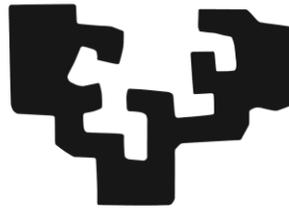


eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

**FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA**

# **BENEFICIOS DE LA TERAPIA MULTIMODAL EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO RESECABLE**

*Directores:*

*Prof. Dr. Jaime Jesús Méndez Martín*

*Dr. Carlos Loureiro González*

*Tutor:*

*Prof. Dr. Ignacio García-Alonso Montoya*

*Doctorando:*

*Ismael Díez del Val*

**Junio de 2016**

Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física  
Facultad de Medicina y Enfermería  
Universidad del País Vasco

Kirurgia eta Erradiologia eta Medikuntza Fisikoa  
Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea  
Euskal Herriko Unibertsitatea



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores y tutor de tesis la confianza y el apoyo prestados. Al Profesor Méndez por su experiencia, y por embarcarse en este nuevo proyecto tras un largo recorrido. A Carlos Loureiro, compañero en tantas batallas, por su empuje constante, por su disponibilidad plena, por su ojo crítico, por buscar siempre el siguiente paso en la incansable lucha contra la enfermedad. Al Dr. García-Alonso, por estar atento, abrir puertas y cuidar los detalles.

A Kepa Latorre, epidemiólogo-estadístico de huesos frágiles, teléfono fijo y cerebro ágil, por su paciencia, perseverancia y espíritu dialogante a la hora de hacernos entender el tipo de análisis más adecuado y la posible interpretación de los resultados.

Al Dr. Bilbao, por su humildad y por sus palabras de ánimo, por haber dejado entrar otras técnicas, otras especialidades, otras sensibilidades. A mis compañeros de Cirugía esófago-gástrica del Hospital Txagorritxu (actualmente HUA), especialmente a Cándido Martínez Blázquez y Txema Vitores, líderes valientes y generosos, maestros y amigos. A mis compañeros de Unidad en Vitoria-Gasteiz y en Bilbao, a cuantos han trabajado a mi lado durante este proyecto.

A los miembros del Comité de tumores esófago-gástricos del Hospital Universitario Basurto, especialmente a Virginia Arrazubi y a Nagore Arbide, por la sugerencia precisa y la aclaración rápida, aunque fuera a deshora.

A Joseba Peña, por su esfuerzo y disposición desde la unidad de Documentación del HUA, y a Begoña Lejona por su sonrisa, sus consejos, sus búsquedas y sus actualizaciones.

A mi familia, por creer en mí, por acompañarme, por liberarme temporalmente de las tareas domésticas. A mi madre, por prescindir de mí, desde ese lugar indefinido a medio camino de ninguna parte, donde se quedó en febrero de 2.016 tras un ictus que le arrancó medio cuerpo y mucha alma.

A los pacientes, que son nuestra razón de ser, por confiar en nosotros, por exigirnos que nos hagamos preguntas, para hacerlo cada día un poco mejor.

Sin ellos, este proyecto hubiera sido imposible.



Como siempre, lo urgente no deja tiempo  
para lo importante (Mafalda)



## ÍNDICE GENERAL

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
EPIDEMIOLOGÍA	4
FISIOPATOLOGÍA	5
HISTOPATOLOGÍA	9
CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y PATRONES DE DISEMINACIÓN	10
PRESENTACIÓN CLÍNICA	14
DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN	15
Marcadores tumorales	15
Endoscopia y ecoendoscopia	15
Contraste baritado	16
Tomografía computarizada (TC)	17
Tomografía de emisión de positrones (PET)	17
Laparoscopia diagnóstica y citología peritoneal	18
CLASIFICACIONES UTILIZADAS EN EL CÁNCER GÁSTRICO	19
Estadificación TNM	19
Clasificación japonesa	21
Clasificación de los tumores de la unión esófago-gástrica	22
Clasificación R (Resección)	23
FACTORES PRONÓSTICOS	23
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA	31
TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO PRECOZ	31
ESTADIOS INTERMEDIOS DE LA ENFERMEDAD	32
Extensión de la gastrectomía	32
Extensión de la linfadenectomía	33
Resección de órganos adyacentes	38
Tratamiento multimodal: terapia adyuvante o neoadyuvante	39
Quimioterapia intraperitoneal	47
ASPECTOS TÉCNICOS	49
Técnica quirúrgica	49
Radioterapia	52
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA (ESTADIO IV)	52
Terapia de conversión	52

Manejo de los pacientes con citología peritoneal positiva	53
Metastasectomía y terapia sistémica	54
Tratamiento paliativo	55
<b>COMPLICACIONES DE LOS DIVERSOS TRATAMIENTOS</b>	<b>59</b>
Complicaciones de la cirugía	59
a. Hemorrágicas	59
b. Dehiscencia anastomótica	60
c. Clasificación de las complicaciones quirúrgicas	61
Complicaciones de la quimioterapia	63
Complicaciones de la radioterapia	65
<b>SOPORTE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO</b>	<b>66</b>
<b>SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRAS TRATAMIENTO DE INTENCIÓN CURATIVA</b>	<b>71</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>73</b>
HIPÓTESIS DE TRABAJO	75
OBJETIVOS	75
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>77</b>
<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO</b>	<b>79</b>
Tipo de estudio	79
Criterios de inclusión de pacientes en el estudio	79
Entorno y equipos de trabajo	79
Factores específicos según hospital de origen	80
Definición de grupos de análisis	81
<b>CIRCUITO DE LOS PACIENTES</b>	<b>83</b>
Valoración previa al tratamiento y pruebas complementarias	84
Protocolo de tratamiento en el Hospital Universitario Araba	86
Protocolo de tratamiento en el Hospital Universitario Basurto	87
<b>QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE</b>	<b>89</b>
<b>RADIOQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE</b>	<b>90</b>
<b>TÉCNICA QUIRÚRGICA</b>	<b>91</b>
Abordaje	91
Extensión de la resección gástrica	92
Extensión de la linfadenectomía	93
Detalles del procedimiento	94

Reconstrucción del tránsito digestivo	96
PROTOCOLO PERIOPERATORIO	98
VARIABLES DE ESTUDIO	100
ESTUDIO ESTADÍSTICO	105
<b>RESULTADOS</b>	<b>107</b>
<b>RESULTADOS GLOBALES (POR HOSPITALES)</b>	109
ANÁLISIS DEMOGRÁFICO	109
DEMORAS EN EL TRATAMIENTO	111
COMORBILIDAD	112
ESTUDIO PREOPERATORIO	113
Tipo histológico de Lauren	113
Diagnóstico de localización	113
Tomografía computarizada (TC)	114
Ecoendoscopia	114
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	116
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	117
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	119
ESTANCIA HOSPITALARIA	130
ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO	131
TRATAMIENTO ADYUVANTE	135
SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ESPECÍFICA	135
<b>ESTUDIO POR GRUPOS DE ANÁLISIS</b>	141
RECIDIVAS	145
MORTALIDAD	154
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>159</b>
JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA DEL ESTUDIO	161
CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	163
ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA	164
CONTROVERSIAS EN LA TÉCNICA QUIRÚRGICA	167
1. Vía de abordaje	167
2. Extensión de la gastrectomía	170
3. Omentectomía	171
4. Bursectomía	172

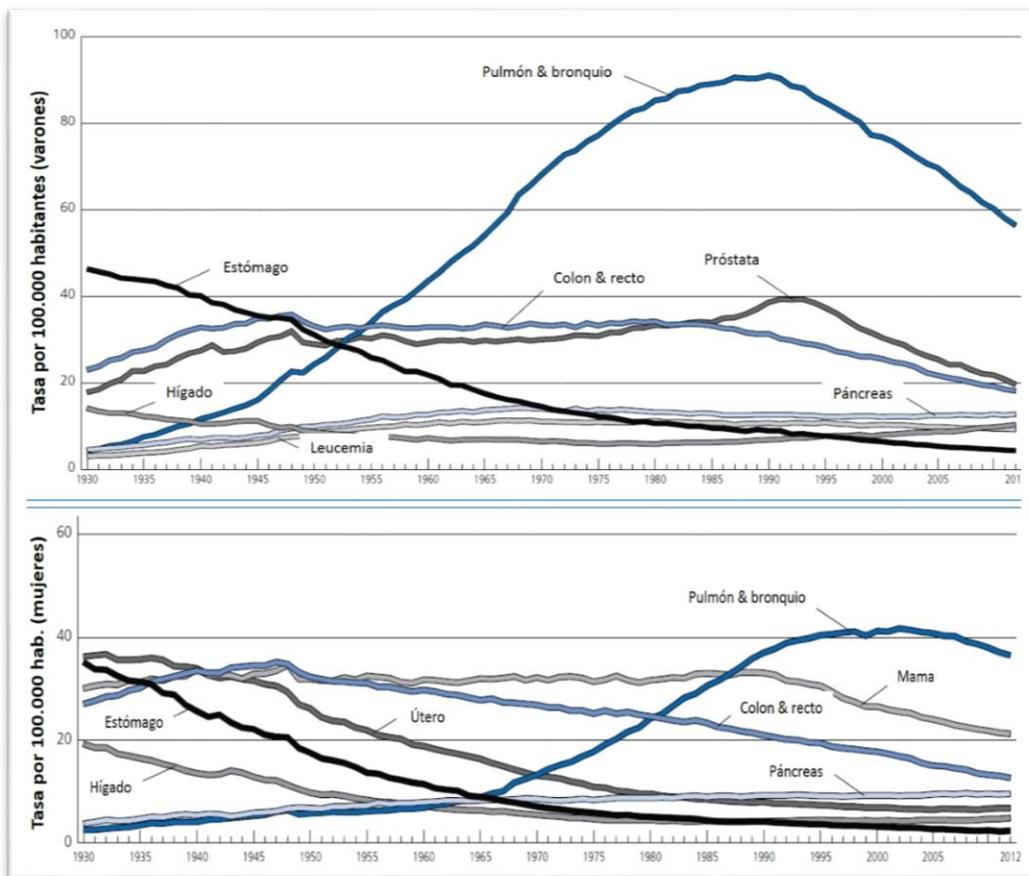
5. Extensión de la linfadenectomía	172
6. Resección de órganos asociados	178
TRATAMIENTO MULTIMODAL	179
COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA	184
SUPERVIVENCIA Y FACTORES RELACIONADOS	188
PERSPECTIVAS DE FUTURO	192
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>197</b>
<b>CONFLICTOS DE INTERESES</b>	<b>201</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>205</b>
BIBLIOMETRÍA	238
<b>TABLAS Y FIGURAS</b>	<b>239</b>
ÍNDICE DE TABLAS	241
ÍNDICE DE FIGURAS	243
<b>ANEXOS</b>	<b>245</b>
1. Dictamen del CEIC de Euskadi	247
2. Resolución de clasificación del estudio (AEMPS)	248
3. Cuestionario de recogida de datos (Access)	251

# INTRODUCCIÓN

---



El adenocarcinoma gástrico representa la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo tras el de pulmón e hígado, con unos 951.000 nuevos casos al año y unas 723.000 muertes<sup>1</sup>. En Occidente, su incidencia ha disminuido (a excepción de las formas de presentación proximales y de la unión esófago-gástrica, que han aumentado unas seis veces desde los años 80), debido particularmente a cambios en los hábitos dietéticos, modos de preparación de los alimentos y otros factores medioambientales. La **Figura 1** muestra las tendencias en las causas de muerte por cáncer en EEUU.



**Figura 1.** Tendencias en las causas de muerte por cáncer (ajustadas por edad) en EE.UU. (1930-2012). Fuente: ACS<sup>2</sup>.

Excepto en unos pocos países, su pronóstico sigue siendo globalmente sombrío. La falta de factores de riesgo claramente definidos o síntomas específicos, junto a su baja incidencia, contribuyen a que el diagnóstico se realice habitualmente en fases avanzadas de la enfermedad.

A pesar de que la resección quirúrgica se ha considerado clásicamente como el único tratamiento potencialmente “curativo”, la enfermedad recidiva en un alto porcentaje

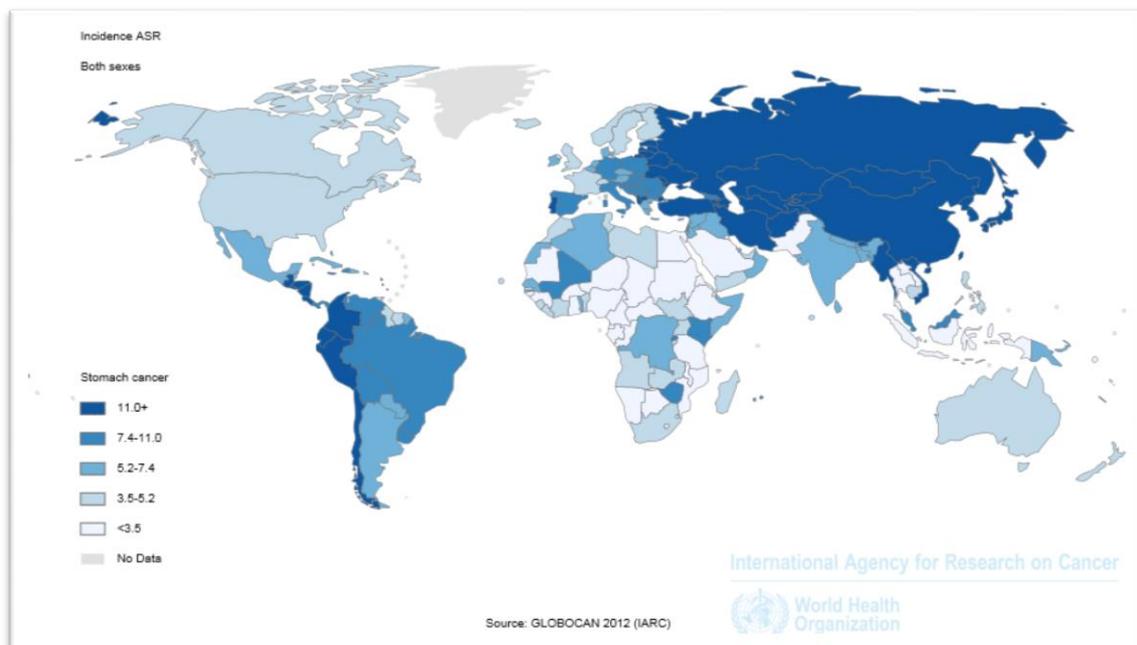
## INTRODUCCIÓN

de pacientes. En un intento de mejorar estos resultados, se han desarrollado y combinado diferentes estrategias terapéuticas regionales o sistémicas, tanto pre como postoperatorias.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas de incidencia del cáncer gástrico varían ampliamente de un país a otro, situándose entre 35-80 casos por 100.000 habitantes en Japón, Sudeste asiático, Sudamérica o Europa del Este, e inferiores a 10 por 100.000 en la mayoría de los países occidentales. La tasa de incidencia estandarizada de cáncer gástrico en España es de 13,9 casos por 100.000 habitantes en hombres y de 6,1 en mujeres, con una mortalidad de 12,7 y 5,7 respectivamente<sup>3</sup>. Las cifras de mortalidad se acercan a las de incidencia en muchos países, si bien Japón experimenta un claro descenso, en probable relación con el cribado poblacional y el diagnóstico precoz.

Los inmigrantes adquieren gradualmente las tasas de incidencia del país de acogida, indicando la importancia de los factores ambientales, si bien la progresión es paralela a la adopción o cambio de hábitos culturales.



**Figura 2.** Incidencia estimada del cáncer gástrico por 100.000 habitantes (IARC; OMS 2012).

Respecto al tipo histológico, el adenocarcinoma de tipo intestinal presenta una localización más habitualmente distal y mayor frecuencia en países de alta incidencia. Por su parte, el tipo difuso no presenta preponderancia por las diferentes regiones del estómago y su incidencia es similar en todas las áreas geográficas.

Las lesiones en el cuerpo y antro gástrico se asocian con hiposecreción ácida gástrica y con la infección por *Helicobacter pylori*, a diferencia de las lesiones más proximales. Uno de los hallazgos epidemiológicos más sorprendentes en esta evolución ha sido el aumento de los adenocarcinomas pericardiales (estómago proximal y esófago distal), particularmente a expensas del tipo difuso. Globalmente, el adenocarcinoma de tipo intestinal ha disminuido un 44% en los últimos años, mientras que el tipo difuso se ha incrementado en un 62%.

## FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo de un cáncer gástrico es un proceso complejo en el que están implicados factores ambientales, susceptibilidad del huésped y probablemente un agente infeccioso<sup>4</sup>. Son factores de riesgo el sexo masculino, la historia familiar, adenomas o síndromes de poliposis, determinadas dietas, la gastrectomía previa o la enfermedad de Menetrier. Entre los factores “protectores” se encuentran los salicilatos, las dietas ricas en frutas o vegetales frescos, el selenio o la vitamina C.

Factores de riesgo del cáncer gástrico
Dieta con alto contenido en sal o alimentos escabechados
Sustancias químicas exógenas
Síntesis intragástrica de carcinógenos (conversión de nitratos a nitritos)
Factores genéticos
Agentes infecciosos ( <i>Helicobacter pylori</i> , virus de Epstein-Barr)
Patología gástrica (gastritis atrófica, metaplasia intestinal)

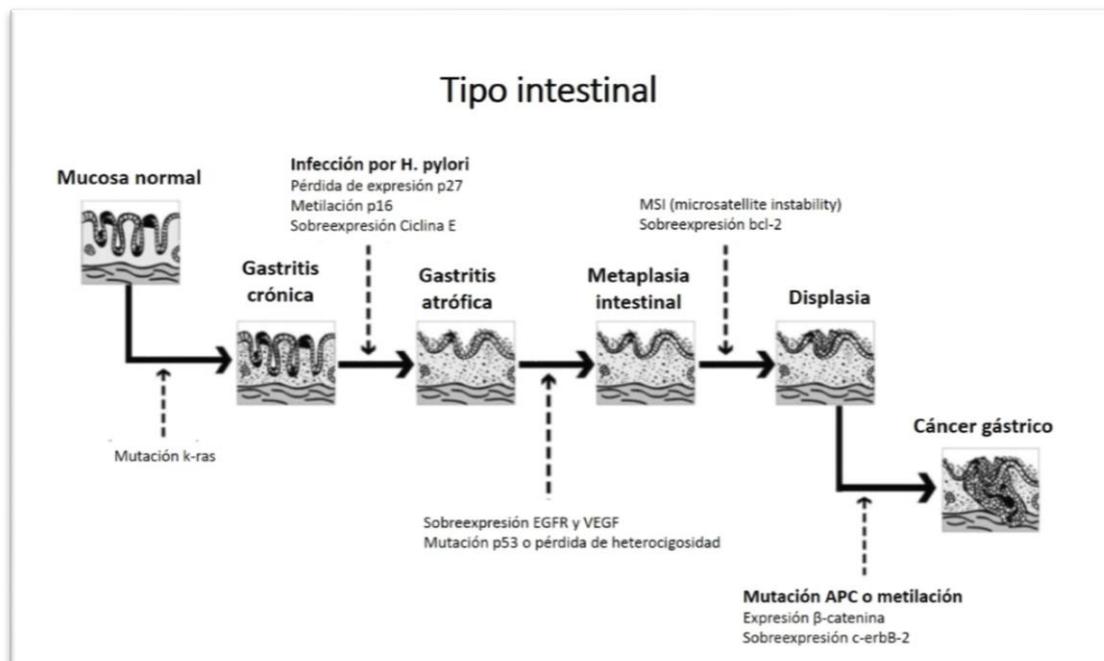
**Tabla 1.** Factores de riesgo del cáncer gástrico<sup>4</sup>.

En el desarrollo del adenocarcinoma de tipo intestinal, Correa<sup>5</sup> postula la progresión del tejido normal a gastritis crónica, gastritis atrófica, y posteriormente a metaplasia,

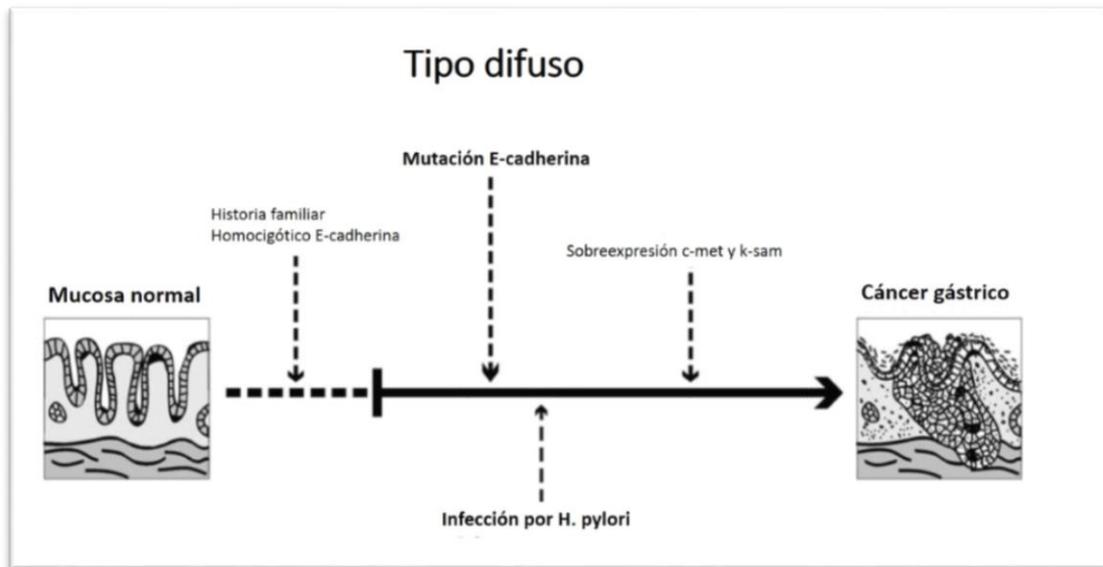
displasia y adenocarcinoma. Igualmente, sugiere que ciertos factores de riesgo como la infección por *H. pylori* o la ingesta elevada en sal o nitratos contribuyen a dicha evolución. La obesidad y el reflujo gastroesofágico se asocian más directamente con el cáncer gástrico proximal, así como la dieta hipercalórica con alta carga glucídica.

Se estima que 5-10% tienen un componente familiar, y que 3-5% se asocian con síndromes de predisposición hereditaria, tales como el cáncer gástrico difuso hereditario, el síndrome de Lynch, el síndrome de poliposis juvenil, el de Peutz-Jeghers o la poliposis adenomatosa familiar.

En realidad, tanto el adenocarcinoma gástrico localizado como el avanzado son entidades con gran heterogeneidad, marcada por diferencias entre los pacientes y la genética tumoral. Tahara ha esbozado el efecto combinado de la infección por *H. pylori* y las alteraciones genéticas que conducen al cáncer gástrico<sup>6</sup>, como se muestra en las Figuras 3 y 4.



**Figura 3.** Carcinogénesis en el cáncer gástrico de tipo intestinal<sup>6</sup>.



**Figura 4.** Carcinogénesis en el tipo difuso<sup>6</sup>.

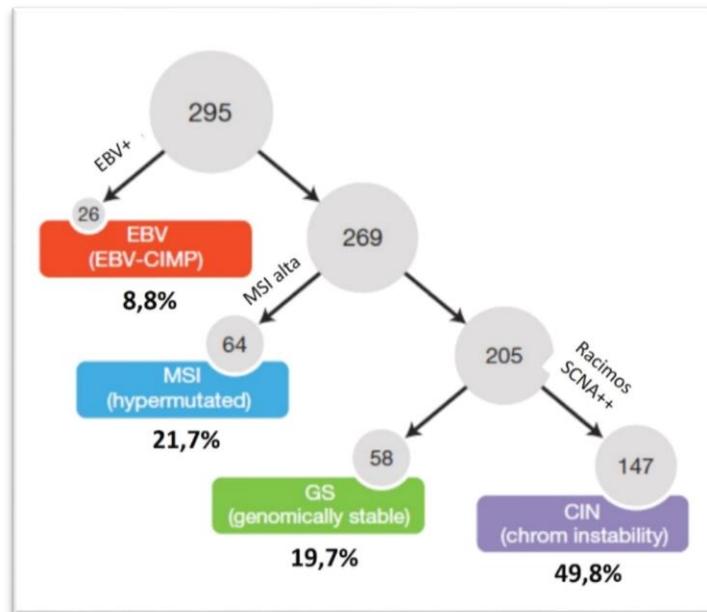
La existencia de una serie de receptores de membrana como el EGFR (epidermal growth factor receptor, perteneciente a la familia erbB), c-MET (mesenchymal-epithelial transition factor), HGF (hepatocyte growth factor), FGFR (fibroblast growth factor receptor) o el VEGF (vascular endothelial growth factor), su capacidad de mutación o amplificación, su actividad tirosina quinasa u otras determinan la capacidad de proliferación, diferenciación o angiogénica de un determinado tumor, y pueden permitir el desarrollo de tratamientos individualizados basados en subtipos moleculares<sup>7,8</sup>.

Los avances en el conocimiento genómico del cáncer gástrico han permitido estudiar diversos factores moleculares o conjuntos de ellos. Como muestra la experiencia en cáncer de mama, pulmón, colon o melanoma, la posibilidad de establecer una firma génica o molecular para cada tumor, a pesar de la similitud a nivel microscópico, debería permitir predecir el pronóstico de forma independiente y modificar la decisión terapéutica. Dentro del proyecto The Cancer Genome Atlas (TCGA), se han estudiado 295 adenocarcinomas gástricos primarios y propuesto una clasificación molecular con 4 subtipos<sup>9</sup>, encaminados a crear un marco de actuación para la estratificación de pacientes y futuros ensayos clínicos sobre terapias dirigidas:

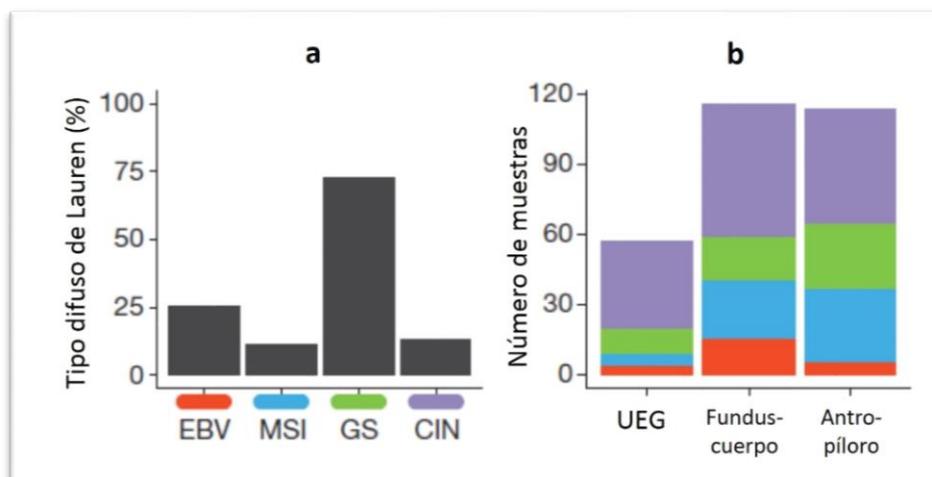
## INTRODUCCIÓN

- **EBV** (positivos para el virus Epstein-Barr)
- **MSI** (inestabilidad de microsatélites)
- **GS** (estables genómicamente)
- **CIN** (inestabilidad cromosómica)

Las **Figuras 5 y 6** muestran las frecuencias, distribución y relación con el tipo de Lauren de estos subtipos moleculares.



**Figura 5.** Proceso diagnóstico en los subtipos moleculares de adenocarcinoma gástrico<sup>9</sup>. CIMP: CpG island methylator phenotype; SCNA: somatic copy-number aberrations.

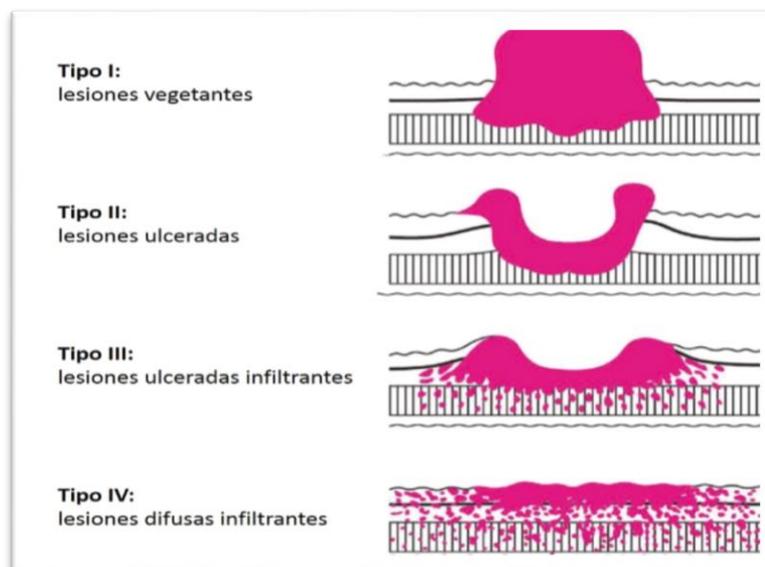


**Figura 6. a.** Subtipos moleculares en relación con el tipo difuso de Lauren. **b.** Distribución anatómica de los subtipos moleculares (modificado de The Cancer Genome Atlas<sup>9</sup>).

## HISTOPATOLOGÍA

La Japanese Gastric Cancer Association<sup>10</sup>, basándose en la **clasificación de Borrmann**, divide el cáncer gástrico avanzado en cinco tipos macroscópicos (**Figura 7**):

- **Tipo I:** lesiones vegetantes o polipoideas
- **Tipo II:** lesiones ulceradas con bordes sobreelevados
- **Tipo III:** lesiones ulceradas infiltrantes
- **Tipo IV:** tumores difusamente infiltrantes
- **Tipo V:** inclasificables.



**Figura 7.** Clasificación de Borrmann (tipo macroscópico de la JGCA).

La **clasificación de Broder** divide las lesiones por su grado de diferenciación: bien, moderada o pobremente diferenciadas (grados 1, 2 y 3, respectivamente) y tumores indiferenciados o anaplásicos (grado 4). La clasificación más ampliamente utilizada es la de **Lauren**<sup>11</sup>, que divide el adenocarcinoma gástrico en dos tipos, intestinal y difuso, que muestran diferente epidemiología, etiología e histología. El tipo intestinal tiende a formar glándulas similares a otras localizaciones del tracto gastrointestinal; en contraste, el tipo difuso muestra muy poca cohesión celular, con predilección por la diseminación submucosa extensa y metastatización precoz. El principal evento

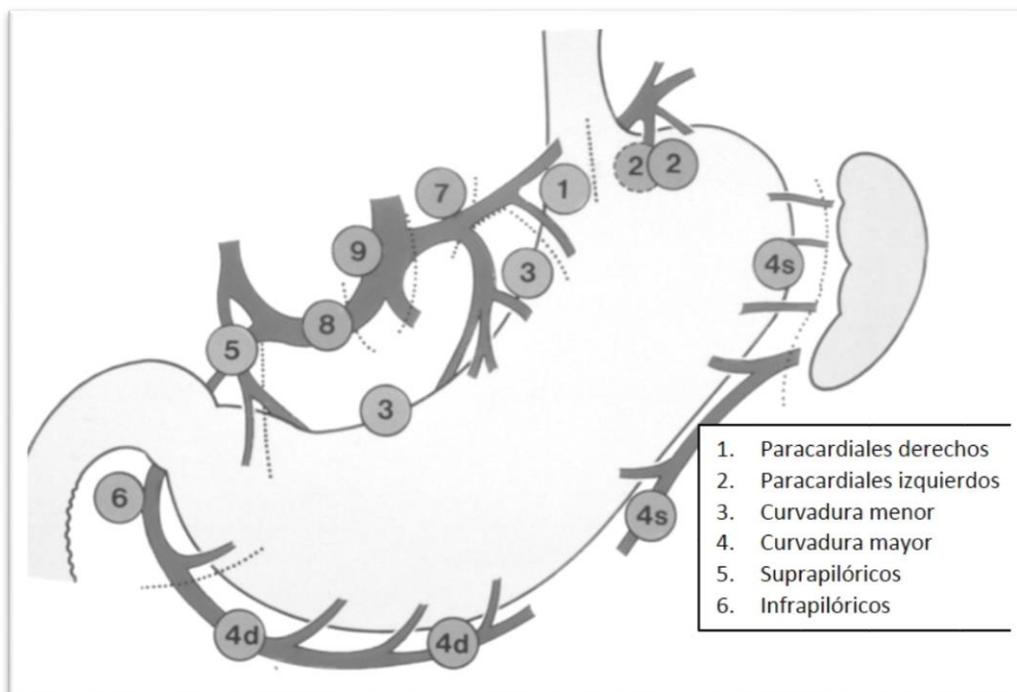
carcinogénico del tipo difuso es la pérdida de expresión de la E-Caderina (gen CDH-1), molécula implicada en la adhesión intercelular, lo que conduce a un crecimiento no cohesivo, “difuso”.

### CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y PATRONES DE DISEMINACIÓN

La irrigación arterial del estómago proviene de vasos que emergen del tronco celíaco. Existe una rica red submucosa responsable de la capacidad de cicatrización y la baja incidencia de dehiscencias anastomóticas.

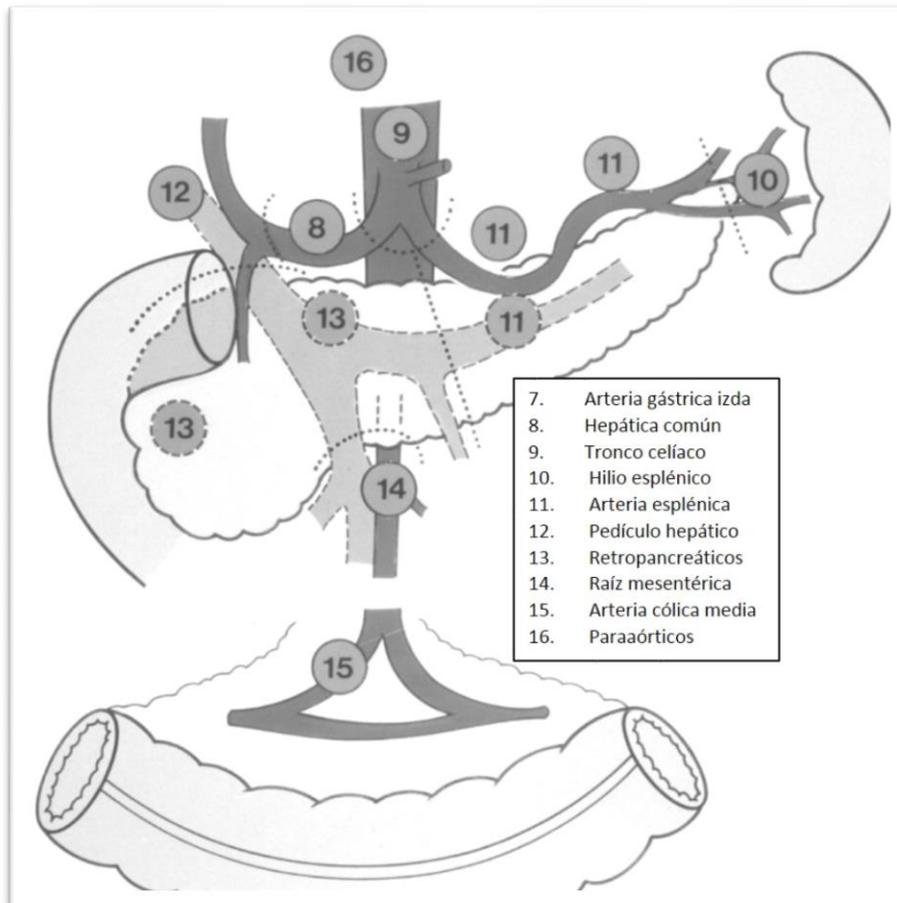
El drenaje linfático gástrico es extenso, y una serie de grupos ganglionares perigástricos han sido definidos en función de su relación con el estómago y su aporte sanguíneo. Se distribuyen en varios niveles:

- **Nivel 1:** grupos 1 al 6 (**Figura 8**). El grupo 4 se subdivide en 4s (de vasos cortos, “short”) y 4d (distal, relacionado con los vasos gastroepiploicos derechos)



**Figura 8.** Grupos ganglionares perigástricos (Nivel 1).

- **Nivel 2:** grupos 7 al 12, que se corresponden con las ramas principales del tronco celíaco y drenan hacia los linfáticos celíacos y periaórticos. El grupo 8 suele subdividirse en 8a (anterosuperior) y 8p (posterior), el 11 lo hace en 11p (proximal) y 11d (distal), y el 12 en 12a (arteria hepática), 12b (conducto biliar) y 12p (porta).
- **Nivel 3:** grupos 13 al 16.



**Figura 9.** Grupos ganglionares extraperigástricos.

La diseminación proximal a través de los linfáticos intratorácicos se manifiesta clínicamente por ganglios metastásicos en la fosa supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow) o en la axila izquierda (ganglio de Irish). El llamado nódulo de la hermana Mary Joseph representa un depósito subcutáneo periumbilical que procede del ligamento hepatoduodenal, vía ligamento falciforme.

## INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma gástrico puede diseminarse por extensión local, afectando a estructuras adyacentes, y puede desarrollar metástasis linfáticas, peritoneales o hematógenas. Los defensores de la linfadenectomía argumentan que el cáncer gástrico es una enfermedad locorregional durante bastante tiempo, mientras que la diseminación por vía hematógena es propia de estadios avanzados<sup>12</sup>. Los tumores que asientan en la curvatura mayor proximal pueden afectar por contigüidad al hilio esplénico y la cola del páncreas, mientras que lesiones más distales pueden invadir el mesocolon transversal.

Las adherencias de tipo inflamatorio pueden simular la invasión directa por el tumor, por lo que en principio deben ser tratadas como posible invasión tumoral. Por ello, debe realizarse una resección en bloque si es factible<sup>13</sup>.

El retorno venoso discurre paralelo a los vasos arteriales, y tiende a difundir hacia la vena porta, de modo que el hígado es un órgano primario en la diseminación metastásica a distancia.

Los principales modos de diseminación local que pueden tener un impacto terapéutico significativo son la penetración a través de la serosa gástrica, en cuyo caso aumenta el riesgo de invasión de estructuras adyacentes o de diseminación peritoneal, y la afectación ganglionar. Para Coccolini<sup>14</sup>, la infiltración serosa es un potente indicador de difusión celular hacia la cavidad peritoneal, que podría calificarse como “carcinomatosis peritoneal en curso (ongoing carcinomatosis)”.

Numerosas series publicadas muestran afectación serosa entre el 60 y 90% de los casos, con metástasis ganglionares en más de la mitad, particularmente en tumores que afectan difusamente varias zonas del estómago o en los localizados en la unión esófago-gástrica. Según el nivel de invasión parietal, existen metástasis ganglionares en el 3-5% de los tumores limitados a la mucosa, 11-25% si afecta a la submucosa, 50% al llegar a la capa muscular y 83% si alcanza la serosa<sup>15</sup>.

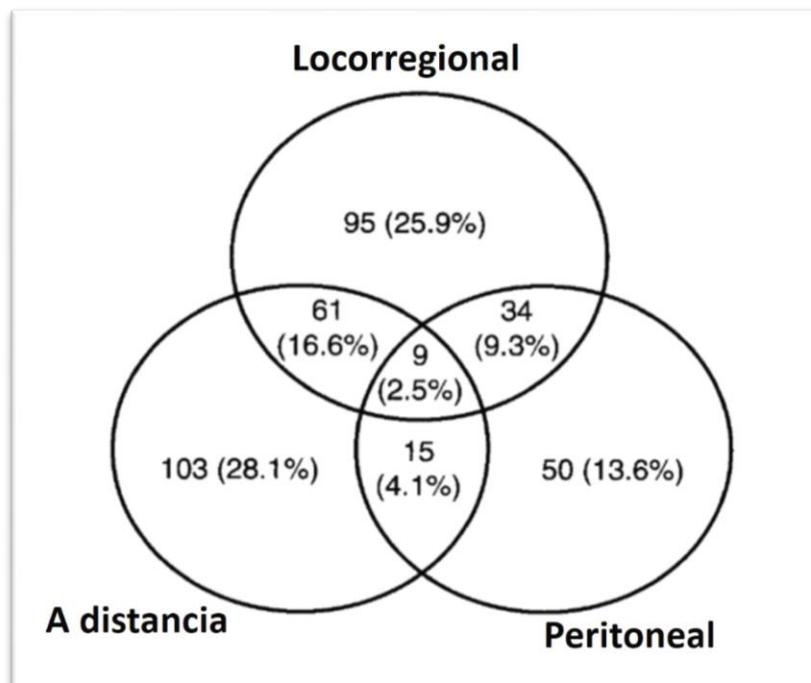
El patrón de metastatización ganglionar varía con la localización del tumor primario. Globalmente, el grupo 7 resulta el más frecuentemente afectado en el cáncer gástrico avanzado, por lo que la clasificación japonesa propone su inclusión dentro de la linfadenectomía D1 o estándar<sup>16</sup>. Se observan “skip” metástasis (afectación del nivel

ganglionar 2 sin afectación del nivel 1) en aproximadamente el 3% de los casos, sin clara correlación con la T<sup>17</sup>.

Las recidivas pueden dividirse por su localización o modo de diseminación<sup>18</sup>:

- se habla de recidiva locorregional cuando asienta en el lecho gástrico, anastomosis o algún órgano adyacente
- peritoneal cuando ocurre en forma de carcinomatosis o metástasis ovárica (tumor de Krukenberg)
- hematógena cuando afecta al hígado, pulmón, huesos, cerebro u otros
- ganglionar cuando se trata de los linfáticos regionales, retroperitoneales, mesentéricos o paraaórticos (se pueden incluir dentro de las locorregionales).

El patrón de recidiva tras una gastrectomía R0 con linfadenectomía D2 ha sido analizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York<sup>19</sup>, con afectación locorregional en el 54% de los pacientes, peritoneal en el 29% y a distancia en el 17%. En el 32,5% de los casos se detectó más de un sitio de recidiva, tal como se muestra en la **Figura 10**. El 79% de las recidivas ocurren durante los dos primeros años.



**Figura 10.** Patrones de recidiva tras gastrectomía R0<sup>19</sup>.

El período de tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva se correlaciona con el grado de afectación ganglionar: en la serie de Shoda<sup>20</sup>, la supervivencia mediana libre de enfermedad fue de 19,7 meses en los pacientes pN0, 16,1 meses en los N1-2 y 8,5 meses en los N3. En los casos N0, el tiempo hasta la aparición de la recidiva es menor en caso de tumores T3 o superior<sup>21</sup>. Como se desprende del grupo italiano (GIRCG)<sup>22</sup>, la mortalidad por recidiva alcanza un pico al año de la gastrectomía de intención curativa (200 muertes por 1000 pacientes-año), para declinar posteriormente hasta 90 a los 3 años, 40 a los 5 y menos de 20 a los 8.

En cuanto a la histología del tumor, el tipo intestinal se asocia más comúnmente con metástasis hepáticas, mientras el tipo difuso o las formas menos diferenciadas (G 3-4, sobre todo si hay afectación serosa y N+) tienden a recidivar predominantemente en forma de metástasis peritoneales<sup>23,24</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Habitualmente, el cáncer gástrico no desarrolla síntomas hasta que se encuentra en fase avanzada. Inicialmente, éstos son bastante inespecíficos. En el momento del diagnóstico, con frecuencia se presenta pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia y astenia. Según la localización, puede existir disfagia o pseudoacalasia en lesiones proximales, obstrucción al vaciamiento gástrico en las distales, o saciedad precoz en la linitis plástica, por pérdida de la distensibilidad de la pared del estómago.

La perforación es la forma de presentación en apenas 1-4% de los casos. Aunque pocos pacientes con hemorragia digestiva alta (HDA) tienen cáncer, ésta es una forma bien conocida de presentación (10-15% de los casos), que con frecuencia supone enfermedad avanzada y que raramente requiere cirugía de urgencia.

La ascitis, ictericia o la presencia de una masa palpable son habitualmente signos de irrecabilidad. La afectación hepática se acompaña a menudo de una elevación en la fosfatasa alcalina sérica.

## DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

La evaluación diagnóstica debería comenzar precozmente, una vez que se sospecha la existencia de un cáncer gástrico. Existen varios tipos de demora en este proceso: la relacionada con el paciente (entre el primer síntoma y el primer contacto con su médico), la relacionada con el médico (desde la primera visita hasta el diagnóstico) y la relacionada con el hospital, que comprende el estudio de extensión, interconsultas con especialistas y resto de actividades previas al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o neoadyuvante. El conjunto puede durar entre 2,5 y 8 meses<sup>25</sup>. Los comités de tumores sirven habitualmente para acortar este proceso.

### Marcadores tumorales

Apenas un tercio de los pacientes con cáncer gástrico avanzado tienen niveles anormales de CEA o de CA 19-9 en sangre. Se correlacionan con la T, la N, el estadio tumoral y la supervivencia<sup>26</sup>, aunque, dada su limitada sensibilidad y especificidad, tienen un valor diagnóstico escaso (screening) y algo superior en el seguimiento de los pacientes. El antígeno TAG-72 (tumor-associated glycoprotein antigen), también llamado CA 72-4, puede ser un marcador útil tras la cirugía, dado que su sensibilidad se acerca al 100%, a pesar de una especificidad baja (40-50%).

La presencia de marcadores tumorales elevados en el cáncer gástrico antes de la quimioterapia puede reflejar no solamente la carga tumoral, sino la biología del mismo.

Parece útil su determinación sistemática en pacientes que son candidatos a tratamiento neoadyuvante<sup>27</sup>.

### Endoscopia y ecoendoscopia

El uso liberal de la endoscopia en pacientes que consultan por problemas gastrointestinales vagos puede ayudar a incrementar la detección de lesiones precoces.

La endoscopia es el mejor método para diagnosticar el cáncer gástrico, preferentemente si alcanza la submucosa, ya que permite la visualización del tumor y la confirmación anatomopatológica tanto del tipo histológico de Lauren como del grado de

diferenciación. Una muestra simple tiene una sensibilidad del 70% en el diagnóstico, que aumenta al 98% con la toma de biopsias múltiples del margen y de la base de la úlcera<sup>28</sup>. Permite asimismo determinar una posible infección por *Helicobacter pylori*, así como la eventual sobreexpresión del HER2 por inmunohistoquímica (IHQ). En la *linitis plastica*, la sensibilidad de la biopsia endoscópica es de apenas el 50%<sup>29</sup>. El cepillado de la base de la lesión puede ser útil cuando existe riesgo de hemorragia.

La Ecoendoscopia, utilizada para evaluar el factor T y el N, está considerada como un buen instrumento para la estadificación preoperatoria y la selección para el tratamiento neoadyuvante, si bien algunas series han mostrado que la concordancia entre la estadificación preoperatoria con ultrasonidos (uTNM) y la patológica (pTNM) es menor de lo que cabría esperar, con una precisión del 57% en el T y del 50% en el N<sup>30</sup>. En una amplia serie del US Gastric Cancer Collaborative<sup>31</sup>, la precisión de la ecoendoscopia comparada con el estadio patológico final en los pacientes que no recibieron neoadyuvancia fue baja: 46,2% para el T y 66,7% para el N.

Sus principales limitaciones en la precisión son en casos de invasión serosa, estenosis infranqueable, tumores ulcerados, carcinoma indiferenciado y diámetro tumoral grande<sup>32</sup>. Sí que parece útil en el intento de diferenciar entre lesiones T1 y T2, con una sensibilidad del 85% y especificidad del 90%<sup>33</sup>. Parece que permite también definir la afectación submucosa en el cáncer gástrico precoz, lo que ayudaría a considerar la opción de resección endoscópica. Mediante PAAF, permite diagnosticar adenopatías sospechosas, siempre que no se atraviese el tumor primario, o estudiar el líquido ascítico.

### **Contraste baritado**

Su sensibilidad diagnóstica es escasamente del 50%. El único escenario en el que puede superar a la endoscopia es en la *linitis plastica*, donde la rigidez parietal puede ser más obvia, y la apariencia endoscópica relativamente normal.

### Tomografía computarizada (TC)

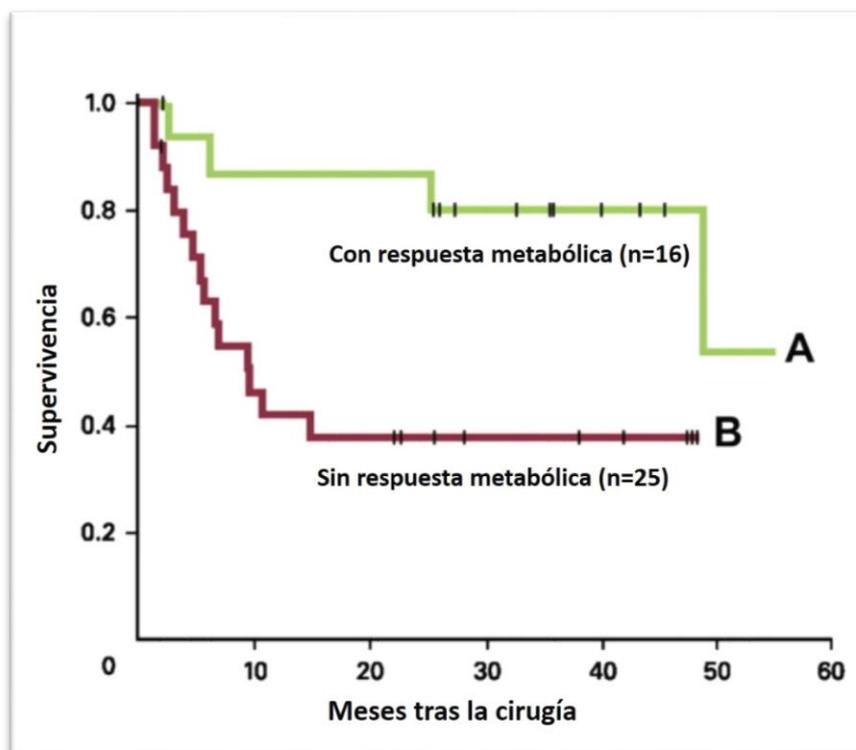
Una vez establecido el diagnóstico de sospecha de cáncer gástrico, es necesario realizar un TC multidetector tóraco-abdomino-pélvico con contraste oral e intravenoso, para valorar la resecabilidad y descartar metástasis a distancia. La dilatación gástrica mediante la ingesta de agua incrementa la sensibilidad de la prueba para evaluar la infiltración parietal y detectar adenopatías perigástricas<sup>34</sup>. En la serie de Yan<sup>35</sup>, sobre 790 pacientes, la precisión global en la determinación del T fue del 74% (T1: 46%; T2: 53%; T3: 86%; T4: 86%) y del 75% para el N (N0: 76%; N1: 69%; N2: 80%).

La Resonancia magnética y la Ecografía con contraste no se utilizan habitualmente, pero pueden ser útiles para la caracterización de lesiones hepáticas dudosas observadas en la TC.

### Tomografía de emisión de positrones (PET)

El FDG (2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-desoxiglucosa) –PET está siendo utilizado cada vez más frecuentemente en la evaluación de las neoplasias gastrointestinales. En el caso del cáncer gástrico, aproximadamente la mitad son FDG-negativos, exactamente el 60% en la serie de Stahl<sup>36</sup>, particularmente en el tipo difuso (83 versus 41%). Esto se debe probablemente a una menor expresión del transportador de glucosa Glut-1, por lo que su utilidad global resulta dudosa.

Aunque su rol concreto queda por determinar, el FDG-PET ha sido utilizado en la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, en la detección de metástasis a distancia o en el seguimiento de las recidivas. La respuesta metabólica detectada por PET antes y después de la neoadyuvancia permite identificar tumores “respondedores”, que tienen menor riesgo de recidiva tras resección R0<sup>37</sup>, tal como muestra la **Figura 11**.



**Figura 11.** Supervivencia en función de la respuesta metabólica a la neoadyuvancia<sup>37</sup>.

### Laparoscopia diagnóstica y citología peritoneal

La sensibilidad de la citología por lavado peritoneal es baja, en torno al 30%<sup>38</sup>. Apenas el 4% de los pacientes T1-2 N0 tienen citología positiva en el líquido ascítico, cifra que asciende al 25% en casos de alto riesgo (T3-4, N+)<sup>39</sup>.

En numerosos centros con experiencia, la laparoscopia de estadificación con lavado peritoneal es una parte integral del circuito preoperatorio en pacientes diagnosticados de cáncer gástrico localizado, incluso el primer paso obligado antes de una resección R0, para descartar la presencia de metástasis no identificadas radiológicamente<sup>40</sup>, particularmente en pacientes candidatos a quimioterapia neoadyuvante<sup>41</sup>. La TC no puede, en la mayoría de las ocasiones, detectar metástasis peritoneales de “bajo volumen”, menores de 5 mm de diámetro. La laparoscopia de estadificación con citología peritoneal evita una laparotomía innecesaria en el 38% de los casos, y puede modificar la estrategia de manejo entre el 6,5 y el 60% de los pacientes<sup>42,43</sup>. Dado que existe progresión peritoneal de la enfermedad durante la neoadyuvancia entre el 7% y

el 24% de los casos, puede ser útil repetir la laparoscopia de estadificación en tumores localmente avanzados antes de la cirugía definitiva<sup>44,45</sup>.

## CLASIFICACIONES UTILIZADAS EN EL CÁNCER GÁSTRICO

### Estadificación TNM

La 7ª Edición de la Clasificación TNM del AJCC/UICC<sup>46</sup> introduce varios cambios respecto a las versiones previas y mejora la estimación pronóstica. El estadio T (tumor) determina la profundidad de invasión en la pared gástrica y la extensión a estructuras adyacentes. Su relación con la supervivencia está bien definida. El estadio ganglionar N (node) se basa en el número de ganglios linfáticos afectados, que predice los resultados a largo plazo de forma más fidedigna que la localización de los mismos<sup>47</sup>. La M define la presencia de metástasis a distancia. Por supuesto, la extensión de la linfadenectomía y el rigor en el estudio anatomopatológico determinan el número de ganglios examinados y pueden influir sustancialmente en este parámetro. Se considera insuficiente para una estadificación adecuada el estudio de menos de 15 ganglios. La citología positiva del líquido ascítico se define como M1, aunque existe controversia en cuanto al manejo más adecuado de estos enfermos.

Las **Tablas 2 y 3** definen la T, N y M y los estadios tumorales según la última edición de la Clasificación TNM.

**Tumor primario (T)**

<b>TX:</b> El tumor primario no puede ser estudiado
<b>T0:</b> No evidencia de tumor primario
<b>Tis:</b> Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sin invasión de la <i>lamina propria</i>
<b>T1:</b> El tumor invade la <i>lamina propria</i> o la submucosa
<b>T1a:</b> El tumor invade la <i>lamina propria</i> o la <i>muscularis mucosae</i>
<b>T1b:</b> El tumor invade la submucosa
<b>T2:</b> El tumor invade la muscular propia (o <i>muscularis propria</i> )
<b>T3:</b> El tumor penetra la subserosa sin invadir el peritoneo visceral
<b>T4:</b> El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o las estructuras adyacentes
<b>T4a:</b> El tumor invade la serosa (peritoneo visceral)
<b>T4b:</b> El tumor invade estructuras adyacentes

**Ganglios linfáticos regionales (N)**

<b>NX:</b> No se puede determinar el estatus ganglionar
<b>N0:</b> No se aprecian metástasis ganglionares linfáticas
<b>N1:</b> Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
<b>N2:</b> Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
<b>N3:</b> Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
<b>N3a:</b> Metástasis en 7-15 GL regionales
<b>N3b:</b> Metástasis en 16 o más GL regionales

**Metástasis a distancia (M)**

<b>MX:</b> No se puede determinar la existencia de metástasis
<b>M0:</b> No hay metástasis a distancia
<b>M1:</b> Citología peritoneal positiva o metástasis a distancia

**Tabla 2.** Definición del T, N y M (AJCC, 2010)<sup>46</sup>.

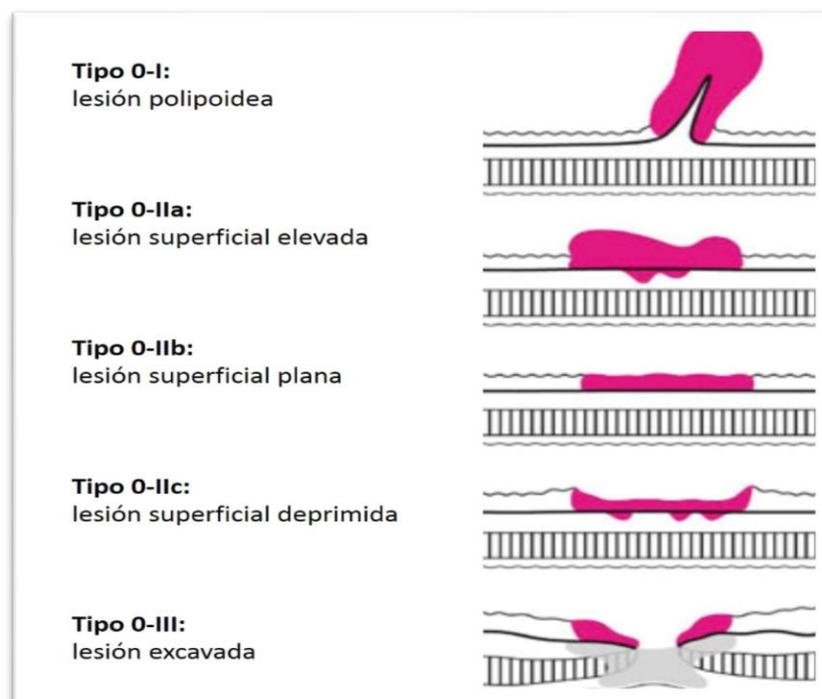
	M0					M1
	N0	N1	N2	N3a	N3b	
<b>T1a</b>	IA	IB	IIA	IIB		IV
<b>T1b</b>						
<b>T2</b>	IB	IIA	IIB	IIIA		
<b>T3</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB		
<b>T4a</b>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC		
<b>T4b</b>	IIIB	IIIB				

**Tabla 3.** Clasificación por Estadios (TNM, 7ª Edición)<sup>46</sup>.

### Clasificación japonesa

La 3ª Edición de la Clasificación japonesa fue publicada en 2011<sup>10</sup>. Aunque refleja un intento de confluencia con la 7ª edición de la Clasificación TNM, resulta mucho más exhaustiva. Insiste en la importancia de la clasificación clínica (c) como conclusión de la evaluación previa al tratamiento, para valorar las opciones terapéuticas, incluida la pertinencia o no del tratamiento quirúrgico. Se basa en el examen físico, pruebas de imagen, endoscopia, hallazgos quirúrgicos o en la laparoscopia de estadificación, citología o estudios bioquímicos y biológicos. La clasificación patológica (p) se basa en la clínica, suplementada o modificada por evidencias adicionales que provienen del estudio histopatológico. Favorece la toma de decisiones en cuanto al tratamiento adicional o adyuvante y proporciona información pronóstica. Incluye la localización del tumor, tamaño, tipo macroscópico, patrón de infiltración, invasión linfática o venosa, afectación ganglionar y márgenes de resección.

