi K, Yoshida K, Tanaka Y, Matsuhashi N, Tanahashi T, Takahashi T. Conversion therapy for stage IV gastric cancer-the present and future. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:50.
 8. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55.
 9. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
 10. Ramos MFKP, Pereira MA, Charruf AZ, Dias AR, Castria TB, Barchi LC, et al. Conversion therapy for gastric cancer: expanding the treatment possibilities. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32:e1435.
 11. Gallardo-Rincón D, Oñate-Ocaña LF, Calderillo-Ruiz G. Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:45-50.
 12. Sato S, Kunisaki C, Tanaka Y, Sato K, Miyamoto H, Yukawa N, et al. Curative-Intent Surgery for Stage IV Advanced Gastric Cancer: Who Can Undergo Surgery and What Are the Prognostic Factors for Long-Term Survival? *Ann Surg Oncol.* 2019;26:4452-63.
 13. Morgagni P, Solaini L, Framarini M, Vittimberga G, Gardini A, Tringali D, et al. Conversion surgery for gastric cancer: A cohort study from a western center. *Int J Surg.* 2018;53:360-5.
 14. Nakajima T, Ota K, Ishihara S, Oyama S, Nishi M, Ohashi Y, et al. Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:203-8.
 15. Yano M, Shiozaki H, Inoue M, Tamura S, Doki Y, Yasuda T, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by salvage surgery: effect on survival of patients with primary noncurative gastric cancer. *World J Surg.* 2002;26:1155-9.
 16. Suzuki T, Tanabe K, Taomoto J, Yamamoto H, Tokumoto N, Yoshida K, et al. Preliminary trial of adjuvant surgery for advanced gastric cancer. *Oncol Lett.* 2010;1:743-7.
 17. Satoh S, Okabe H, Teramukai S, Hasegawa S, Ozaki N, Ueda S, et al. Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012;15:61-9.
 18. Kanda T, Yajima K, Kosugi S, Ishikawa T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Gastrectomy as a secondary surgery for stage IV gastric cancer patients who underwent S-1-based chemotherapy: a multi-institute retrospective study. *Gastric Cancer.* 2012;15:235-44.
 19. Han DS, Suh YS, Kong SH, Lee HJ, Im SA, Bang YJ, et al. Outcomes of surgery aiming at curative resection in good responder to induction chemotherapy for gastric cancer with distant metastases. *J Surg Oncol.* 2013;107:511-6.
 20. Kim SW. The result of conversion surgery in gastric cancer patients with peritoneal seeding. *J Gastric Cancer.* 2014;14:266-70.
 21. Saito M, Kiyozaki H, Takata O, Suzuki K, Rikiyama T. Treatment of stage IV gastric cancer with induction chemotherapy using S-1 and cisplatin followed by curative resection in selected patients. *World J Surg Oncol.* 2014;12:406.
 22. Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K, Suzuki O, Kumagai Y, Ishibashi K, et al. Prognostic role of conversion surgery for unresectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:3618-24.
 23. Ito S, Oki E, Nakashima Y, Ando K, Hiyoshi Y, Ohgaki K, et al. Clinical significance of adjuvant surgery following chemotherapy for patients with initially unresectable stage IV gastric cancer. *Anticancer Res.* 2015;35:401-6.
 24. Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, et al. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:1354-60.
 25. Sato Y, Ohnuma H, Nobuoka T, Hirakawa M, Sagawa T, Fujikawa K, et al. Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) chemotherapy: a multi-institutional retrospective study. *Gastric Cancer.* 2017;20:517-26.
 26. Mieno H, Yamashita K, Hosoda K, Moriya H, Higuchi K, Azuma M, et al. Conversion surgery after combination chemotherapy of docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) for far-advanced gastric cancer. *Surgery Today.* 2017;47:1249-58.
 27. Uemura N, Kikuchi S, Sato Y, Ohnuma H, Okamoto K, Miyamoto H, et al. A phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and S-1 (mDCS) chemotherapy for unresectable advanced gastric cancer. *Cancer Chemotherap Pharmacol.* 2017; 80:707-13.
 28. Einama T, Abe H, Shichi S, Matsui H, Kanazawa R, Shibuya K, et al. Long-term survival and prognosis associated with conversion surgery in patients with metastatic gastric cancer. *Mol Clin Oncol.* 2017;6:163-6.
 29. Maeda O, Matsuoka A, Miyahara R, Funasaka K, Hirooka Y, Fukaya M, et al. Modified docetaxel, cisplatin and capecitabine for stage IV gastric cancer in Japanese patients: a feasibility study. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1090-7.
 30. Yamaguchi K, Yoshida K, Tanahashi T, Takahashi T, Matsuhashi N, Tanaka Y, et al. The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy. *Gastric Cancer.* 2018;21:315-23.
 31. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoeckhmer J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3:1237-44.
 32. Beom SH, Choi YY, Baek SE, Li SX, Lim JS, Son T, et al. Multidisciplinary treatment for patients with stage IV gastric cancer: the role of conversion surgery following chemotherapy. *BMC Cancer.* 2018;18:1116.
 33. Solaini L, Ministrini S, Bencivenga M, D'Ignazio A, Marino E, Cipollari C, et al. Conversion gastrectomy for stage IV unresectable gastric cancer: a GIRCG retrospective cohort study. *Gastric Cancer.* 2019;22:1285-93.
 34. Li W, Jiang H, Yu Y, Wang Y, Wang Z, Cui Y, et al. Outcomes of gastrectomy following upfront chemotherapy in advanced gastric cancer patients with a single noncurable factor: a cohort study. *Cancer Manage Res.* 2019;11:2007-13.
 35. Wang T, Wang N, Ren H, Zhou H, Zhou A, Jin J, et al. Long-term Results of Conversion Therapy for Initially Unresectable Gastric Cancer: Analysis of 122 Patients at the National Cancer Center in China. *J Cancer.* 2019;10:5975-85.
 36. Choe HJ, Kim JW, Han SH, Lee JH, Ahn SH, Park DJ, et al. Conversion Surgery in Metastatic Gastric Cancer and Cancer Dormancy as a Prognostic Biomarker. *Cancers (Basel).* 2019;12:86.
 37. Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Kawasaki Y, Iino S, Sasaki K, et al. Indication and Prognostic Significance of Conversion Surgery in Patients with Liver Metastasis from Gastric Cancer. *Oncology.* 2020;98:273-9.
 38. Chen GM, Yuan SQ, Nie RC, Luo TQ, Jiang KM, Liang CC, et al. Surgical Outcome and Long-Term Survival of Conversion Surgery for Advanced Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27:4250-60.
 39. Yoshida K, Yasufuku I, Terashima M, Young Rha S, Moon Bae J, Li G, et al; CONVO-GC-1 Study Group, Federation of Asian Clinical Oncology (FACO). International Retrospective Cohort Study of Conversion Therapy for Stage IV Gastric Cancer 1 (CONVO-GC-1). *Ann Gastroenterol Surg.* 2021;6:227-40.
 40. Kano Y, Ichikawa H, Hanyu T, Muneoka Y, Ishikawa T, Aizawa M, et al. Conversion surgery for stage IV gastric cancer: a multicenter retrospective study. *BMC Surg.* 2022;22:428.
 41. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Koderu Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer.* 2016; 19:329-38.
 42. Jiao X, Wang Y, Wang F, Wang X. Recurrence pattern and its predictors for advanced gastric cancer after total gastrectomy. *Medicine* 2020; 99:51(e23795).