La clasificación japonesa de los tipos macroscópicos añade un **Tipo 0 o superficial**, específico para los tumores T1, para describir el Early Gastric Cancer (EGC) o cáncer gástrico precoz.

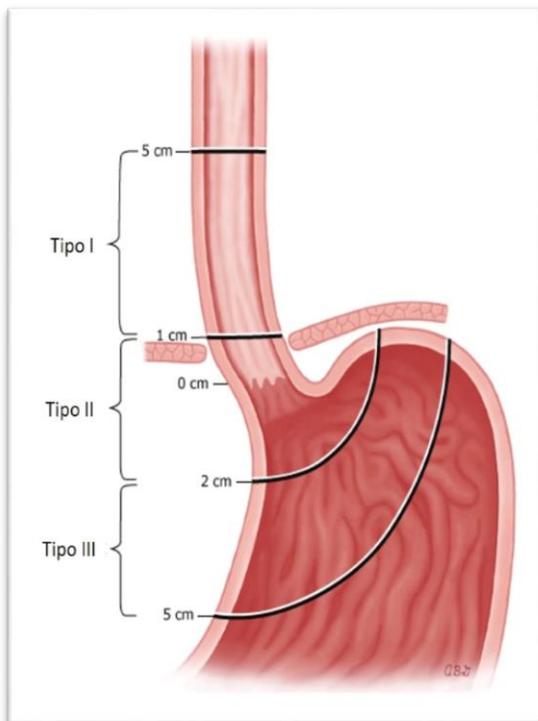


**Figura 12.** Clasificación del cáncer gástrico precoz (tipo 0 o superficial de la JGCA).

Los grupos ganglionares se clasifican básicamente siguiendo la nomenclatura anatómica de la AJCC/UICC, aunque algunos se subclasifican (el 3, 4, 8, 11 ó 12, entre otros) para permitir una descripción más detallada. Los grupos 13 y siguientes son actualmente clasificados como M1 en caso de afectación, a excepción de los grupos 19 (infradiafragmáticos), 20 (hiato esofágico), 110 (paraesofágicos en mediastino inferior) y 111 (supradiafragmáticos, pero separados del esófago), clasificados como regionales en tumores que invaden el esófago.

### Clasificación de los tumores de la unión esófago-gástrica

Siewert y Stein clasificaron los tumores que afectan a la unión esófago-gástrica (UEG) en 3 tipos, basándose en el epicentro del tumor y ante todo por sus implicaciones terapéuticas, dado que el drenaje linfático, y por tanto la resección necesaria, difiere considerablemente<sup>48,49</sup>.



**Figura 13.** Clasificación de Siewert de los tumores de la UEG.

- **Tipo I o adenocarcinoma del esófago distal:** Es la lesión en la que el centro del tumor se localiza entre 1 cm por arriba de la línea Z hasta 5 cm en sentido proximal.
- **Tipo II o cáncer de cardias** propiamente dicho: El centro del tumor se localiza desde 1 cm por arriba de la línea Z hasta 2 cm por debajo de ésta.
- **Tipo III o cáncer subcardial:** El epicentro se localiza desde los 2 cm por debajo de la línea Z hasta 5 cm en sentido aboral.

### Clasificación R (Resección)

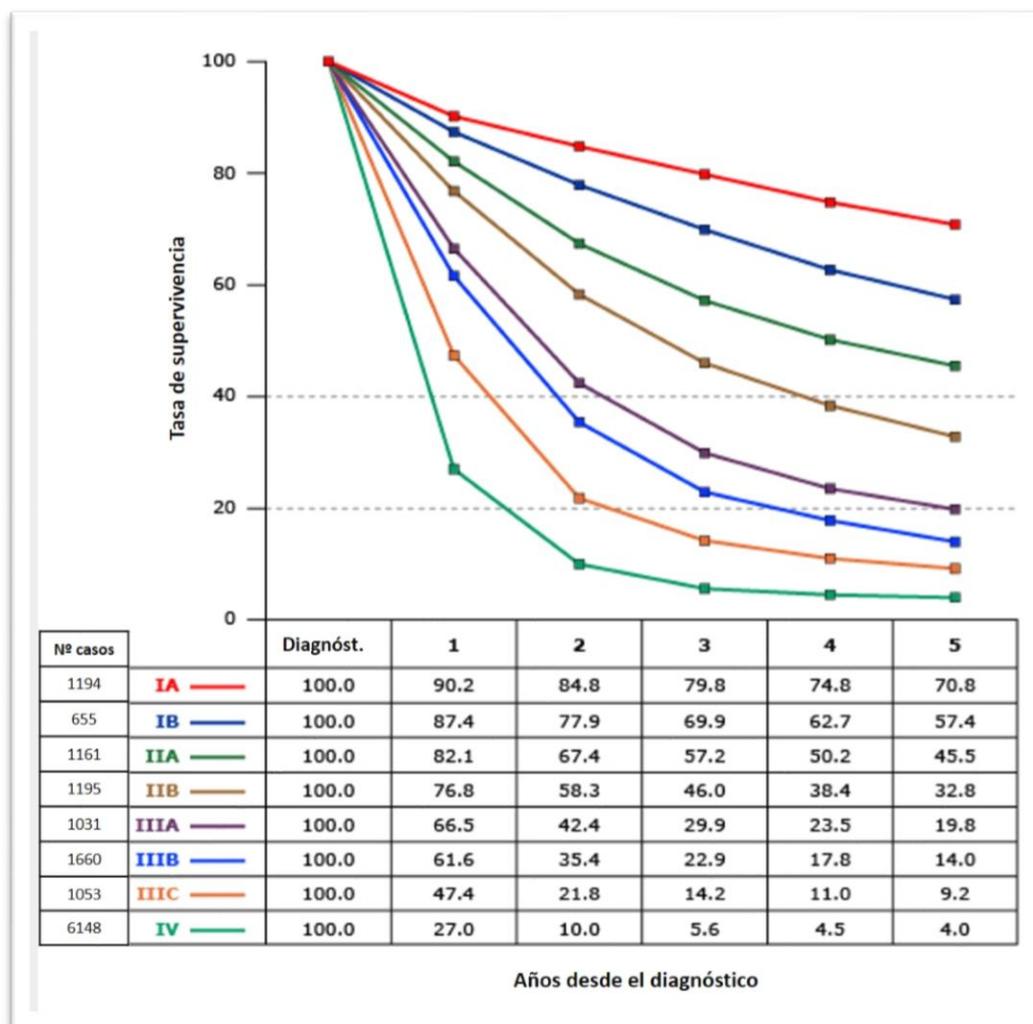
El llamado sistema de clasificación R indica la cantidad de enfermedad residual tras la resección quirúrgica, y tiene implicaciones en el manejo individual de cada paciente. R0 indica ausencia de tumor macro y microscópica; R1 significa enfermedad residual microscópica, es decir, márgenes positivos, lo que supone habitualmente una indicación de radioterapia adyuvante; por fin, R2 quiere decir enfermedad residual macroscópica, lo que equivale a cirugía de intencionalidad paliativa.

En la guía clínica alemana recientemente publicada se aconseja la reintervención quirúrgica en caso de resección R1, con el objetivo de lograr una R0, según la localización de los márgenes afectos y la operabilidad/situación funcional del paciente<sup>32</sup>.

### FACTORES PRONÓSTICOS

Globalmente, el pronóstico del cáncer gástrico es pobre, fundamentalmente porque se diagnostica de forma tardía, de modo que apenas el 50% de los enfermos se benefician de un tratamiento con intencionalidad curativa. De hecho, el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico es el principal factor pronóstico de supervivencia a largo plazo.

Según el estudio cooperativo EURO CARE-5<sup>50</sup>, que recoge 107 registros de cáncer en 29 países europeos, la supervivencia del cáncer gástrico a 5 años “mejoró” del 23,3% al 25,1% entre los períodos 1999-2001 y 2005-2007. En Japón<sup>51</sup>, dicho porcentaje asciende al 60%, debido al diagnóstico precoz, a la biología tumoral y al tipo intestinal predominante. Las estadísticas de supervivencia en Estados Unidos, según el Registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)<sup>52</sup>, muestran una mejoría en la supervivencia a 5 años para todos los tipos de cáncer del 50% en 1975 al 68% en 2006. Paralelamente, en el cáncer gástrico progresó del 15 al 27%, mejoría discreta que se atribuye a los avances en el tratamiento quirúrgico, a los cuidados postoperatorios y a la terapia multimodal<sup>53</sup>. La supervivencia por estadios se muestra en la **Figura 14**.



**Figura 14.** Curvas de supervivencia por estadios (Datos de la SEER 1973-2005).

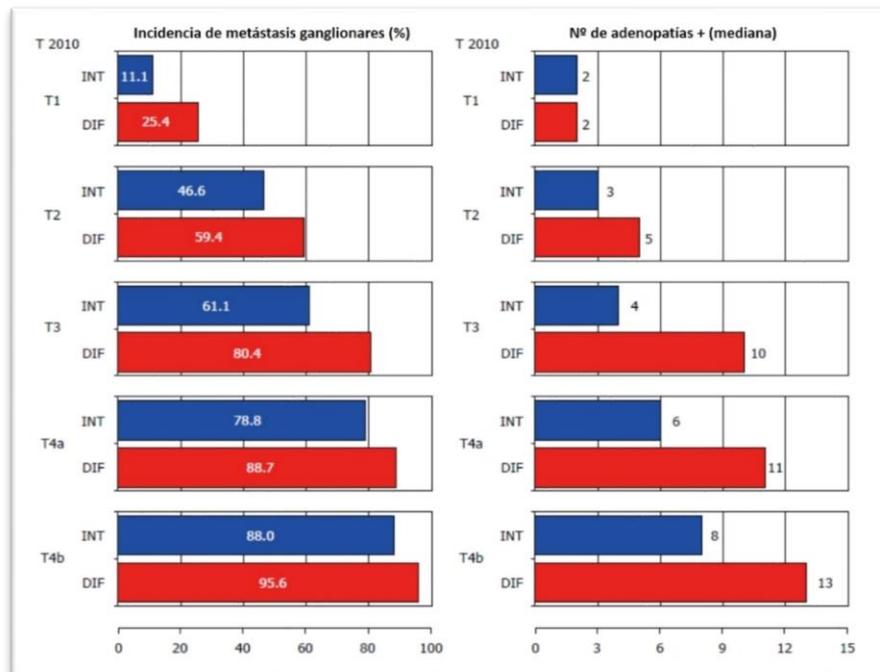
Un estudio exhaustivo de los pacientes incluidos en dicha base de datos revela que sólo en el 32,6% de los pacientes intervenidos se obtuvieron 16 ganglios linfáticos o más<sup>54</sup>, es decir, el conjunto de pacientes puede estar globalmente infraestadificado.

Los principales factores de mal pronóstico tras gastrectomía son:

- Edad > 70 años
- Niveles preoperatorios elevados de CEA y CA 19.9
- Localización proximal
- El tipo difuso de Lauren o la *linitis plastica*
- El grado histológico

- Resección R2 o R1
- El CEA elevado del líquido de lavado peritoneal
- La presencia de metástasis o afectación ganglionar
- Extensión ganglionar extracapsular
- N ratio >20%
- La invasión linfovascular.

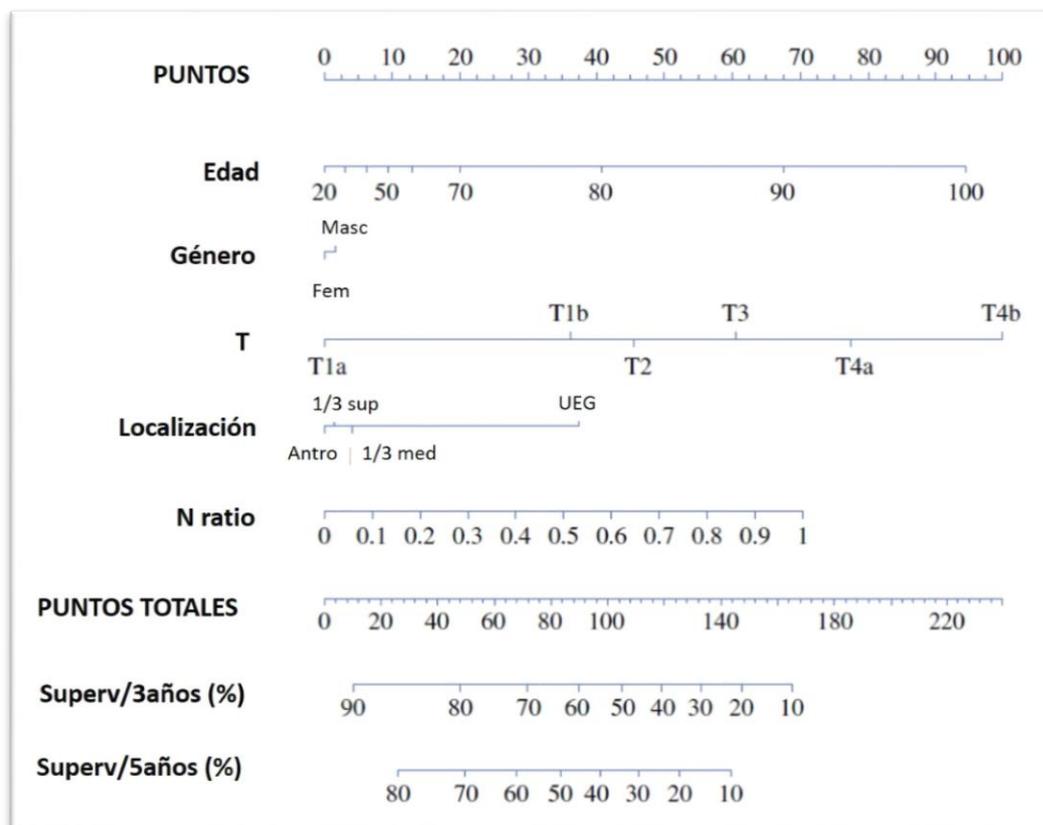
Existe una clara correlación entre el tipo difuso de Lauren y la afectación ganglionar, como se muestra en la **Figura 15**, del Grupo italiano de investigación en cáncer gástrico (GIRCG)<sup>55</sup>.



**Figura 15.** Correlación entre la afectación ganglionar y el tipo de Lauren<sup>55</sup>.

Se han desarrollado nomogramas que permiten predecir la supervivencia a 5 años libre de enfermedad para un paciente individual tratado exclusivamente mediante cirugía con resección R0. El desarrollado por el MSKCC<sup>56</sup>, posteriormente validado por otros equipos<sup>57,58</sup>, utiliza los siguientes parámetros: edad, tamaño del tumor, sexo, localización, tipo histológico de Lauren, penetración del tumor (T), número de adenopatías positivas y negativas. Resulta menos útil en caso de tratamiento adyuvante

o neoadyuvante, así como en la valoración de pacientes orientales<sup>59</sup>. Kim, en una reciente propuesta interinstitucional, propone obviar el tipo de Lauren y el tamaño tumoral e introducir la N ratio, creando el siguiente nomograma (**Figura 16**), aún pendiente de validación externa<sup>60</sup>.



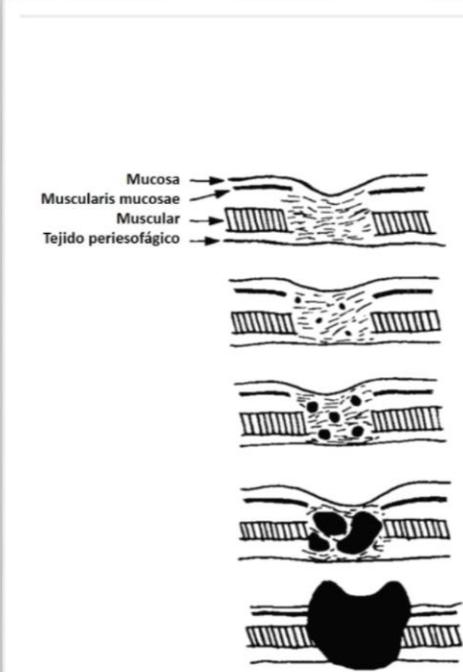
**Figura 16.** Nomograma para la estimación de la supervivencia global<sup>60</sup>.

El impacto clínico de los márgenes positivos ha sido estudiado de forma exhaustiva por Cho<sup>61</sup>, a partir de 49 pacientes pertenecientes a una serie de 2.740 tumores resecados no precoces. La supervivencia global a 5 años fue menor con márgenes positivos (28 vs 51%), pero no hubo diferencias entre los pacientes N+, y ésta fue mucho mayor en pacientes N0 (29 vs 80%). En la experiencia de Sun<sup>62</sup>, con 110 pacientes de 2.269, se confirma que los márgenes negativos son especialmente importantes en la resección de los estadios más bajos de la enfermedad.

La *linitis plastica*, equivalente al tipo IV de Borrmann o carcinoma gástrico escirro, implica un mal pronóstico, con presentación habitual en formas avanzadas (casi 90% N+,

y N3 en más de un tercio, Estadio III/IV en el 90% de los casos) y márgenes positivos en el 33%. La mediana de supervivencia es de escasamente 12 meses, frente a 38 en el resto de casos, si bien no se encuentran diferencias en la comparación estadio por estadio<sup>63</sup>. El análisis en fresco de los bordes de resección puede ayudar a conseguir una RO.

El grado de regresión tumoral tras la terapia neoadyuvante, propuesto inicialmente por Mandard<sup>64</sup> para el cáncer de esófago y posteriormente adaptado por Becker<sup>65</sup>, es considerado como uno de los principales factores pronósticos de supervivencia a largo plazo, junto con la categoría pN/ypN. Los GRT-1/2 se consideran tumores “respondedores”, y son los que muestran mayor supervivencia<sup>66</sup>. Los cánceres distales con grados de diferenciación bajos, incluido el tipo difuso, raramente alcanzan estos grados de regresión<sup>67</sup>.

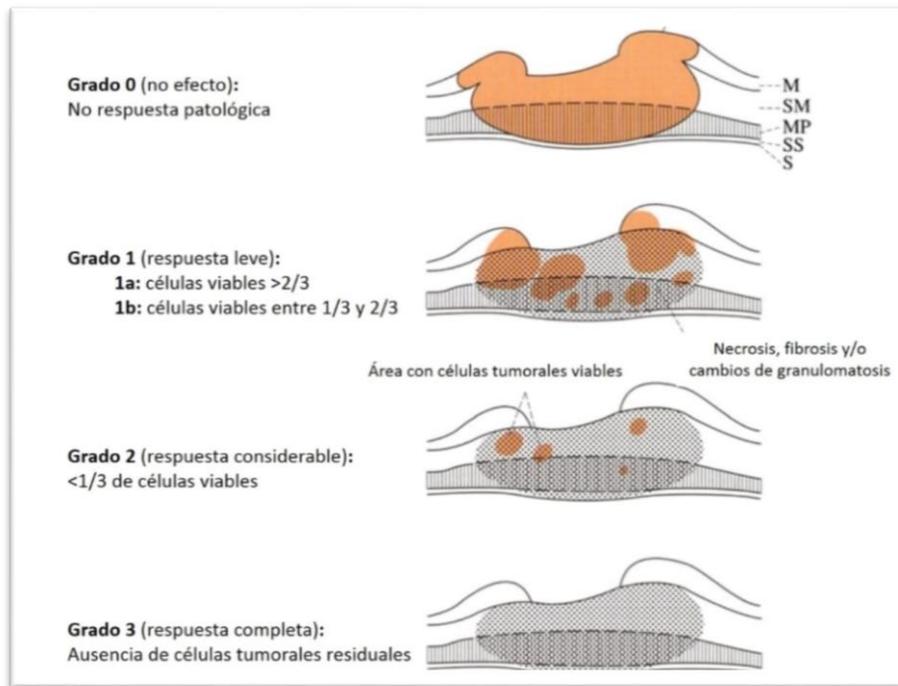


		Mandard	Becker
GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL (GRT)	Ausencia de tumor residual	1	1a
	Células tumorales residuales raras (<10%)	2	1b
	Predominio de la fibrosis sobre las células tumorales (10-50%)	3	2
	Predominio de las células tumorales (>50%)	4	3
	Ausencia de cambios regresivos	5	

**Figura 17.** Grados de regresión tumoral tras neoadyuvancia según Mandard y Becker.

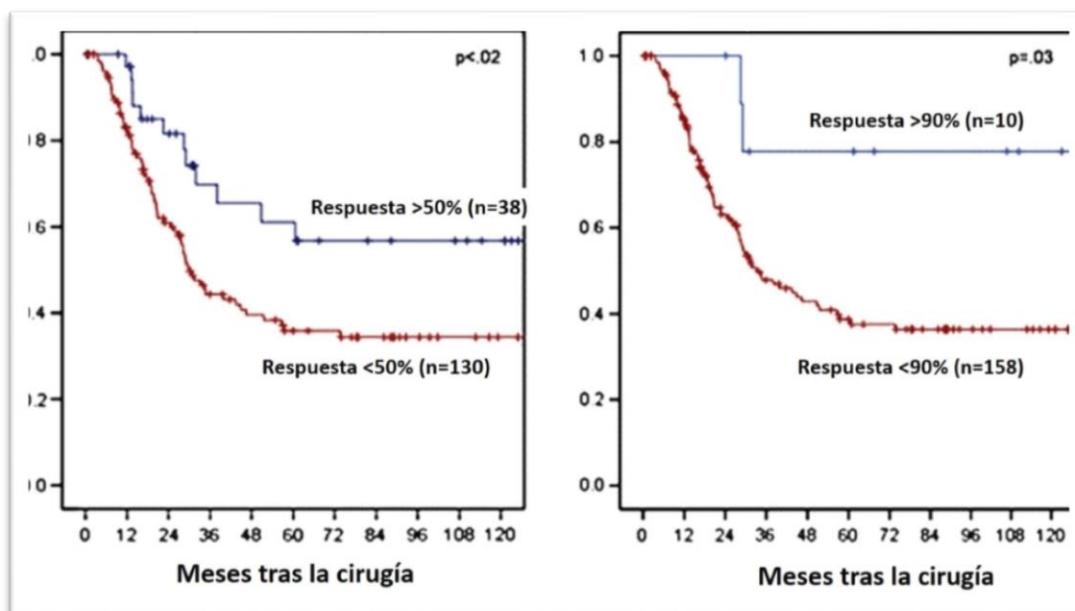
En la clasificación japonesa<sup>10</sup>, la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento preoperatorio se realiza por tercios (**Figura 18**).

INTRODUCCIÓN



**Figura 18.** Criterios de evaluación histológica de respuesta tumoral tras neoadyuvancia (JGCA).

La **Figura 19** muestra la supervivencia de 168 pacientes intervenidos en el MSKCC de Nueva York tras quimioterapia neoadyuvante, según la respuesta patológica a la misma<sup>68</sup>.

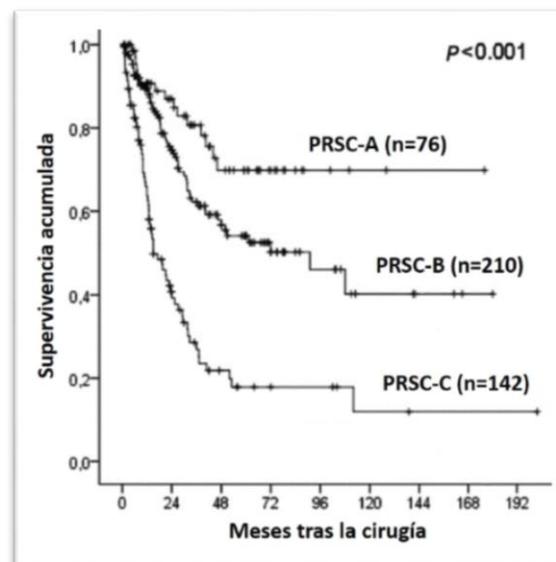


**Figura 19.** Supervivencia según la respuesta del tumor a la neoadyuvancia<sup>68</sup>.

Para poder valorar adecuadamente el pronóstico de los pacientes sometidos a neoadyuvancia, Becker propone una clasificación basada en el grado de regresión (**Tabla 4**), combinando tres factores, y que establece una buena correlación<sup>69</sup>, tal como muestra la **Figura 20**.

Parámetro	1 punto	2 puntos	3 puntos
Categoría ypT	ypT 0-2	ypT3	ypT4
Categoría ypN	ypN0	ypN1-2	ypN 3a-3b
GRT	1-2 (<10%)	3 (10-50%)	4-5 (>50%)
<b>PRSC (score pronóstico): Grupo A: 3-4 puntos; Grupo B: 5-7 puntos; Grupo C: 8-9 puntos</b>			

**Tabla 4.** Score pronóstico de supervivencia según respuesta del tumor a la neoadyuvancia<sup>69</sup>.



**Figura 20.** Supervivencia según el score pronóstico de Becker.

Algunos autores han propuesto la utilización del cociente entre las adenopatías positivas y el total de reseadas (N ratio) como un factor pronóstico independiente con un valor predictivo razonable, más útil que la clasificación TNM cuando existen menos de 15 ganglios linfáticos examinados<sup>70-73</sup>, por lo que puede reducir o compensar el riesgo de migración entre estadios. La **Tabla 5**, extraída del grupo italiano, muestra la

supervivencia global según el pN (TNM 6ª Ed.) y la N ratio en función del número total de ganglios resecaados.

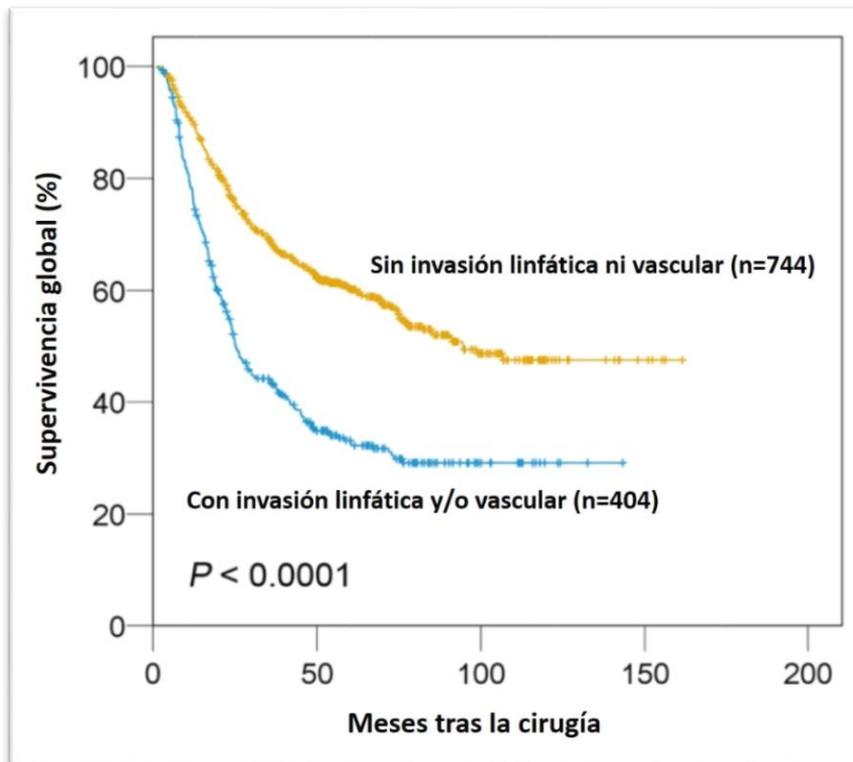
	>15 GL resecaados (n=1.421)		<15 GL resecaados (n=432)		p
	Pacientes	Superv/5a	Pacientes	Superv/5a	
<b>N0</b>	607	83,4%	250	74,2%	0,0026
<b>N1 (1-6)</b>	444	54,3%	143	44,3%	0,018
<b>N2 (7-15)</b>	206	32,7%	39	14,7%	0,004
<b>N3 (&gt;15)</b>	164	11,6%	0	-	
<b>N ratio 0</b>	607	83,4%	250	74,2%	0,0026
<b>N ratio 1 (1-9%)</b>	218	66,3%	21	61,2%	n.s.
<b>N ratio 2 (10-25%)</b>	271	46,8%	58	47,7%	n.s.
<b>N ratio 3 (&gt;25%)</b>	325	19,0%	103	28,1%	n.s.

**Tabla 5.** Correlación entre el N ratio y la supervivencia<sup>71</sup>.

En la *linitis plastica*, el N ratio medio es de 0,41, frente a 0,23 en el resto de las formas histológicas<sup>63</sup>.

Para Espín<sup>74</sup>, el número de adenopatías positivas tiene mayor valor pronóstico que la N ratio, aunque en su experiencia existe una clara correlación entre ambos factores, con una supervivencia a 5 años del 70,9% en pacientes con hasta 5 adenopatías positivas y del 72,4% con una N ratio igual o inferior a 20% (17,1% con >5 y 15,6% si >20%).

La invasión linfática, vascular y/o perineural aumentan significativamente el riesgo de recidiva y reducen la supervivencia a 5 años<sup>75-79</sup> (**Figura 21**). En la serie de Lee<sup>18</sup>, con 699 pacientes estudiados, el patrón de recidiva y la supervivencia de los pacientes pN0/LV(+), es decir, L1 y/o V1, son similares a los observados en los pN1.



**Figura 21.** Supervivencia según invasión linfática y/o vascular<sup>79</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

### TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO PRECOZ

Cuando se valoran las posibilidades de tratamiento en el cáncer gástrico precoz, es preciso conocer perfectamente el riesgo de metástasis ganglionares y su distribución anatómica, que tiene relación con el nivel de penetración parietal, el diámetro del tumor y su grado de diferenciación, así como el tipo macroscópico de Borrmann. Así, en una serie japonesa<sup>80</sup> con más de 5.000 gastrectomías con linfadenectomía D2, ninguno de los 1.230 pacientes con tumores intramucosos bien diferenciados menores de 3 cm tenía metástasis ganglionares. Además, ninguno de los pacientes sin ulceración tenía metástasis, independientemente de su tamaño. Por otro lado, una vez que el tumor penetra la submucosa, el riesgo de metástasis ganglionares se incrementa proporcionalmente al tamaño del tumor<sup>81-83</sup>: desde un 8% si es menor o igual de 1cm, hasta 23% si es mayor de 3cm.

Es evidente por tanto que un subgrupo de pacientes con cáncer gástrico precoz puede beneficiarse de una resección R0 sin precisar linfadenectomía ni gastrectomía, es decir, mediante una resección endoscópica, si bien la experiencia es aún limitada en Occidente. Sus indicaciones más aceptadas son lesiones bien diferenciadas, de 20 mm o menos en los tipos elevados (I y IIa) o de 10 mm o menos en los deprimidos (IIc), no ulceradas y limitadas a la mucosa<sup>84</sup>. El riesgo de metástasis ganglionares en estos casos es inferior al 1%, y en la mayoría de los casos la resección es completa (73-98%).

Los pacientes que no cumplan los citados requisitos deben ser sometidos a una gastrectomía. En la actualidad, una linfadenectomía D1 se considera suficiente en estos casos, aunque no debemos descartar la posibilidad de una infraestadificación preoperatoria.

### ESTADIOS INTERMEDIOS DE LA ENFERMEDAD

La resección quirúrgica es la piedra angular del tratamiento en pacientes con cáncer gástrico localizado, aunque resulta frecuentemente insuficiente.

El objetivo de la cirugía es conseguir una resección R0, es decir, macro y microscópicamente completa, en los tres ejes: proximal, distal y radial. Además, debe recolectar un número de ganglios que permita una estadificación adecuada.

### Extensión de la gastrectomía

La resección necesaria para un tratamiento satisfactorio del tumor primario comprende un margen macroscópico de al menos 5cm y márgenes microscópicos negativos, aunque algunos autores defienden un margen de 5-8 cm en el tipo difuso, debido a su ocasional propagación proximal discontinua<sup>32</sup>. Para garantizar esta circunstancia, deberían analizarse intraoperatoriamente mediante biopsias por congelación.

Un amplio estudio europeo publicado en 1988 revelaba que casi la mitad de los hospitales realizaban una gastrectomía total en caso de tumores distales de tipo difuso<sup>85</sup>. Sin embargo, en los escasos ensayos clínicos que han comparado la gastrectomía total con la subtotal en el tratamiento de tumores distales<sup>86-89</sup>, la

supervivencia a largo plazo era comparable, aunque con menos complicaciones postoperatorias si la resección era más económica. Por ello, cuando pueden alcanzarse los objetivos oncológicos preservando parte del estómago es preferible realizar una gastrectomía subtotal, que aporta ventajas sobre la total respecto a cuestiones como la saciedad precoz, pérdida de peso o necesidad de suplementación de vitamina B<sub>12</sub>.

Los tumores de localización más proximal precisan habitualmente una gastrectomía total, con extensión al esófago distal en función de los márgenes precisos o de la afectación ganglionar perihialal. Aunque no forman parte de este estudio, los tumores de la UEG tipo Siewert II (el llamado “cardias puro”) marcan habitualmente el límite entre la indicación de esofagectomía o de gastrectomía.

La gastrectomía proximal obtiene habitualmente menos ganglios linfáticos que la total y, aunque ofrece una supervivencia similar a la gastrectomía total en estadios precoces, presenta un importante porcentaje de complicaciones (44-61,8%), particularmente estenosis y reflujo severo<sup>90,91</sup>.

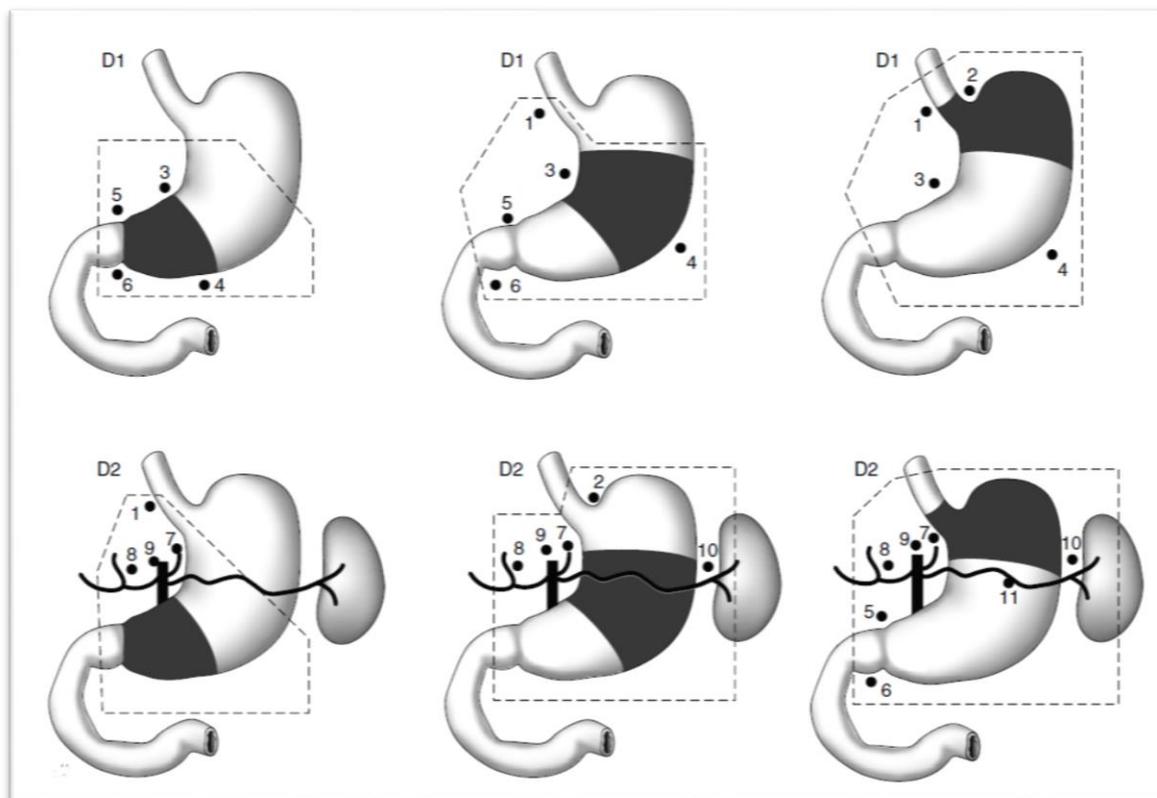
### Extensión de la linfadenectomía

La extensión de la linfadenectomía incluye al menos dos temas de debate importantes, a saber: la posibilidad de una estadificación adecuada, con la consiguiente evaluación objetiva de resultados, y el potencial terapéutico ligado a la resección de un mayor número de ganglios linfáticos.

Es evidente que, a la vista de la última edición del sistema TNM<sup>46</sup>, en el que la N se basa en el número de ganglios afectados, y tal como recomiendan sociedades como la NCCN<sup>92</sup>, es preciso extirpar al menos 15 adenopatías para una adecuada clasificación patológica. La SNFGE<sup>93</sup> (Sociedad nacional francesa de gastroenterología) recomienda al menos 25 ganglios, como parte de una linfadenectomía D1,5 (o D2 sin esplenectomía).

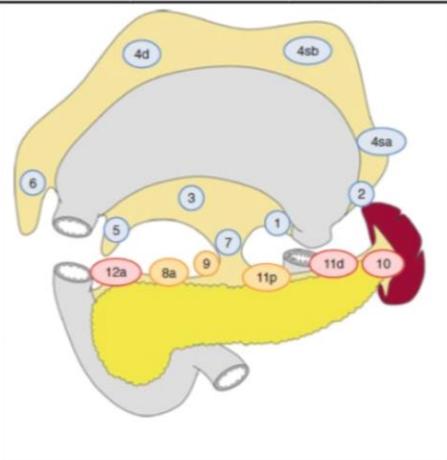
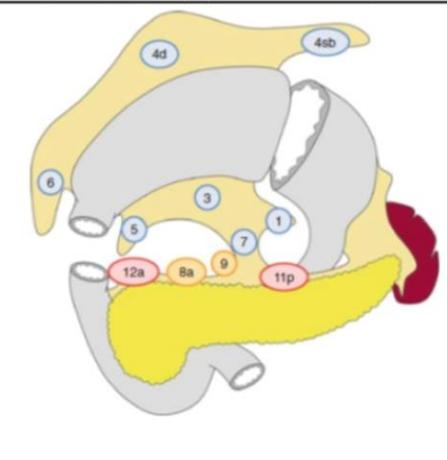
A la hora de considerar el valor terapéutico de la linfadenectomía, es preciso sopesar las ventajas potenciales en la supervivencia a largo plazo (resultados de efectividad) frente a la morbilidad postoperatoria (complicaciones inmediatas o resultados de seguridad).

Clásicamente, la Japanese Gastric Cancer Association clasificaba el nivel ganglionar 1 ó 2 (y por tanto la linfadenectomía correspondiente) según la localización del tumor primario (por ejemplo, el grupo 2, paracardial izquierdo, podía ser considerado Nivel 1 en tumores proximales, Nivel 2 en lesiones del tercio medio o Nivel 3 en neoplasias antrales).



**Figura 22.** Tipos de linfadenectomía según localización del tumor primario.

Sin embargo, la última edición<sup>16</sup> define los tipos de linfadenectomía según la gastrectomía realizada, total o subtotal. La siguiente tabla muestra los grupos ganglionares incluidos en cada resección. Como podemos observar, la linfadenectomía D1 incluye sistemáticamente el grupo 7 (previamente denominada D1+ $\alpha$ ). Las diferencias entre la linfadenectomía D1+ (previamente D1+ $\beta$ ) y D2 van ligadas al concepto de “preservación pancreática y esplénica” (grupos 11d y 10, respectivamente), de modo que en la gastrectomía total denominaremos “D2 con preservación esplénica” a la linfadenectomía D1+ propiamente dicha.

	GASTRECTOMÍA TOTAL	GASTRECTOMÍA DISTAL
D0	<D1	<D1
D1	1-7	1, 3-7
D1+	D1 + 8a, 9, 11p	D1 + 8a, 9
D2	D1 + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a	D1 + 8a, 9, 11p, 12a
		

**Tabla 6.** Tipos de linfadenectomía según extensión de la gastrectomía (JGCA<sup>16</sup>).

Seis ensayos clínicos, recogidos en el meta-análisis de Memon<sup>94</sup>, comparan los dos tipos de linfadenectomía, concluyendo que la linfadenectomía D1 está asociada con un número significativamente menor de dehiscencias anastomóticas, de complicaciones postoperatorias y de reoperaciones que la D2, así como con una estancia hospitalaria más corta y menor mortalidad a 30 días, todo ello con una supervivencia a 5 años similar. Dos de los estudios<sup>87,95</sup>, por el reducido tamaño de la muestra, tienen una potencia insuficiente para calcular la supervivencia a largo plazo. Los dos trabajos que han merecido más atención y discusión, tanto por el volumen de pacientes reclutados (aunque el volumen de pacientes por centro es escaso) como por sus conclusiones, son el estudio británico del Medical Research Council<sup>96</sup> y el holandés del Dutch Gastric Cancer Group<sup>97</sup>. Sus principales resultados quedan reflejados en la **Tabla 7**: la linfadenectomía D2, que incluía una esplenopancreatectomía distal sistemática como parte de la resección de los grupos ganglionares 10 y 11, asociaba unas complicaciones postoperatorias y una mortalidad que prácticamente duplicaba las de la D1.

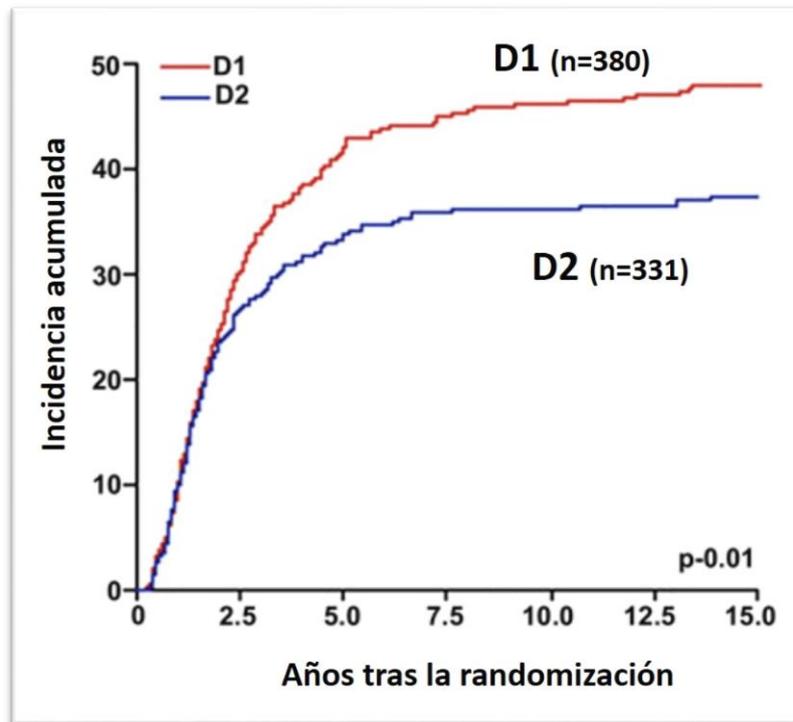
Medical Research Council Trial <sup>96</sup> , 1999	D1	D2	p
Número de pacientes	200	200	
Mortalidad operatoria	6,5%	13%	<0,04
Complicaciones postoperatorias	28%	46%	<0,001
Supervivencia a 5 años	35%	33%	n.s.
Dutch Gastric Cancer Group Trial <sup>97</sup> , 1999			
Número de pacientes	380	331	
Mortalidad operatoria	4%	10%	<0,004
Complicaciones postoperatorias	25%	43%	<0,001
Supervivencia a 5 años	45%	47%	n.s.

**Tabla 7.** Principales resultados de los ensayos británico y holandés.

A largo plazo, aunque la supervivencia a 11 y 15 años parece favorecer a la linfadenectomía D2 (**Tabla 8**), la diferencia no es estadísticamente significativa. Sí se demuestra, como puede observarse en la **Figura 23**, que la mortalidad específica por cáncer es mayor en caso de la linfadenectomía estándar (48%) que en la ampliada (37%)<sup>98</sup>. También se reducen las recidivas locales (12% vs 22%) y regionales (13% vs 19%) con la linfadenectomía D2.

Dutch Gastric Cancer Group Trial, 1999	D1	D2	p
Número de pacientes	380	331	
Supervivencia a 5 años <sup>97</sup>	45%	47%	n.s.
Supervivencia a 11 años <sup>99</sup>	30	35%	n.s.
Supervivencia a 15 años <sup>98</sup>	21%	29%	n.s.
Mortalidad específica por cáncer a 15 años	48%	37%	0,01
Recidivas locales	22%	12%	0,015
Recidivas regionales	19%	13%	0,015

**Tabla 8.** Resultados a largo plazo del ensayo holandés.



**Figura 23.** Dutch study: mortalidad específica acumulada<sup>98</sup>.

El meta-análisis de Mocellin<sup>100</sup>, que se basa en la supervivencia específica en vez de la general o libre de enfermedad, muestra también un beneficio a largo plazo para la linfadenectomía D2.

El ensayo del Italian Gastric Cancer Study Group<sup>101</sup> y el de la Universidad de Taiwan<sup>102</sup> no muestran diferencias en cuanto a la mortalidad; aunque la morbilidad postoperatoria tiende a ser mayor tras una D2, sólo en la segunda serie alcanza significación (10,1% vs 17,1%,  $p=0,012$ ). Tampoco existen diferencias en la supervivencia a 5 años.

Linfadenectomías más amplias que la D2 no han mostrado ventajas en cuanto a supervivencia a largo plazo, y sí un aumento significativo de las complicaciones quirúrgicas inmediatas, como muestra el estudio del Japanese Clinical Oncology Group (JCOG-9501)<sup>103</sup>. En una reciente revisión de la Cochrane<sup>33</sup>, sobre 8 ensayos clínicos que comprenden 2.515 pacientes, la linfadenectomía D3 no aumenta la supervivencia respecto a la D2.

El rol de la linfadenectomía guiada por la técnica del ganglio centinela está aún por definir, aunque podría resultar en un mejor manejo de estos pacientes, como ocurre en el cáncer de mama y el melanoma<sup>104</sup>.

### Resección de órganos adyacentes

La pancreatectomía distal y la esplenectomía han sido realizadas como parte de la linfadenectomía D2, con el fin de extirpar adecuadamente las adenopatías de los grupos 10 y 11, sobre todo en los tumores del tercio superior y medio del estómago. En la experiencia japonesa, la incidencia de metástasis ganglionares en el hilio esplénico oscilaba entre el 15 y el 21% de los tumores que infiltran o se localizan en el tercio proximal del estómago<sup>105</sup>. Sin embargo, parece claro que la esplenectomía aumenta la morbilidad sin mejorar la supervivencia a largo plazo<sup>106-110</sup>. En el ensayo coreano de Yu, no hay diferencia en la supervivencia a 5 años, pero además no quedan supervivientes en ninguno de los dos casos (gastrectomía con o sin esplenectomía) cuando los ganglios del grupo 10 estaban afectados por el tumor<sup>111</sup>. El más amplio ensayo clínico realizado al respecto, el JCOG 0110, recién concluido<sup>112</sup>, establece que en la gastrectomía total por cáncer gástrico proximal que no afecta la curvatura mayor, la esplenectomía profiláctica debería ser evitada, tanto por razones de seguridad como por cuestiones de supervivencia. Solamente debe realizarse cuando existe afectación directa por el tumor, y en caso de lesiones que afectan al estómago proximal a lo largo de la curvatura mayor.

La resección multivisceral en bloque puede ser necesaria en tumores T4b para conseguir unos márgenes libres. La esplenopancreatectomía distal, colectomía o la extirpación de otros órganos no son en sí factores de mal pronóstico<sup>113,114</sup>, al contrario que el lavado peritoneal positivo, el factor T o la presencia y extensión de las metástasis linfáticas. En el estudio multicéntrico italiano, la mortalidad operatoria fue de 3,6%, la tasa de complicaciones 33,9% y la supervivencia a 5 años 27,2%, que alcanza el 53,3% en los pacientes pN0. Por lo tanto, la gastrectomía con resección multivisceral asociada debería ser el tratamiento escogido en aquellos pacientes en los que presumiblemente puede obtenerse una resección completa (R0) y siempre que no haya evidencia clara de afectación ganglionar, ya que puede llevarse a cabo con aceptable morbimortalidad<sup>115</sup>.

Obviamente, factores como la edad, la comorbilidad del paciente, la extensión del tumor o la experiencia quirúrgica condicionan la elección de la técnica en cada caso, y una estrategia agresiva durante la intervención influye sobre la supervivencia, la morbimortalidad perioperatoria y la calidad de vida.

### Tratamiento multimodal: terapia adyuvante o neoadyuvante

El cáncer gástrico precoz se define como un tumor que no sobrepasa la submucosa, independientemente de la afectación ganglionar (T1 + cualquier N). Se habla de cáncer gástrico avanzado cuando la lesión es localizada o locorregional, por oposición a la enfermedad diseminada o metastásica.

El **cáncer gástrico precoz** tiene unas elevadas probabilidades de curación con tratamiento quirúrgico exclusivo, en relación con la mínima invasión parietal y la infrecuente afectación ganglionar concomitante.

Para la NCCN<sup>92</sup>, con un Nivel de evidencia I, la modalidad de tratamiento combinado resulta efectiva en el paciente con **cáncer gástrico localmente avanzado**, para el cual la terapia sistémica más la cirugía potencialmente curativa se considera por tanto el estándar de tratamiento. Propugnan la existencia de un comité de tumores que se reúna semanal o quincenalmente como eje central de la toma de decisiones, definiendo y dinamizando el circuito del paciente.

La combinación de la cirugía con la radioterapia y la quimioterapia mejora las tasas de curación, mientras que otros tratamientos sistémicos como la inmunoterapia y las terapias dirigidas no tienen aún un papel bien definido en el tratamiento radical. Estos componentes se pueden integrar según la intención del tratamiento:

- **Tratamiento adyuvante:** administrado después del tratamiento local radical, con el objetivo de erradicar la enfermedad micrometastásica y disminuir las recaídas locales y sistémicas, aumentando la supervivencia global
- **Tratamiento neoadyuvante:** tratamiento inicial de tumores localizados para los que existe posteriormente un tratamiento local radical

- **Tratamiento de inducción:** tratamiento inicial de tumores avanzados en los que no existe alternativa terapéutica, es decir, tumores irresecables en el momento del diagnóstico. Podrían ser potencialmente quirúrgicos posteriormente, aunque con alto riesgo de recidiva.

Varios ensayos clínicos han comparado la efectividad de diferentes fórmulas de tratamiento multidisciplinar frente a la cirugía aislada.

En **Asia**, el estándar de tratamiento es la quimioterapia adyuvante. En Japón, se utiliza una fluoropirimidina oral, el S-1, administrada durante un año en ciclos de 6 semanas a los pacientes con cáncer gástrico en estadios II o III tras gastrectomía con linfadenectomía D2. El ensayo del ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer)<sup>116</sup> mostró un beneficio en la supervivencia a 3 años del 70 al 80% con dicho esquema. En el estudio CLASSIC<sup>117</sup>, 1.035 pacientes en 35 centros de Corea del Sur, China y Taiwan diagnosticados de cáncer gástrico en estadios II, IIIA y IIIB fueron randomizados tras gastrectomía con linfadenectomía D2 a recibir 8 ciclos de 3 semanas con oxaliplatino + capecitabina versus observación simple. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 68% frente al 53% a favor del tratamiento combinado. En el amplio metaanálisis publicado por el GASTRIC Group (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration)<sup>118</sup>, con datos individuales de 3.838 pacientes de 17 ensayos clínicos, la quimioterapia postoperatoria a base de fluorouracilo mejoraba la supervivencia global (del 49,6% al 55,3%) y libre de enfermedad. En el ensayo fase III del Grupo Oncológico Italiano de Investigación Clínica (GOIRC)<sup>119</sup> no se aprecia beneficio alguno con 4 ciclos de 3 semanas con ECF (epirrubicina-cisplatino-fluorouracilo).

En **Estados Unidos**, la publicación en 2001 del estudio Intergroup 0116, liderado por **Macdonald**<sup>120</sup>, supuso un antes y un después en el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado. Entre agosto de 1991 y julio de 1998, 275 pacientes fueron asignados a tratamiento quirúrgico aislado y 281 a radioquimioterapia postoperatoria, con un esquema que incluía 5 ciclos de 5-fluorouracilo + leucovorín cada 4 semanas, con 45 Gy de radioterapia encajada entre el 2º y el 3º. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de 48 versus 31% (global a 5 años de 42 frente a 25%), con una mediana que aumentó de 27 a 36 meses con el tratamiento combinado. La recidiva local de la

enfermedad fue del 19% con RT postoperatoria frente al 29% con cirugía sola. Desafortunadamente, el estudio también mostró que la linfadenectomía D0 era la más frecuentemente realizada en el país en aquel momento.

El estudio fue actualizado en 2012 y sus beneficios seguían siendo vigentes<sup>121</sup>.

El ensayo CALGB 80101, conducido por el US Gastrointestinal Intergroup<sup>122</sup>, no pudo demostrar ninguna ventaja cambiando el esquema de QT adyuvante por una QT sistémica potencialmente más activa, tipo ECF, antes y después de la RT.

El ensayo ARTIST (Adjuvant chemoRadiation Therapy In Stomach cancer Trial)<sup>123</sup> se diseñó para comparar el tratamiento adyuvante con QT a base de capecitabina-cisplatino (XP, 6 ciclos de 3 semanas), frente a RQT (dos ciclos de XP seguidos de 5 semanas de RT+capecitabina y dos ciclos más de XP), tras disección D2. La adición de RT no mostró diferencias significativas en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, si bien se mostró efectiva en el subgrupo de pacientes con adenopatías positivas y en el tipo intestinal. En enero de 2013 se empezó el reclutamiento para un nuevo ensayo, el ARTIST-II Trial, que pretende incluir a 900 pacientes N(+) para el año 2016.

El estudio **MAGIC** (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy)<sup>124</sup> randomiza 503 pacientes entre QT perioperatoria con 3 ciclos de 3 semanas de epirrubicina-cisplatino-fluorouracilo (ECF) y cirugía sola, con una supervivencia a 5 años de 36,3% frente al 23% a favor del tratamiento combinado. Incluye un 26% de tumores del esófago distal y de la UEG. Aunque la cirugía es adecuada (al menos D1), sólo el 38% llevan una linfadenectomía D2, por lo que algunos autores ponen en entredicho el beneficio del esquema MAGIC en centros con cirugía óptima<sup>125</sup>. Por otro lado, sólo 42% completan el tratamiento postoperatorio. El meta-análisis de Jiang, con 1.755 pacientes de 12 ensayos clínicos, muestra un beneficio significativo para la QT neoadyuvante en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad, así como a la tasa de resecciones curativas<sup>126</sup>.

El concepto de la neoadyuvancia resulta atractivo, dado que un porcentaje amplio de pacientes tiene tumores localmente avanzados en el momento del diagnóstico. Por otro lado, un postoperatorio complejo puede retrasar o incluso contraindicar la adyuvancia, sin olvidar las altas tasas potenciales de toxicidad con la radioquimioterapia<sup>127</sup>. Además

de que no aumenta significativamente las complicaciones quirúrgicas ni la mortalidad operatoria<sup>126,128</sup>, el tratamiento preoperatorio presenta una serie de ventajas, tales como:

- Vascularización tumoral intacta
- La posibilidad de reducir el tamaño (downsizing) y el estadio (downstaging), aumentando la tasa de resecciones R0
- Tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica
- Mejor tolerancia y menor morbimortalidad que la administración postoperatoria
- Evaluación de la sensibilidad a la quimioterapia.

Dentro de los esquemas utilizables, la combinación de epirrubicina-oxaliplatino-capecitabina (EOX)<sup>129</sup> es más fácil de administrar y parece mejorar la efectividad y las posibilidades de completar el tratamiento, además de disminuir las complicaciones respecto a la combinación originalmente utilizada en el estudio MAGIC. Sirohi<sup>130</sup> publica que el 63,6% de los pacientes completan los 6 ciclos previstos de quimioterapia, frente al 42% en el estudio original de Cunningham. Por ello, se ha convertido en el estándar de tratamiento en numerosos **hospitales europeos**, incluido el Hospital Universitario Basurto.

El ensayo multicéntrico francés ACCORD 07<sup>131</sup> evaluó el beneficio de la quimioterapia perioperatoria con cisplatino-fluorouracilo en el adenocarcinoma esófago-gástrico resecable. Aunque sus resultados son favorables, mejorando la tasa de resecciones R0 del 73 al 84% y la supervivencia a 5 años del 24 al 38%, apenas el 24,6% de los tumores eran gástricos propiamente dichos (11,2% de esófago inferior y 64,3% de la UEG).

El esquema NeoFLOT<sup>132</sup> propone la administración de quimioterapia neoadyuvante prolongada con 6 ciclos de Fluorouracilo, Leucovorín, Oxaliplatino y doceTaxel, basándose en que el componente neoadyuvante es a menudo completado por los pacientes y no así el postoperatorio. El 40% de los pacientes alcanzaban un GRT 1-2, de los cuales el 85% eran de tipo intestinal.

A fin de mejorar la efectividad de la quimioterapia perioperatoria, el ensayo británico MAGIC-B añade bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGFA) al esquema epirrubicina-cisplatino-capecitabina. Con el estudio de seguridad finalizado tras la randomización de los 200 primeros pacientes, y una vez demostrado que la toxicidad es aceptable y no hay un efecto negativo en los resultados quirúrgicos<sup>133</sup>, los resultados definitivos están pendientes de publicación.

El papel de la radioterapia adyuvante es objeto habitual de debate. En el British Stomach Cancer Group study<sup>134</sup>, 436 pacientes fueron randomizados a cirugía sola, cirugía + RT o cirugía + QT tipo FAM (fluorouracilo-doxorrubicina-mitomomicina). Aunque no hubo diferencias en la supervivencia, hubo un aparente beneficio en el control local de la enfermedad con la radioterapia, con recidivas locorregionales documentadas en el 27, 10 y 19%, respectivamente, si bien la interpretación es cuestionable debido a que el 39% (171/436) de las resecciones fueron R1.

Un reciente meta-análisis<sup>135</sup>, que incluye 13 ensayos clínicos con 2.811 pacientes, sugiere que la RT postoperatoria mejora la supervivencia general y libre de enfermedad en aproximadamente el 20%. Como destaca Foo<sup>136</sup>, la RT postoperatoria debería ser considerada en pacientes con alto riesgo de recidiva sometidos a una resección con linfadenectomía inferior a D2, y el beneficio es más importante en pacientes con enfermedad ganglionar, paralelamente al número de adenopatías reseçadas<sup>137</sup>.

Hasta ahora, el beneficio de la RQT neoadyuvante solamente ha podido ser demostrado en tumores de la UEG, y existe cierta preocupación sobre el riesgo de retraso de la cirugía, progresión de la enfermedad o potenciales complicaciones quirúrgicas, sobre todo en caso de linfadenectomía D2, al tiempo que puede aumentarse el porcentaje de resecciones R0, mejorar la tolerancia al tratamiento y definir mejor el campo de tratamiento<sup>138</sup>. Aunque cerrados prematuramente por escaso reclutamiento, dos estudios deben ser señalados como referencia: el del US Gastrointestinal Intergroup<sup>139</sup>, con una supervivencia mediana de 54 frente a 21,5 meses y del 39 frente al 16% a 5 años, y el POET trial del German Oesophageal Cancer Study group<sup>140</sup>, que muestra una supervivencia a 3 años del 48 frente al 28% y con un pN(+) que se redujo del 63,3% en el grupo de cirugía sola al 35,6% en el de tratamiento trimodal. El estudio CROSS<sup>141</sup> estableció definitivamente el estándar de tratamiento en el cáncer de esófago y UEG

mediante RQT neoadyuvante. En su reciente actualización<sup>142</sup> con resultados a 5 años, la supervivencia mediana mejora de 21,1 a 81,6 meses en el carcinoma escamoso y de 27,1 a 43,2 en el adenocarcinoma. En el estudio fase II publicado por el MD Anderson Cancer Center<sup>143</sup>, 28 de 33 pacientes fueron gastrectomizados con linfadenectomía D2 tras RQT de inducción. El 64% de éstos presentaron una respuesta patológica parcial o completa, con una supervivencia mediana de 64 meses, frente a 13 meses en los no respondedores. En una actualización reciente, con 192 pacientes sometidos a laparoscopia diagnóstica, radioquimioterapia preoperatoria y gastrectomía con linfadenectomía D2, obtienen una respuesta patológica completa del 20% y una supervivencia global a 5 años del 56%, con peores resultados en mayores de 65 años, varones, en caso de resección multivisceral y paralelamente al ypN<sup>144</sup>.

La RQT neoadyuvante ha sido utilizada con resultados prometedores como tratamiento de inducción en el cáncer gástrico irresecable<sup>145</sup>, mejorando la tasa de resecciones R0, con beneficio en la supervivencia.

El ensayo CRITICS (ChemoRadiotherapy after Induction chemoTherapy In Cancer of the Stomach)<sup>146</sup> tiene en cuenta las principales limitaciones de los esquemas de MAGIC y Macdonald, aunque no realiza una verdadera comparación entre ambos. Randomizando 788 pacientes entre diciembre de 2006 y diciembre de 2013, su objetivo es averiguar si la RT adyuvante puede añadir algún beneficio al esquema estándar de QT perioperatoria, aplicado a pacientes en estadios IB hasta IIIC.

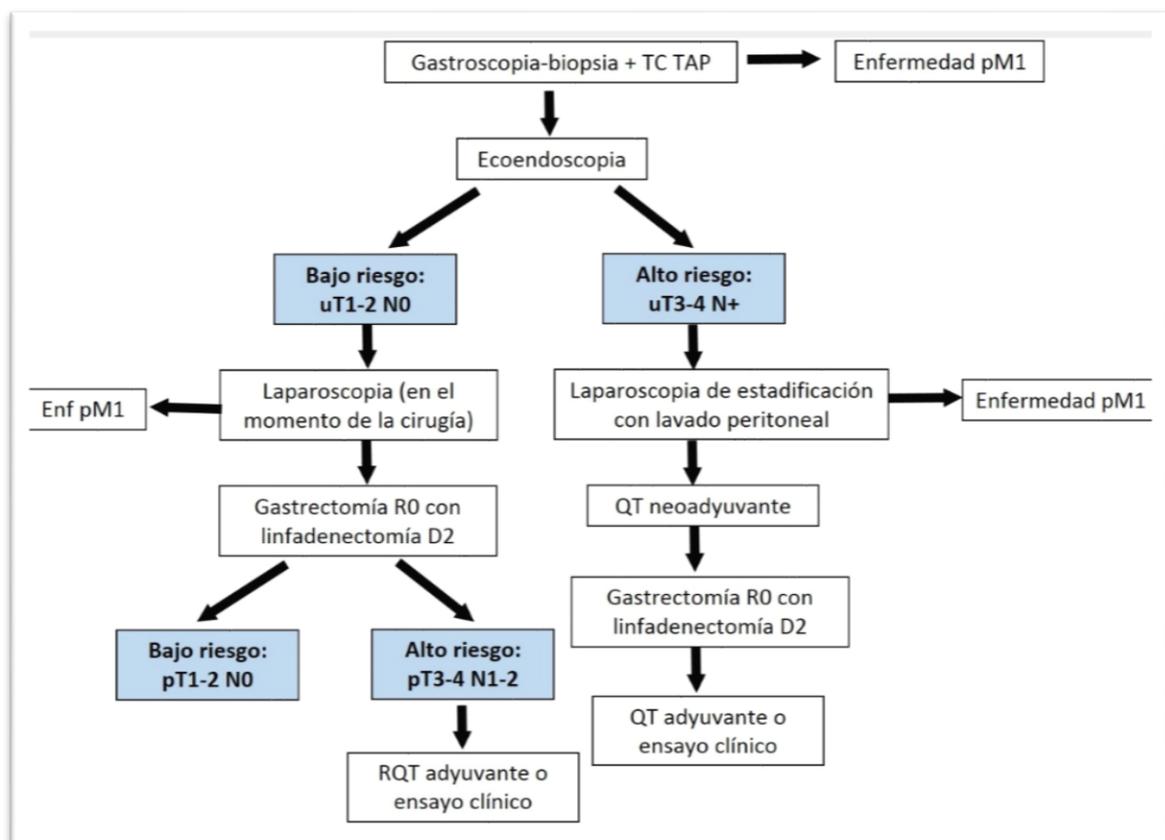
Otros ensayos clínicos estudian el valor de la radioterapia neoadyuvante como posible complemento del esquema MAGIC, tal como el llamado TOPGEAR<sup>147</sup>, actualmente en curso, que busca incluir 752 pacientes en Australia y Nueva Zelanda.

En la actualidad, la práctica habitual en el tratamiento primario del cáncer gástrico queda bien resumida en varias guías clínicas. Con un nivel de recomendación 1, la NCCN<sup>92</sup> propone el uso de quimioterapia perioperatoria (protocolo MAGIC) en pacientes con buen estado general (“medically fit patients”) y lesiones resecables T2 o mayores, así como en las N(+), es decir, como señala la SNFGE<sup>93</sup>, a todos los enfermos con estadios superiores al IA. En la guía alemana, se aconseja incluir a los pacientes T2N0 basándose en la escasa fiabilidad de la estadificación preoperatoria<sup>32</sup>. Newton propone cirugía de

entrada en tumores T2N0 de localización distal, pero neoadyuvante los proximales<sup>148</sup>. Estas estrategias son factibles en instituciones con un enfoque multidisciplinar instaurado.

Si el abordaje inicial es quirúrgico, sea por complicaciones de la neoplasia como obstrucción o hemorragia o por preferencia institucional, se recomienda la radioquimioterapia postoperatoria (protocolo Macdonald) en pacientes con lesiones pT3 o superiores o pN(+). El beneficio esperable es escaso en pacientes pT2N0, por lo que sólo se recomienda su utilización si poseen características “de alto riesgo”, como los pobremente diferenciados o mayor grado, invasión linfocelular o perineural, menores de 50 años o pacientes que no han recibido una linfadenectomía D2.

El siguiente algoritmo muestra la selección de tratamiento en el MSKCC de Nueva York<sup>149</sup>.

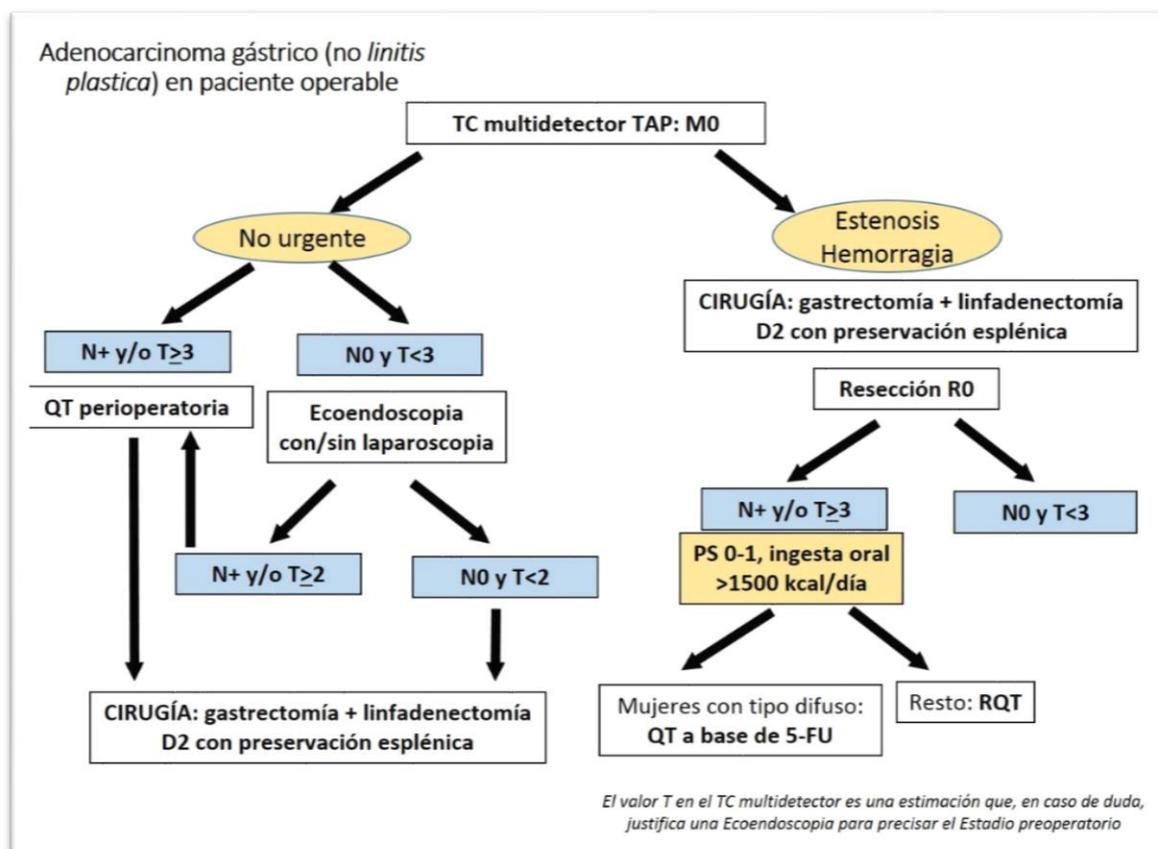


**Figura 24.** Algoritmo terapéutico del MSKCC de Nueva York<sup>149</sup>.

La reciente revisión de Moorcraft<sup>125</sup> asigna al esquema de Macdonald unas “indicaciones limitadas”, a saber: infraestadificación preoperatoria, ausencia de

quimioterapia preoperatoria y riesgo de mal control local (resección R1 o linfadenectomía <D2). En la experiencia de Stiekema, la supervivencia global a 3 años es similar entre pacientes con resección R0 o R1, si los pacientes han recibido RQT postoperatoria<sup>150</sup>.

La **Figura 25** muestra el circuito de los enfermos propuesto por la Sociedad francesa de gastroenterología. Como puede observarse, una vez descartada enfermedad metastásica por TC, la ecoendoscopia se limita a la resolución de dudas planteadas en los T más bajos de enfermos N0, es decir, para precisar si se trata de un T1, candidato a cirugía inicial, o un T2, que puede beneficiarse de la neoadyuvancia.



**Figura 25.** Algoritmo terapéutico de la Sociedad francesa de gastroenterología (SNFGE, 2015).

Estudios futuros deberían considerar la respuesta individual de los pacientes al tratamiento combinado, en particular teniendo en cuenta la localización del tumor y el histotipo de Lauren. Como señala Reim<sup>151</sup>, una cuestión sin resolver es la aplicación de la quimioterapia preoperatoria en pacientes con adenocarcinoma de tipo difuso. En un

amplio estudio francés<sup>152</sup> que incluía a 3.010 pacientes registrados en 19 centros entre 1997 y 2010, actualizado recientemente<sup>153</sup>, se compararon los pacientes con adenocarcinoma de tipo difuso tratados con intención curativa con cirugía sola o con quimioterapia perioperatoria. La supervivencia mediana fue significativamente menor en el grupo de tratamiento combinado, concluyendo que la quimioterapia perioperatoria no beneficia a los pacientes con adenocarcinomas de tipo difuso. En el estudio original de Macdonald actualizado<sup>121</sup>, el análisis por subgrupos suscitó dudas en cuanto a la efectividad del tratamiento frente al tipo difuso, particularmente en mujeres. En Munich<sup>154</sup>, un amplio estudio concluyó que el adenocarcinoma de la UEG responde mejor que el antral, y el tipo intestinal que el difuso. En otro estudio alemán<sup>155</sup>, los adenocarcinomas con células en anillo de sello obtienen respuesta patológica significativa (GRT 1-2) en el 16,3% de los casos, frente al 28,9% en el resto de tipos, pero en conjunto no parece justificable excluir a estos pacientes del tratamiento neoadyuvante. Para Postlewait<sup>156</sup>, el tipo histológico no debería dictar *per se* la estrategia de tratamiento. A fin de intentar responder a esta cuestión, un amplio ensayo clínico<sup>157</sup>, denominado PRODIGE 19, ha sido planteado por Mariette, pero sus resultados no verán la luz antes de 2018.

Se ha propuesto la llamada “intensificación de los tratamientos adyuvantes”, aumentando el número de fármacos o la duración de la QT<sup>158</sup>, sola o con RQT, como en los ensayos AMC 0201<sup>159</sup>, ITACA-S<sup>160</sup> o el CALGB-80101<sup>122</sup>, sin evidencia hasta el momento que favorezca su utilización.

Otras mejoras en el tratamiento deberán derivarse de un mejor entendimiento de las vías moleculares en el cáncer gástrico<sup>7</sup> o basarse en potenciar la inmunidad celular del huésped<sup>8,161</sup>.

### Quimioterapia intraperitoneal

Es conocido que la gastrectomía difunde células cancerígenas viables en el peritoneo, induciendo la creación de metástasis peritoneales<sup>162</sup>, sobre todo cuando existe invasión serosa<sup>163</sup>. La recidiva peritoneal representa uno de los patrones comunes de fracaso tras una resección de intencionalidad curativa. La supervivencia mediana en caso de recidiva

peritoneal es de 3 a 6 meses. Como señala Marrelli<sup>55</sup>, la QT o RT adyuvante no mejoran la supervivencia en pacientes con alto riesgo de carcinomatosis peritoneal.

Este método de tratamiento se basa en el hecho de que consigue una concentración de quimioterápico en la cavidad peritoneal muy superior a la que puede alcanzarse por vía intravenosa u oral. Por otro lado, la hipertermia actúa sinérgicamente con ciertos quimioterápicos incrementando el grado de penetración tisular.

En la amplia revisión de Roviello<sup>164</sup>, la HIPEC (hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy) adyuvante demuestra una reducción en la tasa de recidiva peritoneal y una mejora de la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico avanzado con alto riesgo de carcinomatosis tras gastrectomía de intención curativa, en particular aquéllos con tumores de tipo mixto, invasión serosa o citología peritoneal positiva. El meta-análisis de Yan<sup>165</sup> incluye 10 ensayos clínicos con 1.474 pacientes gastrectomizados con intención curativa, de los cuales 873 recibieron tratamiento intraperitoneal adyuvante. La conclusión fue que la HIPEC mejora la supervivencia, aunque aumenta la tasa de complicaciones. El ensayo clínico presentado por Kang<sup>166</sup>, sobre 640 pacientes, demostró un beneficio en la supervivencia global en los pacientes con afectación serosa mediante la administración de cisplatino intraperitoneal y QT precoz sistémica. El ensayo GASTRICIHIP<sup>167</sup> plantea dos brazos de tratamiento en pacientes con afectación serosa y/o ganglionar y/o citología positiva sometidos a QT perioperatoria y linfadenectomía D1-D2, uno de los cuales recibe HIPEC con oxaliplatino. El número de pacientes requerido es de 306, y el fin del estudio se prevé para 2023.

El lavado intraperitoneal extenso con 10 litros de suero fisiológico mejora los resultados de la QT intraperitoneal normotérmica en el tratamiento de los pacientes con citología positiva sin carcinomatosis macroscópica<sup>168</sup>, por lo que los autores lo recomiendan como profilaxis estandarizada de la posible diseminación peritoneal.

Dos excelentes revisiones de conjunto, actualizaciones (“state of the art”) sobre el valor profiláctico o terapéutico de la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia, han sido publicadas recientemente<sup>169,170</sup>.

## ASPECTOS TÉCNICOS

### Técnica quirúrgica

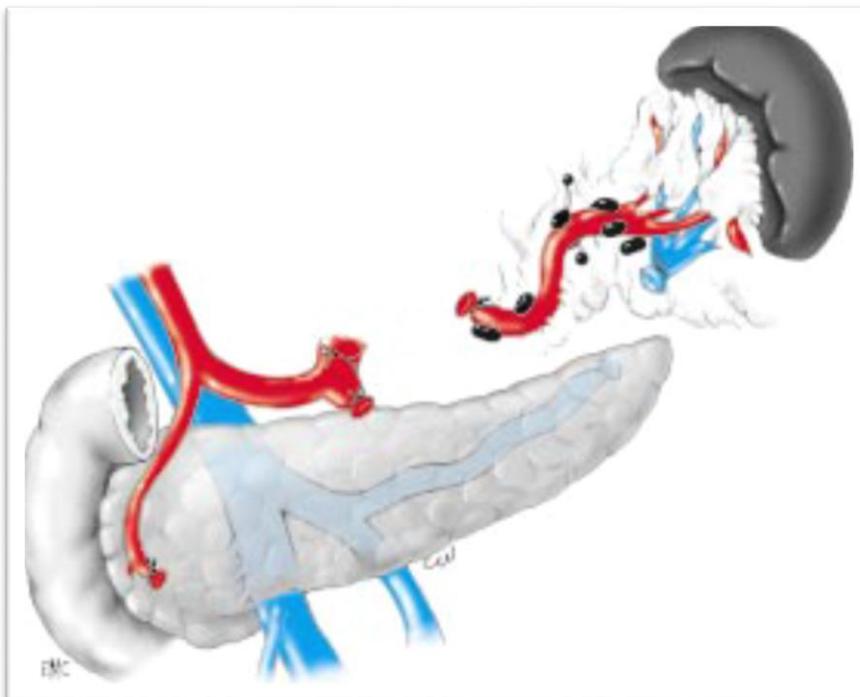
La cirugía debe comenzar por una minuciosa inspección de la cavidad abdominal, preferentemente por vía laparoscópica. Debe valorarse la presencia de ascitis, metástasis hepáticas, implantes peritoneales y posible enfermedad pélvica, incluida la afectación ovárica. Una vez confirmado en la medida de lo posible el carácter localizado de la lesión, puede procederse a la realización de una laparotomía media o subcostal bilateral o continuar el procedimiento por laparoscopia, según la experiencia del equipo quirúrgico. La localización y el tamaño del tumor primario permiten decidir la extensión de la gastrectomía, habitualmente acompañada de una linfadenectomía D2 con preservación esplénica y pancreática que permita maximizar las probabilidades de curación y realizar una adecuada estadificación patológica. La extensión directa del tumor a través de la pared gástrica debería de ser tratada con una extirpación en bloque para conseguir una resección R0 y mantener la intencionalidad curativa de la cirugía.

Clásicamente, el procedimiento comienza por la movilización del epiplon mayor desde el colon transversal, aunque puede ser preservado con un margen de 3 cm de la arcada gastroepiploica en lesiones T1/T2<sup>16</sup>, pero esta cuestión genera una importante controversia, que será analizada posteriormente. La resección de la bursa omentalis (peritoneo que recubre la cara anterior del páncreas y el mesocolon transversal), además de controvertida, puede ser tediosa. Tras la disección del grupo ganglionar 6 (ganglios infrapilóricos), se procede a la ligadura en su origen de la arteria y vena gastroepiploicas derechas, para avanzar posteriormente hacia la arteria hepática común y la esplénica. Tras la disección de las adenopatías de los grupos 5 y 12a (con ligadura de la arteria gástrica derecha en su nacimiento, distal al de la gastroduodenal), se procede a la sección duodenal y posteriormente a la linfadenectomía de los grupos 8,9 y 11p, con ligadura de la arteria gástrica izquierda en su origen<sup>171</sup>.



**Figura 26.** Linfadenectomía del Nivel 2, adaptada de Mutter<sup>171</sup>.

En caso de precisar una linfadenectomía de los grupos 10 y 11, es preferible preservar el páncreas, tal como muestra la **Figura 27** (técnica de Maruyama).



**Figura 27.** Linfadenectomía de los grupos 10 y 11d (técnica de Maruyama)<sup>171</sup>.

Dada la propensión del cáncer gástrico a diseminarse por vía linfática submucosa o subserosa, un margen macroscópico de 5 cm se considera necesario en general. El borde esofágico o duodenal puede enviarse en fresco para análisis intraoperatorio y confirmación de que los márgenes están libres. Una vez elegido el lugar de sección proximal del espécimen quirúrgico (gastrectomía total o subtotal), debe disecarse el pilar derecho y descender en todo caso el grupo ganglionar 1. La reconstrucción se realiza habitualmente mediante una Y de Roux, con un asa alimentaria de al menos 60 cm para evitar el reflujo biliar. Csendes<sup>172</sup> ha comparado de forma exhaustiva la reconstrucción tipo Billroth II y la Y de Roux, mostrando que el esófago es endoscópicamente normal en el 50 vs 90%, respectivamente, y el remanente gástrico normal en el 18 vs 100%, en relación con el reflujo biliar, que a su vez condiciona los hallazgos de metaplasia intestinal. Tras la reconstrucción en asa (B-II), aparece un esófago de Barrett corto en el 24,2% de los casos.

La técnica puede reproducirse fielmente por vía abierta, laparoscópica o robótica.

El empleo del robot parece superar algunas de las limitaciones de la laparoscopia<sup>173</sup>. Respecto a ésta, disminuye la curva de aprendizaje y el sangrado, facilitando una meticulosa linfadenectomía en territorios complejos (sobre todo en los grupos 10 y 11)<sup>174</sup> y la realización de la anastomosis de forma manual<sup>175,176</sup>, gracias a la calidad de la imagen, la reducción del temblor y la versatilidad del instrumental. Con unos 7.200 pacientes pertenecientes a 9 estudios observacionales, el meta-análisis de Hyun<sup>177</sup> no encuentra diferencias sustanciales en el número de adenopatías resecaadas, márgenes quirúrgicos o complicaciones, independientemente de la vía de abordaje (laparoscopia, robótica o abierta). Técnicamente, la gastrectomía robótica reúne una serie de desventajas derivadas de la ausencia de tacto, la necesidad de manipulación visceral y el importante uso de grapadoras o instrumentos de sellado, que deben ser aplicados por el asistente<sup>178</sup>. En nuestro entorno, la disponibilidad del robot es habitualmente escasa, ya que debe compartirse con otras especialidades con beneficios demostrados en el abordaje robótico, como la Urología, lo que limita la adquisición de un volumen adecuado de actividad.

En la más amplia serie publicada hasta el momento<sup>179</sup>, con 436 gastrectomías robóticas, 861 laparoscópicas y 4.542 abiertas, no se aprecian diferencias en cuanto a

complicaciones, reoperaciones o mortalidad, si bien la dehiscencia anastomótica se observó más frecuentemente en los abordajes mini-invasivos. En la serie japonesa de Suda, las complicaciones postoperatorias se reducen drásticamente con el robot respecto a la gastrectomía laparoscópica (2,3 vs 11,4%), a pesar de que la linfadenectomía D2 es proporcionalmente más frecuente en el grupo robótico<sup>180</sup>.

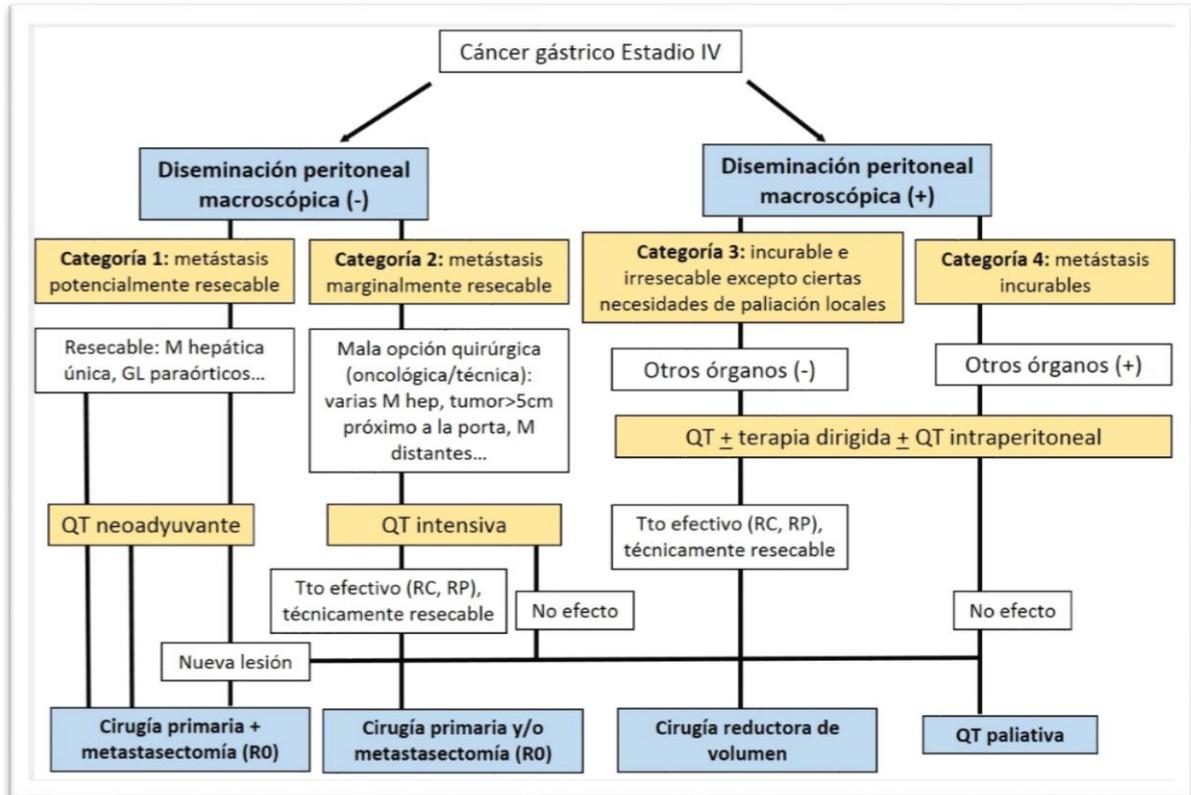
### Radioterapia

Según la localización y extensión inicial de la enfermedad (T y N) y los patrones posibles de recidiva locorregional, el lecho tumoral, la anastomosis, el remanente gástrico y los linfáticos regionales, con extensión proximal o distal si es preciso, deberían incluirse en el territorio de irradiación en la mayoría de los pacientes<sup>181</sup>. Existen dosis máximas aceptables para la médula espinal, riñones, hígado o corazón.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA (ESTADIO IV)

### Terapia de conversión

Existen pacientes con enfermedad inicialmente irresecable (ya sea por invasión de órganos adyacentes, metástasis peritoneales, hepáticas, a distancia o citología peritoneal positiva) que pueden beneficiarse de un tratamiento quimioterápico de inducción y cirugía de intención curativa posterior. Fukuchi<sup>182</sup>, a lo largo de 10 años, rescata 40 pacientes de 151 para cirugía “de conversión” (26%) con una combinación de fluoropirimidina más cisplatino o paclitaxel, pudiendo realizar una resección R0 en el 80% (32 de 40), con una mediana de supervivencia de 62 meses y 49% a 5 años, frente a 14 meses y 1% en los pacientes tratados exclusivamente con quimioterapia. Yoshida propone una nueva clasificación biológica<sup>183</sup> que permite rescatar a algunos pacientes para cirugía R0, diferenciando 4 categorías según diseminación peritoneal macro o microscópica, metástasis potencial o marginalmente resecable, o posible indicación de cirugía de reducción de masa tumoral (**Figura 28**).



**Figura 28.** Categorías biológicas para el tratamiento del cáncer gástrico estadio IV (modificado de Yoshida<sup>183</sup>).

La terapia de conversión en pacientes afectados de cáncer gástrico Estadio IV puede ser uno de los principales roles del oncólogo quirúrgico en un futuro próximo.

### Manejo de los pacientes con citología peritoneal positiva

La citología peritoneal positiva en ausencia de enfermedad metastásica en otra localización identifica a un grupo de pacientes con un particular alto riesgo de fallo peritoneal, con supervivencias muy pobres cuando la gastrectomía es el tratamiento inicial<sup>184,185</sup>. De hecho, son clasificados como M1, es decir, enfermedad metastásica, en la 7ª Edición de la clasificación TNM.

Existe una gran controversia en el manejo de estos pacientes. Mezhir<sup>186</sup>, del MSKCC, publica una supervivencia significativamente mayor tras gastrectomía (2,5 frente a 1,4 años) cuando la citología se negativiza tras QT sistémica, aunque la curación es rara. Aizawa<sup>187</sup> obtiene una supervivencia a 5 años del 34,6% en pacientes con citología

negativizada tras quimioterapia de inducción y resección R0. La revisión sistemática de De Andrade<sup>39</sup> indica que no hay criterios concluyentes sobre qué pacientes pueden beneficiarse de una eventual gastrectomía tras conversión de la citología a negativa, salvo tal vez en casos seleccionados con excelente situación funcional y tumores antrales.

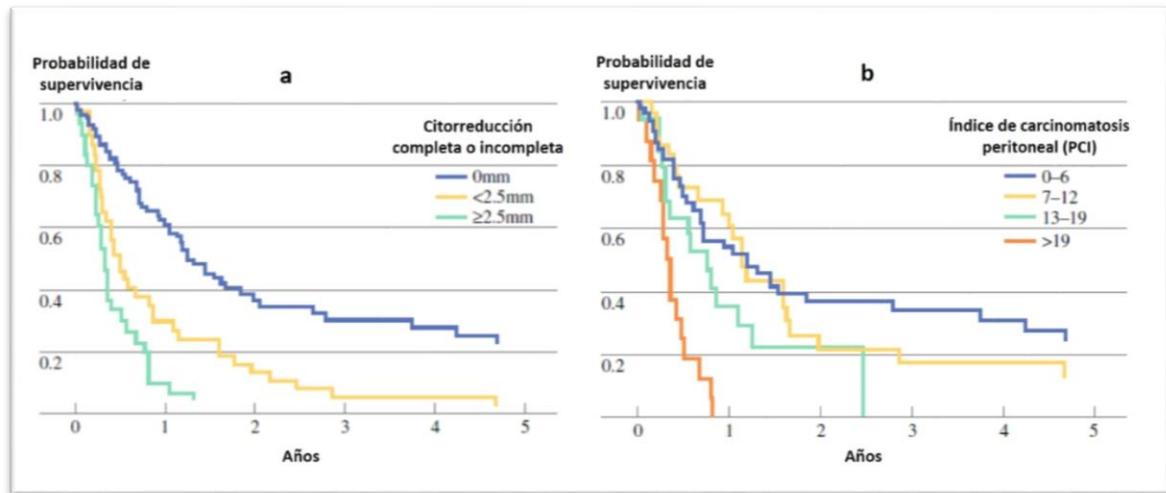
### Metastasectomía y terapia sistémica

La cuestión acerca de si el tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad metastásica limitada puede llevarse a cabo mediante metastasectomía más quimioterapia sistémica permanece abierta.

El tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas sincrónicas, en su mayoría aisladas, tiene una supervivencia del 13,4% a 5 años<sup>188</sup>. Recientemente, se han revisado las indicaciones de metastasectomía sobre el tratamiento paliativo propuesto en la guía japonesa<sup>16</sup>, de modo que se consideran posibles candidatos a cirugía los pacientes con metástasis única o menos de 3 nódulos menores de 5 cm de diámetro<sup>189</sup>. La supervivencia a 5 años de las metástasis pulmonares, únicas en el 82% de los casos, puede llegar al 33%<sup>190</sup>.

La carcinomatosis de origen gástrico ocurre entre el 5 y el 50% de los pacientes sometidos a gastrectomía con intención curativa. Considerado clásicamente como un problema fatal susceptible de tratamiento paliativo, existen algunas experiencias prometedoras con cirugía citorreductora más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en casos seleccionados con índices de carcinomatosis bajos. La mediana de supervivencia mejora de 7,9 a 15 meses en función de la respuesta patológica, la carga tumoral<sup>191</sup> y cuando se alcanza un score de citorreducción CC0 (ausencia de enfermedad macroscópica en la cavidad peritoneal) o CC1 (residuo tumoral <2,5 mm en su diámetro mayor)<sup>192</sup>. En el estudio multicéntrico francés de Glehen<sup>193</sup> se alcanza una supervivencia a 5 años del 23% cuando la citorreducción es completa, en estrecha correlación con el Índice de carcinomatosis (PCI) de Sugarbaker (**Figura 29**). Como señala Roviello<sup>164</sup>, el efecto termoquimioterápico es mayor si se trata de células cancerosas libres o focos micrometastásicos, y progresivamente más bajo en caso de

implantes residuales groseros. Dado el elevado riesgo de complicaciones postoperatorias, la quimioterapia intraperitoneal no parece indicada en pacientes mayores de 60 años o con mala situación funcional, o si no parece posible una citorreducción completa.



**Figura 29.** Supervivencia general según grado de citorreducción (a) y del PCI de Sugarbaker en pacientes tratados con cirugía citorreductora completa (b).

La institución, es decir, el volumen de actividad, tiene una gran influencia en la morbimortalidad: la experiencia permite una mejor selección del paciente, una tasa más alta de citorreducción completa y un manejo postoperatorio adecuado. En la serie de Piso<sup>194</sup>, no hubo dehiscencias anastomóticas en 37 pacientes gastrectomizados. La laparoscopia puede jugar un importante papel en la selección de los pacientes.

El ensayo GYMSSA<sup>195</sup>, con un período de reclutamiento entre 2009 y 2013, pretende comparar el tratamiento mediante metastasectomía, HIPEC y quimioterapia sistémica con la quimioterapia sistémica aislada basada en fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecan.

### Tratamiento paliativo

En el cáncer gástrico avanzado y metastásico la quimioterapia paliativa puede mejorar la supervivencia global y libre de progresión y la calidad de vida frente al mejor tratamiento de soporte<sup>196,197</sup>. Los pacientes necesitan tener una situación funcional adecuada (ECOG 0-2), preferentemente menos de 70 años y una adecuada función

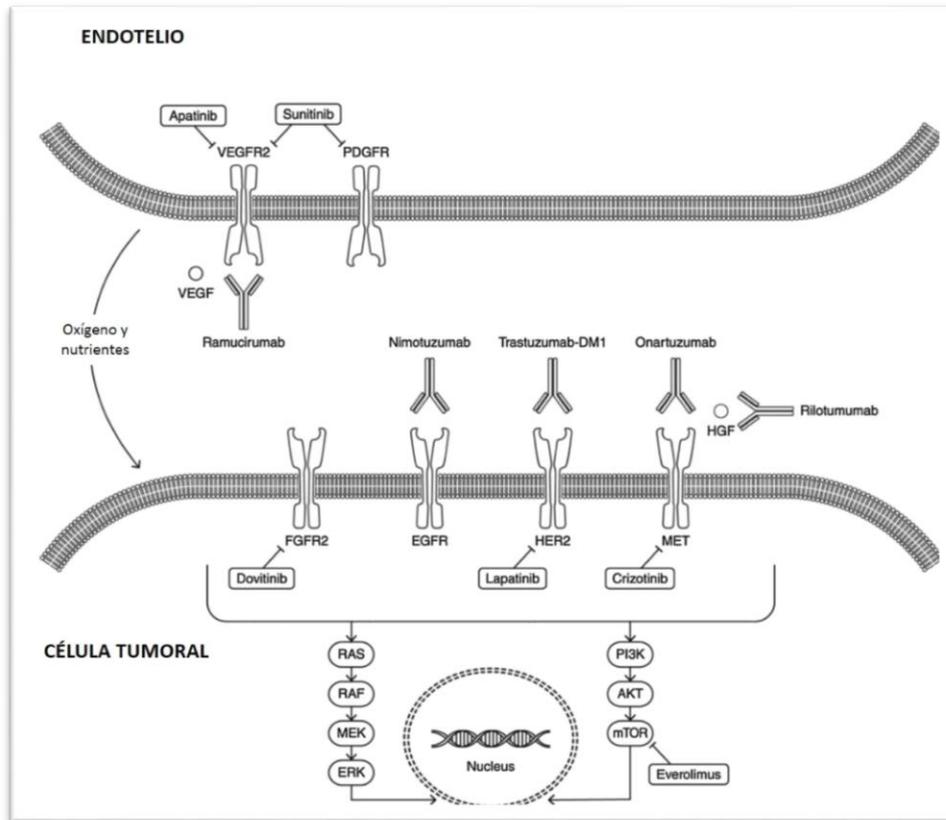
renal, hepática, medular, nutricional y cardíaca. La quimioterapia de combinación obtiene mejores resultados que en monoterapia<sup>197</sup>.

La determinación por IHQ de la sobreexpresión o amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (human epidermal growth factor receptor 2 =HER2), que se asocia a la proliferación celular, apoptosis, adhesión, migración y diferenciación, ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes con cáncer gástrico (hasta 33% en tumores de la UEG, apenas 6% en el tipo difuso). Tal como mostró el ensayo ToGA<sup>198</sup>, los pacientes con cáncer gástrico o de la UEG que son HER2 positivo (3+ por IHQ o bien 2+ y FISH [hibridación fluorescente in situ] positivo) obtienen una mejoría significativa de la mediana de supervivencia añadiendo el anticuerpo monoclonal trastuzumab al tratamiento con cisplatino y fluorouracilo o capecitabina, que pasa de 11,1 a 13,5 meses ( $p=0,0048$ ). El estudio REGARD<sup>199</sup> obtiene resultados prometedores con ramucirumab en monoterapia, un anticuerpo antagonista del VEGFR2 (receptor-2 del Factor de crecimiento vascular endotelial), en pacientes con progresión tras la primera línea de quimioterapia. Igualmente, en el ensayo RAINBOW<sup>200</sup>, ha mostrado su eficacia en asociación con el paclitaxel en tratamiento de segunda línea. La **Tabla 9** resume los principales ensayos concluidos o en curso sobre la utilización de terapias dirigidas<sup>55,201</sup>.

Ensayo	Anticuerpo	Resultado	Referencia
<b>ToGA</b>	Trastuzumab	Positivo	Bang <sup>198</sup>
<b>EXPAND</b>	Cetuximab	No beneficio	Lordick <sup>202</sup>
<b>REAL-3</b>	Panitumumab	Negativo	Waddell <sup>203</sup>
<b>AVAGAST</b>	Bevacizumab	No beneficio	Ohtsu <sup>204</sup>
<b>LOGIC</b>	Lapatinib (oral)	No beneficio	Hecht <sup>205</sup>
<b>TyTAN</b>	Lapatinib (oral)	En curso / Dudoso beneficio	Satoh <sup>206</sup>
<b>REGARD</b>	Ramucirumab	Posible beneficio	Fuchs <sup>199</sup>
<b>RAINBOW</b>	Ramucirumab	En curso / Posible beneficio	Wilke <sup>200</sup>
<b>GRANITE-1</b>	Everolimus	En curso / Negativo	Ohtsu <sup>207</sup>
NCT00970138	Apatinib	Posible beneficio	Li <sup>208</sup>

**Tabla 9.** Principales ensayos con terapias dirigidas.

La **Figura 30** explica someramente el mecanismo de actuación de las terapias dirigidas<sup>201</sup>.



**Figura 30.** Vías biológicas y terapias dirigidas tras la QT de primera línea<sup>201</sup>.

En los pacientes HER2(-), algunos ensayos como el REAL-2 han mostrado la mayor efectividad y seguridad de regímenes combinados de oxaliplatino y capecitabina con epirrubicina<sup>129,209</sup>, docetaxel<sup>210</sup> o irinotecan<sup>211</sup>. En general, las tasas de respuesta varían entre 10 y 25%, con una duración relativamente corta.

En la paliación del carcinoma gástrico se podría considerar la radioterapia en caso de dolor, obstrucción o hemorragia de origen tumoral.

La cirugía paliativa es raramente necesaria, pero a veces está indicada ante la ineficacia de otras terapias en el tratamiento del sangrado o de la obstrucción. Dada la limitada esperanza de vida de un paciente con enfermedad avanzada, cualquier técnica propuesta debe tener claras posibilidades de control sintomático efectivo con escasa morbilidad o necesidad de hospitalización prolongada. Si el tumor es técnicamente

reseccable y no hay otra alternativa de tratamiento por métodos no quirúrgicos, puede plantearse una resección paliativa de la neoplasia sin linfadenectomía. La **Tabla 10** refleja el beneficio potencial de la cirugía paliativa resectiva<sup>91</sup>.

Autor	n	Resecados	Mortalidad/30d	Morbilidad/30d	Supervivencia mediana en no resecados (meses)	Supervivencia en pacientes resecados (meses)*
Hartgrink <sup>212</sup>	285	156 (54,7%)	12%	38%	5,4	8,1
Samarasam <sup>213</sup>	151	107 (70,9%)	-	-	12	24
Saidi <sup>214</sup>	105	24 (22,9%)	8,3%	33,3%	5,5 (media)	13,2
Huang <sup>215</sup>	516	365 (70,7%)	3,3%	18%	4,5	10,2
Zhang <sup>216</sup>	377	197 (52,3%)	3%	24,3%	5,8 (derivación) 4,7 (no derivación)	16,4
Mariette <sup>217</sup>	1209	677 (56%)	8,6%	-	8,5	11,9

**Tabla 10.** Beneficio potencial de la resección paliativa. (\*) Todos ellos significativos ( $p < 0,05$ ).

En la serie de Mariette<sup>217</sup>, los pacientes ASA I-II con resección incompleta sin metástasis o carcinomatosis, con metástasis única sin carcinomatosis o con carcinomatosis localizada en el tipo intestinal se benefician especialmente de la resección paliativa, alcanzando supervivencias medianas entre 12 y 18,3 meses.

Las técnicas derivativas pueden tener su espacio<sup>218</sup>, pero a menudo no logran un vaciamiento adecuado del estómago y aumentan la morbimortalidad. En algunas situaciones, la yeyunostomía de alimentación o la intubación transtumoral pueden ser los únicos recursos quirúrgicos para nutrir al paciente.

Seshadri plantea la HIPEC laparoscópica paliativa, que parece útil en el tratamiento de la ascitis carcinomatosa<sup>170</sup>, aunque su uso no puede recomendarse fuera de un ensayo clínico. Facchiano<sup>219</sup> publicó una revisión sistemática sobre este aspecto.

## COMPLICACIONES DE LOS DIVERSOS TRATAMIENTOS

### Complicaciones de la cirugía

El objetivo de la cirugía oncológica es conseguir unos buenos resultados a largo plazo (efectividad) con un mínimo de complicaciones (seguridad), tanto en el postoperatorio inmediato como tardías. Normalmente, la cirugía más compleja (o radical) consigue unos mejores resultados a largo plazo, pero a expensas de un mayor porcentaje de complicaciones. Por otro lado, las complicaciones pueden verse agravadas o incrementadas por los tratamientos complementarios (radio y/o quimioterapia), y tienen una relación inversa con el volumen de actividad.

Ocurren entre el 10 y el 30% de los casos, según las series, y se refieren habitualmente a los 30 primeros días postoperatorios, aunque es más correcto considerar el episodio en su conjunto, que puede alargarse más. Destacan las hemorragias, dehiscencias y colecciones intrabdominales<sup>220</sup>. La mortalidad operatoria ha disminuido significativamente en los últimos años. En Francia<sup>221</sup>, pasó del 18,3% tras una resección R0 en el período 1976-79 al 4,3% entre 2004-07. Se relacionan con la mortalidad los siguientes factores: edad, riesgo ASA, tolerancia a la neoadyuvancia (toxicidad grados III-IV), enfermedad metastásica conocida o diagnosticada intraoperatoriamente, volumen de actividad y extensión de la resección<sup>222</sup>.

#### a. Hemorrágicas

Las hemorragias pueden ser intraperitoneales o intraluminales (digestivas), y se encuentran frecuentemente en relación con las líneas de sutura mecánica. Las primeras se deben al desprendimiento de una ligadura, de una escara postcoagulación o a una decapsulación de víscera sólida, particularmente el bazo, que se rompe en dos tiempos. El diagnóstico es difícil, aunque a veces el drenaje sirve de ayuda, y se basa en hallazgos analíticos, exploratorios y hemodinámicos. En situaciones de inestabilidad hemodinámica durante las primeras 24 horas, la reintervención quirúrgica es a menudo inevitable, y combina el tratamiento etiológico con la completa evacuación de coágulos de la cavidad abdominal. Las hemorragias tardías responden más fácilmente a la reposición de la volemia, transfusión, suspensión de la profilaxis antitromboembólica y,

si procede, a la embolización selectiva por angiografía. La hemorragia intraluminal precoz puede beneficiarse además de una hemostasia por endoscopia a baja presión, para evitar la sobredistensión y el eventual riesgo de fuga.

### **b. Dehiscencia anastomótica**

Es la primera causa de mortalidad a 30 días en los pacientes operados. Supone el 30,7% en la serie francesa del FREGAT Working Group<sup>222</sup>, por delante de las complicaciones respiratorias, que representan el 19,3%. Existen cuestiones técnicas que pueden condicionar una dehiscencia, tales como la tensión en la sutura, la inadecuada irrigación de los bordes anastomóticos o una mala preparación de los mismos. Entre los factores favorecedores podemos señalar la edad, el estado nutricional deficitario, hipoproteinemia, anemia, tratamientos inmunosopresores como los corticoides o la propia quimioterapia, sin olvidar las condiciones del propio tejido, en relación a intervenciones previas, líneas de sutura antiguas, hipertrofia parietal derivada de oclusiones distales o incluso radioterapia. Son más frecuentes en las anastomosis esófago-yeyunales (4-10%) que en las gastroentéricas (1-2%) y las relacionadas con el muñón duodenal (2-5%). La contaminación o infección peritoneal, así como el íleo prolongado, pueden contribuir a ellas.

El diagnóstico se realiza por las características del líquido de drenaje, parámetros analíticos de infección o clínica de peritonismo, además de pruebas específicas de imagen con o sin contraste hidrosoluble, pero debe sospecharse ante cualquier alteración vaga en la evolución postoperatoria, desde una diuresis inadecuada a un dolor inespecífico, un enlentecimiento del tránsito o un cuadro de desorientación más o menos inexplicable, entre otros.

El manejo de la fuga anastomótica depende de la repercusión sistémica, de su progresión hacia una peritonitis difusa y de la posibilidad de “dirigirla” hacia el exterior por medios conservadores. El reposo digestivo (con aspiración nasogástrica, si existe remanente gástrico, y nutrición parenteral), la antibioticoterapia de amplio espectro y el mantenimiento de los drenajes, acompañados de somatostatina según el débito fistuloso, pueden ser suficientes. En ocasiones se impone la cirugía urgente.

El tratamiento quirúrgico supone un verdadero desafío, por la fragilidad de los tejidos y el factor-paciente, con frecuencia añoso, desnutrido y con comorbilidad importante. El riesgo de agravar las lesiones es real, y con frecuencia los únicos gestos factibles son el lavado exhaustivo de la cavidad abdominal (o torácica en casos de anastomosis altas intramediastínicas) y la exteriorización de las fugas por drenaje simple o tutorización sobre sonda. Por supuesto, en ciertas circunstancias puede precisarse una resección con reanastomosis, pero el riesgo de fistulización secundaria es evidente y debe preverse en el manejo posterior. Debemos verificar la ausencia de causa obstructiva distal a la perforación, por ejemplo de origen adherencial o por estenosis del pie de asa. Una gastrostomía o yeyunostomía pueden ayudar tanto a la descompresión intraluminal como a la alimentación del paciente.

La utilización de drenajes percutáneos por control radiológico y de stents endoluminales ha revolucionado el manejo de las fístulas postoperatorias, permitiendo, en ausencia de una sepsis abdominal difusa, el sellado de la causa y la exteriorización de la colección intrabdominal provocada por la misma.

### **c. Clasificación de las complicaciones quirúrgicas**

Se incluye dentro de las complicaciones cualquier desviación del curso postoperatorio normal. Es un concepto diferente del hecho de que no se alcancen los objetivos de la cirugía (“failure to cure”), por ejemplo si no se puede reseca completamente el tumor, o de las secuelas, como sucede con las limitaciones a la ingesta derivadas de la reducida cavidad gástrica residual.

La evaluación de los resultados de la cirugía a corto plazo queda limitada por la falta de consenso a la hora de describir las complicaciones y estratificarlas según su gravedad. La utilización de conceptos como “mayores” o “menores” es subjetiva, imprecisa y confusa. La clasificación de Clavien-Dindo<sup>223</sup> introduce un sistema que utiliza el tipo de tratamiento, la necesidad de gestos intervencionistas o quirúrgicos y la repercusión general sobre el paciente, que en un momento dado puede necesitar ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Clasificación de las COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS de Clavien-Dindo	
GRADO	DEFINICIÓN
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal SIN necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o radiológico-intervencionista Incluye tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos o fisioterapia. Incluye el drenaje de la herida quirúrgica a pie de cama
II	Requiere tratamientos con otro tipo de fármacos. Incluye la necesidad de transfusión o nutrición parenteral
III	Requiere intervención quirúrgica, radiológica o endoscópica: <b>IIIa:</b> No precisa anestesia general <b>IIIb:</b> Intervención bajo anestesia general
IV	Complicaciones graves que ponen en entredicho la vida del paciente y requieren manejo en UCI o Reanimación: <b>IVa:</b> Que afectan a un órgano o sistema único <b>IVb:</b> Disfunción o complicación multiorgánica
V	Muerte

**Tabla 11.** Clasificación de Clavien-Dindo.

En el proceso de validación de la clasificación, se observa que existe una clara correlación entre el grado de complejidad de la cirugía y las complicaciones, así distribuidas, al igual que ocurre con la estancia hospitalaria. Se concluye que esta escala de morbilidad, basada en las consecuencias terapéuticas de las complicaciones, es simple, objetiva y reproducible para la evaluación de los resultados quirúrgicos, y puede permitir la evaluación y comparación entre cirujanos, centros o tratamientos.

### Complicaciones de la quimioterapia

En la evaluación del riesgo/beneficio de los tratamientos quimioterápicos, con o sin radioterapia, los **Criterios Comunes de Eventos Adversos (CTCAE v4.03)**<sup>224</sup>, propuestos por NIH y el National Cancer Institute, permiten evaluar con precisión la toxicidad derivada del tratamiento. Cada efecto adverso asocia un grado de severidad, o gravedad, que a grandes rasgos puede describirse como muestra la **Tabla 12**.

Grado	Descripción
<b>1 (leve)</b>	Síntomas leves o mínimos. Observación, no precisa tratamiento.
<b>2 (moderado)</b>	Tratamiento local o no invasivo. Condiciona las actividades cotidianas.
<b>3 (grave)</b>	Significativo, pero no interfiere con el pronóstico vital. Manejo hospitalario (ingresado). Condiciona el autocuidado.
<b>4 (potencialmente mortal)</b>	Consecuencias amenazadoras para la vida del paciente. Precisa intervención urgente.
<b>5 (muerte)</b>	Muerte relacionada con el efecto adverso.

**Tabla 12.** Criterios comunes de eventos adversos (CTCAE v4.03): grados de severidad.

Los efectos adversos que ocurren con más frecuencia en el cáncer gástrico aparecen resumidos en la **Tabla 13**.

Evento	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GR. 5
<b>Disfagia</b>	Sintomática, permite dieta normal.	Sintomática, altera la dieta normal o/y la deglución.	Comer o/y tragar severamente alterado. Es necesaria SNG, NPT o ingreso.	Consecuencias amenazantes para la vida. Indicada intervención urgente.	Muerte
<b>Esofagitis</b>	Asintomática, diagnóstico radiológico. Intervención no indicada.	Sintomática, altera la dieta normal o/y deglución. Suplementos dietéticos indicados.	Comer o/y tragar severamente alterado. Es necesaria SNG, NPT o ingreso.	Consecuencias amenazantes para la vida. Indicada intervención urgente.	Muerte
<b>Mucositis oral</b>	Asintomática o síntomas leves. Intervención no indicada.	Dolor moderado, no interfiere con la ingesta. Indicada modificación de la dieta.	Dolor severo. Interfiere con la ingesta.	Consecuencias amenazantes para la vida. Indicada intervención urgente.	Muerte
<b>Naúseas</b>	Pérdida de apetito sin alteración en los hábitos alimenticios.	Ingesta oral disminuida, sin importante pérdida de peso, deshidratación o malnutrición.	Inadecuada ingesta calórica o hídrica. Es necesaria SNG, NPT o ingreso.	-	-
<b>Vómitos</b>	1-2 episodios/día	3-5 episodios/día	Más de 5 episodios/día. Es necesaria SNG, NPT o ingreso.	Consecuencias amenazantes para la vida. Indicada intervención urgente.	Muerte
<b>Diarrea</b>	Aumento en menos de 4 deposiciones/día respecto al basal.	Aumento en 4-6 deposiciones/día respecto al basal.	Aumento en más de 7 dps/día respecto al basal. Incontinencia. Indicada hospitalización.	Consecuencias amenazantes para la vida. Indicada intervención urgente.	Muerte
<b>Anemia</b>	< 10 gr/dl	10-8 gr/dl	< 8 gr/dl	Consecuencias amenazantes para la vida. Indicada intervención urgente.	Muerte
<b>Plaquetopenia</b>	< 75.000/mm <sup>3</sup>	75-50.000/mm <sup>3</sup>	50-25.000/mm <sup>3</sup>	< 25.000/mm <sup>3</sup>	
<b>Leucopenia</b>	< 3.000/mm <sup>3</sup>	3-2.000/mm <sup>3</sup>	2-1.000/mm <sup>3</sup>	< 1.000/mm <sup>3</sup>	
<b>Neutropenia</b>	< 1.500/mm <sup>3</sup>	1.500-1.000/mm <sup>3</sup>	1.000-500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>	

**Tabla 13.** CTCAE v4.03: principales efectos adversos observados durante el tratamiento del cáncer gástrico.

El triplete ECF, pauta inicial utilizada en el esquema MAGIC, se asocia con una serie de complicaciones y, por tanto, precauciones en su administración<sup>225</sup>. La epirrubicina es capaz de provocar una miocardiopatía dosis-dependiente, y está contraindicada en pacientes con infarto de miocardio reciente, disfunción miocárdica importante, arritmia grave o uso previo de antraciclinas a dosis máximas (acumulativa). En el protocolo inicial se excluían los pacientes con fracción de eyección inferior a 50%. Precisa reducción de dosis en casos de afectación renal o hepática previa.

El cisplatino, nefrotóxico, está contraindicado si la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor de 40 ml/min, y sólo se usa en sus dosis completas a partir de 60 ml/min. Entre las reacciones adversas significativas (>10%), figuran:

- Neurotoxicidad: neuropatía periférica dosis-dependiente, habitualmente cuando se acumulan >400 mg/m<sup>2</sup>
- Náuseas y vómitos (76-100%)
- Nefrotoxicidad (28-36%)
- Anemia, leuco y trombocitopenia (25-40%)
- Hepática
- Ototoxicidad (10-30%, con sordera relativamente frecuente).

El oxaliplatino asocia una menor incidencia de neutropenia grave (grados 3-4), alopecia, toxicidad renal y complicaciones tromboembólicas, aunque aumenta levemente la diarrea y neuropatía grados 3-4<sup>129</sup>. En este estudio, no se aprecian diferencias significativas en cuanto a efectos indeseables entre fluorouracilo y capecitabina, aunque es destacable la facilidad de administración oral. La serie de Sirohi<sup>130</sup> reporta una discreta mayor incidencia de diarrea y enfermedad palmoplantar con la capecitabina.

### Complicaciones de la radioterapia

Históricamente, hasta la adopción del protocolo de Macdonald como el estándar de tratamiento en Estados Unidos, la radioterapia jugaba un rol menor en el cáncer gástrico, con escasa formación, desviaciones del protocolo estándar y posibilidades de infradosificación o toxicidad importante por los amplios campos de radiación<sup>226</sup>, encaminados a cubrir los posibles patrones de diseminación directa o ganglionar<sup>227</sup>. De

hecho, 41% de los pacientes que participaron en el ensayo INT-0116 presentaron toxicidad grado 3-4, con 17% que no pudieron completarlo<sup>120</sup>. En el estudio ARTIST, la radioterapia fue mucho mejor tolerada, con la neutropenia como principal factor que requirió la modificación en el esquema de tratamiento<sup>123</sup>. Además de las precauciones conocidas para proteger los órganos vecinos de una excesiva dosis de radiación, los efectos secundarios son habitualmente menores, de tipo astenia, náuseas, diarrea e irritación de la piel.

### **SOPORTE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO**

La enfermedad neoplásica maligna del tracto digestivo superior se acompaña de algún grado de desnutrición en el 80% de los pacientes en el momento de la exploración. Dicha desnutrición se caracteriza por anorexia, atrofia muscular y alteraciones de la función de los órganos vitales, así como una importante degradación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Además, la pérdida de peso no intencionada se relaciona con una disminución de la calidad de vida, peor tolerancia a los tratamientos tanto quimio-radioterápicos como el quirúrgico, aumentando el índice de complicaciones y causando en definitiva un peor pronóstico y encarecimiento del proceso.

La pérdida de peso ligada al proceso tumoral constituye un factor pronóstico independiente del estadio de la enfermedad y de la histología, siendo un factor predictivo de la respuesta al tratamiento. Por ello, el soporte nutricional constituye un pilar fundamental en el tratamiento multidisciplinar de los pacientes con cáncer de estómago, por el riesgo de desnutrición derivada de la propia enfermedad o como consecuencia de los tratamientos utilizados.

El cáncer gástrico puede producir obstrucción, náuseas, vómitos, digestión deficiente o malabsorción, así como anorexia y dolor, que condicionan la ingesta. La terapia neoadyuvante puede ocasionar clínica digestiva adicional que provoque pérdida ponderal, por lo que es necesario en ocasiones suplementar la dieta con preparados de nutrición enteral para conseguir las mejores condiciones clínicas de cara a la posterior cirugía. Los pacientes desnutridos sometidos a cirugía mayor tienen más riesgo de morbimortalidad.

El soporte nutricional va fundamentalmente dirigido a la preparación preoperatoria, la recuperación postoperatoria y al mantenimiento del peso y adecuado estado nutricional durante la neoadyuvancia y/o adyuvancia. Asimismo, debe formar parte del plan de cuidados en fases avanzadas de la enfermedad.

En líneas generales, la situación de desnutrición se produce cuando existe un desequilibrio entre la ingesta y las necesidades de nutrientes. Mantener un aporte suficiente de calorías y proteínas durante el proceso de tratamiento, incluida la neoadyuvancia, es importante para favorecer la curación, activar el sistema inmune y poder combatir la infección y mantener un aceptable tono vital. El tratamiento de la anorexia a lo largo del periodo perioperatorio permite mantener un estatus nutricional que va a incidir directamente en los resultados, calidad de vida y pronóstico de la enfermedad.

Los objetivos del soporte nutricional son:

1. Evitar o corregir las deficiencias nutricionales
2. Conservar un índice de masa corporal (IMC) adecuado
3. Mejorar la tolerancia a la cirugía, quimioterapia y radioterapia
4. Inmunonutrición: mejorar la respuesta inmunitaria e inflamatoria y preservar la función intestinal para disminuir la tasa de infección y las complicaciones de la cicatrización
5. Reducir la estancia en reanimación y hospitalaria, por mejorar el ritmo de recuperación postquirúrgica y la tasa de complicaciones
6. Mejorar en lo posible la calidad de vida en cualquier fase de la enfermedad.

En la evaluación del estado nutricional, la experiencia clínica nos permite aproximarnos bastante al grado de desnutrición que presenta el paciente: su aspecto, la ropa, la entrevista, los hábitos dietéticos... La **valoración global subjetiva** propuesta por Detsky<sup>228</sup> en 1987 es práctica, adaptable a la mayoría de nuestros pacientes, muestra una alta concordancia entre diferentes observadores y su estimación se correlaciona directamente con la morbimortalidad. Dicha valoración va encaminada a detectar a los pacientes de riesgo e iniciar el tratamiento nutricional de forma temprana.

Según la calificación predominante, se clasifica a los pacientes como:

- **Grupo A:** Pacientes con adecuado estado nutricional
- **Grupo B:** Pacientes con malnutrición moderada o riesgo de malnutrición
- **Grupo C:** Pacientes que presentan malnutrición severa.

Dato clínico	A	B	C
Pérdida de peso <sup>a</sup>	<5%	5-10%	>10%
Alimentación <sup>b</sup>	Normal	deterioro leve-mod.	deterioro grave
Impedimentos para ingesta <sup>c</sup>	NO	leves-moderados	graves
Deterioro de actividad <sup>d</sup>	NO	leve-moderada	grave
Edad	≤65	>65	>65
Úlceras de decúbito	NO	NO	SI
Fiebre/corticoides	NO	leve-moderada	elevada
Tto antineoplásico	bajo riesgo	riesgo moderado	alto riesgo
Pérdida adiposa	NO	leve-moderada	elevada
Pérdida muscular (sarcopenia)	NO	leve-moderada	elevada
Edemas/ascitis	NO	leves-moderados	importantes
Albúmina (previa al tto)	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Prealbúmina (tras tto)	>18	15-18	<15

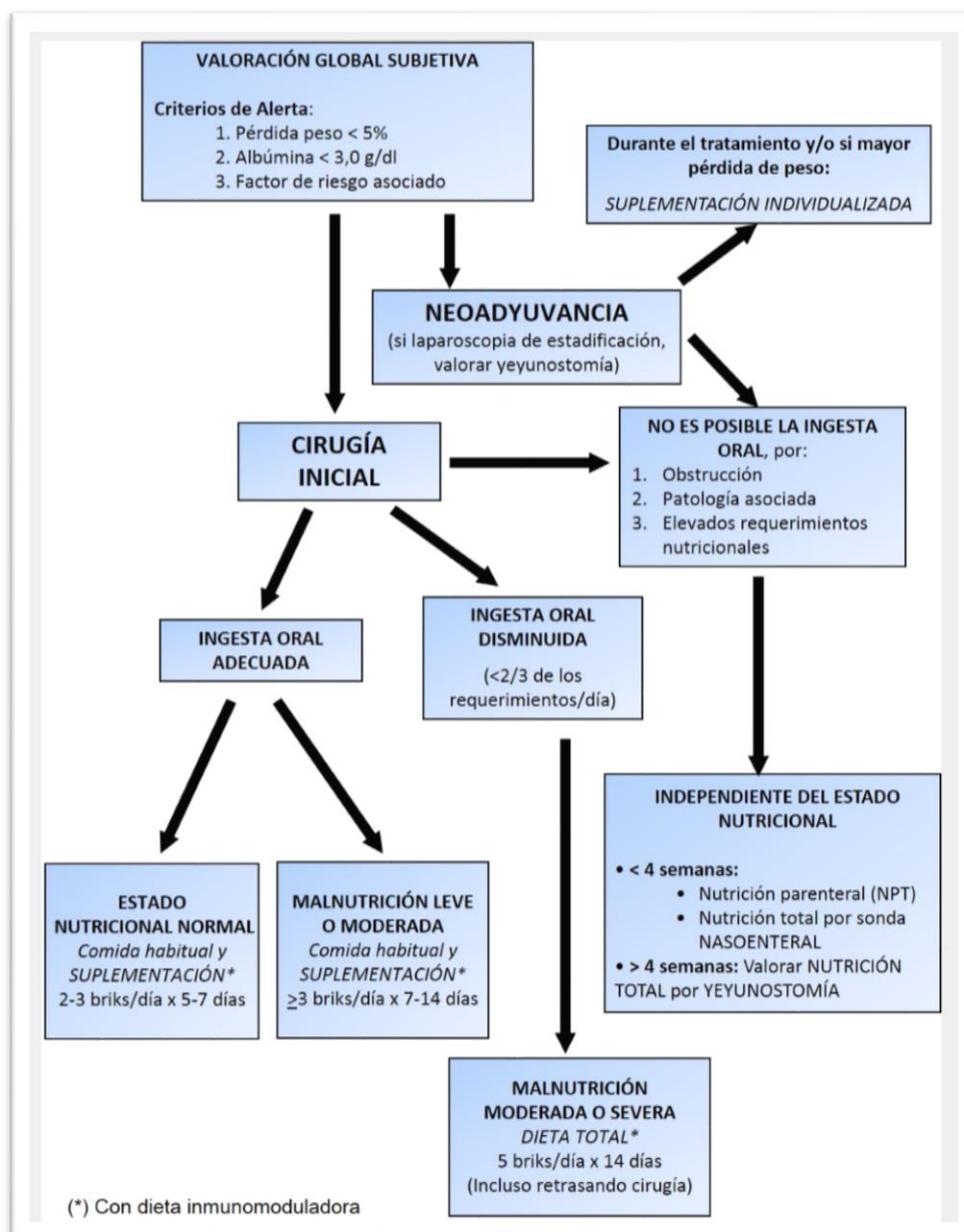
**Tabla 14.** Valoración global subjetiva.

- Cambio de peso: Pérdida de peso >10% en 6 meses o >5 kg en 3 meses, especialmente si la pérdida persiste de forma constante*
- Sólidos insuficientes, sólo líquidos, ausencia de ingesta oral*
- Síntomas gastrointestinales que dificultan la alimentación: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal*
- Capacidad funcional: incapacidad total o relativa para realizar su trabajo, incapacidad para salir de casa, encamamiento.*

En los pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante, la cirugía se pospone unos 3-4 meses. En estos pacientes, hemos de insistir en mantener o mejorar el peso, así como adecuar la dieta en relación a las eventuales complicaciones del tratamiento. En el

soporte nutricional, siempre que sea posible debemos utilizar la vía digestiva, bien sea con nutrición oral o enteral a través de sondas de alimentación. La nutrición parenteral se utilizará en aquellos casos en que no sea posible la utilización de la vía digestiva o enteral bien porque exista algún tipo de limitación o contraindicación o bien porque no se consiga alcanzar los requerimientos nutricionales.

En caso de cirugía inicial, la **Figura 31** muestra los posibles escenarios clínicos, en función de la evaluación nutricional y la capacidad de ingesta del paciente, tal como quedan recogidos en el protocolo de nuestro hospital.



**Figura 31.** Soporte nutricional según escenarios clínicos posibles.

Tanto las sociedades de nutrición americana como europea defienden que la nutrición enteral debe ser el método de elección en el tratamiento nutricional perioperatorio<sup>229,230</sup>. La HAS (Alta autoridad sanitaria)<sup>231</sup> francesa recomienda la administración durante los 7 días previos a toda intervención quirúrgica digestiva mayor de 3 briks diarios de inmunonutrición, sea cual sea el estado nutricional del paciente. En un amplio estudio, Bozzetti<sup>232</sup> concluye que la edad avanzada, la pérdida de peso, la hipoalbuminemia y la cirugía pancreática son factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones postoperatorias, y que el soporte nutricional, particularmente la inmunonutrición enteral, reducen significativamente la morbilidad postoperatoria. El ensayo clínico de Klek<sup>233</sup> compara diferentes tipos y vías de nutrición postoperatoria en pacientes afectados de cáncer gástrico o pancreático, concluyendo que no hay diferencias en pacientes normonutridos, pero la inmunonutrición enteral mejora los resultados respecto a la nutrición enteral estándar (estancia hospitalaria de 17,1 a 13,1 días, morbilidad general de 47,1 a 33,5%, mortalidad de 5,9 a 1,3% y complicaciones infecciosas de 39,2 a 28,3%) en los malnutridos.

Aunque la cirugía moderna trata de reducir las complicaciones postoperatorias concentrando sus esfuerzos en aspectos técnicos, más que metabólicos, hay poco margen de mejora en el primero. Los oncólogos deben ser conscientes de que el soporte nutricional no es solamente una opción, sino un componente esencial de su arsenal terapéutico, que permite completar el tratamiento con radio o quimioterapia sin retrasos debidos a toxicidad gastrointestinal o malnutrición.

La nutrición por sonda es un tipo de nutrición “forzada” que supera cualquier problema de anorexia, disgeusia, aversión a la comida, falta de sabor o saciedad precoz, sobre todo si el extremo de la sonda es postpilórico<sup>234</sup>. Como sugiere Knight<sup>235</sup>, la nutrición por sonda debería considerarse en los pacientes sometidos a gastrectomía total con intención de recibir tratamiento adyuvante, dado que la adherencia a éste dependerá en parte de una ingesta calórica adecuada. El uso de la yeyunostomía es más controvertido. En una amplia revisión estadounidense<sup>236</sup>, su empleo se asociaba con mayor porcentaje de complicaciones infecciosas postoperatorias, sin mejorar el de pacientes que pueden recibir adyuvancia, por lo que se aconseja su uso selectivo, en

función de la pérdida de peso preoperatoria o el IMC, la extensión de la resección o la enfermedad avanzada.

### SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRAS TRATAMIENTO DE INTENCIÓN CURATIVA

Existe un consenso generalizado en cuanto al uso de vitamina B<sub>12</sub> intramuscular tras gastrectomía total, así como en la vacunación frente a bacterias capsuladas si se ha realizado esplenectomía (neumococo, *Haemophilus* y meningococo).

Para la NCCN<sup>92</sup>, el seguimiento debe estar basado únicamente en los síntomas, la exploración física y la analítica, y los estudios de imagen o endoscópicos se realizan únicamente por indicación clínica. Por acuerdo de expertos, la SNFGE<sup>93</sup> propone un seguimiento a base de analíticas periódicas, TC tóraco-abdominal semestral durante los primeros 3 años (o, en su defecto, radiografía de tórax y ecografía abdominal) y endoscopia bianual en caso de gastrectomía subtotal. Igualmente, en pacientes seleccionados con alto riesgo de recidiva perianastomótica tras gastrectomía total, una ecoendoscopia puede aportar información útil.

En nuestro entorno, el seguimiento es habitualmente clínico y analítico exclusivamente, y las pruebas de imagen (particularmente TC, tránsito con contraste o gastroscopia) se solicitan en caso de alteraciones significativas, ya sea de los síntomas acaecidos o en los resultados de los exámenes de laboratorio.

El riesgo de recidiva existe fundamentalmente durante los dos primeros años tras la cirugía, y apenas el 4-14% según las series ocurren tras 5 años de seguimiento, por lo que existen dudas sobre si es costo-eficaz continuar el control en consultas externas más allá de este período.

Aunque no está definido, parece razonable detectar y tratar el *H. pylori*. En el ensayo clínico japonés de Fucase<sup>237</sup>, 544 pacientes fueron randomizados a tratamiento erradicador o no tras resección endoscópica: tras 36 meses de seguimiento, existía una diferencia significativa en la aparición de lesiones metacrónicas (9 nuevos casos en el grupo de tratamiento versus 24 en el control).



# HIPÓTESIS DE TRABAJO

---



## HIPÓTESIS DE TRABAJO

La neoadyuvancia con quimioterapia según el esquema MAGIC modificado asociada a la cirugía con linfadenectomía D2 y preservación esplenopancreática mejora la supervivencia global del cáncer gástrico respecto al tratamiento quirúrgico exclusivo y a la cirugía con radioquimioterapia adyuvante, sin aumentar significativamente las complicaciones.

## OBJETIVOS

- Comparar la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes tratados de adenocarcinoma gástrico resecable con intencionalidad curativa en función del esquema de tratamiento asociado (cirugía exclusiva, quimioterapia perioperatoria o radioquimioterapia postoperatoria) en nuestro medio
- Estudiar la influencia de los diferentes esquemas de tratamiento en el tipo de recidiva
- Valorar las complicaciones y la tolerancia a los diferentes tratamientos
- Analizar los factores específicos que condicionan la supervivencia a largo plazo, en particular:
  - El estadio ganglionar (N)
  - La infiltración linfática (L), vascular (V) y perineural (Pn)
  - La N ratio (nº de ganglios afectados / nº de ganglios resecados)
  - El tipo de Lauren (intestinal versus difuso)
- Evaluar de forma crítica el beneficio del tratamiento quirúrgico en determinadas circunstancias (cirugía paliativa o no resección) o grupos de pacientes, particularmente octogenarios
- Mejorar los protocolos de tratamiento actualmente utilizados en nuestro entorno a partir de los resultados.



# MATERIAL Y MÉTODOS

---



## CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

### Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo realizado sobre las bases de datos prospectivas de las Unidades de Cirugía esófago-gástrica del Hospital Universitario Basurto y del Hospital Txagorritxu, actualmente parte del Hospital Universitario Araba (HUA).

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas (CEIC) de Euskadi (**Anexo 1**) y clasificado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) como EPA-OD, es decir, como “Estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (**Anexo 2**).

### Criterios de inclusión de pacientes en el estudio

Se han evaluado todos los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico con enfermedad potencialmente resecable, durante los períodos comprendidos entre enero de 2002 y marzo de 2015 en el Hospital Txagorritxu (329 pacientes) y entre enero de 2008 y marzo de 2015 en el Hospital Universitario Basurto (286 pacientes). Dichos períodos han sido escogidos por tres criterios fundamentales:

- Existencia de un Comité de tumores esófago-gástricos y de un protocolo de manejo multidisciplinar del adenocarcinoma gástrico
- Utilización de una técnica quirúrgica estandarizada: gastrectomía total o subtotal según márgenes necesarios de resección, acompañada -salvo contraindicación- de una linfadenectomía D2 con preservación esplenopancreática
- Al menos un año de seguimiento postoperatorio para todos los pacientes (base de datos actualizada y cerrada en marzo de 2016).

### Entorno y equipos de trabajo

Los pacientes incluidos en el estudio han sido tratados dentro de unidades superespecializadas dedicadas específicamente a la cirugía esófago-gástrica, englobadas dentro de su correspondiente Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, y que funcionan como referencia dentro de su área geográfica de cobertura, como parte de la red pública del Servicio Vasco de Salud /Osakidetza.

La valoración del tratamiento más adecuado para cada paciente se realiza en torno al Comité de tumores esófago-gástricos, que se reúne con carácter semanal o quincenal y está constituido por al menos un miembro de los Servicios de Oncología médica, Aparato digestivo, Oncología radioterápica, Radiología, Anatomía patológica y Cirugía general (Unidad de esófago-gástrica).

Habiendo formado parte de las Unidades de cirugía esófago-gástrica de los hospitales de Txagorritxu (1997-2007) y Basurto (2007 hasta la actualidad), el autor se encuentra en una posición adecuada para realizar este estudio, al haber contribuido de forma significativa en ambos hospitales a la estandarización de la técnica quirúrgica, así como a la constitución y/o funcionamiento de los Comités de tumores esófago-gástricos.

### Factores específicos según hospital de origen

En el Hospital Universitario Araba, en particular en el Hospital Txagorritxu, desde la publicación del ensayo de Macdonald<sup>120</sup> en 2001, los pacientes con gastrectomía de intencionalidad curativa y Anatomía Patológica informada como pT3 o superior o pN(+) son valorados como posibles candidatos a radioquimioterapia postoperatoria. Este **“modelo americano”** de tratamiento multidisciplinar se ha mantenido hasta la actualidad, y raramente se contempla la posibilidad de neoadyuvancia. Un total de 64 pacientes sobre 329 (19,5%) han recibido algún tipo de terapia multimodal, en 59 casos adyuvancia con radioquimioterapia.

Este esquema fue asumido en el Hospital Universitario Basurto a partir del año 2008, con la constitución del Comité de tumores esófago-gástricos. Sin embargo, durante el proceso de revisión de la evidencia científica disponible que condujo a la elaboración del primer protocolo de tratamiento del cáncer gástrico en junio de 2009, se decidió adoptar el **“modelo europeo”**, basado en el estudio MAGIC<sup>124</sup>, de tal modo que los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico desde cT2-T4b N0 o los cN(+) son sometidos a QT perioperatoria según su situación funcional (Performance status 0-1), edad ( $\leq 75$  años), comorbilidad y tolerancia al tratamiento. La radioquimioterapia postoperatoria queda reservada a pacientes que, por complicaciones de la enfermedad (hemorragia u obstrucción) o infraestadificación preoperatoria, no se han considerado candidatos a neoadyuvancia. El 28% de los pacientes han recibido un tratamiento combinado (80 sobre 286), en concreto: 55 pacientes neoadyuvancia con QT y 25 RQT adyuvante.

### Definición de grupos de análisis

El estudio no pretende comparar los resultados obtenidos por hospitales, dado que se asumen algunas diferencias en los criterios de selección de los pacientes o en la técnica quirúrgica concreta utilizada. Sin embargo, se han mantenido las variables “B” (Basurto) y “T” (Txagorritxu), para mostrar globalmente la diferencia entre un modelo “mixto” de tratamiento y un modelo “adyuvante”, respectivamente. La base de datos global redistribuye a los pacientes en 4 grupos de análisis, a saber:

#### 1. Grupo CONTROL:

Está formado por los pacientes cuyo pronóstico a largo plazo depende fundamentalmente de la cirugía, siempre que ésta haya sido de intencionalidad curativa, sin estar condicionado por enfermedades asociadas, edad o comorbilidad grave. Excluye las resecciones R1 (márgenes quirúrgicos afectados), que en realidad representan “enfermedad persistente”.

Comprende aquellos pacientes menores de 80 años con cirugía de intencionalidad curativa y tratamiento complementario contraindicado por edad (75-80 años), comorbilidad o complicaciones quirúrgicas.

Incluye pT2N0 (dentro del estadio IB), grupo de pacientes habitualmente excluido del tratamiento adyuvante salvo criterios “de alto riesgo”, y dado que los cT2N0 se consideran candidatos a QT perioperatoria en el Hospital Universitario Basurto.

Incluye IIIC con pN3b, aunque la intencionalidad curativa sea dudosa en estos casos, dado que existen pacientes con dichas características en los grupos 2-3.

#### 2. RQT POSTOPERATORIA (ADYUVANCIA):

Incluye los pacientes con cirugía de intencionalidad curativa (oncológica) seleccionados por el Comité de tumores para este tratamiento que no han recibido neoadyuvancia. Los pacientes con cirugía inicial y márgenes

afectos se mantienen en este grupo, dado que su pronóstico, en ausencia de otros criterios anatomopatológicos, es comparable a los pacientes con resección R0<sup>150</sup>.

### 3. QT PERIOPERATORIA (NEOADYUVANCIA):

Formado en general por pacientes con tratamiento de intención curativa y criterios bien definidos en el protocolo, incluye sobre todo pacientes con QT pre y postoperatoria, pero también con RQT postoperatoria por cambio de indicación, sea por complicaciones con el esquema de neoadyuvancia o por márgenes microscópicos afectos (R1).

### 4. EXCLUIDOS:

- Tratamiento complementario no indicado, por precoz (Estadio 0-IA) o avanzado (IV)
- Mortalidad operatoria (dado que el objetivo principal es el estudio de supervivencia a largo plazo)
- $\geq 80$  años de edad, dado que su expectativa de vida está condicionada por otros factores que el propio tumor
- Tumor sincrónico que puede condicionar la supervivencia
- Resección paliativa (R2) o no resección
- Márgenes afectos (R1), en ausencia de RQT postoperatoria, porque se considera enfermedad persistente.

La asignación de los grupos ha sido realizada por un observador independiente, sobre la base de datos Access anonimizada (**Anexo 3**) y teniendo en cuenta básicamente la edad, la estadificación patológica (para excluir los tumores precoces), la mortalidad operatoria (a 30 días más fallecimientos posteriores pero durante el mismo episodio, sin alta hospitalaria o con reingreso inmediato) y la intención de la cirugía (curativa o no). Por supuesto, en la asignación del grupo se ha evitado la página de seguimiento, para no conocer la situación del paciente en su último control.

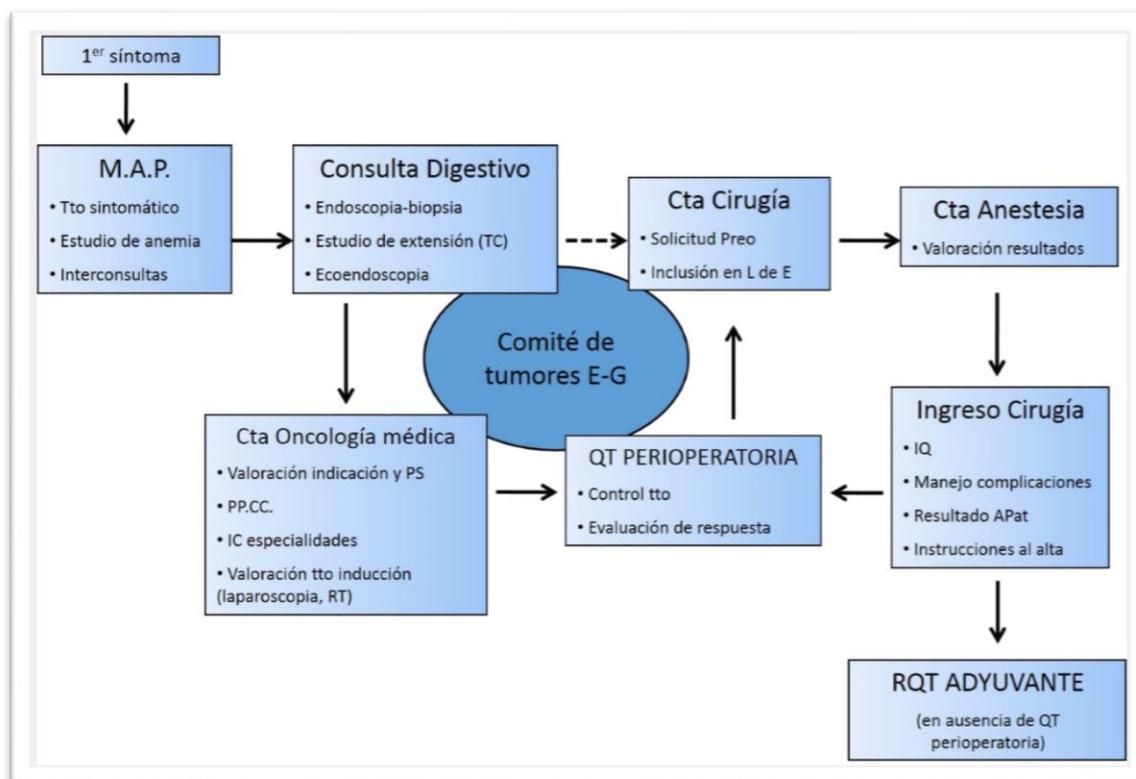
En conjunto, la muestra se compone de los siguientes pacientes, distribuidos en 4 grupos, según los criterios descritos:

	HUB	HUA	Total
Grupo control	61	90	151
Grupo RQT post	25	56	81
Grupo QT peri	54	4	58
Excluidos	146	179	325
TOTAL	286	329	615

**Tabla 15.** Composición de los grupos de análisis.

### CIRCUITO DE LOS PACIENTES

Habitualmente, los pacientes consultan por iniciativa propia en función de síntomas más o menos inespecíficos como debilidad o epigastralgia, y son sometidos a una analítica y estudio endoscópico, tras lo cual se establece el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico y se solicita valoración por el especialista de Aparato digestivo o de Cirugía esófago-gástrica, quien completará el estudio de extensión e indicará el proceso terapéutico a seguir o, cada vez de forma más habitual, presentará el caso en el Comité de tumores esófago-gástricos. La **Figura 32** muestra el complejo camino que siguen los enfermos diagnosticados de cáncer gástrico a fin de beneficiarse del mejor tratamiento disponible, en función de su enfermedad, edad, comorbilidad asociada y situación funcional.



**Figura 32.** Circuito de los pacientes.

### Valoración previa al tratamiento y pruebas complementarias

- Analítica: permite establecer el grado de anemia y el estado nutricional, y detectar distintas alteraciones que pudieran estar condicionadas por el diagnóstico tumoral o por la comorbilidad existente. Incluye al menos hemograma, función renal y hepática, proteínas totales y albúmina, iones, CEA y CA 19.9. El estudio de la función renal se realiza particularmente en pacientes candidatos a neoadyuvancia.
- Gastroscopia: permite el diagnóstico, la toma de biopsias y la determinación del tipo macroscópico de Borrmann, para seleccionar eventuales candidatos a tratamiento endoscópico definitivo.
- TC (tomografía computarizada): es especialmente útil en la valoración de las adenopatías locorregionales y la existencia de metástasis a distancia.
- Resonancia magnética: se utiliza para caracterizar lesiones dudosas por TC, particularmente hepáticas, o para el estudio de extensión en pacientes con TC negativo, alergia a los contrastes yodados o insuficiencia renal.

- Ecoendoscopia: contribuye a modificar el manejo del paciente, ayudando a elegir entre cirugía directa o neoadyuvancia. Se realiza sistemáticamente en pacientes candidatos a neoadyuvancia. Permite precisar la T, confirmar la N (por sumatorio de criterios ecográficos o mediante punción-biopsia) y sospechar la M, por ascitis perigástrica.
- PET/TC: se usa únicamente en caso de duda diagnóstica que pueda condicionar la indicación quirúrgica, como la distinción entre infiltración neoplásica y lesiones benignas.
- Laparoscopia diagnóstica con lavado peritoneal: en casos de alto riesgo de enfermedad diseminada o sospecha de irreseccabilidad, a fin de evitar cirugías innecesarias o planificar de forma individualizada el mejor tratamiento posible.
- Estudio cardio-pulmonar convencional, así como ecocardiograma en pacientes cardiopatas o en candidatos a neoadyuvancia, sobre todo con epirrubicina.
- Estudio nutricional y suplementación si es necesaria.

Por supuesto, pueden ser necesarias interconsultas con otros especialistas u otros estudios según la patología asociada del paciente, a fin de optimizar su estado previamente al tratamiento quirúrgico o quimioterápico. Además de la situación funcional (ECOG performance status), la valoración de la comorbilidad asociada se realiza basándose en el Índice de comorbilidad de Charlson (**Tabla 16**). Hemos tenido en cuenta particularmente enfermedades como diabetes mellitus, HTA, cardiopatía y neumopatía (que aportan 1 punto al score global), hepatopatía moderada o grave (3 puntos), otra enfermedad maligna no metastásica (2 puntos) y la edad (1 punto por cada década a partir de los 40 años).

Índice de comorbilidad de Charlson	
Score	Concepto
1	IAM (anamnesis, no sólo cambios en el ECG) Insuficiencia cardíaca congestiva Vasculopatía periférica (incluye aneurisma de aorta $\geq 6$ cm) ACV con déficit residual mínimo Demencia EPOC Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad ulcerosa péptica Hepatopatía leve (sin HT portal, incluye hepatitis crónica) DM en tratamiento oral o insulina sin repercusión orgánica mayor
2	Hemiplejía Insuficiencia renal moderada-grave DM con repercusión orgánica mayor Tumor sin metástasis (excepto $>5$ años desde el diagnóstico) Leucemia o linfoma
3	Hepatopatía moderada-grave
6	Tumor sólido metastásico SIDA (no solamente VIH+)

**Tabla 16.** Índice de comorbilidad de Charlson. Por cada década  $>40$  años de edad, se añade 1 punto al score previo.

Al tratarse de una enfermedad maligna, no existen contraindicaciones absolutas para la cirugía, sobre todo cuando la intencionalidad de ésta puede ser curativa. La edad podría considerarse la única contraindicación relativa, y en los mayores de 80 años en situación de fragilidad se opta a veces por el seguimiento conservador, explicando la posible aparición de complicaciones como dolor, hemorragia u obstrucción, y la decisión se toma de forma consensuada con el paciente y su familia, sin que existan en realidad unos criterios objetivos claramente definidos.

### Protocolo de tratamiento en el Hospital Universitario Araba

Desde el año 2001, los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico resecable son intervenidos quirúrgicamente, por vía abierta o laparoscópica, y presentados en el Comité de tumores una vez recibido el informe anatomopatológico (pTNM). Los pacientes menores de 70 años, sin contraindicación médica, con tumores pT3 o superior o con cualquier pN+, son valorados en Consultas de Oncología médica y radioterápica y sometidos a RQT adyuvante. También entran en este protocolo los pacientes pT2N0 con

“factores de riesgo” como tumores pobremente diferenciados (G3-4), invasión linfática (L1), vascular (V1) o perineural (Pn1) o edad inferior a 50 años. Los pacientes entre 70 y 75 años son valorados individualmente para una decisión consensuada sobre el tratamiento a seguir, una vez estudiados los posibles riesgos y beneficios esperables con el tratamiento adyuvante.

### Protocolo de tratamiento en el Hospital Universitario Basurto

Desde el año 2009, los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico a partir de cT2N0 o en caso de adenopatías positivas, si cumplen criterios en cuanto a situación funcional, edad y comorbilidad, son sometidos a QT perioperatoria según el esquema MAGIC modificado, a base de epirrubicina-oxaliplatino-capecitabina. La ecoendoscopia tiene como fin afinar en el diagnóstico del T, particularmente para distinguir los casos T1 de T2, y para confirmar N dudosos. La laparoscopia diagnóstica se reserva para los casos con sospecha de carcinomatosis o reseabilidad dudosa, y puede realizarse antes de la QT preoperatoria o tras haber completado ésta, como paso previo a la gastrectomía. En casos de hemorragia u obstrucción que contraindiquen la neoadyuvancia, o si existe una sospecha de neoplasia gástrica no confirmada por biopsia o diagnóstico preoperatorio de cáncer gástrico T1N0 que resulta ser avanzado tras el estudio de la pieza de resección, se aplica el protocolo de Macdonald.

La **Figura 33** muestra el algoritmo diagnóstico-terapéutico actualmente vigente en el hospital.



Figura 33. Algoritmo de tratamiento en el HUB.

## QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Se consideran candidatos a quimioterapia neoadyuvante los pacientes que cumplen las siguientes características:

- Adenocarcinoma gástrico y de cardias distal (UEG tipo Siewert III)
- T2-4 N0 o cualquier N, sin metástasis
- Operables y resecables
- Hasta 75 años de edad
- Situación funcional ECOG PS 0-1 (excepcionalmente 2)
- Buena situación nutricional
- Ausencia de comorbilidad relevante, capaces de tolerar antraciclinas, con buena función cardíaca, renal, hepática y medular.

El esquema de tratamiento, basado en el ensayo REAL-2<sup>129</sup>, utiliza el triplete EOX, que mantiene la efectividad respecto al esquema original del MAGIC<sup>124</sup> (ECF), reduce la toxicidad y proporciona mayores tasas de respuesta:

- Epirrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> + oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> el día 1, acompañados de capecitabina 625 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas durante 21 días
- 3 ciclos preoperatorios (9 semanas)
- TC de evaluación de respuesta al final del tercer ciclo, salvo sospecha clínica de progresión que obligue a realizarlo antes
- Intervención quirúrgica entre las 3 y 6 semanas tras completar el tercer ciclo, siempre que no haya enfermedad metastásica, y comenzando por una laparoscopia diagnóstica si existen dudas sobre la resecabilidad del tumor
- En caso de resección R0, 3 ciclos postoperatorios (9 semanas) idénticos al esquema preoperatorio, una vez resueltas eventuales complicaciones quirúrgicas y recuperada la situación funcional del paciente, salvo progresión radiológica o contraindicación clínica. Puede considerarse también la quimiorresistencia potencial en función del grado de regresión tumoral (GRT) de Mandard-Becker
- En caso de resección R1 ó R2, debe considerarse la utilización de RQT postoperatoria, en vez de QT.

## RADIOQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Pueden beneficiarse de la RQT postoperatoria los siguientes pacientes:

- Adenocarcinoma gástrico o de la UEG tipo Siewert III resecado en Estadios IB (T2N0 sólo en caso de “alto riesgo”) o superior
- Que no hayan recibido QT preoperatoria o, si la han recibido, que la resección no haya sido R0
- Hasta 75 años de edad
- Situación funcional ECOG PS 0-1 (individualizar si PS 2)
- Ausencia de comorbilidad relevante
- Buena función cardíaca, renal, hepática y medular
- Buena situación nutricional
- Capaces de tolerar el tratamiento concomitante.

La **Tabla 17** recoge los volúmenes-blanco según la localización del tumor primario.

Localización del tumor primario	Blanco de la RT	Ganglios
<b>Tercio superior (fundus y UEG)</b>	Tumor o lecho quirúrgico, 3-5cm del esófago distal, porción interna del hemidiafragma izquierdo y cuerpo pancreático adyacente	Tronco celíaco y paraesofágicos, perigástricos y suprapancreáticos adyacentes (grupos 1-6, 7, 8, 9 y 11)
<b>Tercio medio (cuerpo gástrico)</b>	Tumor o lecho quirúrgico, cuerpo pancreático	Tronco celíaco, perigástricos, suprapancreáticos, hilio esplénico, portahepáticos y pancreatoduodenales (grupos 3 al 13)
<b>Tercio distal (antro-píloro)</b>	Tumor (si se extiende a la unión gastroduodenal, tratar primera y segunda porción del duodeno) o lecho quirúrgico (si la unión gastroduodenal estaba afectada, incluir la sutura en duodeno con 3-5 cm de margen), cabeza de páncreas	Tronco celíaco, perigástricos, suprapancreáticos, portahepáticos y pancreatoduodenales (grupos 3-9 y 11-13)

**Tabla 17.** Volúmenes-blanco según la localización del tumor primario.

Existen una serie de órganos “de riesgo” con una dosis máxima tolerable de radioterapia<sup>13</sup>, como el corazón, hígado, pulmón, riñones y la médula espinal.

El tratamiento consiste en la administración de 5 ciclos de quimioterapia, cada 28 días, con la RT encajada entre el 2º y el 3º, comenzando entre 4 y 6 semanas tras la intervención quirúrgica (se pueden aceptar hasta 8 semanas de forma individualizada). Se realizan controles clínicos y analíticos previos a cada ciclo y una TC de evaluación de respuesta antes de remitir al paciente a Consultas Externas de Cirugía esófago-gástrica para seguimiento posterior. El esquema habitual es el siguiente:

- Primer ciclo: 5-fluorouracilo 425 mg/m<sup>2</sup>/día y leucovorín 20 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 5 días
- Radioterapia: 45-50,4 Gy en 25-28 fracciones de 1,8 Gy al día, de lunes a viernes, comenzando a los 28 días del inicio de la quimioterapia, acompañada de 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>/día y leucovorín 20 mg/m<sup>2</sup>/día, los primeros 4 días y los últimos 3 de la radioterapia
- Empezando 4 semanas tras acabar la RT, se repiten dos ciclos a las mismas dosis del primero, separados 4 semanas.

## TÉCNICA QUIRÚRGICA

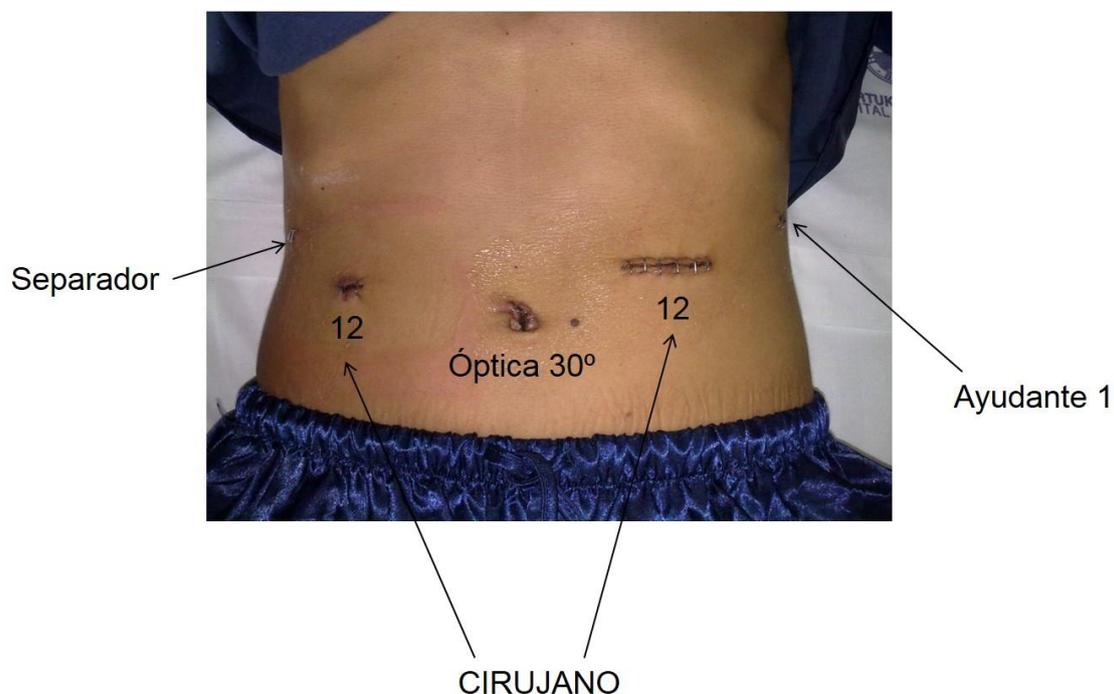
### Abordaje

La cirugía comienza por una minuciosa inspección de la cavidad abdominal, preferentemente por vía laparoscópica, para descartar enfermedad diseminada o la existencia de criterios de irresecabilidad, tales como:

- Invasión peritoneal, afectación pélvica o metástasis a distancia, incluida la citología (+) del líquido ascítico
- Imposibilidad de realizar una resección completa (R0)
- Afectación de los niveles ganglionares 3 y 4 confirmada por biopsia o muy sugestiva por pruebas de imagen
- Invasión de estructuras vasculares mayores.

Una vez confirmado en la medida de lo posible el carácter localizado de la lesión, puede procederse a la realización de una laparotomía media o subcostal bilateral o continuar el procedimiento por laparoscopia, a criterio del cirujano y según su experiencia, pero en todo caso respetando los criterios de cirugía oncológica, manteniendo para ello un umbral de conversión bajo a vía abierta en caso de dificultades de disección por vía laparoscópica.

La **Figura 34** muestra la disposición habitual de los trócares durante la gastrectomía laparoscópica. La extracción de la pieza quirúrgica puede llevarse a cabo, como en la imagen, ampliando el puerto correspondiente a la mano derecha del cirujano (línea medio-clavicular izquierda) o bien mediante una incisión de Pfannenstiel.



**Figura 34.** Colocación habitual de los trócares en la gastrectomía laparoscópica.

### Extensión de la resección gástrica

La localización y el tamaño del tumor primario permiten decidir la extensión de la gastrectomía. En caso de neoplasias distales (cuerpo y antro), se realiza una gastrectomía subtotal, siempre que se obtenga un margen macroscópico proximal de unos 5 cm. En el resto de los casos, se realiza una gastrectomía total. Los tumores T4b

requieren la resección *en bloc* de las estructuras afectadas. En caso de lesiones próximas a la unión esófago-gástrica que afectan a la curvatura mayor, debe considerarse la realización de una esplenectomía para obtener un margen radial adecuado.

### Extensión de la linfadenectomía

Durante años, se ha considerado que la linfadenectomía D2 podía aumentar la morbimortalidad operatoria respecto a la D1 en mayores de 70 años o con comorbilidad mayor asociada. Sin embargo, con la concentración de la patología y la mayor experiencia de los equipos quirúrgicos, la linfadenectomía D2 con preservación esplénica y pancreática se ha convertido en el procedimiento estándar, al permitir maximizar las probabilidades de curación y realizar una adecuada estadificación patológica.

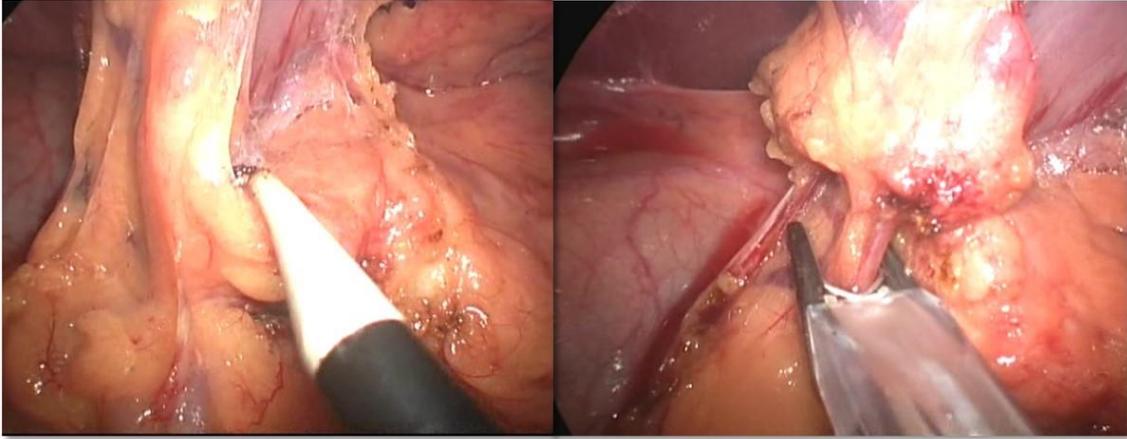
Los grupos ganglionares incluidos en la linfadenectomía D2 dependen del tipo de gastrectomía:

- Subtotal: grupos 1, 3-9 y 11p. El grupo 12a se incluye a criterio del cirujano.
- Total: 1-9 y 11p (con o sin 12a). En caso de preservación esplénica, la linfadenectomía es en realidad del tipo D1+, dado que no incluye los grupos 10 y 11d.

### Detalles del procedimiento

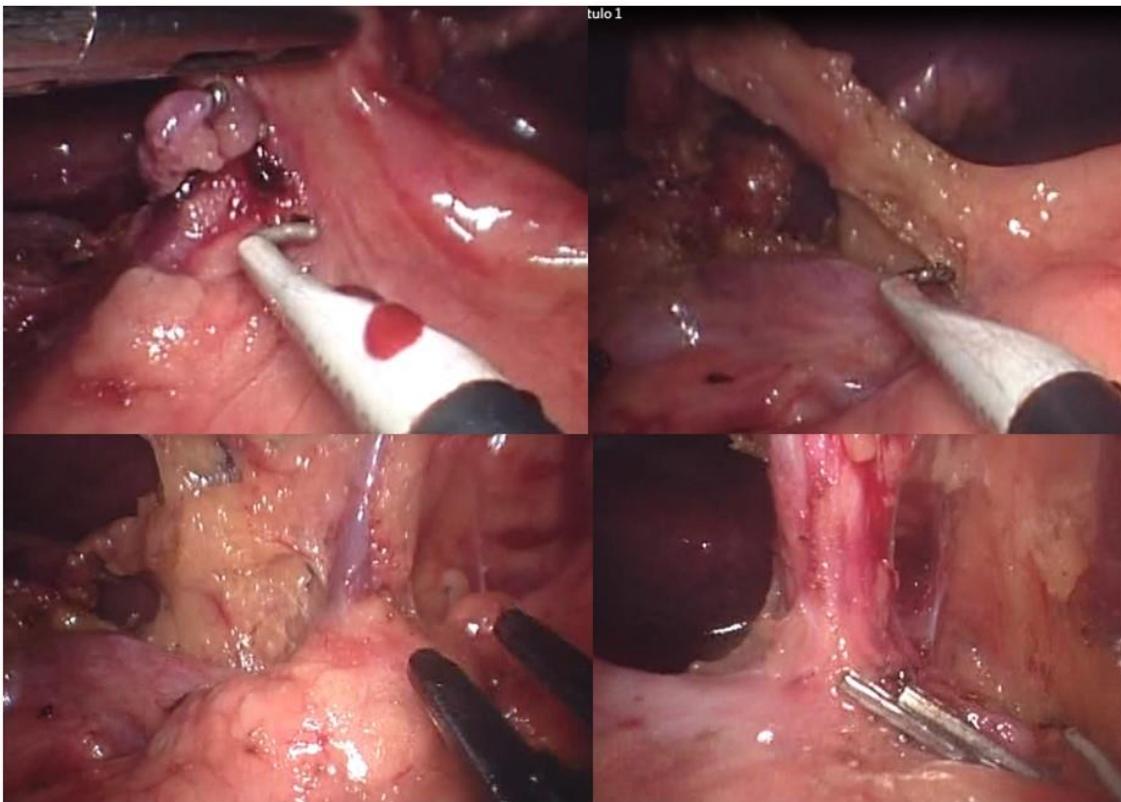
En la cirugía de intención curativa, el procedimiento comienza por la movilización del epiplón mayor desde el colon transversal, que puede obviarse en lesiones precoces y, dada la enorme controversia existente, a criterio del cirujano en ausencia de afectación serosa.

Tras la disección del grupo 6, se procede a la ligadura en su origen de la arteria y vena gastroepiploicas derechas (**Figura 35**), para avanzar posteriormente hacia la arteria hepática común y la esplénica.

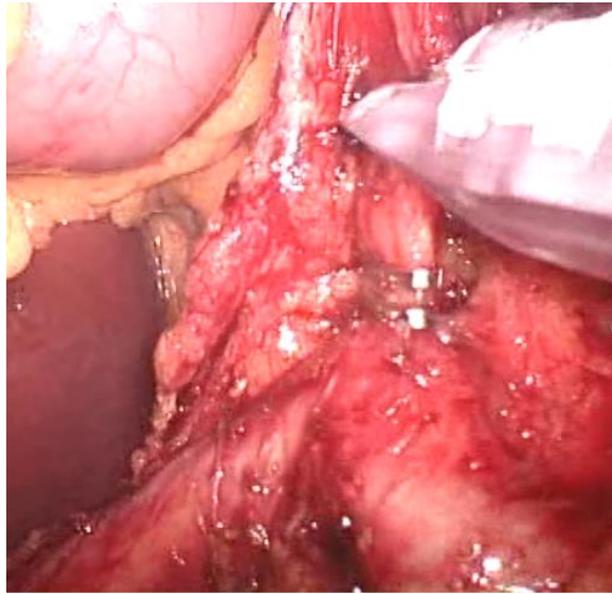


**Figura 35.** Linfadenectomía del grupo 6 y ligadura de vasos gastroepiploicos derechos.

Tras la disección de las adenopatías de los grupos 5 y 12a (**Figura 36**, con ligadura de la arteria gástrica derecha en su origen, distal al nacimiento de la gastroduodenal), se procede a la sección duodenal y posteriormente a la linfadenectomía de los grupos 8, 9 y 11p, con ligadura de la arteria gástrica izquierda en su origen (**Figura 37**).



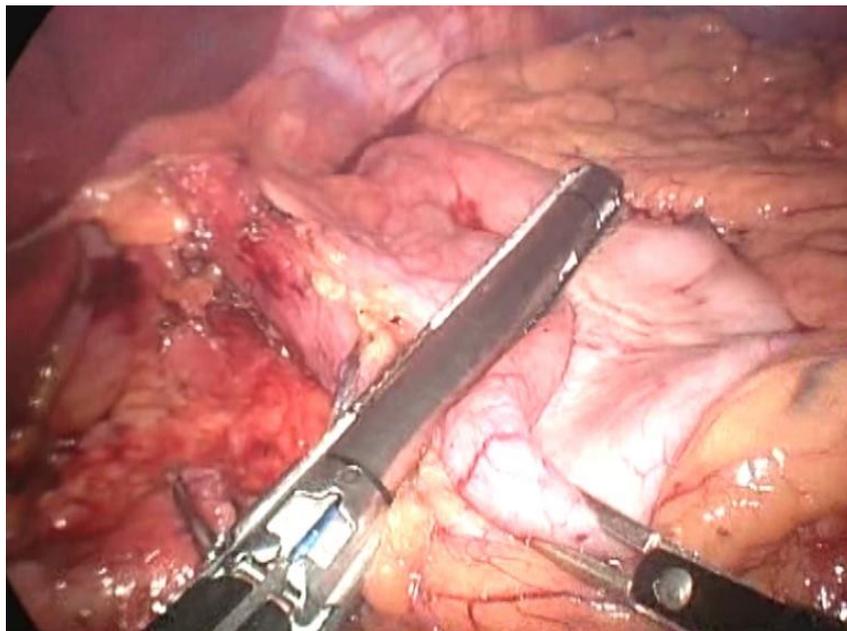
**Figura 36.** Linfadenectomía de los grupos 8 y 9 desde el origen de la arteria gástrica derecha.



**Figura 37.** Linfadenectomía del grupo 11p y ligadura de la arteria gástrica izquierda.

En caso de precisar una linfadenectomía de los grupos 10 y 11, es preferible preservar el páncreas, según la técnica descrita por Maruyama.

Una vez elegido el lugar de sección proximal del espécimen quirúrgico (gastrectomía total o subtotal), se diseña el pilar derecho y desciende en todo caso el grupo ganglionar 1 (**Figura 38**). En la gastrectomía subtotal, se deja un remanente gástrico pequeño para evitar complicaciones tipo gastroparesia.



**Figura 38.** Gastrectomía subtotal: sección gástrica tras descender el grupo 1.

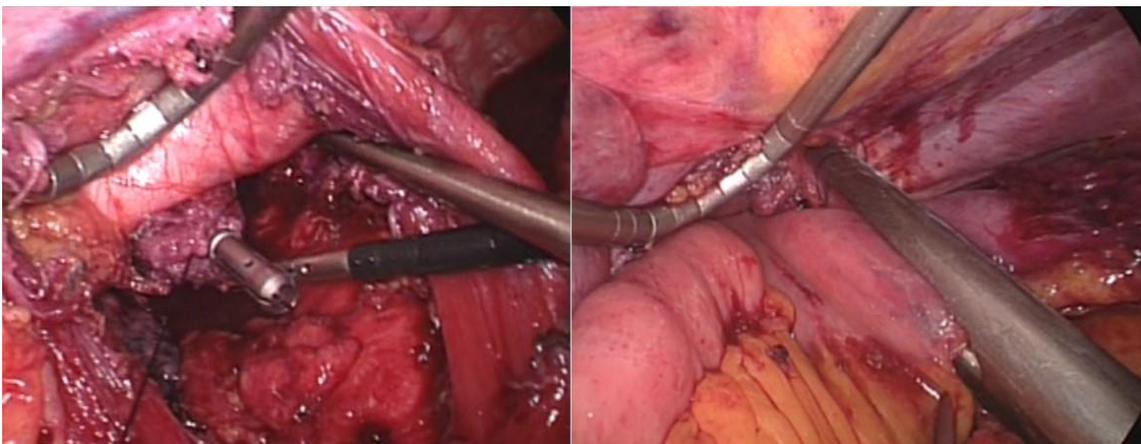
El borde esofágico o duodenal puede enviarse en fresco para análisis intraoperatorio y confirmación de que los márgenes están libres.

### Reconstrucción del tránsito digestivo

Suele realizarse una Y de Roux, con un asa alimentaria antecólica o transmesocólica de más de 60 cm para prevenir el reflujo biliar y un asa biliopancreática de al menos 25 cm, suficiente para lograr una anastomosis sin tensión.

En caso de gastrectomía total laparoscópica, el esófago se secciona mediante una grapadora lineal, y posteriormente se introduce el cabezal de la sutura circular por vía transoral, para confeccionar una esófago-yeyunostomía término-lateral circular mecánica (**Figuras 39 y 40**). En cirugía abierta, lo más habitual es realizar, en el extremo distal del esófago, una sutura en bolsa de tabaco en torno al vástago del cabezal, que en el HUA suele llevarse a cabo de forma manual con sutura continua monofilar en corona y en el HUB con ayuda de una sutura mecánica tipo “purse-string”.

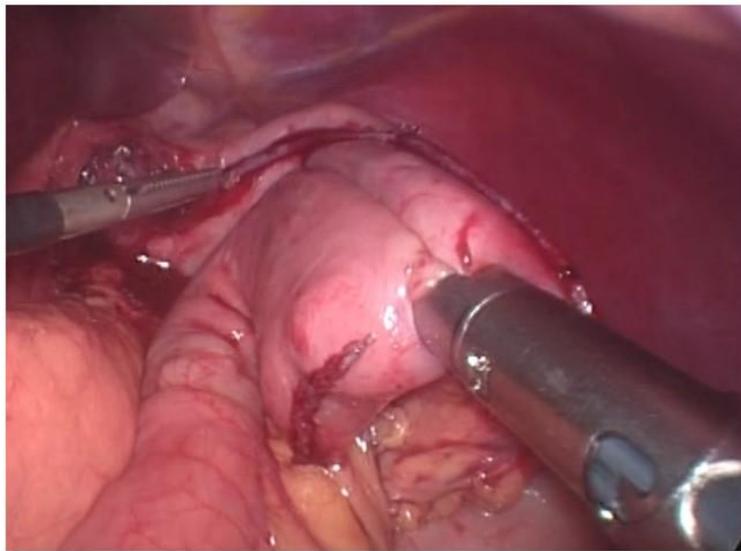
En la gastrectomía subtotal, la gastroyeyunostomía puede ser manual o, más frecuentemente, mecánica, con una grapadora lineal látero-lateral (**Figura 41**). En caso de proximidad de líneas de grapado, es muy importante evitar ángulos agudos o porciones de tejido inferiores a 1 cm entre ellas, para evitar isquemias tisulares.



**Figura 39.** Esófago-yeyunostomía término-lateral circular mecánica y cierre del muñón yeyunal.

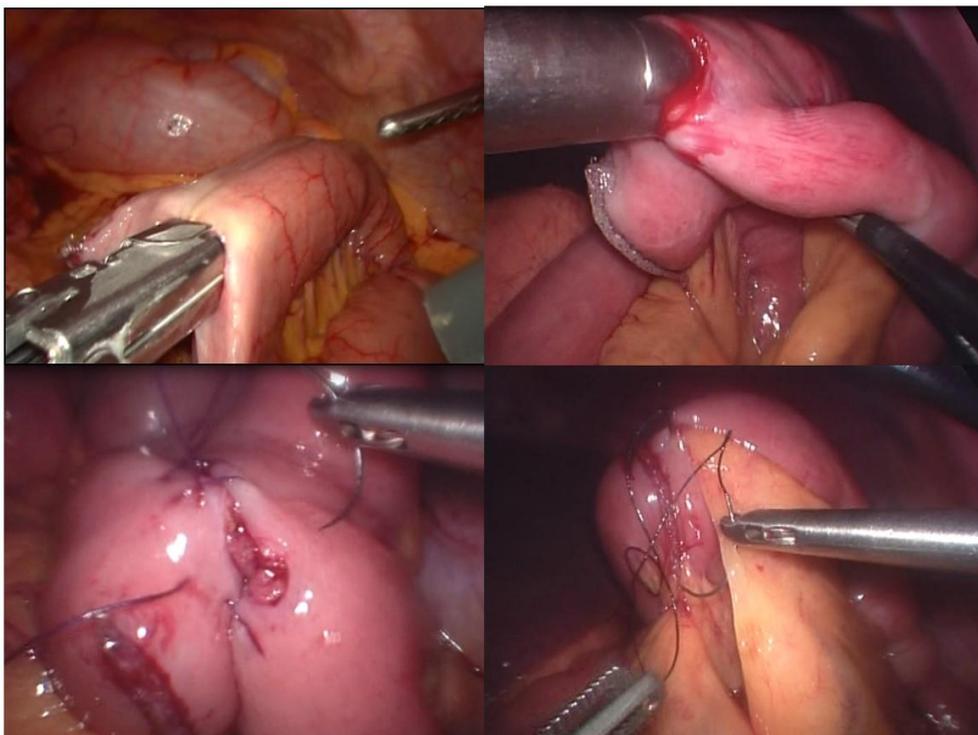


**Figura 40.** Tránsito de control tras gastrectomía total: el corte coronal de la TC muestra la esófago-yeyunostomía a la altura de las venas pulmonares inferiores. No se aprecian fugas de contraste.



**Figura 41.** Gastroyeyunostomía látero-lateral mecánica (>1cm entre las líneas de grapado).

La anastomosis del pie de asa se realiza de forma látero-lateral, habitualmente manual en cirugía abierta y mixta (mecánica más manual) en mínimamente invasiva. Las brechas mesentéricas deben cerrarse meticulosamente con material irreabsorbible.



**Figura 42.** Confección del pie de asa: anastomosis látero-lateral mecánica en el borde antimesentérico, sutura manual de la enterotomía y cierre del mesoyeyuno.

Según el estado nutricional del paciente, la eventual necesidad de tratamiento adyuvante y su evolución previsible, debe valorarse la colocación de un catéter de yeyunostomía.

El procedimiento finaliza con la colocación de un drenaje aspirativo subhepático. No se coloca sonda nasogástrica en las gastrectomías totales (o durante 24 horas a criterio del cirujano), lo que habitualmente sí se hace en las subtotaes. Suele canalizarse una vía central en caso de gastrectomía total.

#### **PROTOCOLO PERIOPERATORIO**

Los pacientes ingresan para cirugía programada el mismo día de la intervención, una vez estabilizada u optimizada su situación nutricional y su comorbilidad asociada, 3 a 6 semanas tras el fin de la quimioterapia neoadyuvante. El protocolo preoperatorio incluye:

- Ajuste de eventuales tratamientos anticoagulantes previos, así como de la medicación habitual
- Heparina de bajo peso molecular a dosis de alto riesgo 12 horas antes de la inducción anestésica (habitualmente la víspera de la intervención a las 20 horas)
- Profilaxis de la aspiración ácida con anti-H2 oral (“protocolo ranitidina”), 150 mgr por la noche y por la mañana, o simplemente inhibidores de la bomba de protones (IBP) vía I.V.
- Profilaxis antibiótica con amoxicilina-clavulánico o cefazolina I.V., excepto alergia a betalactámicos, que se mantiene durante 24 a 48 horas.

El manejo postoperatorio incluye:

- Estancia habitual en URPA en caso de gastrectomía subtotal o en una Unidad de cuidados intermedios (UCPI) si total, por supuesto en función de la comorbilidad asociada o necesidades específicas de manejo
- Si se ha colocado, retirada de la sonda nasogástrica a las 24 horas en caso de gastrectomía total y entre las 24 y 72 si es subtotal, en función del remanente gástrico, el débito obtenido y la recuperación del tránsito intestinal
- Suplementación nutricional por vía parenteral o enteral según técnica, paciente y evolución postoperatoria
- Estudio con contraste en caso de gastrectomía total entre el 4º y el 7º día postoperatorio
- Analítica con fórmula leucocitaria, PCR y, recientemente, procalcitonina cada 24 horas en el postoperatorio inmediato y más espaciadas posteriormente
- Solicitud de otras pruebas complementarias (particularmente TC) por indicación clínica y analítica
- En caso de complicación potencialmente quirúrgica, uno de los miembros “senior” de cirugía esófago-gástrica es sistemáticamente localizado para participar en la toma de decisiones y en su eventual ejecución
- Inicio de tolerancia según los anteriores y progresión hacia una dieta fraccionada
- Retirada de drenajes a criterio del equipo quirúrgico
- Alta con IBPs si gastrectomía subtotal, manteniendo la Heparina BPM hasta 30 días a criterio del equipo.

## VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables que se han recogido y analizado en el estudio se pueden agrupar en varios apartados, según la base de datos (ver **Anexo 3**):

- Filiación:
  - Fecha de inicio del tratamiento: variable continua, que coincide con la Fecha de la intervención quirúrgica, excepto en casos con tratamiento neoadyuvante, donde se aplica el primer día de quimioterapia
  - Edad: variable continua, calculada como (Fecha de inicio del tratamiento – Fecha de nacimiento)/365, manteniendo dos decimales para el cálculo
  - Sexo: variable categórica
  - Hospital: variable categórica (B de Basurto o T de Txagorritxu)
  - Grupo de análisis (1=Control, 2=RQT post, 3=QT peri, 9=Excluido): variable categórica, según los criterios descritos
- Diagnóstico:
  - Comorbilidad:
    - Diabetes mellitus: variable categórica
    - HTA: variable categórica
    - Cardiopatía: variable categórica
    - Neumopatía: variable categórica
    - Hepatopatía: variable categórica
    - Índice de morbilidad de Charlson: variable continua y dependiente, derivada de las anteriores, más la edad y la posible existencia de enfermedad maligna sincrónica
  - Cirugía abdominal previa: variable categórica
  - Estudio preoperatorio:
    - Histología (1=tipo intestinal, 2=difuso, 3=indiferenciado, 9=otros): variable categórica
    - Localización (fundus-cuerpo-antro): variable categórica. En “fundus” se incluyen las lesiones de la UEG tipo Siewert III
    - Tumores que abarcan varias localizaciones: variable categórica

- Lesión estenosante (que impide el paso del endoscopio y/o condiciona un estómago de retención): variable categórica, recogida como tal por su posible repercusión como contraindicación a la neoadyuvancia
- TC: variable categórica (Sí-No)
- Ecoendoscopia: variable categórica
- Patología quirúrgica asociada: variable categórica
- Estadificación clínica, basada en la gastroscopia, CT y ecoendoscopia:
  - cT: variable categórica, en general sólo recogida en los pacientes con Ecoendoscopia preoperatoria (prueba raramente realizada como parte del estudio preoperatorio en el HUA)
  - cN: variable categórica
  - cM: variable categórica
- Tratamiento:
  - QT neoadyuvante:
    - Administración: variable categórica
    - Motivo (en caso de que no): variable categórica
    - Tipo: variable categórica
    - Número de ciclos: variable continua
    - QT completa: variable categórica
    - Motivo (en caso de que no): variable categórica
    - Toxicidad: recoge otro conjunto de variables (mucositis, diarrea, emesis, neutropenia febril o no, neurológica, plaquetopenia...) clasificadas como variables categóricas según los Criterios comunes de efectos adversos (CTCAE v4.0)
  - Intervención quirúrgica:
    - Fecha: variable continua
    - Tipo de abordaje (robótica-laparoscópica-abierta): variable categórica
    - Conversión (si laparoscópica o robótica): variable categórica

- Tipo de resección (subtotal – total – degastrogastrectomía – no resección): variable categórica
- Resección multivisceral: variable categórica
- Órganos asociados (en caso de que sí): variable categórica
- Carácter oncológico de la resección (Sí – R2 – No resección): variable categórica
- Tipo de linfadenectomía (D0, D1 o D2, siempre que exista resección): variable categórica, basada en la lectura del informe quirúrgico, según la descripción del cirujano, no por número de ganglios obtenidos
- Complicaciones, basadas en los evolutivos o informes de reintervención quirúrgica, sabiendo que en algunos casos de dehiscencia, por ejemplo, puede ser difícil establecer el origen de la misma en caso de manejo conservador con buena respuesta:
  - Clasificación de Clavien-Dindo: variable categórica, a veces presentada de forma simplificada como complicaciones “leves” (grados I-II) o “graves” (III-IV)
  - Dehiscencia: variable categórica
  - Tipo de dehiscencia (en caso de Sí): variable categórica
  - Complicación pulmonar: variable categórica
  - Tipo de complicación pulmonar (en caso de Sí): variable categórica
  - Otras complicaciones (hemoperitoneo, HDA, absceso intrabdominal): variable categórica
  - Reintervenciones (número): variable continua. Se especifica causa y técnica utilizada en las dos primeras (en caso de mayor número de reintervenciones)
  - Estancia hospitalaria (en días): variable continua, sin decimales, que se obtiene restando el día del alta hospitalaria (o fallecimiento) menos el día de la intervención quirúrgica

- Anatomía patológica:
  - Grado de diferenciación (G1-4): variable categórica
  - pT (o bien ypT en caso de neoadyuvancia): variable categórica
  - Márgenes (libres o afectos): variable categórica
  - (y)pN: variable categórica
  - Nº de ganglios linfáticos afectos: variable continua
  - Nº de ganglios linfáticos extirpados: variable continua
  - N ratio: variable continua (%), dependiente, al calcular el cociente entre las dos anteriores
  - Estadio tumoral (p/ypTNM), basado en la 7ª Edición de la clasificación TNM de 2010: variable categórica
  - Grado de regresión tumoral (GRT) de Mandard (en caso de neoadyuvancia): variable categórica
  - Citología del líquido ascítico: variable categórica
  - Invasión vascular (V): variable categórica
  - Invasión linfática (L): variable categórica
  - Invasión perineural (Pn): variable categórica
- Adyuvancia:
  - Administración: variable categórica
  - Motivo (en caso de que no): variable categórica
  - Tipo (QT o RQT): variable categórica
  - Tipo de QT utilizada: variable categórica
  - Dosis RT: variable continua
  - Número de ciclos de QT: variable continua
  - Adyuvancia completa: variable categórica
  - Motivo (en caso de que no): variable categórica
  - Toxicidad: recoge otro conjunto de variables (mucositis, diarrea, emesis, neutropenia febril o no, neurológica, plaquetopenia...), clasificadas de 0 a 5 según los Criterios comunes de efectos adversos (CTCAE v4.0)
- Seguimiento:
  - Fecha del último contacto: variable continua

- Estado en el último contacto (Vivo sin o con enfermedad, fallecido): variable categórica
  - Causa de muerte (si procede, por neoplasia u otras causas): variable categórica
  - Recidiva (Sí, no o persistencia, en caso de resección R2, resección R1 sin RQT adyuvante o ausencia de resección): variable categórica
  - Tipo de recidiva (loco-regional y/o peritoneal y/o a distancia): variable categórica. Se habla de recidiva locorregional cuando asienta en el lecho gástrico, anastomosis o algún órgano adyacente (incluye el hilio hepático); peritoneal cuando ocurre en forma de carcinomatosis o tumor de Krukenberg; y hematológica cuando afecta al hígado, pulmón, huesos, cerebro u otros. Las recidivas ganglionares en linfáticos regionales, retroperitoneales, mesentéricos o paraaórticos se han considerado recidiva locorregional
- Resultados:
    - Recidiva:
      - Por tipo de tratamiento o grupo de análisis
      - Por estadios
      - Por tipo de Lauren
      - Por tipo de linfadenectomía (calculada por intención de tratar y por número de ganglios resecaados)
      - Según afectación linfovascular
    - Análisis de supervivencia:
      - Mortalidad global y específica por hospitales
      - Mortalidad global y específica por grupos de análisis
      - Mortalidad específica por tipo de linfadenectomía y por número de ganglios
      - Mortalidad específica según N ratio

## ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los pacientes incluidos en el estudio se han seguido desde la intervención, registrándose fecha del último contacto y estado del mismo (vivo sin o con enfermedad, o fallecido). En la tabla se puede apreciar el total de días de seguimiento, mínimo, máximo y mediana para cada uno de los centros.

	Sum	Mediana	Mín	Máx
<b>HUB</b>	291.552	790	2	2.990
<b>HUA-Txago</b>	442.694	708	2	5.032
<b>Total</b>	734.246	742	2	5.032

**Tabla 18.** Días de seguimiento de la muestra, por hospitales (Kruskal Wallis  $p=0,4197$ ).

Las variables se describen como:

- frecuencias absolutas y/o relativas (porcentajes) en el caso de las variables categóricas
- como media y desviación estándar en el caso de variables continuas que cumplan criterios de normalidad
- como mediana, mínimo y máximo, o bien rango intercuartil (RIQ, es decir, percentil 25 y 75), en el caso de que la variable no cumpla dichos criterios.

Los análisis se realizarán por intención de tratar. Las variables categóricas se comparan mediante el test de la Chi2 o  $\chi^2$ . Para las variables continuas se utiliza la t de Student. En caso de no cumplirse las condiciones de aplicación de la prueba (normalidad y homogeneidad de las varianzas de la variable en los grupos a comparar), se emplean tests no paramétricos según proceda.

Para evaluar la concordancia entre la estadificación clínica basada en ecoendoscopia con la patológica se calcula el Índice de concordancia Kappa. Este índice determina hasta qué punto la concordancia observada es superior a la que es esperable obtener por puro azar: en caso de concordancia perfecta, el valor de kappa es 1; si la concordancia observada es igual a la esperada, kappa vale 0; en el caso de que el acuerdo observado

sea inferior al esperado, el Índice Kappa es menor que cero<sup>238</sup>. Landis y Koch<sup>239</sup> propusieron unos márgenes para valorar el grado de acuerdo en función de este índice (**Tabla 19**).

Valor de Kappa	Fuerza de la concordancia
<0,20	Pobre
0,21-0,40	Débil
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1,00	Muy buena

**Tabla 19.** Valoración del Índice Kappa (concordancia entre observadores).

Se calcula también la tasa de incidencia de mortalidad, complicaciones y de recidivas por cada 1.000 días de seguimiento (IR) y su Intervalo de Confianza al 95% de la estimación, estimado en el caso de IR mediante el método expresado por Byar<sup>240</sup>, siendo el numerador el nº de casos y el denominador el nº de pacientes-año.

Para comparar el tiempo hasta el primer evento entre los diferentes grupos de tratamiento se utilizan curvas de supervivencia y se han construido modelos de riesgos proporcionales de Cox para determinar si la asignación al grupo de tratamiento es un predictor independiente de los objetivos primarios y secundarios, después del ajuste para otras covariables pertinentes. Se comprobarán los supuestos del modelo y en el caso de que sea necesario se utilizarán modelos de Cox extendidos (SAS PROC PHREG).

Todos estos modelos tendrán en cuenta la estructura longitudinal así como la estructura jerárquica y multicéntrica de los datos. Se extenderán estos modelos para realizar el ajuste por hipotéticas variables predictoras y modificadoras del efecto, tales como edad, sexo, factores de riesgo y comorbilidad.

Se ha calculado el Hazard ratio (HR) y su Intervalo de Confianza al 95% mediante cálculo robusto de los errores estándar, para tener en cuenta la estructura conglomerada de los datos: pacientes anidados en centros sanitarios (HUA-Txagorritxu y HU Basurto).

Se han utilizado los programas estadísticos SAS v.9.22 y Stata v.13.

## RESULTADOS

---



## RESULTADOS GLOBALES (POR HOSPITALES)

### ANÁLISIS DEMOGRÁFICO

El estudio comprende una muestra de 615 pacientes, 329 de ellos tratados en el Hospital Universitario Araba (HUA-Txagorritxu) y 286 en el Hospital Universitario Basurto (HUB), con una edad media de 70,75 años. El 64,07% son varones y el 35,93% mujeres.

	Total	Sexo (Mujeres)		Edad	
	n	N	%	Media	DE
HUB	286	104	36,36	72,1	11,2
HUA-Txago	329	117	35,56	69,5	11,7
<b>Total</b>	<b>615</b>	<b>221</b>	<b>35,93</b>	<b>70,7</b>	<b>11,5</b>

**Tabla 20.** Datos demográficos por hospitales (Sexo:  $p = 0,836$ ; Edad:  $p=0,0065$ ).

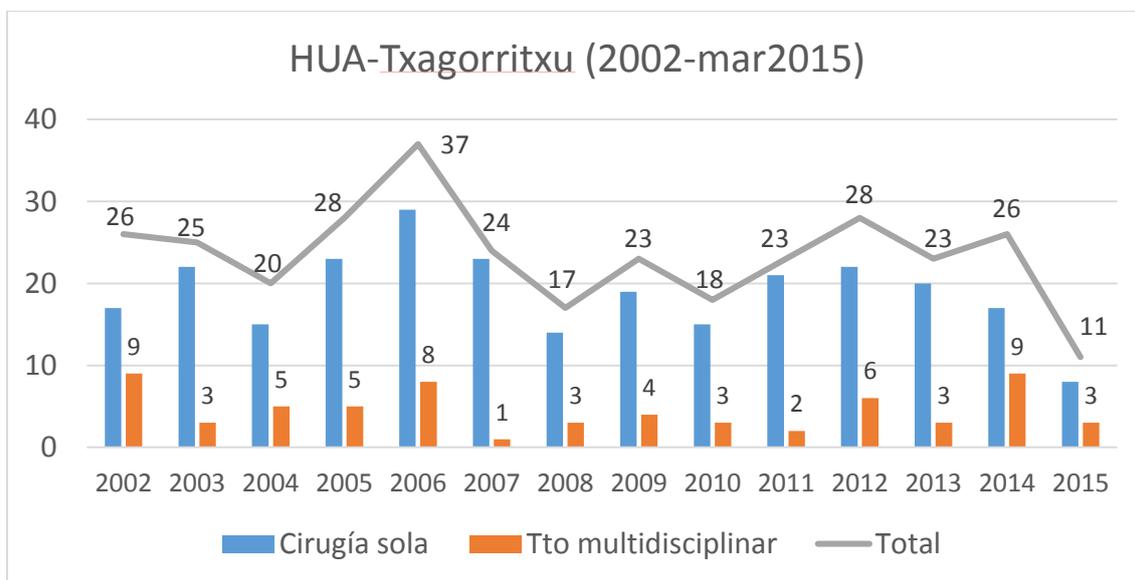
La **Tabla 21** muestra los pacientes intervenidos por año en cada hospital, así como aquéllos que han recibido algún tipo de tratamiento multidisciplinar (TMD). Globalmente, el 19,5% de los pacientes del HUA han sido tratados de forma multidisciplinar, frente al 28% en el HUB, diferencia significativa ( $p=0,01$ ).

	Total IQ: HUA	HUA: TMD	Total IQ: HUB	HUB: TMD
2002	26	9 (34,6%)		
2003	25	3 (12%)		
2004	20	5 (25%)		
2005	28	5 (17,9%)		
2006	37	8 (21,6%)		
2007	24	1 (4,2%)		
2008	17	3 (17,6%)	49	4 (8,2%)
2009	23	4 (17,4%)	37	7 (18,9%)
2010	18	3 (16,7%)	35	10 (28,6%)
2011	23	2 (8,7%)	41	15 (36,6%)
2012	28	6 (21,4%)	51	18 (35,3%)
2013	23	3 (13%)	28	9 (32,1%)
2014	26	9 (34,6%)	33	7 (21,2%)
2015 (3 m)	11	3 (27,3%)	12	10 (83,3%)
<b>Total</b>	<b>329</b>	<b>64 (19,5%)</b>	<b>286</b>	<b>80 (28%)</b>

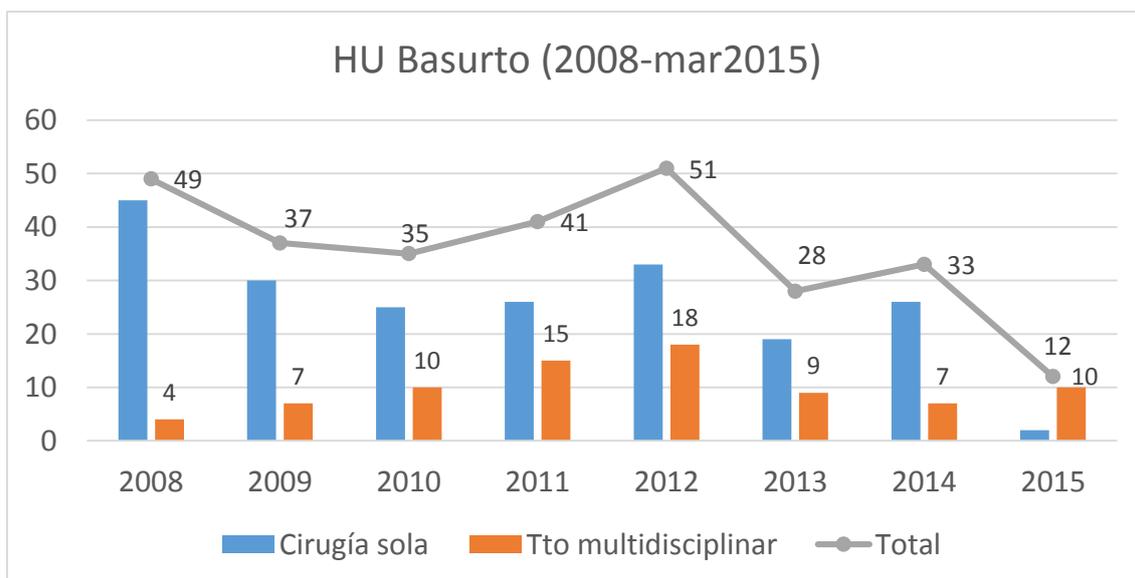
**Tabla 21.** Número de pacientes tratados por año en cada hospital.

RESULTADOS

En los siguientes gráficos podemos observar la evolución anual de la actividad quirúrgica por hospitales, así como el porcentaje de pacientes que han recibido cirugía sola o tratamiento multimodal.



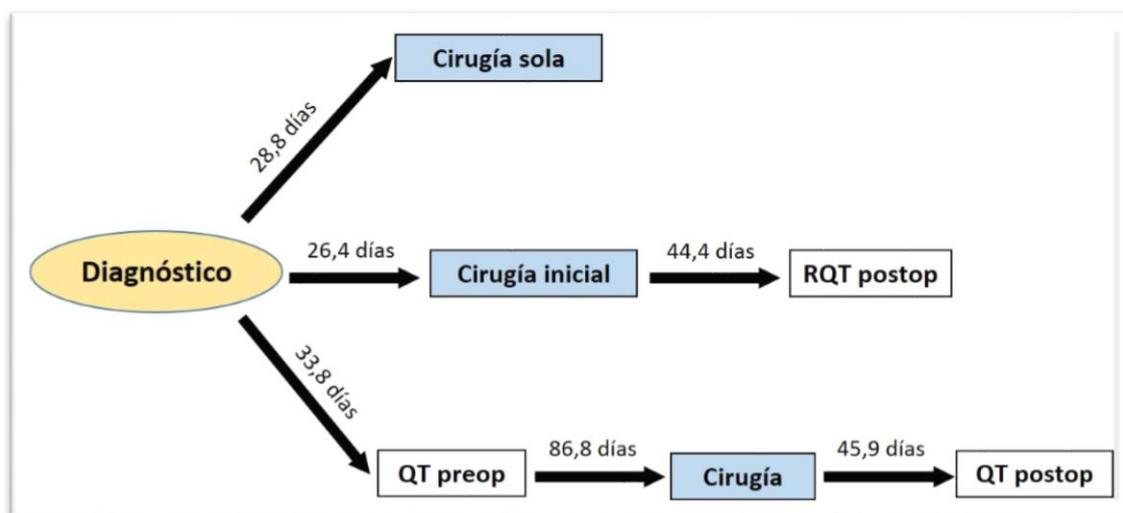
**Figura 43.** Pacientes tratados por año: cirugía sola vs tratamiento multidisciplinar (HUA).



**Figura 44.** Pacientes tratados por año: cirugía sola vs tratamiento multidisciplinar (HUB).

## DEMORAS EN EL TRATAMIENTO

El tiempo medio de demora entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento (quimioterapia o cirugía) es de aproximadamente un mes (29,12 días), algo superior en realidad en el grupo de pacientes sometidos a neoadyuvancia (33,78 días). En estos pacientes, transcurren 87 días de media entre el inicio de la QT y la intervención, y unos 46 más entre la cirugía y el inicio de la QT postoperatoria. En los pacientes que reciben tratamiento según el protocolo de Macdonald, el tratamiento postoperatorio comienza unos 44 días tras la cirugía.



**Figura 45.** Demoras en el tratamiento del cáncer gástrico (por modelos).

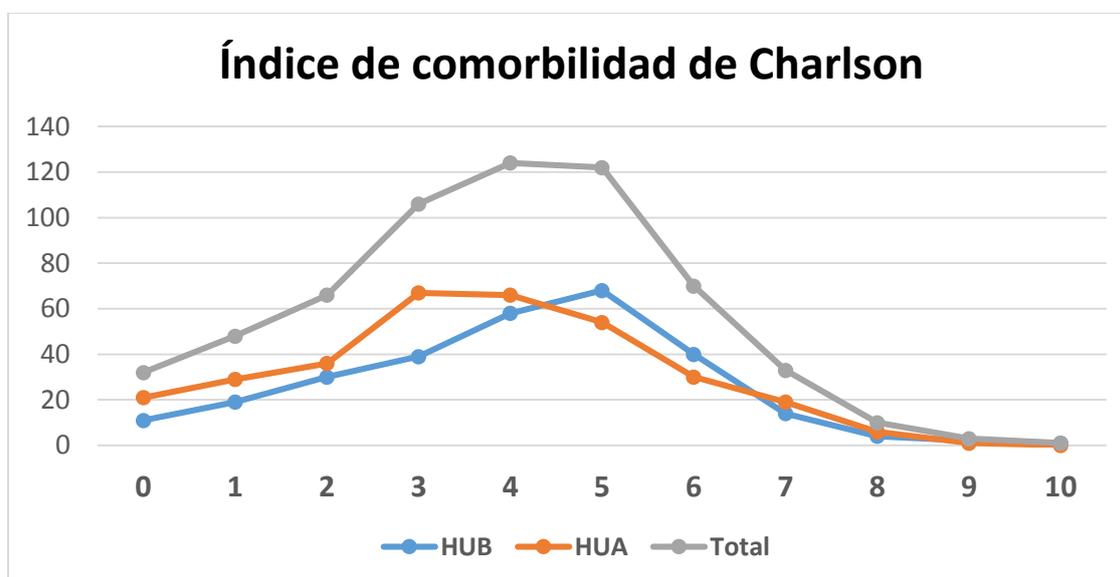
La edad es el principal factor que contraindica el uso de la QT neoadyuvante o de la RQT postoperatoria. En el HUB, 124 pacientes tenían 76 años cumplidos o más. Dado que en 80 se utilizó algún tipo de tratamiento complementario, en 84 pacientes (286-204), es decir, un 29,4%, no se hizo así por comorbilidad, estenosis preoperatoria, sospecha de neoplasia precoz o por ausencia de implantación del protocolo, que empezó a utilizarse regularmente a mediados del 2009.

En el HUA, 108 pacientes tienen 76 ó más años. En el 47,7% de los enfermos (que resulta de restar al total estos 108 pacientes más los 64 en quienes sí se utilizó) no se dio adyuvancia por no indicación, complicaciones de la cirugía, comorbilidad, situación funcional o por decisión consensuada con el paciente tras el análisis de riesgo-beneficio.

## COMORBILIDAD

La situación funcional (performance status o ECOG-PS) de los pacientes no aparece recogida sistemáticamente hasta los últimos años. Hemos valorado la comorbilidad de los pacientes mediante el Índice de Charlson.

El índice de comorbilidad medio es significativamente superior en los pacientes tratados en el HUB (4,08 versus 3,67). Además de la edad, existe una diferencia significativa en los porcentajes de cardiopatía (31,8% vs 23,4%,  $p=0,02$ ) e HTA (52,5 vs 43,8%,  $p=0,032$ ). El siguiente gráfico (**Figura 46**) muestra un desplazamiento de su curva hacia la derecha.



**Figura 46.** Índice de comorbilidad de Charlson por hospitales.

En conjunto, 143 pacientes tienen cirugía abdominal previa (23,25%), que incluye los 24 pacientes con gastrectomía previa por patología benigna, cirugía gástrica o biliar y cirugía mayor de pared abdominal. Se excluyen algunos procedimientos infraumbilicales como la apendicectomía, la cesárea o la patología herniaria inguinocrural, porque influyen poco en la toma de decisiones, incluido el abordaje, respecto a la gastrectomía por cáncer. No hay diferencias entre los dos centros que forman parte del estudio.

## ESTUDIO PREOPERATORIO

### Tipo histológico de Lauren:

La muestra comprende un 67,8% de tumores del tipo intestinal de Lauren, actualmente denominado tubular, y un 31,22% del tipo difuso, que incluye el llamado de “células en anillo de sello”, así como las lesiones mixtas. No se objetivan diferencias entre los dos hospitales.

	Intestinal	Difuso	Indiferenciado	Otros	Total
<b>HUB</b>	191 (66,78%)	90 (31,47%)	0	5 (*) (1,75%)	286
<b>HUA-Txago</b>	226 (68,69%)	102 (31%)	1 (0,3%)	0	329
<b>Total</b>	417 (67,8%)	192 (31,22%)	1 (0,16%)	5 (0,81%)	615

**Tabla 22.** Tipo histológico de Lauren. En “Otros” se incluyen 4 medulares y 1 adenoescamoso.

### Diagnóstico de localización:

La **Tabla 23** muestra la localización del tumor primario por endoscopia, diferente según el hospital ( $p=0,019$ ). La localización dominante es antral, que supone el 54,15% de los casos (60,14% en el HUB y 48,94% en el HUA). Un 21,95% de las lesiones son estenosantes.

	Fundus	Cuerpo	Antro	Estenosantes
<b>HUB</b>	37 (12,94%)	77 (26,92%)	172 (60,14%)	60 (20,98%*)
<b>HUA-Txago</b>	50 (15,2%)	118 (35,87%)	161 (48,94%)	75 (22,8%**)
<b>Total</b>	87 (14,15%)	195 (31,71%)	333 (54,15%)	135 (21,95%)

**Tabla 23.** Localización dominante del tumor primario (Pearson  $\chi^2(2)=7,9588$   $p=0,019$ ). Dentro de los estenosantes, (\*) 49 son antrales, 3 de cuerpo y 8 fúndicos en el HUB, y (\*\*) 60 antrales, 8 de cuerpo y 7 fúndicos en el HUA.

### Tomografía computarizada (TC)

La tomografía computarizada (TC) es la prueba diagnóstica más extensamente realizada como parte del estudio de extensión, tanto locorregional como para descartar metástasis a distancia. Disponen de ella el 96,59% de los pacientes. Solamente en 21 casos no se ha realizado (3,41%), entre los años 2002 y 2007, siendo sustituido por una ecografía, tanto por cuestiones de coste como por el hecho de que, al no considerarse la neoadyuvancia en aquella época, la precisión en este aspecto raramente condicionaba un cambio en la actitud terapéutica.

### Ecoendoscopia

En el HUA, solamente 3 pacientes disponen de un estudio ecoendoscópico preoperatorio, por 74 en el HU Basurto, donde esta prueba forma parte del estudio preoperatorio conducente al diagnóstico del T y N que permita al paciente entrar en el protocolo de neoadyuvancia, una vez descartada enfermedad diseminada. Por supuesto, no es posible en caso de lesión estenosante y puede ser innecesaria cuando la TC resulta concluyente para la afectación ganglionar locorregional, o en pacientes mayores de 75 años.

De los 74 pacientes con Endoscopia preoperatoria estudiados en el HUB, 43 recibieron quimioterapia neoadyuvante. De los 31 restantes, en 1 no se realizó resección quirúrgica, por lo que en 30 podemos correlacionar la estadificación clínica basada en esta prueba diagnóstica con la patológica (**Tabla 24**).

Ecoendoscopia	pT1	pT2	pT3	pT4	Total	pN0	pN1	Total
uT1	11	3	1	3	18			
uT2		3	2	1	6			
uT3	2	1	2	1	6			
uT4								
uN0						16	8	24
uN+						3	3	6
<b>Total</b>	13	7	5	5	30	19	11	30

**Tabla 24.** Correlación entre los hallazgos ecoendoscópicos y patológicos en los pacientes que no recibieron neoadyuvancia.

En el diagnóstico del T, la ecoendoscopia estadifica adecuadamente 16/30 pacientes (53,33%), sobrediagnostica 3 (10%) e infravalora 11 (36,67%). La concordancia en el diagnóstico del T entre ambas pruebas, medida por el Índice Kappa (**Tabla 19**), es débil (Índice K = 0,287). En el diagnóstico de la N, la ecoendoscopia estadifica adecuadamente 19/30 pacientes (63,33%), sobrediagnostica 3 (10%) e infravalora 8 (26,67%). La fuerza de la concordancia en caso de la N es pobre (Índice Kappa = 0,127).

Basándonos en estos hallazgos, 9 pacientes (30%) hubieran entrado en una línea inadecuada de tratamiento (sin tener en cuenta la N, 7 pacientes uT1 no hubieran recibido neoadyuvancia y 2 pacientes uT3 hubieran sido sobretratados).

Más difícil es correlacionar los 43 pacientes evaluados por ecoendoscopia previa a la neoadyuvancia y el espécimen anatomopatológico, dado que la posible sobreestadificación preoperatoria puede ser en realidad respuesta al tratamiento, mientras que la infraestadificación puede representar progresión de la enfermedad, aunque en la mayoría de los casos existe, según el GRT de Mandard, cierto grado de regresión tumoral. Se observa que el concepto ecoendoscópico de N “indeterminado” corresponde en más de la mitad de los casos a un N patológico positivo.

Ecoendoscopia	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	Total	ypN0	ypN+	Total
uT2	2	9	3	7	1	22			
uT3	2	1	4	7	4	18			
uT4	0	0	1	0	1	2			
uN0							12	3	15
uN indeterm							5	6	11
uN+							8	9	17
<b>Total</b>	4	10	8	14	6	42	25	18	43

**Tabla 25.** Correlación entre los hallazgos ecoendoscópicos y patológicos en los pacientes neoadyuvados.

## TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

En el conjunto de la serie, 60 pacientes han recibido neoadyuvancia, 55 en el HUB y 5 en Txagorritxu, 53 usando el triplete EOX, 4 con variaciones sobre el mismo (3 ECF y 1 ECX), uno sin epirrubicina (OX) y dos tipo platino-docetaxel. De ellos, 44 han recibido 3 ciclos, 6 con reducción de dosis al 80% y otros 6 no han podido completar el tercero. En conjunto, el 53,33% (32 pacientes) la han completado y 28 no, casi siempre por toxicidad, excepto en un caso por migración de una endoprótesis que quedó impactada en íleon terminal, en otro caso por una reacción alérgica al oxaliplatino y en otro por broncospasmo severo.

De los 60 pacientes, 14 no presentaron toxicidad (23,33%), aunque uno de ellos recibió la dosis ajustada al 80%, 22 tuvieron toxicidad grados 1-2 (36,67%) y 24 grados 3-4 (40%). No hubo mortalidad debida al tratamiento neoadyuvante (grado 5), porque la serie incluye pacientes gastrectomizados, aunque sabemos que en el período de estudio una paciente falleció durante el tratamiento de inducción, y otro no fue intervenido por progresión de la enfermedad.

De los 60 pacientes que recibieron neoadyuvancia, 40 fueron adyuvados con quimioterapia sola y 6 radioquimioterapia combinada. Los 14 pacientes restantes no recibieron adyuvancia por las siguientes razones: 2 por progresión de la enfermedad (quimiorresistencia); 2 por complicaciones de la cirugía, uno de los cuales falleció; 8 por toxicidad de la neoadyuvancia y, en un caso, por deseo del paciente. El caso restante se consideró como “no indicación de adyuvancia”.

Como muestra la **Tabla 26**, de los 32 pacientes que completaron la QT preoperatoria, solamente 19 completaron la postoperatoria, lo que equivale a decir que apenas el 31,67% de los pacientes (19 de 60) toleraron la QT completa según el esquema perioperatorio protocolizado.

		QT post			
		Completa	No	Incompleta	Total
QT pre	Completa	19	4	9	32
	Incompleta	5	10	13	28
Total		24	14	22	60

**Tabla 26.** Grado de cumplimiento (completion rate) de la QT pre y postoperatoria.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Como se ha señalado, el tipo de abordaje se realiza sin unos criterios claros, simplemente a juicio del cirujano, según su experiencia, las características físicas del paciente, el grado de evolución de la enfermedad y la disponibilidad de quirófanos o la propia lista de espera quirúrgica. Con la experiencia acumulada en cirugía bariátrica por laparoscopia, el 14 de abril de 2004 se realizó la primera gastrectomía *con invasión parietal mínima* o “mínimamente invasiva” en el Hospital Txagorritxu.

Como muestra la **Tabla 27**, el 16,78% de las gastrectomías en el HUB y el 42,25% en el HUA se realizan mediante cirugía mínimamente invasiva ( $p < 0,0001$ ). Dado el porcentaje de conversiones, su uso es más indiscriminado en Vitoria-Gasteiz que en Bilbao, donde la selección de los pacientes va más dirigida hacia pacientes “favorables”.

	Robótica	Laparoscópica	Conversiones	Abierta
<b>HUB</b>	3	45	4 (8,89%)	238 (83,22%)
<b>HUA-Txago</b>	1	138	24 (17,39%)	190 (57,75%)
<b>Total</b>	4	183	28	428 (69,59%)

**Tabla 27.** Abordaje quirúrgico por hospitales (Pearson  $\chi^2(2)=50,8877$   $p < 0,0001$ ) y conversiones a laparotomía (Pearson  $\chi^2(2)=4,8560$   $p=0,088$ ).

El tipo de gastrectomía realizada se muestra a continuación. La diferencia significativa refleja la previamente descrita, con un mayor porcentaje de lesiones antrales en Basurto (60,14% versus 48,94%).

	Subtotal	Total	Degastro	No resección
<b>HUB</b>	184 (64,34%)	78	8	16 (5,59%)
<b>HUA-Txago</b>	146 (44,38%)	150	16	17 (5,17%)
<b>Total</b>	330	228	24	33

**Tabla 28.** Tipo de gastrectomía por hospitales (Pearson  $\chi^2(3)=26,9347$   $p < 0,0001$ ).

## RESULTADOS

En el HUB, 251 gastrectomías (87,76%) se consideran de intención curativa. Entre ellas se incluyen 4 pacientes con márgenes afectos, que en 3 casos recibieron RQT postoperatoria y en otro QT. En el HUA, 261 intervenciones fueron de intencionalidad curativa (79,33%), incluyendo dos pacientes con bordes de resección afectos y RQT postoperatoria. La diferencia de proporciones es significativa ( $p=0,0092$ ). La cirugía puede considerarse paliativa en 39 enfermos con resección R2, en 9 con márgenes afectos y ausencia de tratamiento complementario por edad o comorbilidad, así como en 3 más, en los que la citología del líquido peritoneal fue positiva en el análisis definitivo de la pieza.

	Oncológica	R2	No resección
<b>HUB</b>	251 (87,76%)	19	16
<b>HUA-Txago</b>	261 (79,33%)	51 (*)	17
<b>Total</b>	512	70	33

**Tabla 29.** Intencionalidad de la gastrectomía: curativa, paliativa o no resección. (\*) Incluye 9 pacientes con resección R1 sin RQT postoperatoria y 3 más con citología (+) del líquido ascítico (Pearson  $\chi^2(2)=11,9059$   $p<0,003$ ).

El tipo de linfadenectomía realizada en las 512 resecciones de intención curativa aparece en la siguiente tabla. En el 52,54% de los casos es del tipo D1+ (que correspondería a la llamada D2 con preservación esplénica) o D2 (60,16% en el HUB, frente a 45,21% en el HUA).

	D1	D1+/D2	No aplicable
<b>HUB</b>	100 (39,84%)	151 (60,16%)	35
<b>HUA-Txago</b>	143 (54,79%)	118 (45,21%)	68
<b>Total</b>	243 (47,46%)	269 (52,54%)	103

**Tabla 30.** Extensión de la linfadenectomía por hospitales (Pearson  $\chi^2(2)=19,3181$   $p<0,0001$ ).

A continuación se muestra el conjunto de órganos resecaados durante la cirugía, además del estómago, separando la colecistectomía del resto. Se han excluido del total solamente los 33 casos de “no resección”.

	Total resecciones	Colecistectomía	Órganos mayores
<b>HUB</b>	270	33 (12,22%)	15 (5,56%)
<b>HUA-Txago</b>	312	39 (12,5%)	40 (12,82%)
<b>Total</b>	582	72 (12,37%)	55 (9,45%)
		<i>Pearson chi2(1) = 0,0147 p = 0,903</i>	<i>Chi2(1) = 8,9796 p &lt; 0,003</i>

**Tabla 31.** Resecciones multiviscerales por hospitales.

De los 55 casos de resección multivisceral, en 4 casos en el HUB y en 22 en el HUA se trataba exclusivamente del bazo (26/55, es decir, 47,27%). De las 22 esplenectomías realizadas en el HUA, 15 se llevaron a cabo entre 2002 y 2007, período durante el cual se aplicaba de modo más estricto el criterio de esplenectomía como parte de la gastrectomía total con linfadenectomía D2.

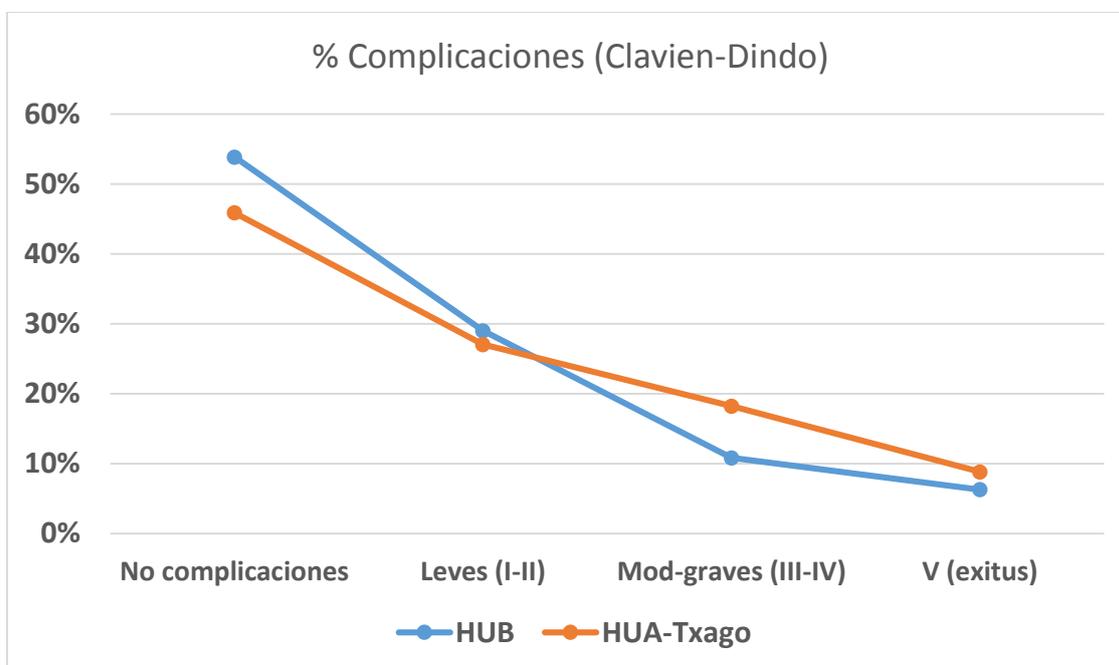
## COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La **Tabla 32** describe las complicaciones postoperatorias por hospitales, agrupadas por gravedad, según la clasificación de Clavien-Dindo (se han mantenido los valores individuales por categorías). El 50,57% de los pacientes presentan algún tipo de complicación.

		HUB		HUA-Txago		Total
<b>No complicaciones</b>		153 (53,5%)		151 (45,9%)		304 (49,43%)
<b>Leves</b>	I	83 (29,02%)	53	89 (27,05%)	28	172 (27,97%)
	II		30		61	
<b>Mod-graves</b>	IIIa	30 (10,49%)	9	60 (18,24%)	13	90 (14,63%)
	IIIb		14		33	
	IVa		5		13	
	IVb		2		1	
<b>V (exitus)</b>		20 (6,99%)		29 (8,81%)		49 (7,97%)
<b>TOTAL</b>		286		329		615

**Tabla 32.** Complicaciones postoperatorias según Clavien-Dindo por hospitales (Pearson  $\chi^2(3)=9,0930$   $p=0,028$ ).

Dividiendo las complicaciones hasta el grado de moderadas por un lado (0-IIIa) y graves por otro, incluyendo reintervenciones y muerte (IIIb-V), la diferencia es también significativa ( $p=0,0057$ ): 14,3% en el HUB (41/286), frente a 23,1% en el HUA (76/329).



**Figura 47.** Complicaciones postoperatorias agrupadas (Clavien-Dindo).

Si analizamos las complicaciones en relación a la edad, obtenemos los datos que se muestran en la **Tabla 33**. Ante la duda, hemos mantenido la franja de 75-80 años.

	<75 años	75-79 años	80 o más
<b>No complicaciones</b>	205 (58,9%)	53 (41,4%)	46 (33,1%)
<b>Leves (I-II)</b>	72 (20,7%)	43 (33,6%)	57 (41%)
<b>Mod-graves (III-IV)</b>	55 (15,8%)	17 (13,3%)	18 (12,9%)
<b>V (exitus)</b>	16 (4,6%)	15 (11,7%)	18 (12,9%)
	31 (6,5%)		18
	16	33 (12,4%)	
<b>TOTAL</b>	348	128	139

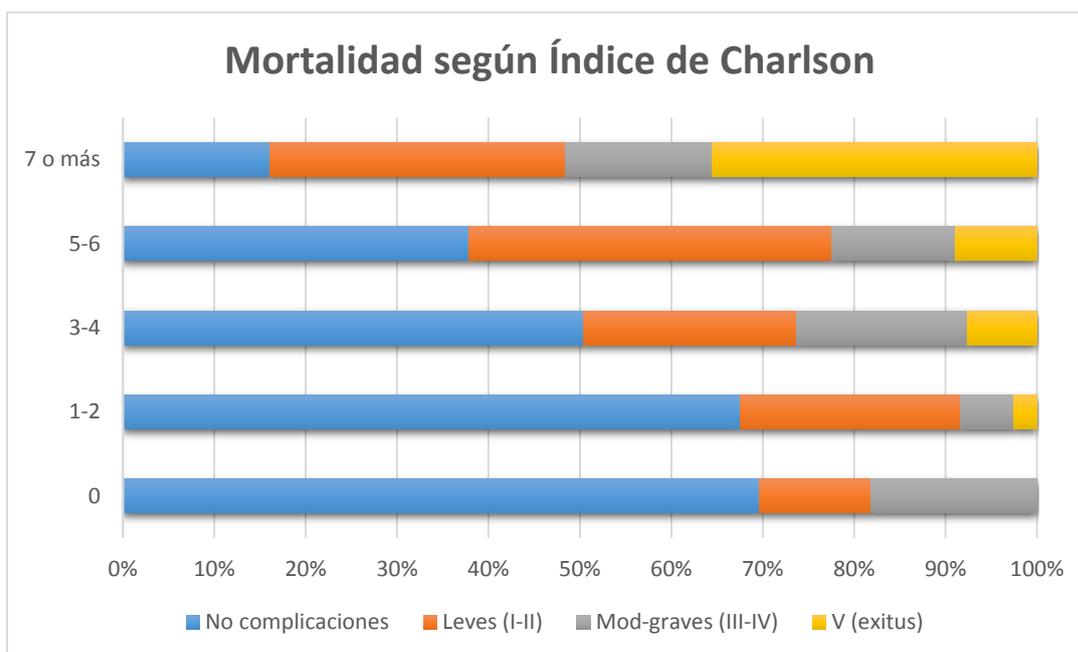
**Tabla 33.** Complicaciones postoperatorias según la edad (Pearson  $\chi^2(6)=44,293$   $p<0,0001$ ).

La mortalidad global de la serie se sitúa en el 8%. Comparando la mortalidad en menores o mayores de 75 años, la mortalidad es de 4,6% (16/348) frente a 12,4% (33/267). En los mayores de 80 años, la mortalidad es similar (12,95%).

Si correlacionamos la morbilidad según el Índice de Charlson con las complicaciones según Clavien-Dindo, observamos que la mortalidad asciende al 35,48% cuando el índice de comorbilidad es de 7 o superior (**Tabla 34** y **Figura 48**).

	Índice de comorbilidad de Charlson				
	0	1-2	3-4	5-6	7 o más
<b>No complicaciones</b>	23	81	132	64	5
<b>Leves (I-II)</b>	4	29	61	67	10
<b>Mod-graves (III-IV)</b>	6	7	49	23	5
<b>V (exitus)</b>	0	3 (2,5%)	20 (7,63%)	15 (8,88%)	11 (35,48%)
<b>TOTAL</b>	33	120	262	169	31

**Tabla 34.** Complicaciones postoperatorias según el Índice de comorbilidad de Charlson (Pearson  $\chi^2(12)=82,8932$   $p<0,0001$ ).



**Figura 48.** Complicaciones postoperatorias según el Índice de comorbilidad de Charlson.

Si analizamos los 60 pacientes sometidos a neoadyuvancia, 44 (73,33%) no tienen complicaciones postoperatorias, 10 (16,67%) presentan grado I-II, 5 (8,33%) grado III-IV y hay un solo caso de mortalidad (1,67%).

El análisis simple del tipo de abordaje muestra mayor porcentaje de complicaciones en cirugía abierta que en laparoscópica (que incluye 4 pacientes con asistencia robótica), a expensas particularmente de las de tipo I y II ( $p < 0,018$ ). Agrupando las graves (grado IIIb-V), no existe diferencia: 17,5% en abierta frente al 22,5% en laparoscopia ( $p = 0,1513$ ). Debemos destacar el número de reintervenciones en el postoperatorio de la laparoscopia (grado IIIb), explicables por la curva de aprendizaje.

	No	I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V	Total
<b>Ab</b>	198 (46,3%)	67	69	19	28 (6,5%)	11	2	34 (7,9%)	428
<b>Lap</b>	106 (56,7%)	14	22	3	19 (10,2%)	7	1	15 (8%)	187
	304	81	91	22	47	18	3	49	615

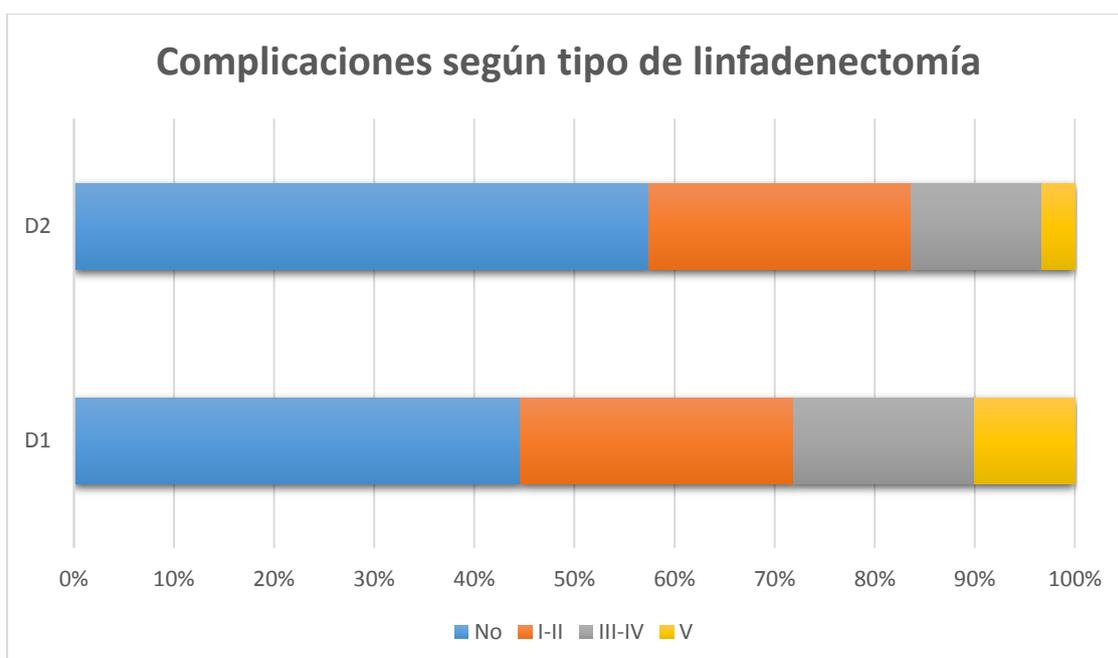
**Tabla 35.** Complicaciones postoperatorias según el tipo de abordaje (abierto vs laparoscópico).

La **Tabla 36** analiza las complicaciones según el tipo de linfadenectomía “por intención de tratar”, es decir, según la descripción del informe quirúrgico, excluyendo las resecciones paliativas.

	No	I-II	III-IV	V	Total
D1	111	68	45	25	249
D2	158	72	36	9	275
	269	140	81	34	524

**Tabla 36.** Complicaciones postoperatorias según el tipo de linfadenectomía (Pearson  $\chi^2(3)=15,6039$   $p<0,001$ ).

En nuestras manos, como muestra la **Figura 49**, existen menos complicaciones en caso de linfadenectomía más extensa: 28,1% de complicaciones graves (grados III a V) en D1 versus 16,4% en D2 ( $p=0,0012$ ).



**Figura 49.** Complicaciones postoperatorias según el tipo de linfadenectomía.

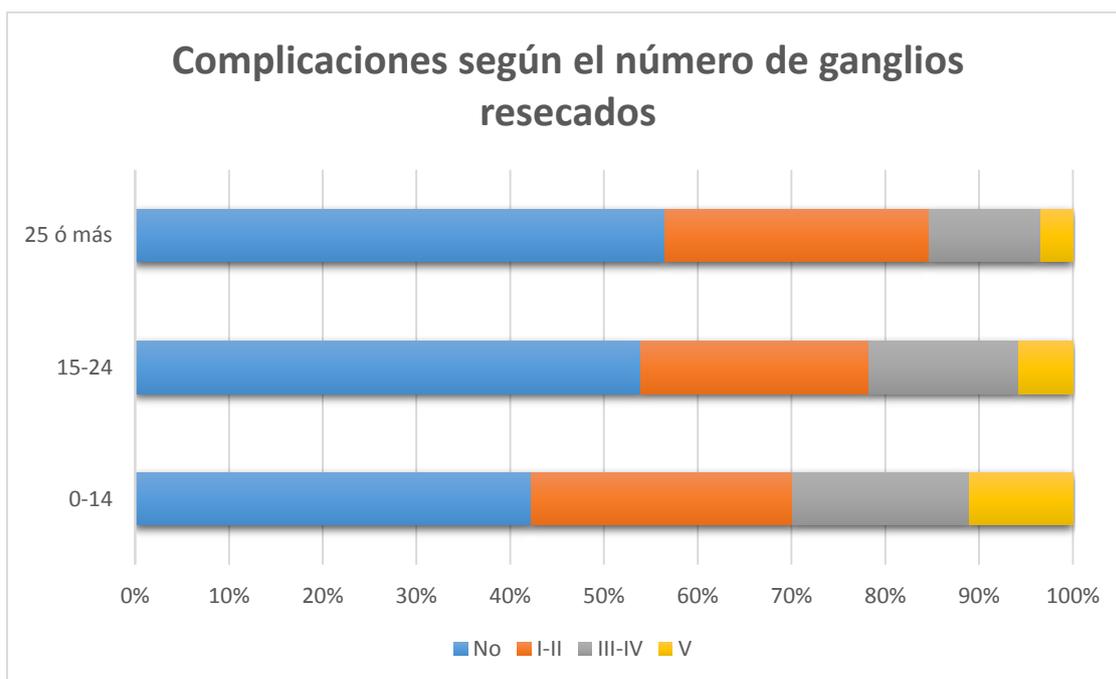
RESULTADOS

El mismo análisis puede hacerse estimando el tipo de linfadenectomía según el número de ganglios resecaos, al haber, según Siewert<sup>241</sup>, una correlación entre la linfadenectomía D0 y menos de 15 ganglios, D1 con 15 a 24 y D2 con 25 ó más.

	No	I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V	Total
<b>0-14</b>	65 (42,21%)	20	23	7	14	7	1	17 (11,04%)	154
<b>15-24</b>	104 (53,89%)	24	23	7	20	3	1	11 (5,7%)	193
<b>25 ó más</b>	100 (56,5%)	21	29	4	11	6	0	6 (3,39%)	177
	269	65	75	18	45	16	2	34	524

**Tabla 37.** Complicaciones postoperatorias según el número de ganglios resecaos (Pearson  $\chi^2(14)=19,6782$   $p=0,141$ ).

Aunque la **Tabla 37** no refleja una diferencia significativa, agrupando éstas por gravedad (grado III-V versus resto), existe un mayor porcentaje de complicaciones en el grupo de <15 GL resecaos (29,9% frente al 18,6% en caso de 15 ó más,  $p=0,0047$ ), incluso considerando <25 frente al resto (25,4% versus 15,3%,  $p=0,0082$ ).



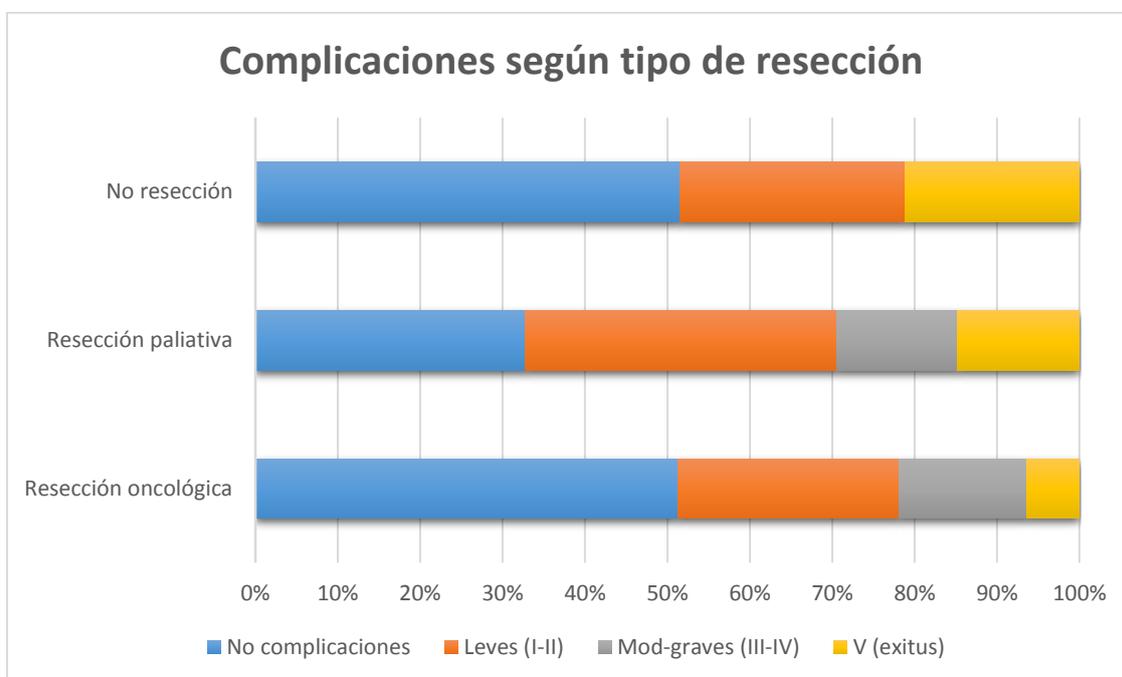
**Figura 50.** Complicaciones postoperatorias según el número de ganglios resecados.

La agrupación de las complicaciones muestra que éstas no aumentan con la extensión de la linfadenectomía, antes al contrario, si bien es cierto que la edad y la comorbilidad introducen un sesgo significativo. Los pacientes sometidos a D1 tienen una edad media de 74,52 años, por 66,97 en caso de D2. Por número de ganglios extirpados, la edad es respectivamente de 73,77 años (0-14 GL), 70,29 (15-24) y 67,46 (25 ó más). El índice de Charlson es también ligeramente inferior en los pacientes con D2 o con 25 ganglios extirpados o más respecto al resto. Es probable por tanto que, globalmente, los pacientes más complejos reciban una linfadenectomía más limitada.

Por fin, la **Tabla 38** muestra las complicaciones postoperatorias, incluida la mortalidad, según el tipo de resección. En las resecciones paliativas se incluyen, en la serie del HUA, además de las resecciones R2, 3 pacientes con aparente resección R0 pero que presentan citología positiva del líquido ascítico.

	Resección oncológica	Resección paliativa	No resección
<b>No complicaciones</b>	267 (138/129)	20 (8/12)	17 (7/10)
<b>Leves (I-II)</b>	140 (70/70)	23 (6/17)	9 (7/2)
<b>Mod-graves (III-IV)</b>	81 (27/54)	9 (3/6)	0/0
<b>V (exitus)</b>	33 (16/17)	9 (2/7)	7 (2/5)
<b>TOTAL</b>	521 (251/270)	61 (19/42)	33 (16/17)

**Tabla 38.** Complicaciones postoperatorias según el tipo de resección. Los resultados se muestran como Total (HUB/HUA) (Pearson  $\chi^2(6)=32,4154$   $p<0,001$ ).



**Figura 51.** Complicaciones postoperatorias según el tipo de resección.

Como muestra la **Figura 51**, la mortalidad es del 6,33% en caso de resección oncológica, del 14,75% en caso de cirugía paliativa y del 21,21% en caso de no resección. En la mortalidad post-cirugía exploratoria no parece influir el tipo de abordaje: fallecen 2 pacientes de 10 tras laparotomía (20%) y 5 de 23 tras laparoscopia (21,74%).

Dentro de las complicaciones, merecen una mención especial las dehiscencias de sutura, que en realidad pueden estar, según la actitud tomada en cada caso, dentro de los tipos

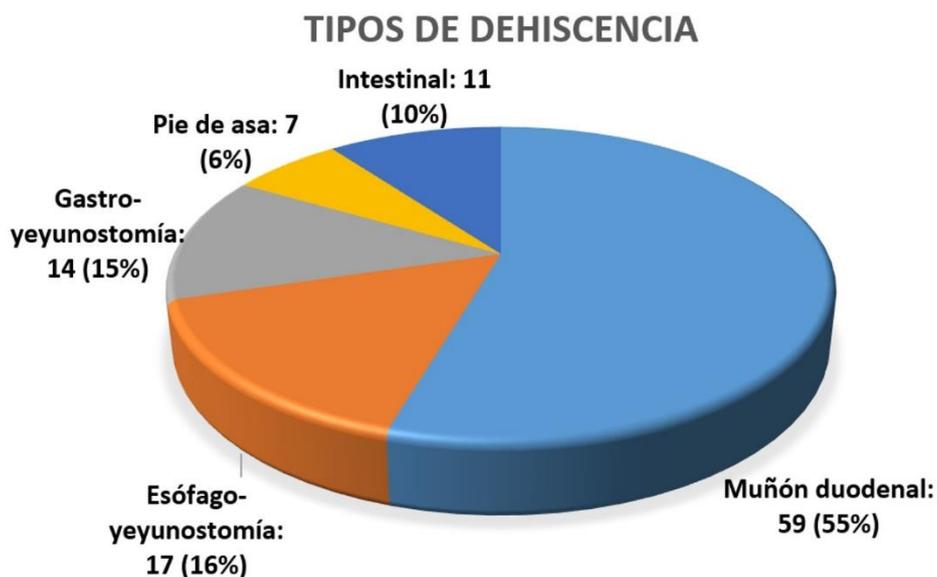
II (tratamiento antibiótico puro), III (tratamiento percutáneo o quirúrgico), IV (estancia en UCI con grado de repercusión variable) o V (mortalidad). La **Tabla 39** muestra las dehiscencias anastomóticas por tipo de anastomosis y por hospital. En el HUB, existe una diferencia significativa en el porcentaje de dehiscencias entre la gastrectomía total y la subtotal (11,6 vs 4,9%,  $p=0,0438$ ). En la comparación entre hospitales, se observan menos dehiscencias de sutura en la esófago-yeunostomía en el HUA (11,6 versus 4,2%,  $p=0,0262$ ).

	Esófago- yeyunostomía	Gastro- yeyunostomía	Muñón duodenal
<b>HUB</b>	10/86 (11,6%)	9/184 (4,9%)	24/262 (9,2%)
<b>HUA-Tx</b>	7/166 (4,2%) $p=0,0262$	5/146 (3,4%) $p=n.s.$	35/296 (11,8%) $p=n.s.$
<b>Total</b>	17/252 (6,7%)	14/330 (4,2%)	59/558 (10,6%)

**Tabla 39.** Dehiscencias de sutura según tipo de gastrectomía.

La fuga de muñón dudodenal se presenta en el 10,6% de las gastrectomías que forman parte de nuestro estudio (59 de 558, descontando del denominador las degastrogastrectomías totales, habitualmente realizadas sobre un Billroth II previo, de modo que no se manipula el duodeno), incidencia muy superior a las de la esófago-yeyunostomía (6,7% =17/252) y las de gastroyeyunostomía (4,2% =14/330). Las de la yeyunoyeynostomía ocurren en apenas el 1,2% (7/582).

La **Figura 52** muestra los tipos de dehiscencia observados.



**Figura 52.** Tipos de dehiscencia observados en la serie.

El manejo de las dehiscencias es quirúrgico en aproximadamente la mitad de los casos (55/108, es decir, 50,93%). En 40 casos se precisa una sola reintervención, dos en 12 y tres en 2 pacientes; uno más debió ser reoperado en 6 ocasiones, y fue dado de alta tras casi seis meses de ingreso.

En la **Tabla 40** se recoge el manejo general de las dehiscencias y la mortalidad asociada.

	N	Precisan reintervención	Más de 1 reintervención	Mortalidad
<b>Muñón duodenal</b>	59	25 (42,37%)	3	11 (18,6%)
<b>Gastro o esófago-yeyunostomía</b>	31	17	6	9 (29%)
<b>Pie de asa</b>	7	5	2	2 (28,6%)
<b>Intestino</b>	11	8	4	1 (9,1%)
<b>Total</b>	108 (18,56%)	55 (50,93%)	15 (27,27%)	23 (21,3%)

**Tabla 40.** Necesidad de reintervención y mortalidad por dehiscencia de sutura.

Como muestra la siguiente tabla, que excluye los casos de no resección, las dehiscencias del muñón duodenal son más frecuentes en la cirugía paliativa que en la de intención curativa: 19 vs 9,2% ( $p=0,0189$ ). De las 59 dehiscencias, en 5 había afectación microscópica de márgenes. De ellas, en 4 la cirugía fue paliativa.

Tipo de resección	N	Dehiscencia duodenal	Márgenes	
			Libres	Afectos
Oncológica	524	48 (9,2%)	47	1
R2	58	11 (19%)	7	4
	582	59 <i>Chi2:5,51; p=0,0189</i>	54	5

**Tabla 41.** Relación entre la dehiscencia del muñón duodenal y el tipo de resección.

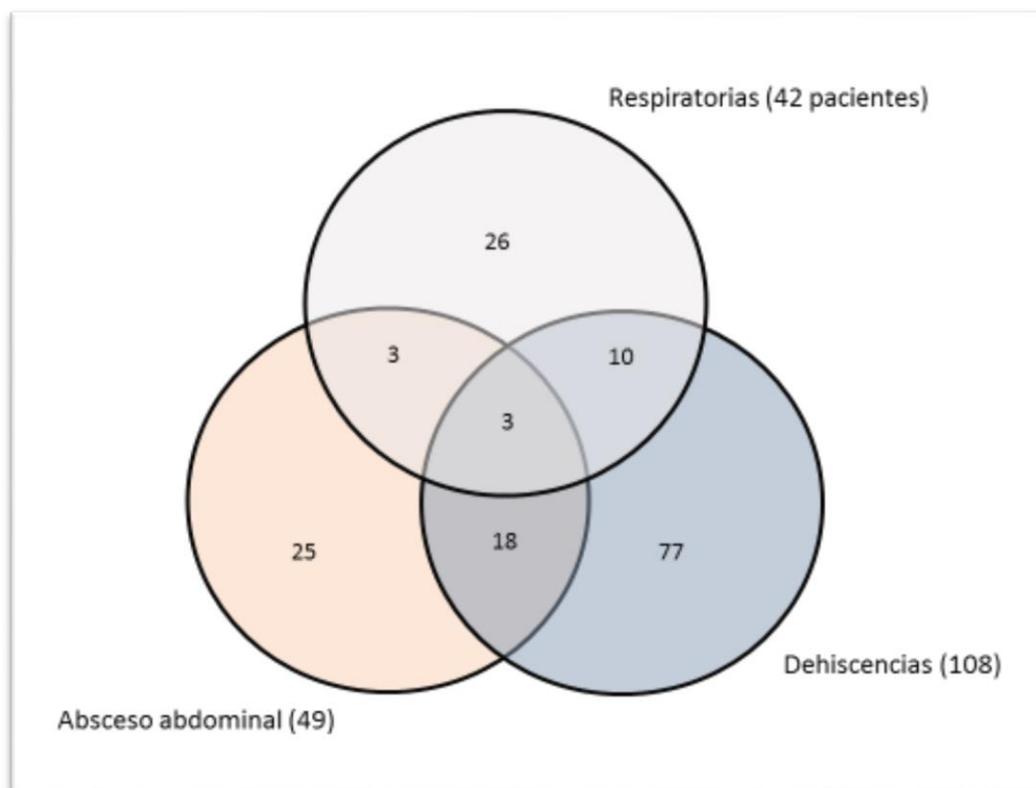
La dehiscencia del muñón duodenal no tiene relación con la afectación de márgenes en cirugía oncológica: 47 dehiscencias (9,2%) en 509 pacientes con márgenes libres, frente a una (6,7%) en 15 pacientes con márgenes afectados ( $p=0,73$ ).

De los 60 pacientes que recibieron neoadyuvancia, 7 (11,67%) presentaron dehiscencia de sutura, y de ellos 4 debieron ser reintervenidos. No hubo mortalidad.

Entre otras complicaciones acaecidas, destacan las de tipo respiratorio (42 pacientes =6,83%): 13 neumonías, 4 EAPs (edema agudo de pulmón), un TEP, 14 casos considerados como distrés respiratorio y 6 derrames pleurales. De estos pacientes, 17 fallecieron, aunque 8 tenían simultáneamente una dehiscencia de sutura.

En 49 pacientes existe un diagnóstico de absceso como complicación y en 11 un hemoperitoneo que condicionó una reintervención al menos.

Hemos intentado recoger en un diagrama la concurrencia de tres de estas complicaciones, frecuentemente asociadas (**Figura 53**).



**Figura 53.** Asociación entre las complicaciones postoperatorias más frecuentes.

La tasa de reintervenciones en el conjunto de la serie fue del 14,31% (88/615), con 23 pacientes (26,14%) que debieron ser reoperados más de una vez: 2 veces en 18 pacientes, 3 veces en 4 pacientes y 6 veces en uno. La causa dominante en la primera reintervención fue la dehiscencia de sutura (46 casos), seguida de hemorragia (13 casos), colección abdominal sin dehiscencia objetivable (8 casos) y obstrucción (11 casos). Los 10 casos restantes se clasifican como “varios”, y son fundamentalmente evisceraciones. En caso de precisar una segunda reintervención, ésta se debió a dehiscencia en 13 de 23 ocasiones, hemorragia 3 y colección en otros 3.

### ESTANCIA HOSPITALARIA

La estancia hospitalaria postoperatoria media y mediana, calculadas desde el total de días de estancia, se muestran en la tabla siguiente. Existe una diferencia significativa entre hospitales, global (Kruskal Wallis  $p=0,015$ ), particularmente a expensas del grupo

específico de pacientes con complicaciones leves ( $p=0,007$ ), es decir, las que no precisan una actitud intervencionista, quirúrgica o no, ni manejo en UCI.

	HUB					HUA-Txago					p
	Total	Media	Mediana	Mín	Máx	Total	Media	Mediana	Mín	Máx	
<b>No complic</b>	1.333	9	8	2	16	1.333	9	8	2	18	<b>0,208</b>
<b>I-II</b>	1.106	13	12	7	45	1.689	19	17	8	56	<b>0,007</b>
<b>III-IV</b>	1.021	33	28	8	177	2.199	37	35	10	87	<b>0,278</b>
<b>V (muerte)</b>	273	15	13	2	30	765	26	20	2	129	<b>0,316</b>
<b>Total</b>	3.733	13	10	2	177	5.986	18	12	2	129	<b>0,015</b>

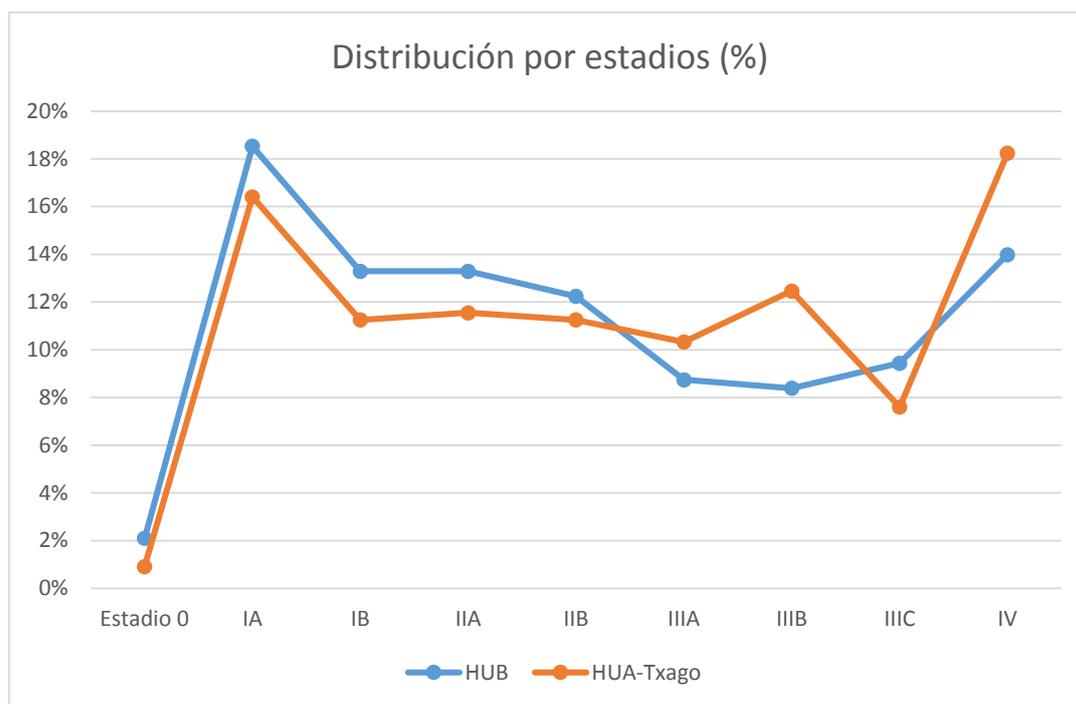
**Tabla 42.** Estancia hospitalaria por hospitales y según grado de complicaciones.

## ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

En el estudio anatomopatológico se incluyen los 615 pacientes. De ellos, se han incorporado al estadio IV las resecciones R2 y los casos en los que no se practica resección. Por supuesto, los pacientes con citología peritoneal positiva pertenecen también a dicho estadio.

	HUB	HUA-Txago
<b>Estadio 0</b>	6 (2,1%)	3 (0,91%)
<b>IA</b>	53 (18,53%)	54 (16,41%)
<b>IB</b>	38(13,29%)	37 (11,25%)
<b>IIA</b>	38 (13,29%)	38 (11,55%)
<b>IIB</b>	35 (12,24%)	37 (11,25%)
<b>IIIA</b>	25 (8,74%)	34 (10,33%)
<b>IIIB</b>	24 (8,39%)	41 (12,46%)
<b>IIIC</b>	27 (9,44%)	25 (7,6%)
<b>IV</b>	40 (13,99%)	60 (18,24%)
<b>TOTAL</b>	286	329

**Tabla 43.** Distribución por estadios según hospitales (Pearson  $\chi^2(8)=8,0068$   $p=0,43$ ).



**Figura 54.** Distribución por estadios según hospitales.

La **Figura 54** muestra un desplazamiento de la curva hacia la izquierda, con un pTNM ligeramente inferior en el HUB, debido a que 55 pacientes han recibido neoadyuvancia en dicho hospital, por tan solo 5 en el HUA (la diferencia no es estadísticamente significativa). Analizando exclusivamente la afectación ganglionar, en el HUB 120 pacientes son N0 (48,78% de los 246 pacientes M0) y en el HUA 121 (44,98% de los 269 M0).

Las **Tablas 44** y **45** desglosan los anteriores pacientes por grupos en cada hospital, para tener una idea más precisa de la muestra. No se incluyen 9 pacientes TONOMO (6 de Basurto y 3 del HUA).

HUB	M0					M1
	N0	N1	N2	N3a	N3b	
<b>Tis/T1a (25)</b>	IA (53)	IB (8)	IIA (4)	IIB		IV (40)
<b>T1b (40)</b>						
<b>T2 (43)</b>	IB (30)	IIA (11)	IIB (1)	IIIA (1)		
<b>T3 (68)</b>	IIA (23)	IIB (24)	IIIA (13)	IIIB (8)		
<b>T4a (62)</b>	IIB (10)	IIIA (11)	IIIB (14)	(19+8)		
<b>T4b (2)</b>	IIIB (2)	IIIB	IIIC			

**Tabla 44.** Distribución por estadios en el HUB.

HUA-Txago	M0					M1
	N0	N1	N2	N3a	N3b	
<b>Tis/T1a (30)</b>	IA (54)	IB (6)	IIA (2)	IIB (5)		IV (60)
<b>T1b (37)</b>						
<b>T2 (46)</b>	IB (31)	IIA (8)	IIB (5)	IIIA (2)		
<b>T3 (103)</b>	IIA (28)	IIB (20)	IIIA (25)	IIIB (26+4)		
<b>T4a (45)</b>	IIB (7)	IIIA (7)	IIIB (10)	(11+10)		
<b>T4b (5)</b>	IIIB (1)	IIIB	IIIC (4)			

**Tabla 45.** Distribución por estadios en el HUA.

El número de ganglios linfáticos resecaos refleja la calidad de la resección, aunque está influenciado por el anatomopatólogo y, para algunos autores, por la neoadyuvancia. Se muestra en la **Tabla 46**, basándose en la cirugía de intención curativa, es decir, eliminando los no resecaos y las resecciones R2.

	Media	Mediana	Pacientes	Pacientes con $\geq 15$ GL
<b>HUB</b>	20,78	19 (14-27)	251	179 (71,31%)
<b>HUA-Txago</b>	21,95	19 (13-27)	273	191 (69,96%)
<b>Total</b>	21,39		524	370 (70,61%)

**Tabla 46.** Número de ganglios resecaos por hospital.

## RESULTADOS

No hay diferencia en la media de ganglios obtenidos por vía abierta o laparoscópica. Una vez descontadas las resecciones R2 y las no resecciones, se obtienen una media de 21,3 en los 370 pacientes intervenidos por vía abierta y 21,6 en los operados por laparoscopia.

El grado de regresión tumoral de Mandard (GRT) refleja la respuesta del tumor a la quimioterapia neoadyuvante. En la **Tabla 47** se analiza este parámetro según el tipo de tumor y el hecho de que la neoadyuvancia haya sido completa o no, en 58 de los 60 pacientes que la recibieron en nuestra serie (en los otros dos no disponemos del GRT).

	QT		GRT de Mandard					Media
	completa	n	1	2	3	4	5	
<b>Difuso</b>	Sí	14	1	2	7	4	0	3,0
	No	13	0	3	2	7	1	3,46
<b>Intestinal</b>	Sí	18	1	4	7	3	3	3,17
	No	13	2	1	5	4	1	3,08
<b>Total</b>		58	4	10	21	18	5	3,17

**Tabla 47.** Grado de regresión tumoral según tipo de Lauren ( $p=n.s.$ ).

No hay diferencias en el grado de respuesta histopatológica a la quimioterapia neoadyuvante del tipo intestinal de Lauren frente al difuso, ni se aprecia cuando el tratamiento preoperatorio no ha podido completarse. En una versión simplificada de la tabla, podemos observar el porcentaje de pacientes con una respuesta completa o casi completa, respecto al resto, tanto en el tipo intestinal como en el difuso.

	n	GRT de Mandard	
		1-2	3-5
<b>Difuso</b>	27	6 (22,22%)	21
<b>Intestinal</b>	31	8 (25,81%)	23
	58	14 (24,14%)	44

**Tabla 48.** Porcentaje de pacientes con respuesta completa o casi completa a la neoadyuvancia (Pearson  $\chi^2(2)=0,1012$   $p=0,951$ ).

Por último, en la **Tabla 49** hemos intentado relacionar el tipo de Lauren con la afectación de márgenes (R1). Ésta se produce en el 7,3% de los casos de tipo difuso (13 de 177), por 3,7% en el tipo intestinal (15 de 405), diferencia que no llega a ser significativa (Chi2  $p=0,0635$ ; test exacto de Fisher  $p=0,090$ ).

Márgenes	n	Tipo difuso	Intestinal
<b>Afectos</b>	28	13 (46,4%)	15 (53,6%)
<b>Libres</b>	554	164 (29,6%)	390 (70,4%)
	582	177 (30,4%)	405 (69,6%)

**Tabla 49.** Relación entre la afectación de márgenes y el tipo de Lauren.

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE

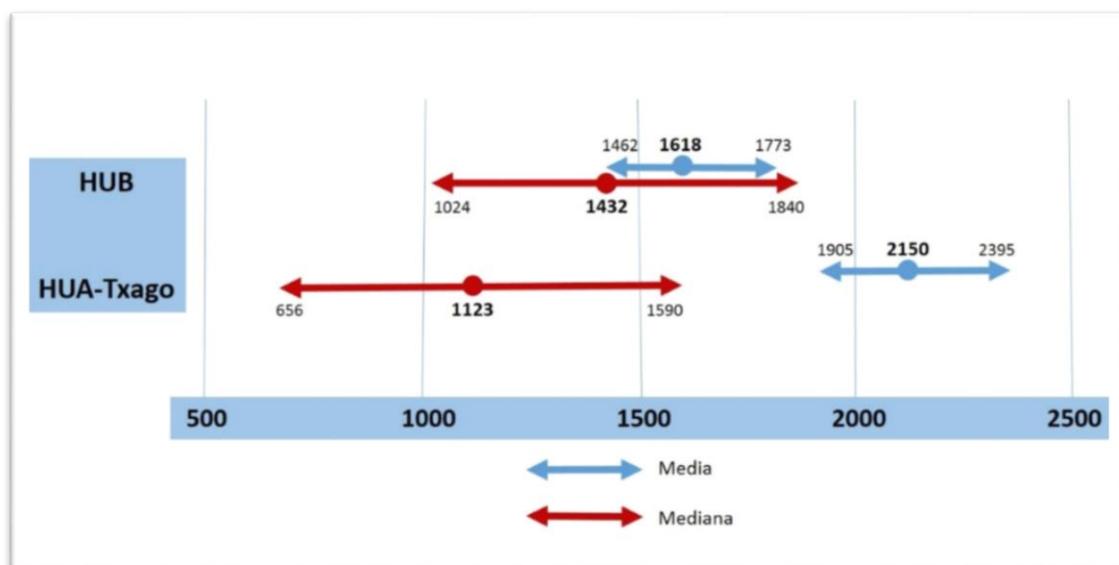
Como se ha descrito previamente, 46 pacientes de los 60 (76,7%) que recibieron neoadyuvancia fueron tratados en el postoperatorio (40 con QT sola y 6 con RQT).

En 84 pacientes se indicó tratamiento adyuvante en ausencia de tratamiento previo a la cirugía. De ellos, 81 recibieron radioquimioterapia según el esquema de Macdonald, 2 QT sola y uno RT aisladamente. El 54,32% de los pacientes (44 de 81) no completaron el tratamiento, 42 por toxicidad, uno por fallecimiento del paciente durante el tratamiento y otro por deseo propio.

#### SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ESPECÍFICA

La supervivencia media (1.618 días en el HUB frente a 2.150 en el HUA) se ve condicionada por el mayor tiempo de seguimiento en los pacientes del HUA (inicio de la serie en el año 2002, es decir, 6 años antes). La supervivencia mediana estimada es de 1.432 días (Rango intercuartil: 1.024-1.840) en el HUB y de 1.123 días en el HUA (RIQ: 656-1.590), no significativa. La **Figura 55** refleja esta circunstancia.

RESULTADOS

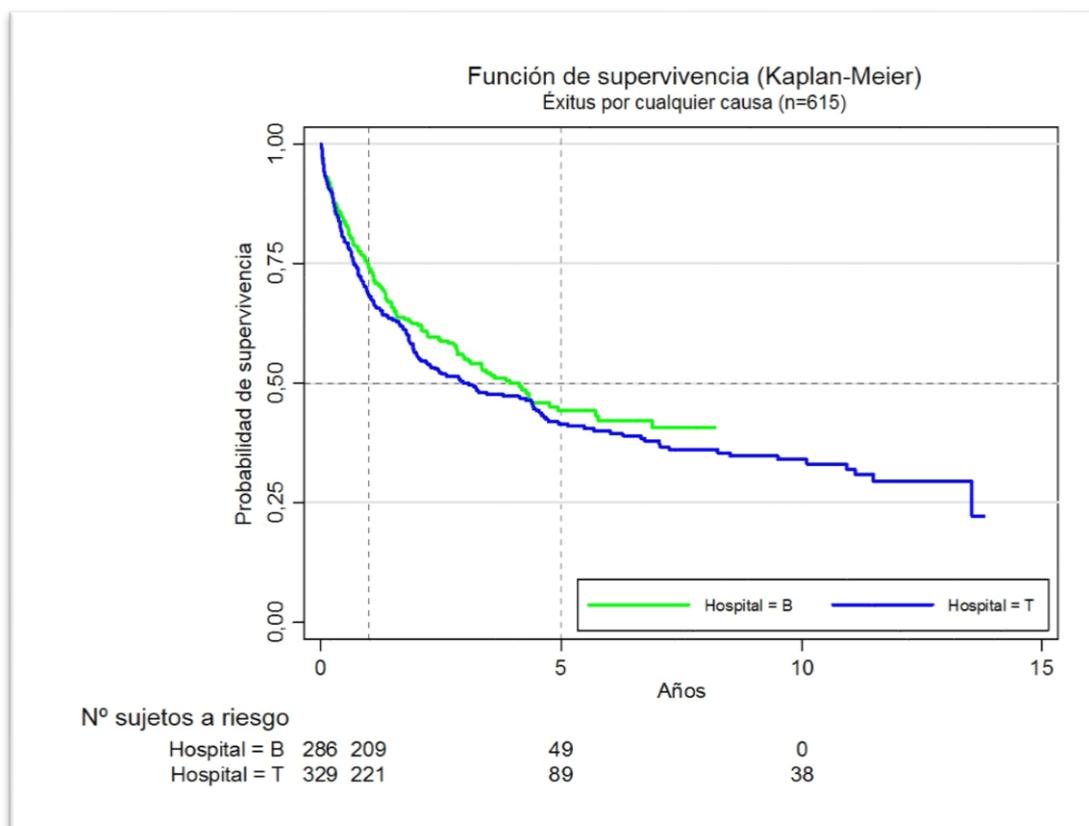


**Figura 55.** Supervivencia por hospitales (media y mediana, en días) ( $p=n.s.$ ).

La probabilidad de supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer gástrico (**Tabla 50** y **Figura 56**) es del 43% (IC 95%: 38-47), sin observarse diferencias significativas entre hospitales (HR: 1,13, IC95%: 0,91-1,41;  $p=0,2720$ ).

Intervalo	Total pacs	Muertes	Perdidos	Supervivencia	L inf	L sup	
0	1	615	176	9	0,71	0,67	0,75
1	2	430	69	49	0,59	0,55	0,63
2	3	312	34	29	0,52	0,48	0,56
3	4	249	17	36	0,48	0,44	0,53
4	5	196	21	37	0,43	0,38	0,47
5	6	138	5	17	0,41	0,37	0,45
6	7	116	5	22	0,39	0,35	0,44
7	8	89	3	25	0,38	0,33	0,42
8	9	61	2	7	0,36	0,31	0,41
9	10	52	1	13	0,35	0,31	0,40
10	11	38	2	7	0,33	0,28	0,39
11	12	29	2	11	0,31	0,24	0,37
12	13	16	0	7	0,31	0,24	0,37
13	14	9	1	8	0,24	0,14	0,37

**Tabla 50.** Tabla de supervivencia actuarial.



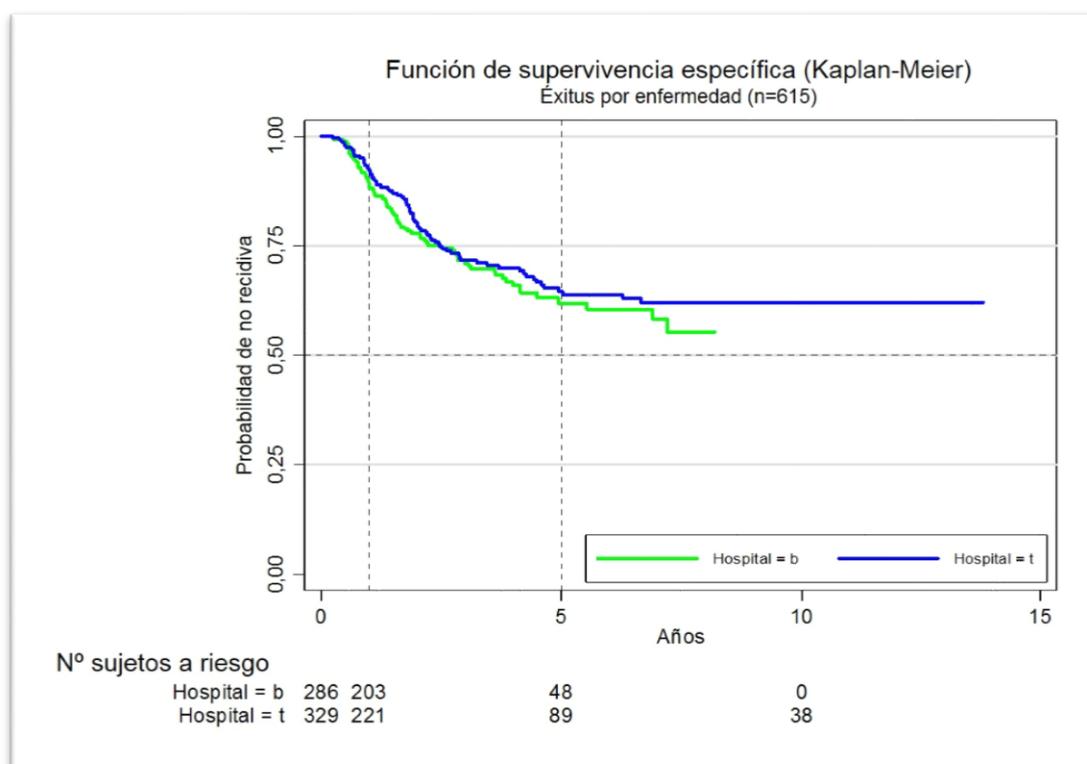
**Figura 56.** Supervivencia actuarial por hospitales.

De los 615 pacientes intervenidos, en 103 no hubo resección o ésta fue paliativa (R2). Eliminando la mortalidad operatoria del seguimiento (49 casos, de los que 15 entran dentro del grupo de enfermedad persistente), se han diagnosticado 152 recidivas en 478 pacientes (31,8%): 75 en Basurto ( $75/235=31,9\%$ ) y 77 ( $77/243=31,7\%$ ) en el HUA. El diagnóstico se basa en pruebas de imagen, gastroscopia con biopsia y/o citología del líquido ascítico, además de posibles hallazgos intraoperatorios en caso de reoperación. Dado que el tiempo de seguimiento (“a riesgo”) es significativamente mayor en el HUA, podemos afirmar que la tasa de incidencia de recidiva (IR= número de recidivas entre personas-tiempo) es menor en dicho hospital, como muestra la **Tabla 51**: en el HUB, esta tasa de incidencia es de 9,546 recidivas anuales por cada 100 pacientes-año de seguimiento, frente a 6,356 en el HUA ( $p<0,0063$ ).

Hospital	Tiempo a riesgo	Tasa de incidencia	Nº de sujetos	Tiempo de supervivencia		
				25%	50%	75%
HUB	785,65	0,09546	286	2,4822	-	-
HUA	1211,51	0,06356	329	2,4575	-	-
<b>Total</b>	<b>1997,17</b>	<b>0,07611</b>	<b>615</b>	<b>2,4575</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

**Tabla 51.** Tasa de incidencia de recidiva por hospitales.

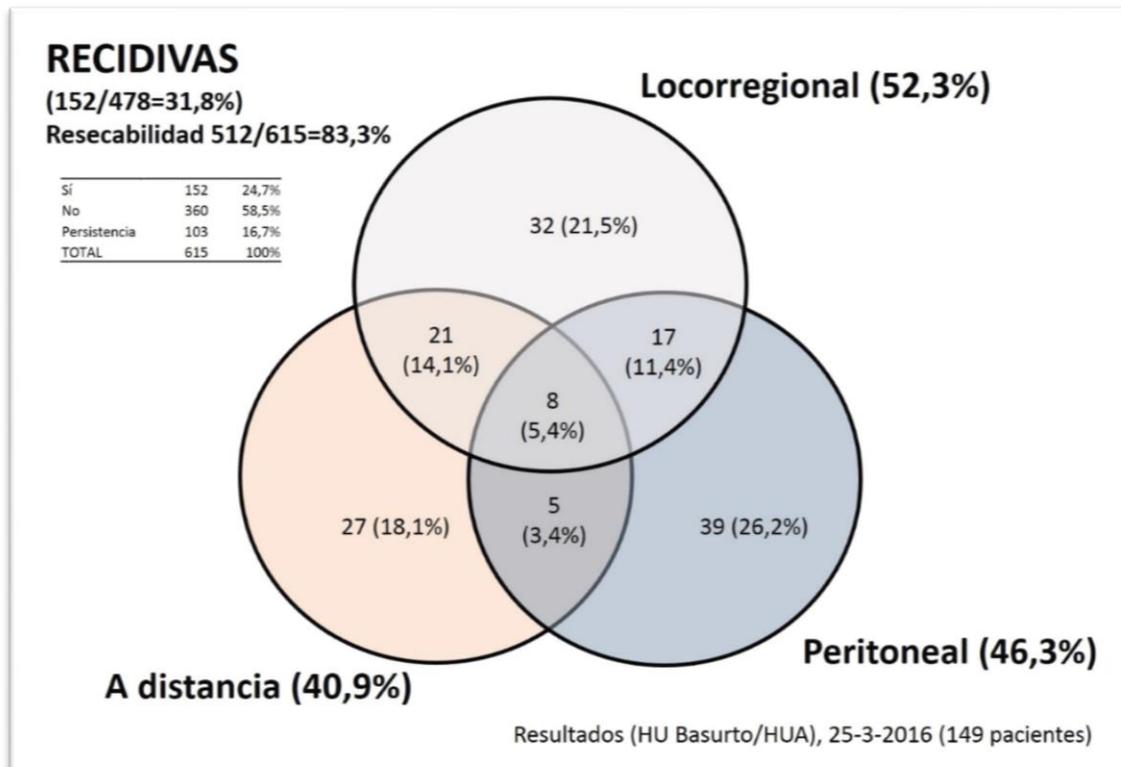
La **Figura 57** muestra la supervivencia específica por hospitales, es decir, el riesgo de “no recidiva”, descontando los pacientes que fallecen por causas diferentes a su neoplasia gástrica. Tampoco se observan diferencias significativas entre uno y otro centro.



**Figura 57.** Supervivencia específica por hospitales.

En nuestra serie, la cirugía paliativa R2 asocia una media de supervivencia de 219 días, frente a 160 en caso de no resección. En los pacientes de 80 ó más años, este tiempo se reduce a 176 y 114 días, respectivamente.

Los siguientes diagramas muestran la forma de presentación de las recidivas. Globalmente, se distribuyen de forma equitativa entre loco-regional (52,3%), peritoneal (46,3%) o a distancia (40,9%). En la comparación entre hospitales, aunque en cifras absolutas no hay diferencia, en el HUA hay mayor porcentaje de recidivas tanto a nivel loco-regional (61,3 vs 43,2%) como a distancia (45,3 vs 36,5%).



**Figura 58.** Modo de presentación de las recidivas (global).

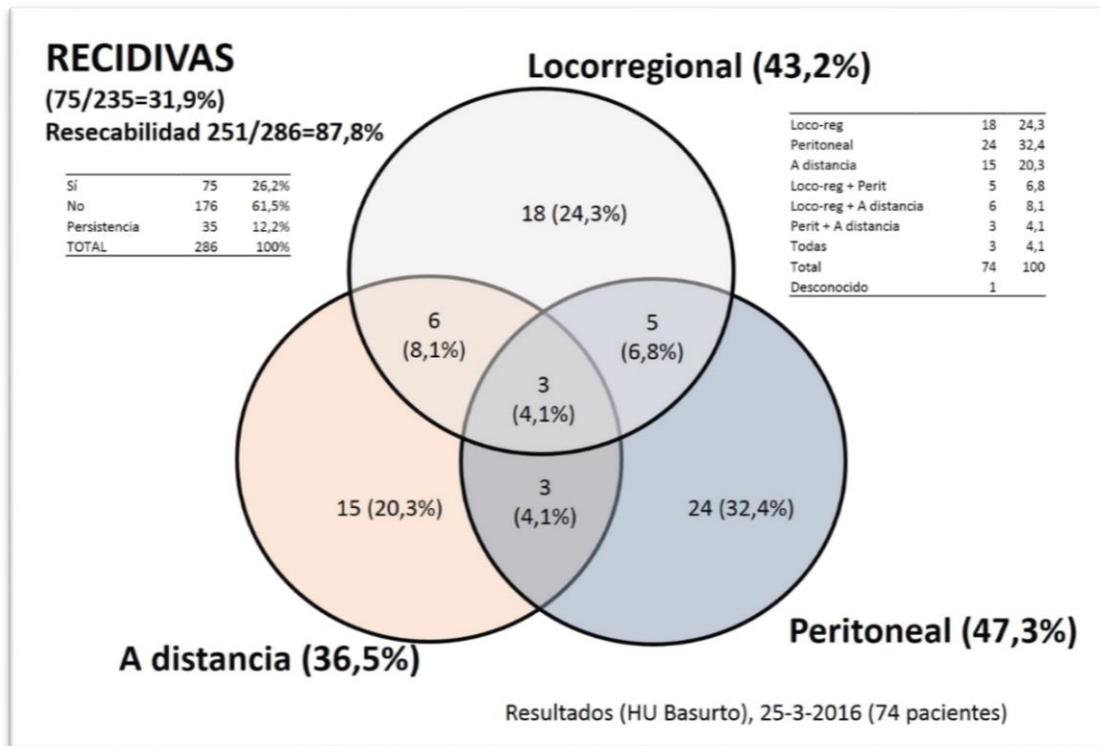


Figura 59. Modo de presentación de las recidivas (HUB).

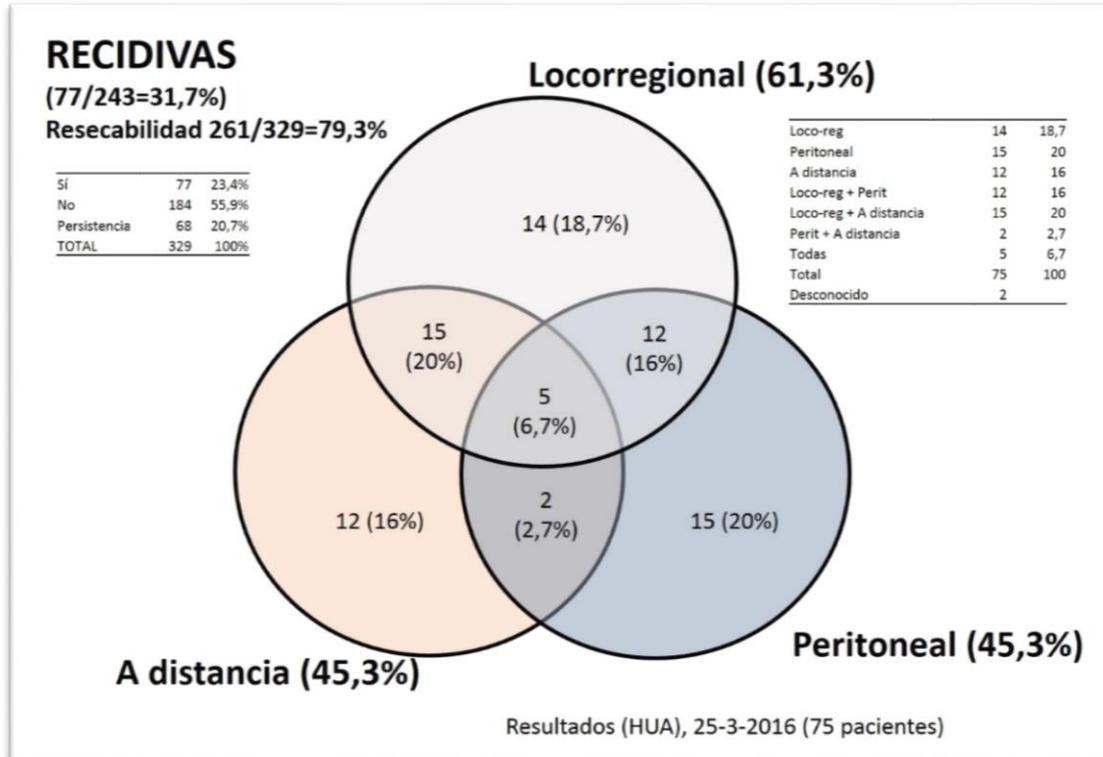


Figura 60. Modo de presentación de las recidivas (HUA).

## ESTUDIO POR GRUPOS DE ANÁLISIS

La muestra se ha distribuido en tres grupos, descritos previamente, con las siguientes características demográficas, en las que destaca una clara diferencia de edad media (debida a los propios criterios de selección).

	Control	RQT post	QT peri	Total
<b>Pacientes</b>	151	81	58	290
<b>Edad media</b>	71,88	59,62	62,45	66,57
<b>Sexo (mujeres)</b>	63 (41,72%)	27 (33,33%)	21 (36,21%)	111 (38,28%)

**Tabla 52.** Datos demográficos por grupo de análisis.

En cuanto al tipo de abordaje, los porcentajes muestran diferencias claras entre los datos globales por hospitales (**Tabla 27**), que no se observan en la distribución por grupos (**Tabla 53**).

	Control	RQT post	QT peri	Total
<b>Pacientes</b>	151	81	58	290
<b>Laparoscópico (*)</b>	36	29	20	85
<b>Abierto</b>	115	52	38	205
<b>% mínimamente invasivas</b>	23,84%	35,8%	34,48%	29,31%

**Tabla 53.** Tipo de abordaje por grupo de análisis (dentro del laparoscópico, 2 pacientes del grupo control y 1 del neoadyuvado son robóticos).

El tipo de linfadenectomía (por intención de tratar) refleja las diferencias de edad y la evolución en el aprendizaje de la técnica. Existe un mayor porcentaje de linfadenectomías radicales en el grupo de QT perioperatoria (93,1%) que en el RQT adyuvante (70,37%) y que en el grupo control (51%).

	Control	RQT post	QT peri	Total
<b>Pacientes</b>	151	81	58	290
<b>D1</b>	74	24	4	102
<b>D2</b>	77 (50,99%)	57 (70,37%)	54 (93,1%)	188 (64,83%)

**Tabla 54.** Tipo de lifadenectomía por grupo de análisis.

No existen diferencias significativas en el número de ganglios resecaos entre los dos modelos de tratamiento multimodal, aunque sí respecto al grupo control, lo que refleja un contexto de buena práctica derivado del manejo multidisciplinar, sin profundizar en la posibilidad de que la neoadyuvancia disminuya el número de adenopatías que se aíslan en la pieza quirúrgica. Las diferencias observadas en el número de adenopatías metastásicas y en la N ratio reflejan por un lado el efecto de la neoadyuvancia y, por otro, los propios criterios utilizados para la selección de la radioquimioterapia postoperatoria. Por supuesto, no podemos dejar de mencionar el “efecto patólogo”, importante sin duda al tratarse de hospitales, equipos y rutinas diferentes.

	Control	RQT post	QT peri	Total
<b>Pacientes</b>	151	81	58	290
<b>Media</b>	22,32	25,56	23,12	23,38
<b>Mediana (RIQ)</b>	21 (14-27)	24 (17-33)	25 (17-30)	22 (16-30)
<b>&lt;15</b>	41 (27,15%)	11 (13,58%)	11 (18,97%)	63 (21,72%)
<b>15-24</b>	58 (38,41%)	33 (40,74%)	17 (29,31%)	108 (37,24%)
<b>25 ó más</b>	52 (34,44%)	37 (45,68%)	30 (51,72%)	119 (41,03%)
<b>GL+ (media)</b>	3,69	7,28	2,14 *	4,38
<b>N ratio (media)</b>	16%	28%	9% **	18%
<b>N ratio (mediana-RIQ)</b>	8 (0-24)%	19 (6-42)%	0 (0-10)% ***	9%

**Tabla 55.** Número de ganglios resecaos y N ratio por grupo de análisis.

\* Kruskal-Wallis (respecto al grupo control):  $p=0,0072$

\*\* Kruskal-Wallis:  $p=0,0028$

\*\*\* Kruskal-Wallis:  $p=0,0001$

En nuestra experiencia, la N ratio no se modifica con la extensión de la linfadenectomía, según datos extraídos del grupo control: 16% (D2) frente al 17% (D1), o 19% (25 o más ganglios linfáticos) versus 15% (menos de 25).

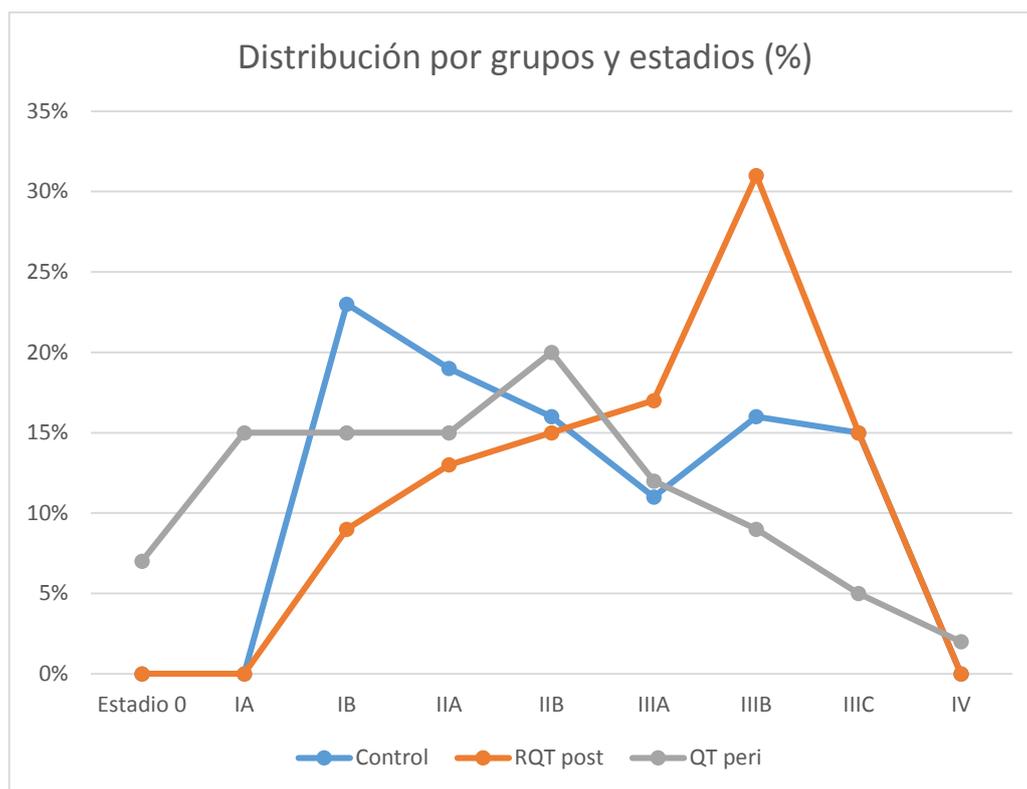
La **Tabla 56** muestra la estadificación patológica (pTNM). En ella llama la atención, respecto a la distribución casi “normal” del grupo control, la presencia de enfermedad más avanzada en el grupo de RQT postoperatoria, debido a los criterios de inclusión en el mismo, y estadios más precoces en el grupo de neoadyuvancia, efecto del propio tratamiento.

	Control		RQT post		QT peri	Total
<b>Estadio 0</b>					4 (7%)	4
<b>IA</b>	94 (62%)		30 (37%)		9 (15%)	9
<b>IB</b>		37 (25%)		7 (9%)	9 (15%)	53
<b>IIA</b>		30 (20%)		11 (13%)	9 (15%)	50
<b>IIB</b>		27 (18%)		12 (15%)	12 (21%)	51
<b>IIIA</b>	57 (38%)	17 (11%)	51 (63%)	14 (17%)	6 (10%)	37
<b>IIIB</b>		20 (13%)		25 (31%)	5 (9%)	50
<b>IIIC</b>		20 (13%)		12 (15%)	3 (5%)	35
<b>IV</b>					1 (2%)	1
<b>TOTAL</b>	151 (100%)		81 (100%)		58 (100%)	290

**Tabla 56.** Distribución por estadios en cada grupo de análisis (El estadio IV de la QT peri corresponde con un paciente con M1per) ( $p < 0,001$ ).

A fin de valorar el efecto “downstaging” de la neoadyuvancia, hemos comparado el pTNM del grupo control con el de la QT neoadyuvante, agrupando los Estadios 0-IIB versus IIIA-IV, con un resultado que no llega a ser estadísticamente significativo ( $p=0,1054$ ), probablemente debido al tamaño de la muestra (potencia insuficiente de la misma o error tipo  $\beta$ ). El grupo control y el de adyuvancia con RQT son claramente diferentes ( $p=0,0002$ ).

RESULTADOS



**Figura 61.** Distribución por estadios en cada grupo de análisis.

En la **Tabla 57** hemos intentado comparar el efecto de la neoadyuvancia sobre la afectación serosa en el momento de la cirugía, por su posible repercusión sobre la recidiva peritoneal posterior. En el grupo de QT, 11 pacientes de 58 (19%) tienen afectación serosa en el momento de la cirugía, mientras en el de RQT son el 33,3% ( $p=0,0609$ ).

	Neoadyuvancia	No neoadyuvancia	
		RQT	Control
<b>Afectación serosa (y)pT4</b>	11 (19%)	27 (33,3%)	40 (26,5%)
<b>No afectación serosa (y)pT0-3</b>	47	54	111
	58	81	151

**Tabla 57.** Afectación serosa según neoadyuvancia.

La invasión linfática y/o vascular es un dato que en el 27,6% de los pacientes de los grupos de estudio no aparece en el informe de Anatomía Patológica. La QT preoperatoria, como muestra la **Tabla 58**, reduce significativamente la presencia de este factor de riesgo.

	L1 y/o V1	L0-V0	No	Total
<b>Controles</b>	57 (58,8%)	40 (41,2%)	54 (35,8%)	151
<b>RQT post</b>	45 (76,3%)	14 (23,7%)	22 (27,2%)	81
<b>QT peri</b>	18 (33,3%)	36 (66,7%)	4 (6,9%)	58
	120 (57,1%)	90 (42,9%)	80 (27,6%)	290

**Tabla 58.** Invasión linfática y vascular por grupo de análisis ( $p < 0,001$ ).

## RECIDIVAS

Para el estudio de supervivencia por grupos de análisis, más de la mitad de los casos quedan excluidos, ya sea por factores relacionados con el paciente (edad), con la enfermedad (neoplasia precoz o no resecable con intención curativa) o con la cirugía (mortalidad postoperatoria).

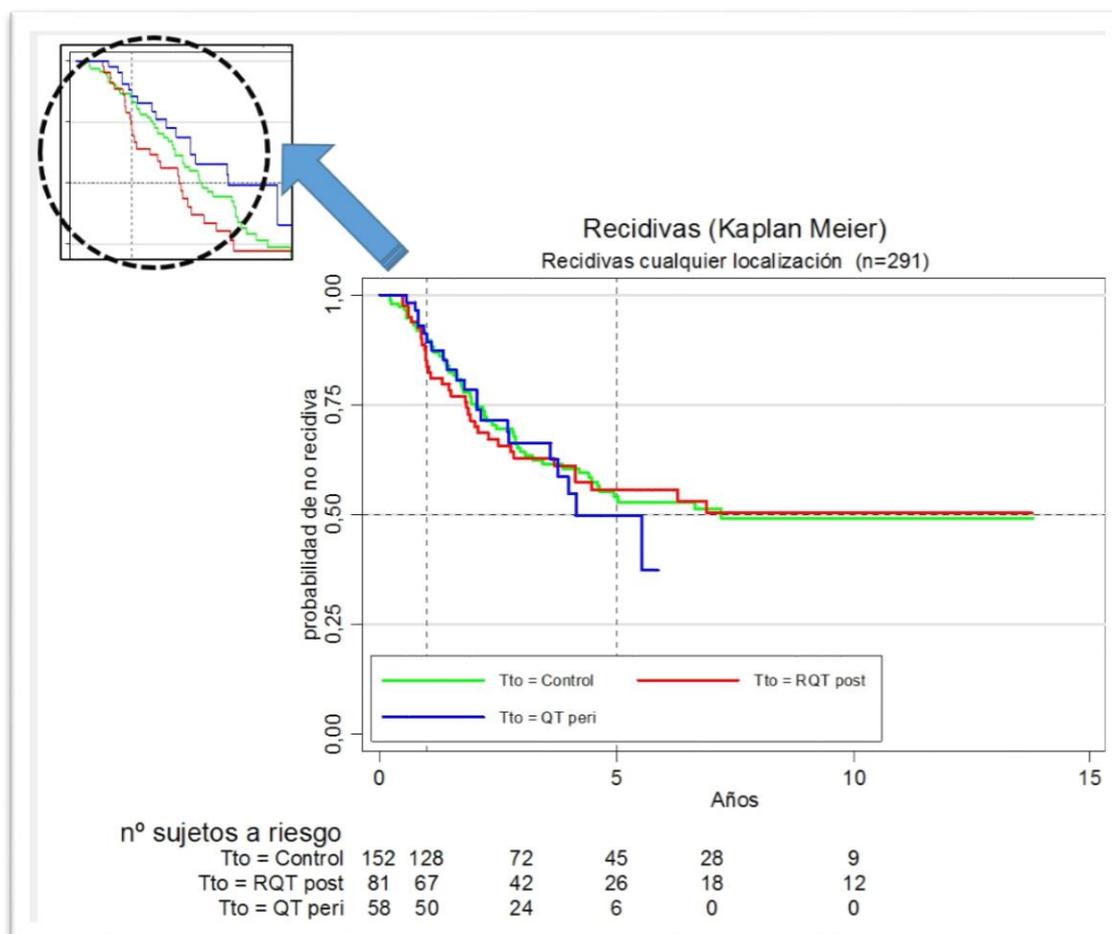
El 47,4% de las recidivas ocurren durante el primer año de seguimiento, y el 28,9% durante el segundo, es decir, unas tres cuartas partes (76,3%) se diagnostican durante los dos primeros años. Sólo un caso de recidiva ocurre más allá de los 5 años tras la cirugía.

	Recidivas	<1 año	2º año	2-3 años	3-4 años	4-5 años	5-6 años	6-7 años
<b>Controles</b>	60	22 (36,7%)	25 (41,7%)	8	5			
<b>RQT post</b>	34	18 (52,9%)	6 (17,6%)	4	4	1		1
<b>QT peri</b>	21	8 (38,1%)	6 (28,6%)	3	1	3		
<b>Excluidos</b>	37	24	7	3	3			
<b>TOTAL</b>	152	72 (47,4%)	44 (28,9%)	18 (11,8%)	13 (8,6%)	4 (2,6%)		1
		76,3%		23%			0,7%	

**Tabla 59.** Diagnóstico de recidiva durante el seguimiento.

Dentro del grupo control, se han diagnosticado 60 recidivas (39,7%), 34 en el grupo de adyuvancia (42%) y 21 (36,2%) entre los pacientes neoadyuvados. Un análisis de la tasa de incidencia de recidiva, teniendo en cuenta todo el tiempo de seguimiento de los pacientes, parece indicar que dicha tasa es mayor en el grupo de QT (13,67 recidivas al año por cada 100 pacientes-año de seguimiento) que en el de RQT (9,22) y control (10,1), sin que las diferencias sean estadísticamente significativas ( $p=0,94$ ). Utilizando el modelo de regresión de Cox ajustado por tipo de Lauren y N ratio, el riesgo de recidiva es prácticamente la mitad en el grupo de RQT respecto al control (HR 0,54, límites 0,34-0,85,  $p=0,008$ ).

Sin embargo, como muestra la **Tabla 59**, más de la mitad de las recidivas en el grupo de RQT adyuvante se presentan durante el primer año, es decir, más precozmente que en el resto de grupos. De hecho, el trazo de la RQT en las curvas de recidiva está por debajo en los primeros años (**Figura 62**).



**Figura 62.** Modo de presentación de las recidivas por grupo de tratamiento.

Si consideramos el tipo de recidiva según el esquema de tratamiento recibido, los datos se reparten de la siguiente forma:

	Loco-regional	Peritoneal	A distancia	Locorreg + perit	Locorreg + A dist	Perit + A distancia	Todas	Desconocido	TOTAL
Control	14	10	11	7	15	1	1	1	60
RQTpost	3	15	5	6	1	1	2	1	34
QT peri	7	6	5	0	1	2	0	0	21

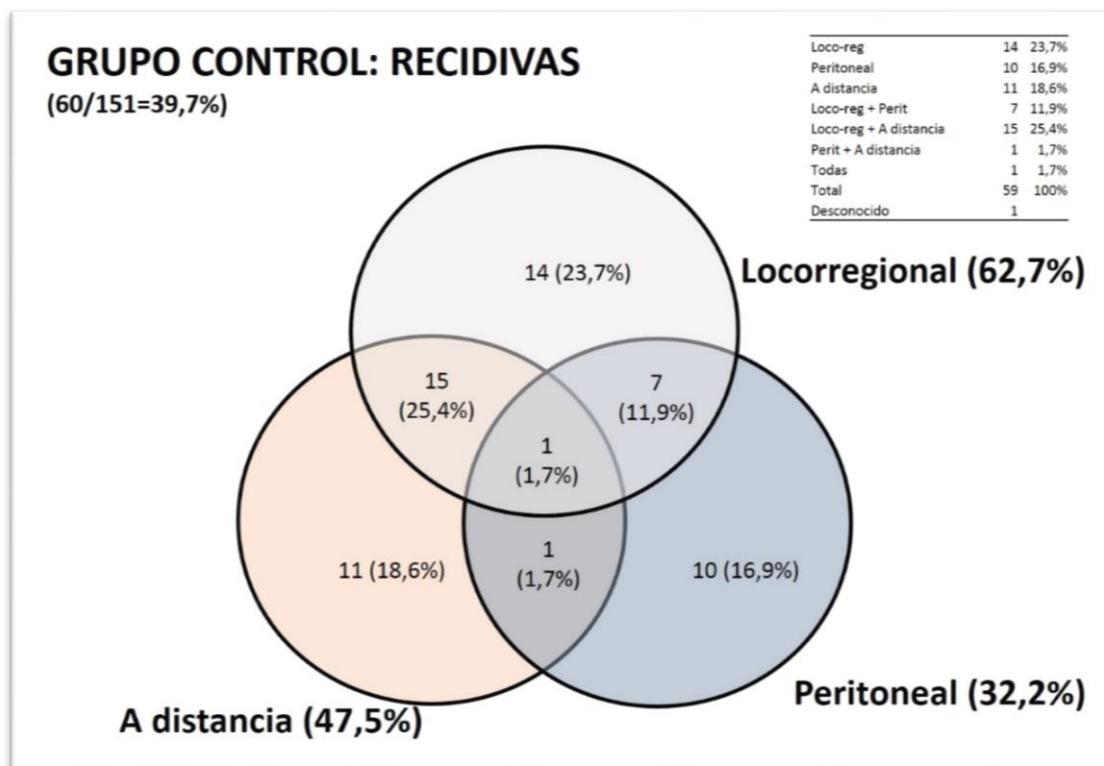
**Tabla 60.** Modo de presentación de las recidivas según modelo de tratamiento.

RESULTADOS

En los pacientes tratados exclusivamente con cirugía, el porcentaje de recidivas es paralelo al estadio tumoral. La menor extensión de la linfadenectomía (49% son D1) y la ausencia de tratamiento complementario justifican la recidiva locorregional en el 62,7% de los casos y un 47,5% de recidivas a distancia.

	Casos	Recidivas	%
<b>Estadio 0</b>	0		
<b>IA</b>	0		
<b>IB</b>	37 (25%)	1	2,7%
<b>IIA</b>	30 (20%)	11	36,7%
<b>IIB</b>	27 (18%)	8	29,6%
<b>IIIA</b>	17 (11%)	12	70,6%
<b>IIIB</b>	20 (13%)	12	60%
<b>IIIC</b>	20 (13%)	16	80%
<b>IV</b>	0		
<b>TOTAL</b>	151 (100%)	60	39,7%

**Tabla 61.** Recidivas en el grupo control (cirugía sola) según estadio.

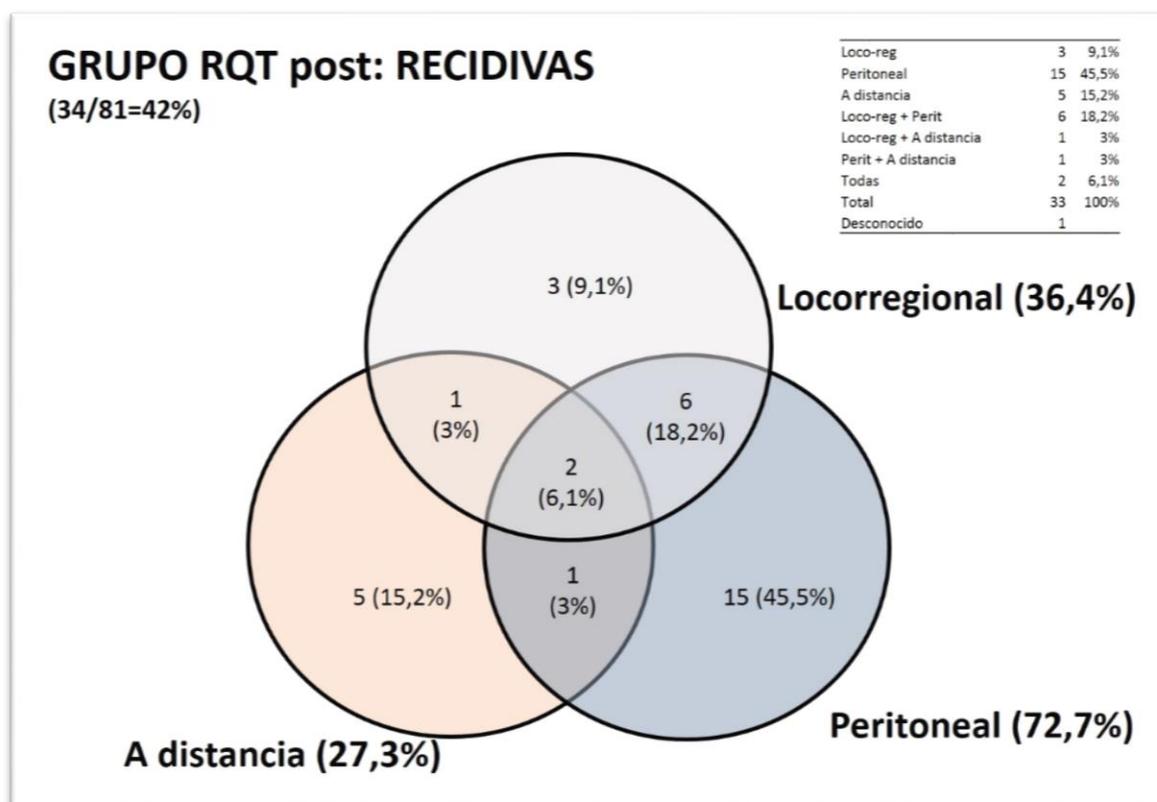


**Figura 63.** Modo de presentación de las recidivas en el grupo control (cirugía sola).

En los pacientes adyuvados según el modelo de Macdonald, la recidiva locorregional es significativamente menor que en el grupo control ( $p=0,014$ ). Sin embargo, predomina la recidiva peritoneal, que asciende al 72,7%. Dos terceras partes de las recidivas aparecen en pacientes con estadios IIIB y C. Como refleja la **Tabla 62**, la RQT postoperatoria se muestra inefectiva en el estadio IIIC.

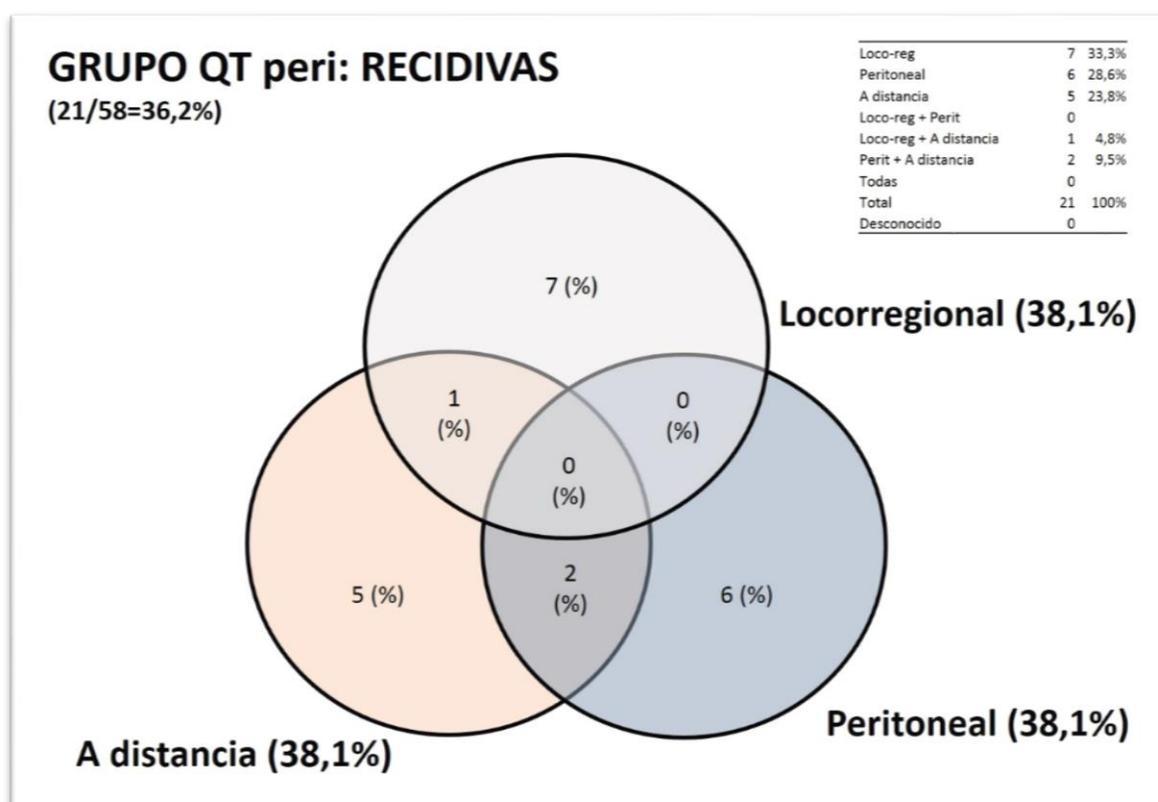
	Casos	Recidivas	%
<b>Estadio 0</b>			
IA			
IB	7 (9%)	2	28,6%
IIA	11 (13%)	3	27,3%
IIIB	12 (15%)	3	25%
IIIA	14 (17%)	4	28,6%
IIIB	25 (31%)	11	44%
IIIC	12 (15%)	11	91,7%
IV			
<b>TOTAL</b>	<b>81 (100%)</b>	<b>34</b>	<b>42%</b>

**Tabla 62.** Recidivas en el grupo de RQT adyuvante según estadio.



**Figura 64.** Modo de presentación de las recidivas en el grupo de RQT adyuvante.

En último lugar se muestran las recidivas en los pacientes sometidos a QT perioperatoria. Es difícil conocer el estadio tumoral previo al tratamiento, porque como se ha mostrado la estadificación clínica es imprecisa, basada groseramente en el TC y en la ecoendoscopia, que frecuentemente infraestadifica el tumor. La recidiva locorregional también disminuye respecto al control ( $p=0,05$ ). Además, las recidivas peritoneales son significativamente menores respecto a la RQT postoperatoria ( $p=0,0111$ ), en posible correlación con la afectación serosa en el momento de la cirugía (**Tabla 57**). Como puede observarse en la **Tabla 63**, la recidiva está prácticamente garantizada en los estadios yplIIB y C.



**Figura 65.** Modo de presentación de las recidivas en el grupo de QT perioperatoria.

	Casos	Recidivas	%
<b>Estadio 0</b>	4 (7%)		0%
<b>IA</b>	9 (15%)		0%
<b>IB</b>	9 (15%)	3	33,3%
<b>IIA</b>	9 (15%)	2	22,2%
<b>IIB</b>	12 (21%)	6	50%
<b>IIIA</b>	6 (10%)	3	50%
<b>IIIB</b>	5 (9%)	4	80%
<b>IIIC</b>	3 (5%)	3	100%
<b>IV</b>	1 (2%)		
<b>TOTAL</b>	58 (100%)	21	36,2%

**Tabla 63.** Recidivas en el grupo de QT perioperatoria según estadio.

La **Tabla 64** refleja el riesgo de recidiva por grupo de tratamiento, basado en los datos de nuestra serie, teniendo en cuenta que en algunos casos el volumen es escaso. La tabla muestra unos puntos de inflexión, a partir de los cuales, según el modelo de tratamiento, el pronóstico empeora sustancialmente. Por otra parte, el valor pronóstico de la 7ª edición de la clasificación TNM se deforma francamente si consideramos la estadificación tras neoadyuvancia, es decir, ypTNM.

(y)pTNM	Control (p)	RQT post (p)	QT peri (yp)	Total
<b>Estadio 0</b>			0% (0/4)	(0/4)
<b>IA</b>			0% (0/9)	(0/9)
<b>IB</b>	2,7% (1/37)	28,6% (2/7)	33,3% (3/9)	11,3% (6/53)
<b>IIA</b>	36,7% (11/30)	27,3% (3/11)	22,2% (2/9)	32% (16/50)
<b>IIB</b>	29,6% (8/27)	25% (3/12)	50% (6/12)	33,3% (17/51)
<b>IIIA</b>	70,6% (12/17)	28,6% (4/14)	50% (3/6)	51,4% (19/37)
<b>IIIB</b>	60% (12/20)	44% (11/25)	80% (4/5)	54% (27/50)
<b>IIIC</b>	80% (16/20)	91,7% (11/12)	100% (3/3)	85,7% (30/35)
<b>IV</b>			0% (0/1)	(0/1)
<b>TOTAL</b>	39,7% (60/151)	42% (34/81)	36,2% (21/58)	39,7% (115/290)

**Tabla 64.** Riesgo de recidiva por grupo de tratamiento.

## RESULTADOS

Las recidivas varían según el tipo histológico de Lauren. Globalmente, recidivan el 47,7% de los difusos y el 34,8% de los intestinales ( $p=0,0296$ ). Según el modelo de regresión de Cox ajustado (multivariante), éste riesgo es prácticamente la mitad para el tipo intestinal (HR: 0,59 [0,40-0,87]  $p=0,008$ ).

Como puede observarse en la **Tabla 65**, hay mayor porcentaje de cánceres de tipo difuso en los grupos de tratamiento (RQT post o QT peri), y su pronóstico es significativamente peor.

	Nº pacientes	% difusos	Recidivas (difuso)	Recidivas (intest)	Total
<b>CONTROL</b>	151	40 (26,5%)	17/40 (42,5%)	43/111 (38,7%)	60
<b>RQT post</b>	81	42 (51,9%)	23/42 (54,8%)	11/39 (28,2%)	34
<b>QT peri</b>	58	27 (46,6%)	12/27 (44,4%)	9/31 (29%)	21
<b>Total</b>	290	109 (37,6%)	52/109 (47,7%)	63/181 (34,8%)	115

**Tabla 65.** Riesgo de recidiva en el tipo difuso según modelo de tratamiento.

En la **Tabla 66** podemos apreciar el riesgo de recidiva cuando existe invasión vascular y/o linfática y/o perineural respecto a los casos LOV0Pn0.

	Nº pacientes	L1 y/o V1 y/o Pn1	Recid	LOV0Pn0	Recid	p
<b>CONTROL</b>	102	75	42 (56%)	27	6 (22,2%)	0,0026
<b>RQT post</b>	63	58	28 (48,3%)	5	2 (40%)	n.s.
<b>QT peri</b>	54	27	15 (55,6%)	27	6 (22,2%)	0,012
<b>Total</b>	219	160	85 (53,1%)	59	14 (23,7%)	0,0001

**Tabla 66.** Riesgo de recidiva en caso de invasión linfovascular y/o perineural según modelo de tratamiento.

La **Tabla 67** analiza las recidivas por grupo de tratamiento, según la linfadenectomía D1 o D2, sin encontrarse resultados significativos. Aunque se observa un discreto descenso en las recidivas tras linfadenectomía D1 con RQT postoperatoria respecto al grupo

control (41,9% vs 33,3%), y la tendencia contraria en caso de D2 (37,7% vs 45,6%), no podemos inferir que la RQT no mejora los resultados tras linfadenectomía radical, fundamentalmente porque ambos grupos son claramente diferentes y, por tanto, no comparables.

Grupo control				RQT adyuvante				QT perioperatoria			
Recid	D1	D2	Tot	Recid	D1	D2	Tot	Recid	D1	D2	Tot
<b>Sí</b>	31 (41,9%)	29 (37,7)	60	<b>Sí</b>	8 (33,3%)	26 (45,6)	34	<b>Sí</b>	3 (75%)	18 (33,3)	21
<b>No</b>	43	48	91	<b>No</b>	16	31	47	<b>No</b>	1	36	37
	74	77	151		24	57	81		4	54	58

**Tabla 67.** Recidivas según extensión de la linfadenectomía y tipo de tratamiento ( $p=n.s.$ ).

Si analizamos de manera específica los pacientes con estadio IB, los resultados son interesantes. De los 76 pacientes sobre el total de 615, 10 han recibido QT neoadyuvante, por lo que son en realidad ypIB o “falsos IB”. Dividiendo los 66 restantes, tenemos 52 casos pT2N0 y 14 pT1N1. Sólo aparecen 4 recidivas (una pertenece al grupo de “excluidos”), todas ellas entre los pacientes T1N1 (ninguno de ellos L1 y/o V1), en 2 casos pertenecientes al grupo de RQT postoperatoria, probablemente infraestadificados, ya que en los mismos se obtuvieron 4 y 8 ganglios linfáticos en total.

**MORTALIDAD**

En la **Tabla 68** se muestra la mortalidad global y específica por grupo de tratamiento.

	n	Fallecidos	Por neoplasia	Otras causas	Causa desconocida	Vivos con enfermedad	Media seguim (días)	Mediana seguim (días)
<b>Controles</b>	151	78 (51,7%)	51/78 (65,4%)	25/78 (32,1%)	2	5	1.421	1.047
<b>RQT post</b>	81	33 (40,7%)	30/33 (90,9%)	2/33 (6,1%)	1	3	1.661	1.152
<b>QT peri</b>	58	18 (31%)	16/18 (88,9%)	2/18 (11,1%)		5	1.053	955
<b>Excluidos</b>	325	209 (64,3%)	117/209 (56%)	90/209 (*) (43,1%)	2	2		
<b>TOTAL</b>	615	338 (55%)	214 (63,3%)	119 (35,2%)	5 (1,5%)			

**Tabla 68.** Mortalidad global y específica por grupo de tratamiento. (\*) Incluye mortalidad postoperatoria (49 pacientes): HUB (incluye 4 resecciones no curativas): 20/286 (7%); HUA (incluye 11 resecciones no curativas): 29/329 (8,8%).

Se puede observar que, excluyendo la mortalidad operatoria, 51 pacientes de 151 del grupo control fallecen por neoplasia (33,8%), 30 de 81 entre los adyuvados con RQT (37%, que asciende a 40,7% si añadimos los 3 pacientes vivos con enfermedad) y 16 de 58 entre los neoadyuvados (27,6%, hasta 36,2% corregido según recidiva). Dado que los pacientes tratados con RQT presentan enfermedad más avanzada que el grupo control, cuando ajustamos la supervivencia por tipo de Lauren y N ratio, ésta es significativamente mejor en dicho grupo, según el modelo de regresión de Cox multivariante (HR 0,56 con límites 0,36-0,88 y p=0,011).

Entre los pacientes con 75 o más años que fallecen, el 59% lo hacen por neoplasia, mientras que en el 41% de los casos se debe a otras causas.

Cuando comparamos la supervivencia en los pacientes manejados mediante tratamiento multidisciplinar respecto al grupo control, la supervivencia es favorable al grupo de tratamiento, más claramente si agrupamos los pacientes (tratamiento versus control), como se observa en la **Figura 67**.

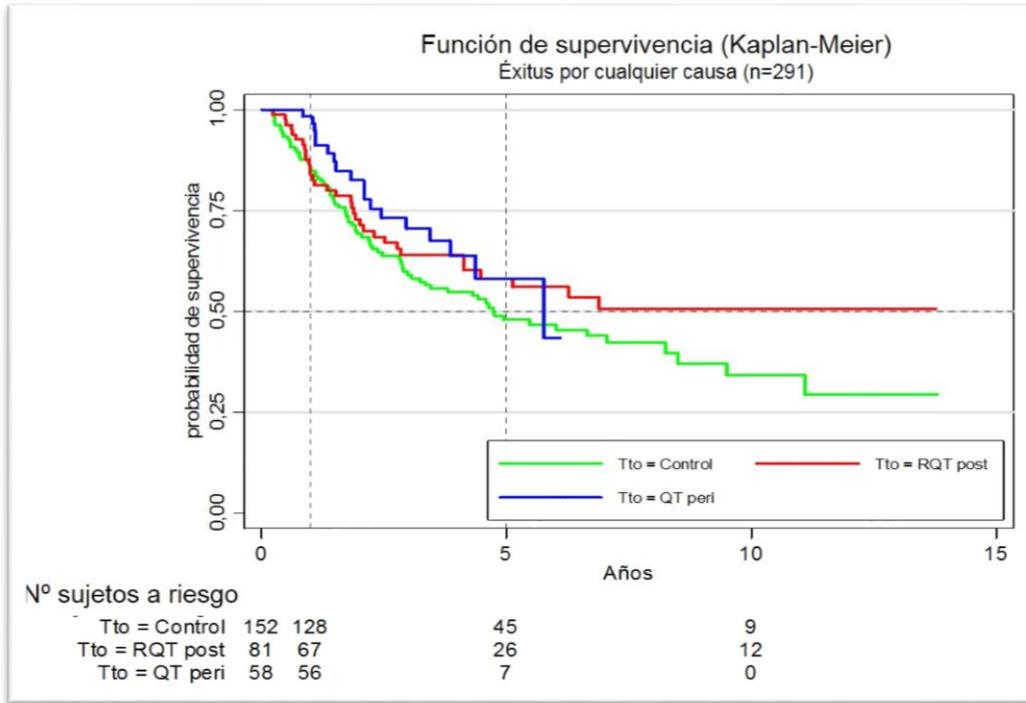


Figura 66. Supervivencia a largo plazo según modelo de tratamiento ( $p=0,19$ ).

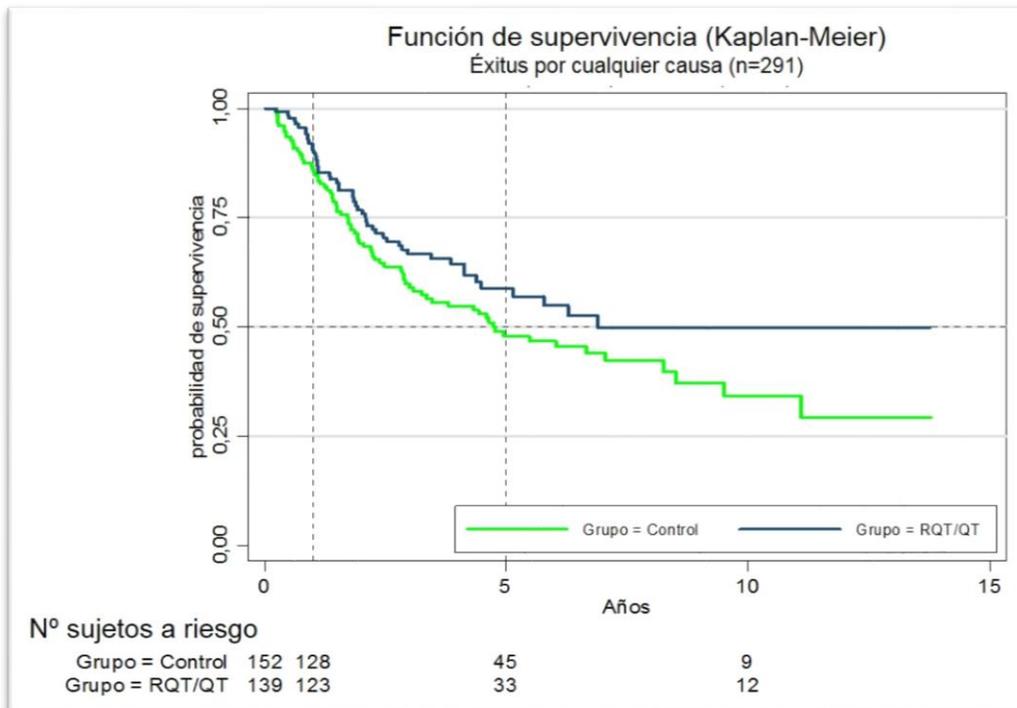
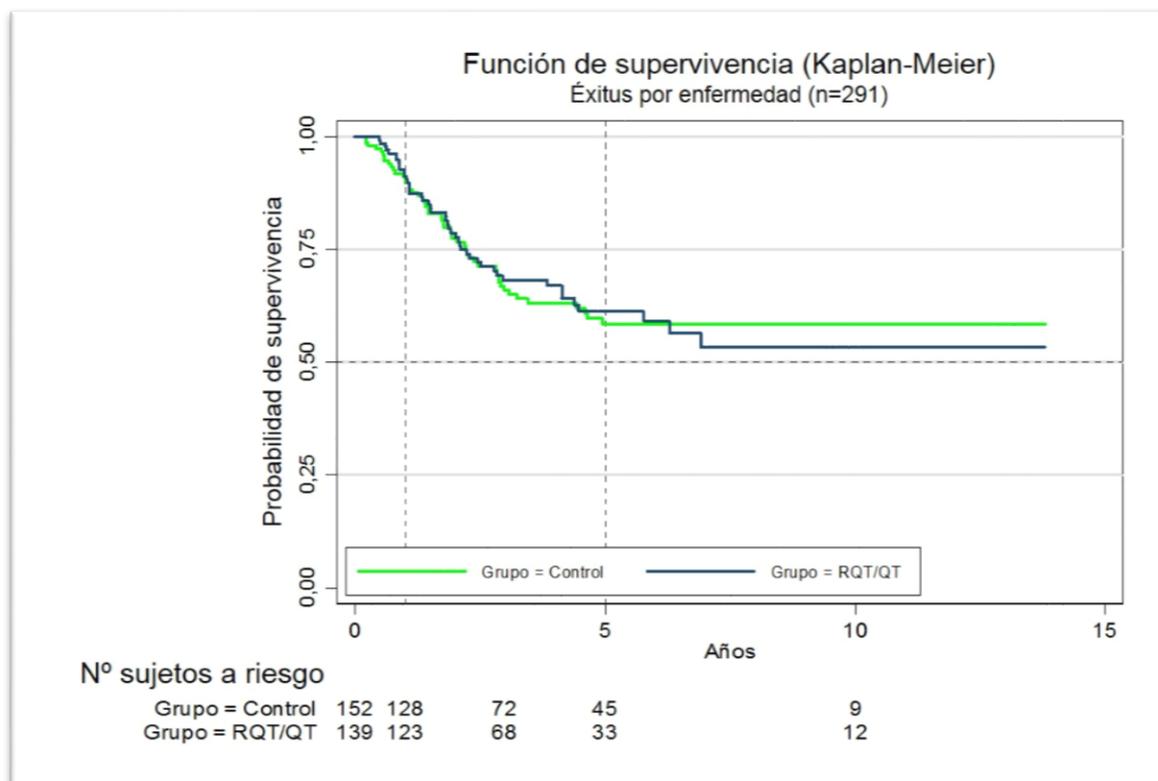


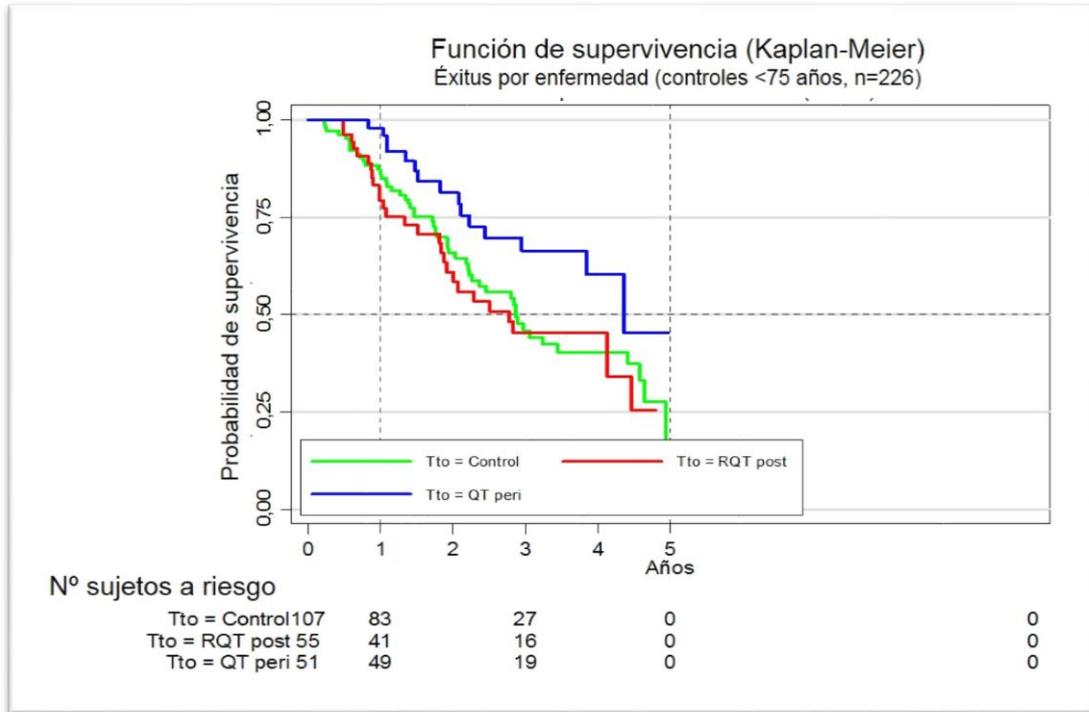
Figura 67. Supervivencia a largo plazo (grupo control versus tratamiento combinado) (HR: 0,73 (0,51-1,04)  $p=0,077$ ).

Dado que casi la tercera parte de la mortalidad en el grupo control se debe a causas ajenas al tumor, las curvas se solapan cuando comparamos la supervivencia específica, como muestra la **Figura 68**.



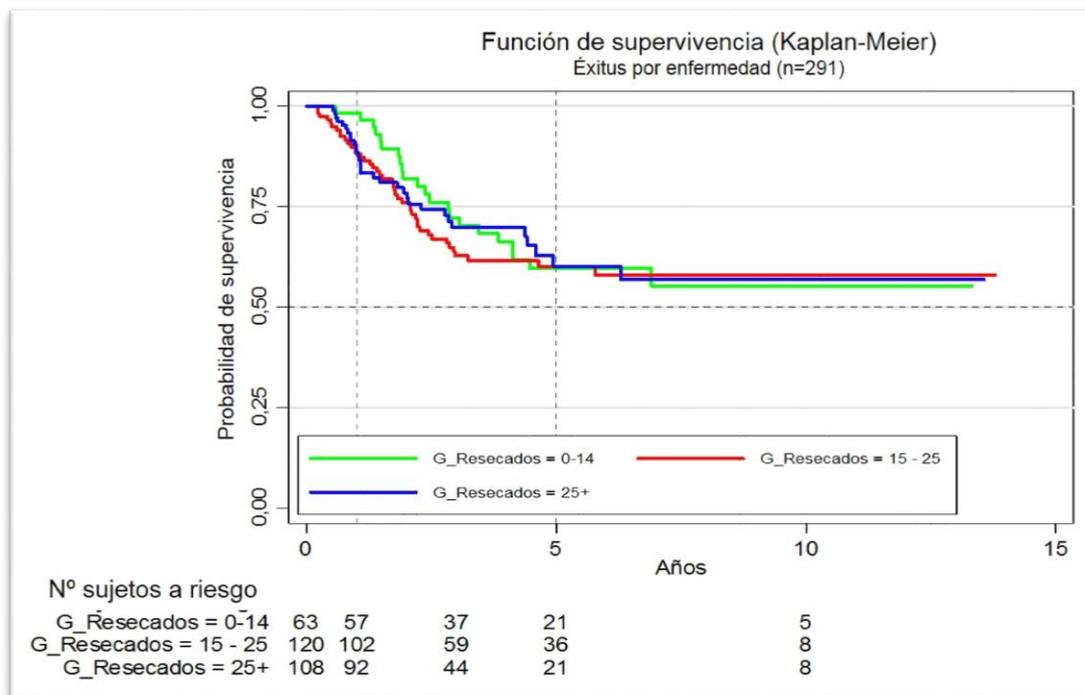
**Figura 68.** Supervivencia específica (grupo control versus tratamiento combinado) ( $p=n.s.$ ).

Si comparamos los dos grupos de tratamiento (RQT vs QT), debemos compensar el sesgo introducido por el mayor tiempo de seguimiento de los pacientes que han recibido RQT adyuvante, que hace que el denominador aumente en el cálculo de la tasa de incidencia de recidiva (pacientes-año de seguimiento). Para ello, hemos calculado la probabilidad de supervivencia en los primeros 5 años post-tratamiento (**Figura 69**), eliminando además los mayores de 75 años del grupo control, ya que son los principales responsables de la mortalidad por causas ajenas al tumor. De este modo, podemos apreciar que los pacientes del grupo de QT tienen significativamente mejor pronóstico durante este período (HR 0,52 [0,29-0,93],  $p=0,027$ ).



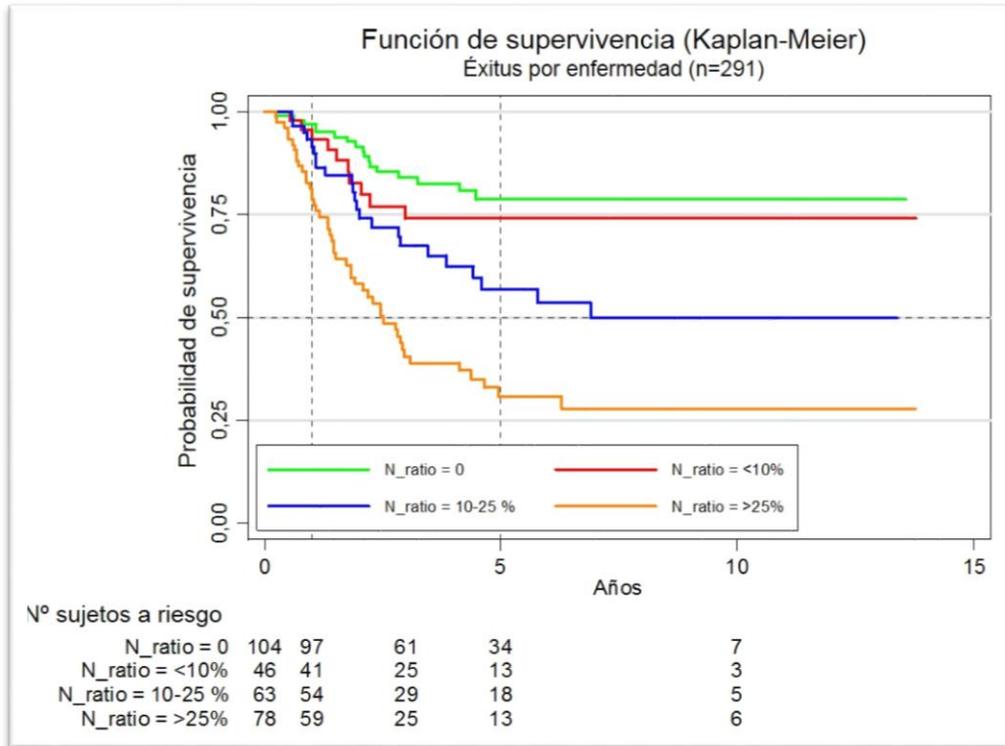
**Figura 69.** Supervivencia específica por grupo de tratamiento (seguimiento a 5 años) ( $p=0,027$ ).

Considerando factores específicos que influyen en la supervivencia a largo plazo, no se aprecian diferencias significativas según el número de ganglios resecados.



**Figura 70.** Supervivencia a largo plazo según el número de ganglios resecados ( $p=n.s.$ ).

El único criterio que conserva un valor pronóstico *per se*, independientemente del número de ganglios totales y del grupo de tratamiento (cirugía sola versus RQT o QT), es la N ratio, con una clara significación estadística, como muestra la **Figura 71**.



**Figura 71.** Supervivencia a largo plazo según la N ratio ( $p < 0,0001$ ).

## DISCUSIÓN

---



## JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA DEL ESTUDIO

El cáncer gástrico es una enfermedad de diagnóstico habitualmente tardío, que afecta a personas de edad avanzada y con comorbilidades asociadas, a menudo loco-regional o diseminado en el momento de su presentación y cuyo pronóstico ha mejorado poco en las últimas décadas.

Como en otras neoplasias, dados los decepcionantes resultados de la cirugía, con supervivencias a 5 años de apenas el 20-30%, el cáncer gástrico ha dejado de ser una enfermedad de exclusivo tratamiento quirúrgico para convertirse en un proceso de manejo multidisciplinar. Por su enorme heterogeneidad, los pacientes parecen beneficiarse de tratamientos estructurados a su medida, en los cuales puede cambiar el orden de administración de los diferentes recursos terapéuticos disponibles.

En la última década, la superespecialización de los servicios ha permitido mejorar la atención dispensada a los pacientes. Sobre todo, el aumento del volumen de actividad ha permitido conocer mejor la enfermedad, el enfermo y su tratamiento. Se han reducido las demoras en el acceso al médico y al especialista, aunque no se haya incrementado paralelamente el porcentaje de tumores diagnosticados en fase precoz, fuera de los países asiáticos con un programa de cribado establecido. Los comités de tumores, reunidos con carácter semanal o quincenal, han favorecido que se pueda ofrecer el mejor tratamiento disponible a cada paciente. Para reducir las complicaciones, hemos aprendido a optimizar la situación funcional, la comorbilidad y el estado nutricional de los enfermos, y además hemos perfeccionado la técnica, extendido la linfadenectomía, implantado las técnicas mínimamente invasivas que permiten reducir la agresión y mejorar la recuperación posterior, pero sobre todo hemos progresado en la identificación precoz de las complicaciones y en la respuesta inmediata a las mismas. La reducción de la mortalidad depende tanto de una técnica exquisita como de una preparación adecuada y de un manejo correcto de las complicaciones.

En este marco, el principal cambio ha sido sin embargo el consenso, la toma de decisiones compartida, el manejo multidisciplinar. La NCCN<sup>92</sup> afirma categóricamente que, con un nivel de evidencia 1, el cáncer esófago-gástrico localizado se beneficia del tratamiento combinado. Pero queda mucho camino por recorrer antes de poder

determinar cuál es la mejor forma de combinar los recursos disponibles, cuál es el mejor orden, los mejores fármacos y las vías de administración más adecuadas, sin olvidar las características individuales de cada paciente.

Existen en la actualidad varios “modelos” de tratamiento multidisciplinar, que podemos denominar:

- **Modelo “asiático”**, basado en un elevado porcentaje de neoplasias precoces, pacientes algo más jóvenes y delgados, una cirugía radical y quimioterapia postoperatoria de larga duración.
- **Modelo “americano”**, con tumores frecuentemente avanzados, pacientes añosos y con múltiples comorbilidades, linfadenectomía mínima y radioquimioterapia postoperatoria.
- **Modelo “europeo”**, con tumores y pacientes similares al anterior, pero con linfadenectomía más amplia y quimioterapia antes y después de la cirugía.

En realidad, es difícil comparar los tres modelos, en gran parte debido a las diferentes características biológicas del propio tumor y del paciente individual. En nuestro entorno, coexisten los dos últimos, el de radioquimioterapia (RQT) postoperatoria y el de quimioterapia (QT) perioperatoria, con alguna propuesta aislada de QT postoperatoria en el tipo difuso sin neoadyuvancia. Las razones para asumir uno u otro protocolo derivan a menudo de la costumbre, de las relaciones personales con los profesionales de otras especialidades o de la propia dinámica del comité de tumores, en algunos casos inexistente a pesar de la evidencia científica y de las recomendaciones vigentes.

Por otro lado, es difícil comparar un tratamiento adyuvante con otro neoadyuvante, particularmente porque el estudio anatomopatológico se realiza sobre especímenes previamente tratados (ypTNM), con mayor o menor grado de regresión tumoral, o no tratados (pTNM), y porque la estadificación clínica preoperatoria es imprecisa en el momento actual, lo que impide enfrentar objetivamente el cTNM previo al inicio de la neoadyuvancia con el pTNM en los tratados inicialmente con cirugía.

La comparación por hospitales, aunque no es el objetivo principal del estudio, debería permitir, suponiendo que los pacientes que acuden a ambos sean similares, contrastar un modelo de tratamiento adyuvante (HUA) con otro que podríamos denominar “mixto”

(HUB), en el que, aunque desde el año 2009 se intenta dar QT neoadyuvante a todos los que cumplen los criterios de selección, aproximadamente un tercio de los tratados de forma multidisciplinar han recibido RQT adyuvante, sea por complicaciones de la enfermedad (estenosis o hemorragia), por contraindicaciones médicas o por infraestadificación preoperatoria.

En realidad, estos dos modelos de tratamiento no han sido comparados hasta la fecha. Aunque el ensayo CRITICS<sup>146</sup> pretendía hacerlo, el comité de ética juzgó inapropiado que ningún paciente, como parte de un ensayo clínico, pudiera llegar a la cirugía sin haber recibido quimioterapia preoperatoria.

El autor de este estudio se encuentra en una posición adecuada para analizar de forma crítica los resultados obtenidos con estos dos modelos de tratamiento, al haber formado parte de la Unidad de cirugía esófago-gástrica de ambos hospitales (1997-2007 en Txagorritxu, actualmente HUA, y desde el 2007 hasta la actualidad en el HUB), y haber contribuido a la implantación de la cirugía estandarizada del cáncer gástrico en ambos (linfadenectomía D2 con preservación esplénica y pancreática), al inicio y posterior extensión del abordaje laparoscópico y a la creación y/o funcionamiento de los Comités de tumores esófago-gástricos.

#### CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

El presente estudio incluye 615 pacientes “por intención de tratar”, es decir, potencialmente curables al inicio del tratamiento, o en los que no se han objetivado datos de enfermedad diseminada, con un seguimiento mínimo de un año y máximo de 14. Del total, solamente 144 pacientes (23,4%) han sido tratados de forma multidisciplinar, 19,5% en el HUA y 28% en el HUB, lo cual condiciona que en algunos casos la muestra resulte insuficiente para alcanzar conclusiones. En el HUB, este porcentaje asciende al 83,3% durante el último trimestre representado.

La edad y el estadio de la enfermedad al diagnóstico son los principales condicionantes del tratamiento. En conjunto, 232 pacientes (37,7%) tenían 76 años cumplidos o más, contraindicación habitual a la terapia multimodal, y 160 (26%) eran estadios precoces. En los 79 (12,8%) pacientes restantes, no se ha administrado tratamiento

complementario por morbilidad, complicaciones quirúrgicas o por decisión consensuada entre oncólogo/a y paciente, además de la circunstancia eventual de no indicación, por enfermedad avanzada con cirugía no resectiva o considerada paliativa.

Como se ha señalado, existe diferencia significativa entre hospitales en la comorbilidad de los pacientes, medida mediante el Índice de Charlson, en el que la mitad del peso relativo corresponde a la edad, y el resto a las patologías asociadas, destacando la cardiopatía y la HTA. No creemos que la diferencia se deba a un subregistro de la patología asociada en los casos más antiguos, pero ésta es sin duda una limitación conocida y posible de los estudios retrospectivos.

En cuanto a los grupos de tratamiento, es evidente que existen notables diferencias entre ellos. Respecto a los controles, los pacientes tratados con RQT adyuvante presentan enfermedad más avanzada (**Tabla 56**), hecho que en realidad ha supuesto un criterio para entrar en dicho grupo. En cuanto a los que han recibido QT perioperatoria, dada la imprecisión actual en la estadificación clínica, resulta difícil saber si antes del inicio del tratamiento se parecían más a uno u otro grupo. En todo caso, la asignación de pacientes a una u otra terapia multimodal ha sido realizada en el seno del comité de tumores, sobre la base de criterios bien definidos en el protocolo diagnóstico-terapéutico de cada hospital.

### ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA

Una vez confirmado el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, el estudio preoperatorio de extensión se realiza casi exclusivamente mediante TC, que permite descartar metástasis a distancia y valorar de forma grosera la presencia de adenopatías loco-regionales y la posible invasión de órganos vecinos. A pesar de sus limitaciones, con una precisión diagnóstica<sup>35</sup> en torno al 75%, esta valoración puede ser suficiente para la toma de decisiones si no se contempla la opción de la neoadyuvancia, apoyada a demanda por una laparoscopia diagnóstica, en caso de dudas sobre la resecabilidad del tumor.

En el Hospital Universitario Basurto, dado que los pacientes con lesiones cT2N0 o N+ son candidatos a neoadyuvancia si no está contraindicada por edad o comorbilidad relevante, se realiza sistemáticamente una ecoendoscopia como parte del proceso

diagnóstico, una vez descartadas metástasis a distancia. Irrealizable en casos de estenosis, innecesaria si la afectación ganglionar es evidente y limitada en tumores grandes, ulcerados o en determinadas localizaciones<sup>32</sup>, su precisión se sitúa en torno al 50%, tanto en la determinación del T como del N<sup>30,31</sup>. En la reciente revisión de la Cochrane<sup>33</sup>, se le atribuye una sensibilidad y especificidad superior al 85% en la diferenciación entre lesiones T1 y T2, que disminuye de forma importante a la hora de discriminar la afectación ganglionar. En la serie de Spolverato (**Figura 72**), sobre 132 ecoendoscopías realizadas en pacientes no sometidos a neoadyuvancia, 25 pacientes (19%) están infraestadificados en cuanto al T y 46 sobrestadificados (35%). En cuanto al N, 36 pacientes pN+ fueron diagnosticados como N- por ecoendoscopia (25% de los 144 evaluados).

uT	pT				Total	pN		Total
	T1	T2	T3	T4		N0	N1	
T1	33	3	3	5	44			
T2	14	11	16	6	47			
T3	1	4	7	13	25			
T4	0	1	5	10	16			
N0						62	36	98
N1						12	34	46
Total	48	19	31	34	132	74	70	144

Precisión global: 46,2%

**Figura 72.** Resultados histopatológicos y ultrasonográficos en pacientes con cáncer gástrico no neoadyuvados<sup>31</sup>.

Estos resultados son comparables a nuestra serie, cuya precisión es del 53% para el T y 63% para el N, con una clara tendencia a la infraestadificación (37%) y una concordancia muy baja, como muestra la **Tabla 24**. El 23% de los pacientes, diagnosticados erróneamente como uT1, fueron en realidad pT2 o superior, por lo que no se beneficiaron del tratamiento neoadyuvante. El 73% de los pacientes N+ se diagnosticaron como N- por ecoendoscopia. La **Tabla 25**, aunque difícil de interpretar por el efecto de la neoadyuvancia, y si admitimos que es rara la eventualidad de progresión de la enfermedad porque existe prácticamente siempre un cierto grado de

regresión tumoral (GRT de Mandard), hace pensar también que *al menos* 12 de 42 pacientes (29%) fueron infraestadificados en el T. Respecto al N, y por las mismas razones, parece que el concepto de uN “indeterminado” corresponde más frecuentemente con un N+, y debería en la práctica ser tomado como tal.

A la vista de los resultados obtenidos y de la literatura revisada, en la actualidad estamos considerando la posibilidad de limitar el uso de la ecoendoscopia a aquellos casos en los que la TC sugiere enfermedad precoz (sin hallazgos o mínimo engrosamiento, con N-), para distinguir T1 y T2, tal como propugna la Sociedad francesa de gastroenterología<sup>93</sup>.

Dada la incapacidad del TC de detectar metástasis peritoneales de bajo volumen, algunos grupos proponen la realización sistemática de una laparoscopia diagnóstica para valorar la reseabilidad, descartar enfermedad diseminada y evitar una cirugía innecesaria<sup>41</sup>, sobre todo en pacientes candidatos a quimioterapia neoadyuvante<sup>149</sup>. Las indicaciones habituales son tumores T3-4, afectación ganglionar patente por ecoendoscopia o TC, reseabilidad dudosa (a veces, tras tratamiento quimioterápico de inducción) o aumento injustificado de marcadores tumorales.

En nuestra experiencia, de los 61 pacientes neoadyuvados, en 60 fue posible una resección oncológica, y en ningún caso se obtuvo una citología peritoneal positiva, por lo que hasta ahora no nos ha parecido imperativa la realización de una laparoscopia diagnóstica, excepto en casos en los que se sospecha enfermedad avanzada, y en tanto que el tipo de QT administrado es similar en pauta neoadyuvante o paliativa.

En estadios intermedios de la enfermedad, en particular si existe la más mínima duda sobre la reseabilidad, nos parece importante comenzar la cirugía resectiva por una laparoscopia exploradora.

La laparoscopia diagnóstica permite, mediante el lavado de la cavidad y citología, detectar casos de enfermedad peritoneal, que pueden beneficiarse de una terapia sistémica de conversión (negativización de la citología +), o de alto riesgo de recidiva a dicho nivel, como los tumores de predominio difuso o con invasión serosa<sup>164</sup>. Aunque la curación es rara<sup>39,186</sup>, su valor pronóstico es evidente, y pueden plantearse terapias con mejor penetración tisular en el momento de la resección<sup>165,166</sup>, como la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC), que pueden ser práctica habitual en el futuro.

Si en un momento dado existe una rama de quimioterapia intraperitoneal en el algoritmo terapéutico del cáncer gástrico, la laparoscopia diagnóstica debería formar parte del proceso diagnóstico previo a la neoadyuvancia, tanto para modular la información que se da a los pacientes como para la previsión del tiempo en la programación quirúrgica.

## CONTROVERSAS EN LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

### 1. Vía de abordaje

Tras el primer ensayo clínico de Huscher<sup>242</sup>, varios meta-análisis<sup>243-245</sup>, con 3.055, 7.336 y 5.061 pacientes respectivamente, y el más reciente de Schizas<sup>246</sup> con 99 estudios, así como la reciente revisión de la Cochrane<sup>247</sup>, muestran que la cirugía laparoscópica es similar a la abierta, incluso en el carcinoma gástrico avanzado<sup>248</sup>, con una recuperación más rápida (menos dolor y estancia más corta), menos pérdidas sanguíneas, menos complicaciones médicas y quirúrgicas y mayor duración de la intervención. La reducción en las complicaciones se debe sobre todo a las específicas de la herida quirúrgica<sup>249</sup>: 3,1 vs 7,7% ( $P < 0,001$ ) en el ensayo KLASS-01. Tan sólo en un reciente estudio multicéntrico coreano<sup>250</sup> las complicaciones anastomóticas y la mortalidad postoperatoria son ligera pero significativamente mayores en cirugía laparoscópica. En España, las complicaciones no varían con el tipo de abordaje, excepto en sus fases iniciales, como se señala en el Registro Nacional de Cirugía Gástrica por Laparoscopia<sup>251</sup>.

A largo plazo, los resultados parecen similares, aunque es preciso señalar que la mayoría de los estudios incluidos en los metaanálisis no son aleatorizados, y en general corresponden a poblaciones orientales, donde habitualmente la cirugía laparoscópica se utiliza en formas más precoces de la enfermedad<sup>252</sup>, para las cuales se acepta una linfadenectomía menos extensa. En el publicado por Viñuela<sup>243</sup>, 89% de los casos son Estadio I, y se realiza una linfadenectomía D2 en el 39% de las gastrectomías laparoscópicas y en el 69% de las abiertas. Chen<sup>244</sup> señala que la diferencia en el número de ganglios resecaos se ha ido equiparando a medida que avanzaba la experiencia en cirugía laparoscópica. En una de las más amplias series individuales publicadas<sup>253</sup>, con 2.041 gastrectomías laparoscópicas versus 1.539 abiertas, no se aprecian diferencias en

cuanto a las complicaciones o el número de ganglios recolectados, pero la T, la N y el TNM son significativamente más altos en el grupo de cirugía abierta. En el meta-análisis de Ding<sup>254</sup>, con un total de 1.065 pacientes, tampoco se encuentran diferencias significativas, excepto en uno de los 8 estudios<sup>255</sup>, con 33,8 adenopatías recolectadas en laparoscopia frente a 40,7 en abierta.

En una clásica revisión crítica publicada por Miura<sup>256</sup>, comparando el número de ganglios extirpados según el tipo de abordaje, aunque se obtiene un número suficiente de ganglios para una estadificación adecuada en el 86% de los casos, hay una diferencia significativa en el número de adenopatías resecaadas en los grupos 4, 6, 9 y 11, a favor de la cirugía abierta.

Kelly no observa diferencias significativas en el número de adenopatías extirpadas por vía abierta o laparoscópica. De forma llamativa, el margen proximal está más frecuentemente afectado en cirugía laparoscópica (9 vs 1%), particularmente en el tipo difuso, por lo que sugiere un abordaje abierto en ciertos tumores avanzados de tipo difuso, en los que la palpación de la pieza quirúrgica puede resultar útil<sup>257</sup>. En el mismo estudio se destaca el interés de la laparoscopia porque, al reducir las complicaciones postoperatorias, permite a un mayor porcentaje de pacientes completar el tratamiento adyuvante.

En nuestro país, algunos equipos de referencia<sup>258</sup> han ido evolucionando desde la cirugía abierta hacia la laparoscópica, llevando a cabo con el tiempo prácticamente el 90% de los procedimientos mediante abordaje mínimamente invasivo. En nuestra serie, el 30,4% de los procedimientos se llevan a cabo mediante abordaje mínimamente invasivo, con una clara diferencia en su uso a favor del HUA, donde el 42,25% de las intervenciones han sido realizadas por laparoscopia, frente al 16,78% en el HUB. Es más, a partir de 2008, este porcentaje asciende en el HUA al 64,5% (109 de 169 gastrectomías). En el HUB, su uso es mayor en los pacientes neoadyuvados (34,5% de los casos), probablemente por la posibilidad de planificar la intervención con mayor antelación y por tratarse de pacientes más jóvenes que suelen presentar estadios más bajos como consecuencia de la QT preoperatoria. Las razones para explicar esta diferencia, dado que existe amplia experiencia en ambos hospitales y que el único hecho objetivo es que la duración de la intervención es mayor en cirugía mínimamente

invasiva, deben buscarse en la política de formación de residentes y adjuntos recientemente incorporados a la unidad, en la disponibilidad de quirófanos y en la presión de la lista de espera. No dudamos de que la calidad de la resección es comparable, como se demuestra por el número similar de ganglios obtenidos, y creemos que en la práctica puede haber diferencia en el manejo de tumores próximos a la unión esófago-gástrica, lesiones voluminosas de difícil manipulación y enfermedad avanzada que plantea dudas sobre la reseccabilidad, donde la técnica abierta puede ofrecer ventajas en cuanto a la toma de decisiones o a la posibilidad de garantizar márgenes libres.

En nuestra experiencia, las complicaciones postoperatorias resultan más frecuentes en cirugía abierta que en laparoscópica, pero dicha diferencia se debe fundamentalmente a las menos severas.

La tasa de conversiones, diferente entre hospitales aunque no significativamente (**Tabla 27**), no es una complicación *per se*, y la mayoría de las veces refleja el “buen juicio quirúrgico”, al tratarse de un cambio de abordaje efectuado, precisamente, para prevenir efectos indeseables. Los conceptos de conversión electiva, forzada (para tratar una complicación que ocurre durante la laparoscopia) u omitida (que equivale a una reintervención, por haber sido detectada tardíamente) son antiguos<sup>259,260</sup>, aunque siguen vigentes.

El uso del robot facilita la linfadenectomía en territorios complejos<sup>174</sup> y la realización de la anastomosis de forma manual<sup>175,176</sup>, gracias a la calidad de la imagen, la reducción del temblor y la versatilidad del instrumental. El meta-análisis de Hyun<sup>177</sup>, con unos 7.200 pacientes pertenecientes a 9 estudios observacionales incluido el de Kim<sup>179</sup>, con más de 5.800, no encuentra diferencias sustanciales en el número de adenopatías reseccadas, márgenes quirúrgicos o complicaciones (salvo un leve aumento de las dehiscencias en el abordaje mínimamente invasivo), independientemente de la vía de abordaje (laparoscopia, robótica o abierta).

En nuestra experiencia, el uso del robot es anecdótico. Por su escasa disponibilidad (una vez cada dos semanas), se utiliza principalmente para el tratamiento de la acalasia, las reintervenciones sobre el hiato y la esofagectomía de Ivor-Lewis con anastomosis

manual intratorácica<sup>178</sup>. La ausencia de tacto y las dificultades para la manipulación visceral nos parecen una limitación mayor en la cirugía del cáncer gástrico.

## 2. Extensión de la gastrectomía.

Durante años, se ha considerado que los tumores de tipo difuso se beneficiaban de una resección más extensa, para garantizar el margen libre. En la década de los 80, un amplio estudio europeo<sup>85</sup> mostraba, sobre 62 hospitales y 16.594 pacientes, que el 44% de los cirujanos realizaban una gastrectomía total “de principio” en tumores antrales de tipo difuso. Varios ensayos<sup>86-89</sup> han ratificado la validez de la gastrectomía subtotal en estos casos, ya que presenta menos complicaciones, mejor calidad de vida (en términos de saciedad precoz, pérdida de peso y necesidades de suplementación de B<sub>12</sub>) y la misma supervivencia a largo plazo que la total.

En el HUB, donde las gastrectomías totales representan el 32% del conjunto, las dehiscencias de sutura ocurren en el 11,6% de las esófago-yeyunostomías (ver **Tabla 39**) y en el 4,9% de las gastroyeyunostomías (p=0,0438). En el HUA se realizan un 53,25% de gastrectomías totales, con un 4,2% de dehiscencias (7/166), porcentaje muy similar al 3,4% observado en las subtotales. Las causas de las diferencias observadas entre hospitales en los fallos de sutura esófago-yeunal (p=0,0262) deberían buscarse entre el porcentaje de gastrectomías totales (**Tabla 28**), en aspectos técnicos en la realización de la bolsa de tabaco esofágica (corona manual versus purse-string mecánico) o en la experiencia del equipo quirúrgico.

Los equipos que defienden la realización de una gastrectomía total para tratar un tumor antral en la actualidad argumentan que, a medida que aumenta el porcentaje relativo de gastrectomías totales, la incidencia de complicaciones es similar, garantizan los márgenes de resección, obtienen mayor número de ganglios y el tratamiento conservador/endoscópico de la dehiscencia es más fácil. Aunque nosotros no defendemos esa postura basándonos en nuestra experiencia y en la evidencia descrita, hoy en día debe ser considerada una opción aceptable.

### 3. Omentectomía

Con el advenimiento de la cirugía mínimamente invasiva, ha resurgido la cuestión sobre la pertinencia de realizar omentectomía o no. Es evidente que este paso representa en laparoscopia un trabajo tedioso, largo, que dificulta la movilización de la pieza quirúrgica, puede sangrar y resta visibilidad en algunas fases de la cirugía. En la literatura clásica, la omentectomía figura sistemáticamente como uno de los pasos de la intervención.

Grandes cirujanos laparoscopistas han decidido no extirpar el epiplón mayor, incluso hacerlo aparte y pedir a sus patólogos que analicen el número de ganglios presentes en el mismo, procedimiento metodológicamente más que dudoso, pero que les ha hecho ratificarse en la no-omentectomía.

En el presente estudio, aunque mayoritariamente se extirpa el epiplón como parte de la cirugía, a veces no se ha hecho, a criterio del cirujano. No ha sido posible estudiar los márgenes de resección en uno u otro grupo (el dato de la omentectomía con frecuencia no figura en el informe quirúrgico), o si existen diferencias en el número total de ganglios extirpados. Pero podemos señalar un caso de recidiva peritoneal en el epiplón mayor, a los 16 meses de la gastrectomía, que por cierto pudo ser rescatado quirúrgicamente y está vivo 5 años tras la intervención inicial.

Para la Asociación japonesa<sup>16</sup>, el epiplón puede ser preservado con un margen de 3 cm de la arcada gastroepiploica en lesiones T1/T2, pero se aconseja su extirpación en el resto.

Como señala Csendes<sup>261</sup>, la evidencia científica no es concluyente en lo referente a resultados oncológicos. En los pocos estudios comparativos publicados, la omentectomía parcial parece presentar unos resultados de efectividad similares a la omentectomía total en el cáncer gástrico avanzado, con una menor morbilidad y menor tiempo operatorio<sup>262</sup>, principalmente en el contexto de la cirugía laparoscópica<sup>263</sup>.

En todo caso, parece prudente esperar resultados de estudios con mejor diseño metodológico antes de abandonar la práctica de la omentectomía total, sobre todo en cáncer gástrico con afección de la serosa. Los resultados del ensayo holandés OMEGA

(Omentectomy in Radical Gastrectomy for Gastric Cancer Trial, NCT02050659), que estudian la carga tumoral en el epiplón resecado, están pendientes de publicación.

#### 4. Bursectomía

La Sociedad japonesa<sup>16</sup> recomienda la extirpación de la bursa omentalis en neoplasias que afectan a la serosa posterior del estómago, con el fin de reseca eventuales implantes microscópicos, al tiempo que debería evitarse en tumores T1-2, por el riesgo de lesión pancreática o de vasos de vecindad. Esta maniobra, además de controvertida, puede ser difícil, particularmente por vía laparoscópica, pero teóricamente facilita la disección anatómica del grupo 6 (ganglios infrapilóricos) y añade una protección adicional frente a la diseminación serosa, con un ligero coste en tiempo y pérdida hemática, sin elevar significativamente la amilasa en el líquido de drenaje<sup>264</sup>.

En la evaluación intermedia<sup>265</sup> del ensayo JCOG 1001, ratificada posteriormente<sup>266</sup>, la supervivencia global a 3 años en los pacientes con afectación serosa (T4) fue del 69,8% en el grupo de bursectomía frente al 50,2% en los que ésta no se realizaba, por lo que la maniobra sigue siendo recomendable en los tumores de estas características.

#### 5. Extensión de la linfadenectomía

Durante años, se ha debatido la pertinencia o no de realizar una linfadenectomía extensa en la cirugía del cáncer gástrico. Desde la década de los 90, con la publicación de los ensayos británico<sup>96</sup> y holandés<sup>97</sup>, se extendió la idea de que la linfadenectomía D2 aumentaba la morbilidad operatoria de forma significativa sin mejorar los resultados a largo plazo. De algún modo, la evidencia científica contradecía en el largo plazo al sentido común: uno de los principios aceptados y extendidos de la cirugía oncológica es que la cirugía más compleja mejora los resultados a largo plazo, aun a expensas de incrementar el número de complicaciones postoperatorias (el dilema<sup>113</sup> de “increased survival versus increased morbidity”). Parecía hundirse el dogma de que la cirugía oncológica “no es cirugía de órgano, sino de territorio”.

En realidad, los resultados tan desfavorables obtenidos con los ensayos británico y holandés merecen un profundo análisis. En primer lugar, en ambos estudios se realizaba sistemáticamente una esplenopancreatectomía *en bloc* para tumores del tercio medio y proximal como parte de la linfadenectomía D2 en la gastrectomía total. Por otro lado, el inicio del reclutamiento se inició sin un adecuado entrenamiento y sin verificación previa de la seguridad del procedimiento en los diferentes centros, de forma que muchos cirujanos no habían concluido su curva de aprendizaje, con la consecuente falta de experiencia tanto en la técnica de disección como en la respuesta a las complicaciones. Otro factor importante deriva del volumen de actividad, con un escaso número de procedimientos por hospital y año. Las actualizaciones publicadas del estudio holandés a 11 y 15 años<sup>98,99</sup> reflejan un beneficio en la supervivencia a largo plazo, aunque no significativo debido al sesgo introducido por la propia mortalidad operatoria.

Cuando el grupo italiano (IGCSG)<sup>267</sup> analiza las 191 gastrectomías con linfadenectomía D2 realizadas entre mayo de 1994 y diciembre de 1996, encuentra cifras de mortalidad hospitalaria, morbilidad postoperatoria y supervivencia a 5 años mucho mejores que en los ensayos citados, como se refleja en la **Tabla 69**, en la que hemos añadido nuestra serie.

	MRC	Dutch trial	IGCSG	HUA/HUB
<b>Pacientes D2</b>	200	331	191	281
<b>Número de hospitales</b>	322	80	9	2
<b>Gastrectomías totales</b>	108 (54%)	126 (38%)	67 (35%)	118 (42%)
<b>Esplenectomías</b>	131 (121,2%)	124 (98,4%)	49 (73,1%)	18 (15,3%)
<b>Pancreatectomías</b>	113 (104,6%)	98 (77,7%)	10 (14,9%)	5 (4,2%)
<b>Intervenciones/hospital-año</b>	1	1,5	7	14,5
<b>Morbilidad postoperatoria</b>	46%	43%	21%	27%
<b>Mortalidad hospitalaria</b>	13%	10%	3%	3%
<b>Supervivencia a 5 años</b>	35%	47%	55%	n.a.

**Tabla 69.** Resultados globales de seguridad y efectividad con linfadenectomía D2 en ensayos clínicos de muestra amplia, comparados con nuestra experiencia. La supervivencia no es aplicable (n.a.) por pertenecer a diferentes grupos de tratamiento.

En nuestra experiencia, la mortalidad operatoria en los pacientes con linfadenectomía D2 es del 3,3% (ver **Tabla 36**). Es menos valorable el 10% obtenido con la linfadenectomía D1, porque dichos enfermos son más añosos e incluyen probablemente más casos con enfermedad avanzada y no neoadyuvados. Teniendo en cuenta el número de ganglios resecaados, la mortalidad es del 3,4% (6/177) cuando se obtienen 25 adenopatías o más, de 5,7% (11/193) entre 15 y 24 y del 11% con menos de 15. En todo caso, es evidente que, en nuestras manos, la linfadenectomía D2 no aumenta la mortalidad. Los datos de supervivencia a largo plazo son difíciles de analizar, por la influencia del tratamiento complementario.

La experiencia del grupo alemán liderado por Siewert constituye una referencia a tener en cuenta, tanto por su importante volumen de actividad como por el hecho de que han asumido y adaptado a Occidente parte de los principios quirúrgicos orientales, obteniendo en general cifras de supervivencia a largo plazo que se encuentran entre ambos extremos. El German Gastric Cancer Study Group<sup>241</sup>, sobre 1.096 pacientes sometidos a una linfadenectomía D2, presenta unos resultados en cuanto a complicaciones (dehiscencia anastomótica, hemorragia, absceso intrabdominal o cardiopulmonares) similares a resecciones más conservadoras, con mortalidad parecida, en torno al 5%. A 5 y 10 años, la supervivencia es claramente superior con la

linfadenectomía D2, tanto en el Estadio II (mediana de 91 meses frente a 25,6 con un  $p < 0,001$ ), que equivale a T2-3 N1-2 en la 7ª edición del TNM, como en el IIIA (28,3 frente a 13,9 meses,  $p = 0,035$ ), que incluye actualmente algunos IIIB. McCulloch<sup>268</sup>, en una amplia revisión publicada en 2005, también concluye que la linfadenectomía extendida mejora la supervivencia en estadios intermedios de la enfermedad (II-III A y quizás en IIIB, 6ª Ed TNM) y que la morbilidad está en relación con la esplenopancreatectomía, con la comorbilidad del paciente, edad superior a 70 años y con la escasa experiencia del equipo quirúrgico.

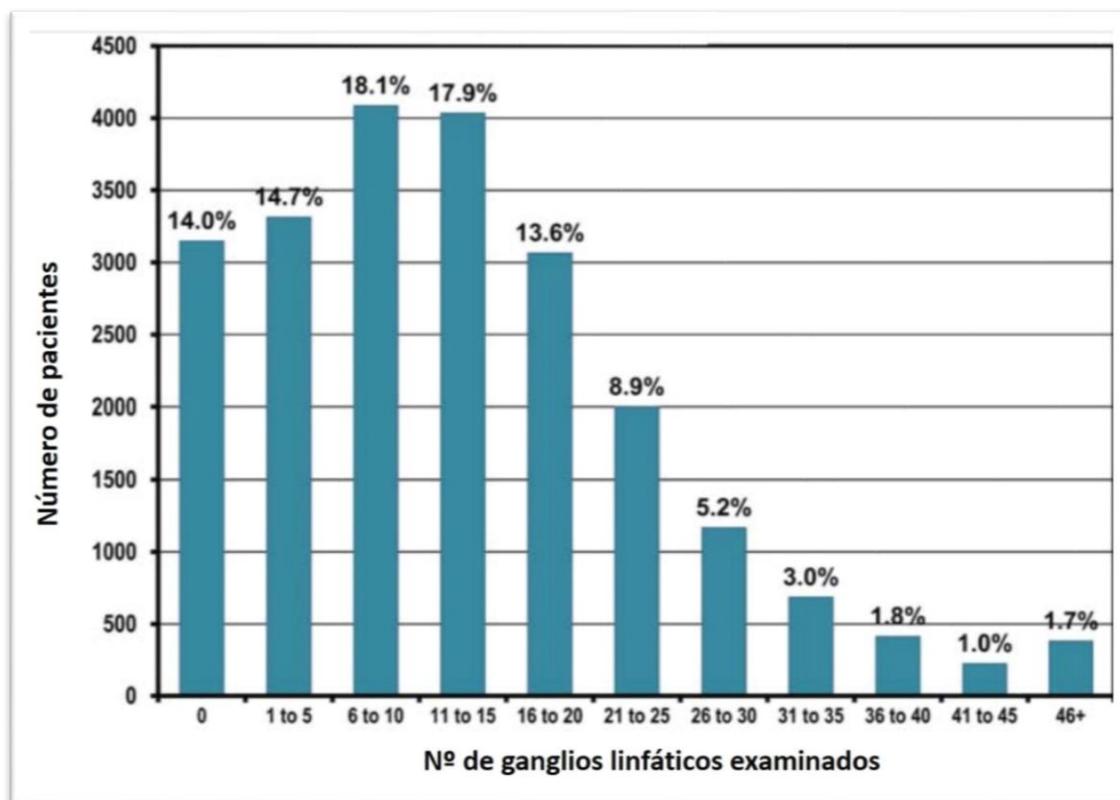
La serie británica de Edwards<sup>269</sup> compara de forma prospectiva la linfadenectomía D1 con la D2 con preservación esplenopancreática, obteniendo una supervivencia global a 5 años de 32 versus 59%, respectivamente, con una mortalidad postoperatoria similar (8,3 vs 7,3%).

Gholami<sup>270</sup> analiza los resultados de 742 pacientes intervenidos en 7 instituciones académicas estadounidenses, y concluye que el número de ganglios resecaos parece tener implicaciones pronósticas, mejorando la supervivencia en todos los estadios de la enfermedad, excepto los más avanzados (IIIB, IIIC o N3), cuando se extirpan 16 o más. Schwarz<sup>271</sup> muestra un beneficio de la linfadenectomía extensa en estadios avanzados IIIB y IIIC (1.076 pacientes T3-4a/N3a y 301 pacientes T3-4a/N3b).

El estudio de Smith sobre la base de datos estadounidense del SEER<sup>272</sup> muestra una clara relación entre el número de ganglios linfáticos resecaos y la supervivencia. Entre T1N0 y T4aN2, por cada 10 adenopatías adicionales resecaas, obtiene una mejoría en la supervivencia entre 5, 7 y 11% según los subgrupos.

Sin embargo, sigue existiendo controversia sobre si la linfadenectomía D2 mejora realmente la supervivencia o si ésta es más bien el resultado de reducir el efecto de la migración entre estadios<sup>273</sup> (un tumor con pocos ganglios resecaos quedaría en realidad infraestadificado, con una engañosa sensación de mal pronóstico, siendo en realidad más avanzado). En un estudio multicéntrico italiano<sup>274</sup>, con casi mil pacientes, se señala que, sea por mejor estadificación o por control de la enfermedad, la obtención de un número de ganglios superior a 15 (en definitiva, la linfadenectomía extensa) se asocia con una mayor supervivencia. Lo mismo sucede en el estudio de la National

Cancer Data Base<sup>275</sup>, sobre 22.409 pacientes registrados, aunque apenas el 38,8% tenían 15 ó más ganglios resecaos, como muestra la **Figura 73**.



**Figura 73.** Número de ganglios examinados por categorías (NCDB<sup>275</sup>, n=22.409).

La neoadyuvancia no influye sobre el número de ganglios linfáticos resecaos y, por tanto, evaluables, como muestra Dikken<sup>276</sup> en una serie 2.425 pacientes del Memorial de Nueva York y el registro holandés. En el ensayo europeo fase III EORTC 40954, detenido por escaso reclutamiento, el número de adenopatías resecaos fue el mismo en el grupo de quimioterapia preoperatoria que en el de cirugía sola<sup>277</sup>, como sucede en otras experiencias<sup>278</sup>. En nuestra serie (**Tabla 55**), la media de ganglios resecaos en el grupo de QT perioperatoria es de 23, con una mediana de 25 (Rango IQ de 17-30), cifras similares a los pacientes no neoadyuvados. Debe estudiarse por tanto un mínimo de 15 ganglios, con o sin quimioterapia neoadyuvante.

En la actualidad, en la mayoría de los países de Occidente se realiza una linfadenectomía D1. Sin embargo, existe un consenso creciente entre los cirujanos occidentales respecto a la realización de una linfadenectomía D2 siempre que sea posible<sup>138</sup>. Para Miceli<sup>279</sup>, es

el principal determinante pronóstico. Como señala Kuo en una actualización reciente<sup>280</sup>, la aceptación de la linfadenectomía D2 está ganando adeptos, por varias razones:

1. La D2 modificada (o con preservación esplenopancreática) reduce las complicaciones (dato que coincide con nuestra experiencia, como muestran las **Figuras 49 y 50**)
2. Existen mejores posibilidades para aprender la técnica en condiciones de seguridad
3. La linfadenectomía D2 reduce las recidivas locorregionales y prolonga la supervivencia a largo plazo.

A la hora de definir los estándares de calidad quirúrgica en el tratamiento del cáncer gástrico, el panel de expertos de la Universidad de California (UCLA)<sup>281</sup> considera apropiada la realización de una linfadenectomía D2 en todos los pacientes con tumores >T1N0. El propio Cuschieri, en una publicación reciente<sup>282</sup>, defiende que sus resultados<sup>96</sup> en contra de la linfadenectomía D2 no pueden defenderse ya hoy en día. En la misma línea, De Steur<sup>283</sup> analiza la calidad de la linfadenectomía del Dutch Gastric Cancer Trial y concluye que la linfadenectomía D2 correctamente realizada mejora la supervivencia a largo plazo respecto a la D1, siempre que pueda evitarse la morbilidad postoperatoria.

En nuestra práctica habitual, la linfadenectomía D2 representa la técnica estándar, de elección, en la cirugía de intencionalidad curativa del cáncer gástrico, siempre que en la valoración individual del paciente no existan circunstancias excepcionales que incrementen el riesgo de la misma sobre el beneficio esperado, lo que puede ocurrir en casos con situación funcional deteriorada, por edad o comorbilidad, o raramente por anatomía quirúrgica desfavorable debido a obesidad, hepatopatía crónica, cirugía previa, friabilidad tisular o tendencia hemorrágica, así como en aislados contextos de peritonitis difusa (perforación del propio tumor o de otros órganos abdominales).

En la actualidad estamos participando en un ensayo clínico europeo, el STOMACH trial (Surgical Techniques, Open versus Minimally invasive gastrectomy After CHemotherapy), que pretende evaluar, además de la supervivencia, la calidad de la cirugía, medida por el número de ganglios resecaos tras gastrectomía total por vía abierta versus laparoscópica<sup>284</sup>.

Como señala Mocellin en la reciente revisión de la Cochrane<sup>33</sup>, la linfadenectomía D2 mejora la supervivencia específica por cáncer respecto a la D1, aunque la posibilidad de que aumenten las complicaciones limita este beneficio. Cuantitativamente, la linfadenectomía extensa evita 71 muertes por cada 1000 pacientes intervenidos, pero puede ser responsable de 38, por lo que el beneficio neto sería de unas 33.

## 6. Resección de órganos asociados

Para conseguir unos márgenes libres en tumores T4b, puede ser necesaria una estrategia quirúrgica agresiva, con resección multivisceral en bloque. Como señala Dittmar<sup>285</sup>, la supervivencia a 5 años es significativamente más baja en casos de resección multivisceral. Sin embargo, con la concentración de la patología, la mortalidad operatoria debería ser aceptable, y la supervivencia a largo plazo una razón suficiente, particularmente en pacientes pN0, en los que puede alcanzar el 53%<sup>113-115</sup>.

Expertos japoneses, que clásicamente han propuesto la esplenopancreatectomía profiláctica como parte de la linfadenectomía D2 en la gastrectomía total, han concluido recientemente<sup>112</sup>, con la presentación de resultados del ensayo JCOG 0110, que ésta debería ser evitada, tanto por razones de seguridad como por cuestiones de supervivencia. Solamente debe realizarse cuando existe afectación directa por el tumor, y en caso de lesiones que afectan al estómago proximal a lo largo de la curvatura mayor, para maximizar las probabilidades de completar una resección R0. Esta conclusión es compartida por numerosos grupos a nivel mundial<sup>33,107,109,110</sup>.

En nuestra serie, los resultados en los 55 pacientes con resección de órganos asociados mayores (exceptuando la vesícula biliar) son pobres. En 9 pacientes (16,4%) la resección es incompleta (R2) y en 4 más con márgenes afectados (R1). Ocho pacientes fallecen en menos de 60 días del postoperatorio (14,5%) y la mediana de supervivencia es de 18 meses o, excluida la mortalidad operatoria, de 22 meses.

## TRATAMIENTO MULTIMODAL

Como destaca Giuliani, la cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento del cáncer gástrico. Sin embargo, a pesar de su importante contribución pronóstica y terapéutica, como tratamiento único ha alcanzado un techo, un plateau en el control local de la enfermedad y la supervivencia, que precisa de otras modalidades terapéuticas. La cirugía aisladamente, a la vista de los patrones de recidiva habituales, es incapaz de reseca las micrometástasis que rodean al tumor primario, así como las células diseminadas durante la manipulación quirúrgica. Por ello, se han desarrollado tratamientos pre, intra y postoperatorios para mejorar el control locorregional de la enfermedad y la supervivencia a largo plazo<sup>286</sup>.

Para Misleh<sup>287</sup>, existe una clara evidencia de que la curación del cáncer gástrico no es posible utilizando una sola modalidad de tratamiento, y de que los cirujanos, oncólogos médicos y radioterapeutas necesitan seguir trabajando juntos para ofrecer a los pacientes un tratamiento racional y lo más efectivo posible.

El protocolo de Macdonald abrió las puertas de la esperanza, porque ofrecía “algo más” a unos pacientes que, a pesar de un tratamiento potencialmente curativo, acababan en su mayoría muriendo irremediabilmente por su enfermedad. Sin embargo, varios problemas metodológicos restan valor a sus conclusiones, entre otros:

- La cirugía se considera subóptima desde el punto de vista oncológico: a pesar de que la randomización se lleva a cabo tras cirugía R0 (márgenes de resección macro y microscópicos libres de infiltración), la gastrectomía se acompaña de una linfadenectomía D2 solamente en el 10% de los casos (D0 en el 54%, D1 en el 36%), por lo que los pacientes podrían estar infraestadificados
- Incluye adenocarcinomas de la UEG, actualmente englobados dentro del cáncer de esófago
- Tan sólo 64% de los pacientes completan el tratamiento postoperatorio.

Como señala Goodman<sup>227</sup>, la radioquimioterapia adyuvante parece actuar esterilizando los lugares de fallo locorregional subclínico, y sigue en el aire la cuestión sobre si simplemente compensa una cirugía subóptima con alto riesgo de recidiva<sup>136,288</sup>.

Algunos autores<sup>289,290</sup> consideran que la RQT adyuvante no aporta ningún beneficio adicional tras una gastrectomía con linfadenectomía D2. Sin embargo, en la amplia serie publicada por Kim<sup>291</sup> se comparan los resultados de 544 pacientes tratados con radioquimioterapia postoperatoria frente a 446 con cirugía sola, en todos los casos tras linfadenectomía D2. La supervivencia mediana fue de 95 versus 63 meses, respectivamente, lo que representa una reducción del riesgo de muerte del 20% con el tratamiento adyuvante. En la experiencia de Kofoed<sup>292</sup>, estos resultados concuerdan sobre todo en el tratamiento de los tumores de la UEG, donde la tendencia es sin embargo hacia la RQT neoadyuvante<sup>141,293</sup>, particularmente en tumores voluminosos que presentan un riesgo aumentado de afectación del margen circunferencial del tumor durante la cirugía<sup>127</sup>.

Moorcraft<sup>125</sup> propone restringir las indicaciones para el esquema de Macdonald a las siguientes:

- Infraestadificación preoperatoria
- Ausencia de quimioterapia preoperatoria
- Riesgo de mal control local (resección R1<sup>150</sup> o linfadenectomía <D2).

En nuestra serie, los pacientes del grupo de RQT tienen enfermedad significativamente más avanzada (**Tabla 56**), mayor porcentaje de adenocarcinomas de tipo difuso (**Tabla 65**) y mayor frecuencia de invasión linfovascular (**Tabla 58**) respecto al control. A pesar de ello, la tasa de incidencia de recidiva es similar entre ambos grupos, y la RQT mejora claramente el pronóstico de los estadios intermedios de la enfermedad (**Tabla 64**), particularmente IIIA (donde reduce las recidivas del 70,6 al 28,6%,  $p=0,0198$ ). Dado el elevado porcentaje de linfadenectomías D2 en ambos grupos, el efecto de la RQT no parece limitarse a “completar” una linfadenectomía insuficiente.

La quimioterapia perioperatoria permite en general que se beneficien del tratamiento multimodal un mayor porcentaje de pacientes<sup>294</sup>. Excepto en tumores muy sintomáticos (particularmente por obstrucción), la situación funcional y nutricional de los enfermos suele ser mejor antes de la cirugía, lo que debería permitir incrementar las tasas de adherencia (compliance) al tratamiento neoadyuvante<sup>149</sup>. Para Fuentes<sup>294</sup>, deberían desarrollarse estrategias conducentes a administrar la mayor parte de la radio y quimioterapia, si no toda, antes de la cirugía, a fin de optimizar el tratamiento en los

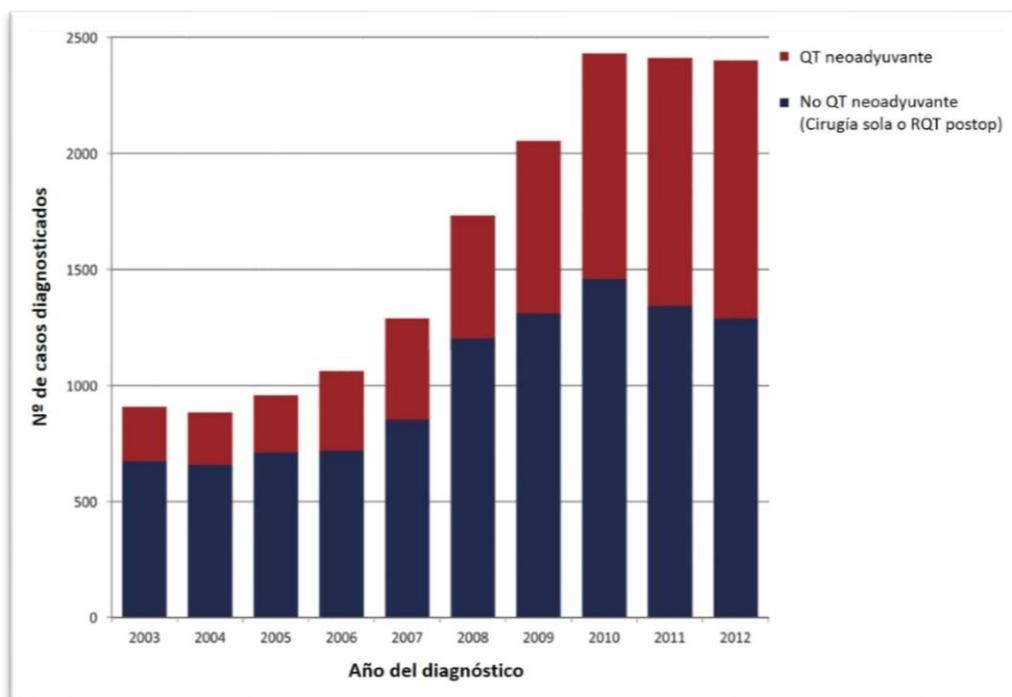
pacientes de alto riesgo y conseguir los mejores resultados a largo plazo. Cualquier retraso en la recuperación postoperatoria podría impedir la adyuvancia en pacientes sometidos a cirugía inicial, por lo que es aconsejable proponer la neoadyuvancia en pacientes con elevado riesgo de metástasis, tales como tumores T3-4, adenopatías perigástricas visibles en las pruebas de imagen preoperatorias, sospecha de *linitis plastica* o citología peritoneal positiva en ausencia de enfermedad peritoneal macroscópica<sup>225</sup>. Otro beneficio de la terapia neoadyuvante es monitorizar la respuesta clínica, radiológica e histológica del tumor, es decir, valorar la quimiosensibilidad<sup>149</sup>.

En el ensayo inicial de Cunningham<sup>124</sup> más del 90% de los pacientes que empiezan la neoadyuvancia la completan, cifras similares a las del amplio estudio danés<sup>295</sup> (87%). En nuestra experiencia este porcentaje desciende al 53,3% (32 de 60), a pesar de utilizar sobre todo la combinación REAL-2, aparentemente más efectiva y menos tóxica<sup>129</sup>. De los 28 pacientes que no la completaron, en 25 casos (89,3%) fue por toxicidad. Solamente 19 de los 32 pacientes que completaron la QT neoadyuvante completaron la fase adyuvante (31,7% del total), de nuevo claramente desfavorable respecto a otras series publicadas<sup>130</sup>. De los 209 pacientes que completaron la neoadyuvancia y fueron operados en la serie de Cunningham<sup>124</sup>, 37 (17,7%) presentaron progresión de la enfermedad, fueron considerados quimiorresistentes y no recibieron QT postoperatoria. Esta circunstancia ocurrió solamente en 2 de nuestros pacientes.

La diferencia significativa entre los hospitales de nuestro estudio en cuanto a la tasa de resecabilidad (87,8% en el HUB frente al 79,3% en el HUA) parece derivar fundamentalmente de la neoadyuvancia.

Existe un aumento progresivo del uso de la QT neoadyuvante en Estados Unidos. Entre los 16.128 pacientes incluidos en la National Cancer Database del American College of Surgeons<sup>296</sup> entre 2003 y 2012, 36,6% (5.909) recibieron QT neoadyuvante y 63,4% no (cirugía sola o con RQT adyuvante). No existe un aumento de las complicaciones y, aunque la mortalidad es menor a 30 días, las cifras se equiparan a 90.

## DISCUSIÓN



**Figura 74.** Evolución del tipo de tratamiento multimodal en EE.UU.<sup>296</sup>.

En la encuesta dirigida a los miembros de la International Gastric Cancer Association (IGCA)<sup>297</sup>, también se observa una clara tendencia hacia la neoadyuvancia, como muestra la **Tabla 70**.

	Asia	Europa	Sudamérica	América del Norte
<b>QT</b>	69,6	76,8	68,2	84,6
<b>RT</b>	0	1,8	0	0
<b>RQT</b>	12,5	12,5	9,1	7,7
<b>Ninguna</b>	17,9	8,9	22,7	7,7

**Tabla 70.** Diferentes tipos de neoadyuvancia (%) a lo largo del mundo<sup>297</sup>.

La práctica clínica francesa plantea con frecuencia el problema de la sensibilidad del tipo difuso a la quimioterapia perioperatoria<sup>152</sup>, incluso a la RQT adyuvante<sup>121</sup>. Analizando la quimiosensibilidad de nuestra serie, no se aprecian diferencias en este sentido. Se obtiene una respuesta significativa a la neoadyuvancia (grado de regresión tumoral 1-2) en 6/27 tumores de tipo difuso y en 8/31 de tipo intestinal (22,2 vs 25,8%, p=n.s.).

Apenas 5 de 58 pacientes mostraron un GRT-5 (no respuesta), 4 de ellos intestinales y uno difuso. Por ello, coincidimos con Postlewait<sup>156</sup> en que el tipo histológico no debería condicionar la estrategia de tratamiento, a la espera de los resultados del ensayo PRODIGE 19, coordinado por Mariette<sup>157</sup>.

Merece atención especial el tipo de tratamiento recomendable para pacientes con tumores en estadio IB, cuya supervivencia a 5 años, según la American Cancer Society<sup>52</sup>, es de escasamente el 57%. A pesar de que la 7ª Edición de la Clasificación TNM utiliza el criterio del pronóstico como uno de los principales en la estadificación, nos parece claro que éste es muy diferente entre los tumores T2N0 y T1N1. Coincidimos con Rocken<sup>298</sup> en que la clasificación TNM no es válida en su objetivo pronóstico y discriminatorio entre los diferentes estadios, aunque el autor insiste sobre todo en la discordancia en los estadios IIB a IIIC.

Para algunos autores<sup>56,149</sup>, la supervivencia a 5 años de los pacientes con pT1-2N0 es superior al 90% tras resección quirúrgica R0 exclusiva. En nuestra serie, ni uno solo de los 52 casos pT2N0 (excluyendo 10 pacientes ypT2N0, es decir, neoadyuvados) han presentado recidiva, independientemente de otros factores de mal pronóstico como la invasión linfovascular, mientras que 4 de 14 pT1N1 han recidivado (28,6%), 2 de ellos con menos de 10 ganglios extirpados, mostrando un pronóstico muy diferente. Por ello, no podemos recomendar la neoadyuvancia con QT en los pacientes T2N0, salvo por el hecho de que la estadificación clínica habitualmente infradiagnostica estos pacientes: la mitad de los casos etiquetados como uT2 mediante ecoendoscopia preoperatoria eran en realidad pT3 o superiores, por lo que, mientras no existan pruebas diagnósticas más precisas, tenemos que coincidir con las guías clínicas alemanas<sup>32</sup>, que aconsejan incluir en protocolo de neoadyuvancia a los pacientes T2N0 basándose en la escasa fiabilidad de la estadificación preoperatoria. Algunos autores<sup>148</sup> proponen realizar cirugía de entrada en tumores T2N0 de localización distal y neoadyuvancia para los proximales, siempre que se trate de instituciones con un enfoque multidisciplinar instaurado.

## COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA

Las complicaciones de la cirugía gástrica por cáncer son frecuentes, incluso a pesar de una técnica refinada. En general, un axioma de la cirugía oncológica es que, a mayor complejidad de la intervención, mayores complicaciones potenciales (menor seguridad) y mejores resultados a largo plazo (mayor efectividad), por supuesto en estricta relación con factores derivados de la enfermedad, del paciente, del tratamiento recibido y de la experiencia del equipo quirúrgico. La evolución postoperatoria dependerá de la edad, comorbilidad, situación funcional y nutricional del paciente, de la extensión de la enfermedad (estadio precoz, localmente avanzado o presencia de metástasis), del posible tratamiento neoadyuvante recibido, la técnica realizada (gastrectomía total o subtotal, uso de suturas mecánicas, extensión de la linfadenectomía, resección multivisceral, tipo de montaje) y las posibles incidencias acaecidas durante la intervención.

La clasificación de Clavien-Dindo permite estratificar las complicaciones por la necesidad de tratamiento y tiene una buena correlación con la estancia hospitalaria. En nuestra serie, prácticamente la mitad de los pacientes presentan algún tipo de complicación (50,6%), en su mayoría leves (28%), que precisan como mucho un ajuste del tratamiento médico, incluida la posibilidad de transfusión o una antibioticoterapia empírica. Entre hospitales, existe un mayor porcentaje de complicaciones en el HUA, que puede explicarse porque la serie es más antigua y, sobre todo, por el mayor porcentaje de gastrectomías totales y de resecciones multiviscerales.

La dehiscencia de sutura es la complicación más temible y la principal causa de reintervención (46 de 88 casos en nuestra serie, es decir, el 52%) y de mortalidad (23/49 =47%). Se presenta en el 18,6% de las gastrectomías realizadas, y asienta sobre todo en el muñón duodenal (10,6%), con una frecuencia muy superior a la señalada en la literatura<sup>220,299</sup>, entre el 2 y el 5%, si bien desde el año 2012 parece haber descendido su incidencia (11/212=5,2%).

Los principales factores de riesgo relacionados con la fístula de muñón duodenal son la comorbilidad del paciente, la alteración del estado nutricional y las dificultades técnicas durante la disección<sup>299</sup>. En nuestra experiencia, ocurre por igual en cirugía abierta y laparoscópica, y parece inversamente proporcional a la extensión de la linfadenectomía

(se asocia en el 76,3% a una D1 y en el resto a D2) y al carácter oncológico de la resección (19% en cirugía paliativa y 9% si la intencionalidad es curativa), lo que hace pensar que se relaciona más bien con la complejidad del paciente o de la neoplasia que con la sobredisección quirúrgica. El manejo inicial suele ser conservador si el paciente se encuentra en situación estable, basado en el control de la sepsis y el refuerzo nutricional, que se mantiene unas 6 semanas<sup>300</sup>. El drenaje percutáneo de las colecciones, duodenal o biliar puede contribuir a la mejoría del proceso<sup>301</sup>. La cirugía consiste habitualmente en el lavado de la cavidad y drenaje de abscesos, a menudo con tutorización de la fístula mediante sonda de Foley o tubo tipo Kehr. En ocasiones, puede ser necesaria una derivación duodenoyeyunal, y raramente una resección o injerto muscular<sup>301</sup>. En nuestra serie, el 42,4% de los pacientes precisaron tratamiento quirúrgico, cifra similar a las series publicadas<sup>299,301</sup>, entre el 40,6 y el 45,5%.

No hemos encontrado relación entre el tipo de abordaje, abierto o mínimamente invasivo, y el desarrollo de complicaciones. Aunque globalmente se aprecia un mayor porcentaje de éstas en cirugía abierta (54 vs 43%), las complicaciones graves son más frecuentes, aunque no significativamente, en laparoscopia (22,5 vs 17,5%). De hecho, parece observarse un discreto aumento de las reintervenciones en cirugía laparoscópica, sin mortalidad asociada, hecho que parece estar relacionado con la curva de aprendizaje, concretamente con las dificultades de exposición (en particular del borde inferior del páncreas y el duodeno), el manejo de la pieza quirúrgica y la sincronización con los ayudantes. Creemos que este riesgo se encuentra minimizado en equipos que combinan la cirugía esófago-gástrica y la bariátrica, como es nuestro caso, dado que la cirugía del cáncer gástrico por vía laparoscópica empezó más de 4 años después del primer bypass gástrico mini-invasivo.

Numerosos meta-análisis<sup>243-246</sup> han mostrado que, una vez adquirida cierta experiencia, las complicaciones son menores en cirugía laparoscópica, si bien con frecuencia los pacientes intervenidos por esta vía son más jóvenes, con neoplasias menos avanzadas e incluso son operados por menos cirujanos y más experimentados.

La extensión de la gastrectomía, la linfadenectomía D1 ó D2 o el tratamiento neoadyuvante no se relacionan con un aumento de las complicaciones. Como señala Shrikhande<sup>278</sup>, la quimioterapia neoadyuvante no influye en las complicaciones

postoperatorias tras gastrectomía con linfadenectomía D2, que debería realizarse en todos los casos, particularmente porque se observan metástasis ganglionares incluso en casos de respuesta patológica mayor.

La mortalidad postoperatoria se sitúa en el 8% en nuestra serie, que se compara favorablemente con el 10,4% que se obtiene del Conjunto Mínimo Básico de Datos<sup>302</sup> (CMBD) sobre las 13.012 gastrectomías registradas en España entre los años 2006 y 2009. Por edades, es apenas del 4,6% en menores de 75 años y asciende al 12,9% en los mayores de 80. Sasako destaca que no hay diferencias en cuanto a las tasas de reseccabilidad entre los diferentes grupos de edad, pero la mortalidad operatoria aumenta significativamente a partir de 75 años<sup>303</sup>, con resultados peores a largo plazo. En el Munich Cancer Registry<sup>304</sup>, el 59% de los 8.601 pacientes intervenidos entre 1998 y 2012 tenían 70 años o más. A pesar de que sus tumores eran de mejor pronóstico que en los menores de 70 y menos frecuentemente sometidos a cirugía radical o a tratamiento adyuvante, la mortalidad es sustancialmente mayor (13,1 versus 4,8%). En el estudio americano del US Gastric Cancer Collaborative<sup>305</sup>, la mortalidad a 90 días entre los octogenarios fue de 19,7% respecto al 7,9% en el resto, en relación con la necesidad de transfusión y los niveles de albúmina y creatinina, además de la edad. Para Jansen<sup>306</sup>, deben evitarse las disecciones extensas en los pacientes mayores.

El Índice de Charlson, que combina las comorbilidades y la edad del paciente, tiene una clara influencia en las complicaciones. En nuestra experiencia, cuando este índice es de 7 ó superior, la mortalidad asciende al 35,5%.

Algunos estudios<sup>307,308</sup> han intentado relacionar los resultados de seguridad y efectividad en la gastrectomía según el número de procedimientos realizados al año. En los centros de alto volumen (entendiendo como tal la realización de más de 15-20 intervenciones al año), la estancia hospitalaria es menor, así como la tasa de reingresos y la mortalidad, si bien este dato es más llamativo en cirugías más complejas como la esofagectomía<sup>309</sup>. En el estudio de la NCCDB<sup>310</sup> (National Cancer Data Base) americana, se obtienen más ganglios en los hospitales de alto volumen y la supervivencia es mayor. Como destaca una reciente revisión inglesa<sup>311</sup>, la mortalidad se reduce cuando el cirujano supera las 30 gastrectomías. La concentración de servicios aumenta la experiencia, la complejidad y por tanto la calidad, justifica la inversión de recursos tanto

diagnósticos como terapéuticos-intervencionistas y favorece la adherencia a los protocolos y vías clínicas, así como la investigación y el progreso.

En estos contextos, sobre todo si existen unidades específicas superespecializadas, el cirujano aumenta sus conocimientos, su experiencia y sus habilidades técnicas, y el hospital dinamiza sus circuitos, eliminando demoras tanto en el acceso como en la respuesta a eventuales complicaciones, mejorando el concepto llamado “failure to rescue”, es decir, la muerte de un paciente ingresado tras un efecto adverso o complicación mayor. La formación de la enfermería en el reconocimiento de las complicaciones facilita una respuesta precoz a las mismas, cuestión clave para reducir la mortalidad postgastrectomía<sup>308</sup>. La instauración y monitorización de protocolos de rehabilitación multimodal, llamados ERAS (Enhanced recovery after surgery) deben contribuir a reducir las complicaciones, la estancia hospitalaria y los costes, aplicando medidas estandarizadas de asistencia basadas en la evidencia<sup>312</sup>. El soporte nutricional perioperatorio contribuye a reducir las complicaciones y la estancia hospitalaria<sup>313</sup>.

En Dinamarca<sup>314</sup>, la centralización de la cirugía del cáncer gástrico, que pasó de ser realizada en 37 centros a hacerlo en 5, tuvo como consecuencia una reducción en la mortalidad operatoria de 8,2 a 2,4%.

En Corea, la subespecialización quirúrgica, con cirujanos que realizan más de 50 gastrectomías al año, se considera uno de los principales factores que ha contribuido a la mejora de los resultados en la última década<sup>315</sup>. En la serie de Liang<sup>316</sup>, este factor reduce la tasa de recidivas locorregionales y mejora la supervivencia global. En el Reino Unido, la concentración de servicios en centros de referencia se acompaña de un mayor porcentaje de resecciones R0, más adenopatías reseçadas y mejor supervivencia global y específica<sup>317</sup>.

Para el Ministerio de Sanidad español<sup>3</sup>, el número adecuado de procedimientos para una Unidad multidisciplinar de cáncer esófago-gástrico se considera de 60 casos, para una población de un millón de habitantes, lo que se correlaciona con una reducción de la mortalidad<sup>302</sup>.

## SUPERVIVENCIA Y FACTORES RELACIONADOS

En los países occidentales, la tasa de supervivencia a 5 años en el cáncer gástrico avanzado resecado con intención curativa es de apenas el 25-30%. Al tratarse de una enfermedad propia de personas de edad avanzada con comorbilidades asociadas, la muerte se produce tanto por la propia neoplasia (mortalidad específica) como por razones ajenas a ésta. De hecho, la mortalidad por causas ajenas al tumor se produce en casi la tercera parte del conjunto de la serie (**Tabla 68**), concretamente en el 32,1% de los casos en el grupo control, en gran medida debido a la diferencia de edad, y apenas en el 7,8% de los pacientes (4 de los 51 fallecidos) tratados de forma multimodal.

Los patrones de recidiva, tanto en cuanto a su localización como al momento de su aparición, son diferentes según el tipo histológico, la invasión linfovascular, el número de ganglios afectados, el tipo de tratamiento recibido o el grado de respuesta tumoral al mismo, entre otros factores.

El objetivo de la resección quirúrgica, con o sin radioterapia, es reducir la probabilidad de recidiva tumoral en el lecho gástrico y los linfáticos regionales, mientras que la quimioterapia sistémica va encaminada a reducir la probabilidad de recidiva debida a micrometástasis ocultas regionales y a distancia<sup>149</sup>. Por otro lado, el tipo intestinal se disemina principalmente por vía hematógena, mientras que el difuso tiende a recidivar en forma de metástasis peritoneales<sup>23,24</sup>. El período de tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva se correlaciona con el grado de afectación ganglionar<sup>20</sup>.

Como ocurre en nuestra experiencia, en el 67-75% de los casos la recidiva aparece en los 2 primeros años tras la cirugía<sup>318-320</sup>, y raramente pasados los 5 años, aunque en la serie de Dittmar<sup>285</sup> este hecho acontece en el 14%. La forma de presentación de la recidiva es variable tras una gastrectomía R0 con linfadenectomía D2, como refleja la tabla siguiente.

	Nº recidivas	Loco-reg	Peritoneal	A distancia	Varias
<b>Memorial MSKCC<sup>19</sup></b>	496/1.172 (42%)	54%	29%	51%	119 (32,5%)
<b>Corea<sup>321</sup></b>	508/2.038 (25%)	33%	44%	38%	83 (16%)
<b>HUA/HUB</b>	152/478 (32%)	52%	46%	41%	51 (34%)

**Tabla 71.** Formas de presentación de las recidivas.

Los lugares de recidiva intrabdominal más frecuentes son los ocupados previamente por el tumor, la anastomosis y las adenopatías regionales no resecaadas<sup>286</sup>.

La edad es un factor negativo de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la supervivencia específica es similar en los pacientes mayores de 70 años respecto a los más jóvenes<sup>322</sup>. En nuestra serie ocurre algo similar: los mayores de 75 años fallecen en el 41% de los casos por razones diferentes a la neoplasia. La edad parece, asimismo, la responsable de la diferencia en la supervivencia a 5 años entre el grupo de tratamiento combinado y el control.

Para Coccolini<sup>14</sup>, la infiltración serosa es un potente indicador de difusión celular hacia la cavidad peritoneal, que podría calificarse como “carcinomatosis peritoneal en curso (ongoing)”, planteando la controversia sobre el uso de la quimioterapia intraperitoneal profiláctica. La extensión de la afectación serosa, particularmente si es mayor de 3 cm, se correlaciona con el riesgo de recidiva peritoneal y con la supervivencia a 5 años<sup>323</sup>.

En nuestro estudio, el tipo de recidiva varía considerablemente según el tipo de tratamiento recibido, como muestra la **Tabla 72**.

	Nº recidivas	Loco-reg	Perit	A distancia	Varias
<b>Controles</b>	60/151 (40%)	63%	32%	48%	41%
<b>RQT post</b>	34/81 (42%)	36%	73%	27%	30%
<b>QT peri</b>	21/58 (36%)	38%	38%	38%	14%

**Tabla 72.** Forma de presentación de las recidivas según tipo de tratamiento.

Cualquiera de los modelos de tratamiento multimodal reduce significativamente las recidivas locorregionales respecto al control, particularmente la RQT adyuvante una vez ajustada (HR 0,54 [0,34-0,85]  $p=0,008$ ), aunque el porcentaje de linfadenectomías D2 es variable (51% versus 70% versus 93%, respectivamente). La diferencia obtenida entre los dos modelos de tratamiento multidisciplinar es probablemente debida al tiempo de seguimiento, menor en el grupo de QT perioperatoria. Si calculamos las recidivas en este grupo, el riesgo se reduce a la mitad en los primeros 5 años (**Figura 69**).

Es llamativo el porcentaje de recidivas peritoneales en los pacientes tratados con RQT postoperatoria (73%), que se correlaciona con el porcentaje de tumores difusos (52%, con un 55% de recidivas) y con la indicación, al incluirse dentro de este grupo un 46% de pacientes en estadios avanzados (pIIIB y pIIIC). Dado el efecto fundamental de la RQT en el control locorregional de la enfermedad, las recidivas peritoneales deberían explicarse por las siguientes razones:

- por siembra intraoperatoria de células tumorales viables debido a la manipulación de lesiones avanzadas, en cuyo caso haría pensar en el interés del lavado intraperitoneal con suero o la QT intraperitoneal, o bien
- por la posibilidad de que se trate de una diseminación hematológica, no a través de la serosa, argumento que justificaría un tratamiento adyuvante con QT sistémica en estadios avanzados.

Particularmente, según nuestros resultados, el estadio IIIC parece refractario al tratamiento con RQT.

La infiltración linfovascular es un reconocido factor de mal pronóstico, y más dudosamente la invasión perineural, como señala Dittmar<sup>285</sup>. En nuestro estudio, este dato aparece en el informe anatomopatológico del 91,6% de los pacientes tratados en el HUB, y solamente en el 41,3% del HUA, aunque posiblemente se omita con frecuencia cuando no hay invasión.

La QT neoadyuvante reduce significativamente la invasión linfovascular en nuestra experiencia (33,3% frente al 58,8% en los controles). Las recidivas son significativamente

menos frecuentes en los pacientes LOVOPn0 (**Tabla 66**): 23,7%, frente al 53,1% en caso de positividad de al menos uno de los factores ( $p=0,0001$ ).

Como se ha señalado, la N ratio se muestra como un factor pronóstico potente, independientemente del número de adenopatías totales reseçadas<sup>70-72</sup>, y en nuestro caso independiente del tipo de tratamiento recibido, ya sea exclusivamente quirúrgico o combinado.

El tratamiento combinado reduce el riesgo de mortalidad en un 27% (HR 0,73), aunque la significación se encuentra al límite ( $p=0,077$ ). Al tratarse de una enfermedad propia de edades avanzadas, la mortalidad en el grupo control se debe con frecuencia a causas ajenas a la neoplasia, por lo que no hemos encontrado diferencias significativas en la mortalidad específica.

Aunque no hemos podido demostrar un beneficio en la supervivencia a largo plazo con la QT perioperatoria, las ventajas de la neoadyuvancia aparecen claras en nuestra serie, al modificar significativamente los principales factores pronósticos de recidiva y de supervivencia. En primer lugar, como ya hemos señalado, aumenta las posibilidades de resección curativa. Por otro lado, como muestra la **Tabla 56**, produce un cierto downstaging respecto a los pacientes no tratados, aunque el pronóstico a largo plazo de los pacientes clasificados como ypTNM no parece corresponder exactamente con el publicado en la 7ª Edición de la clasificación, basado en tratamiento quirúrgico aislado (pTNM). La QT preoperatoria reduce además la afectación linfática, vascular y perineural respecto al grupo control (**Tabla 58**), las adenopatías metastásicas y la N ratio, manteniendo el número total de ganglios extirpados (**Tabla 55**).

Lamentamos profundamente no disponer en este momento de los resultados del estudio CRITICS<sup>146</sup>, recién concluido, que mostrará la posible eficacia de la combinación de la QT preoperatoria con RQT postoperatoria, fórmula restringida actualmente para pacientes neoadyuvados con resección R1 (márgenes afectos).

## PERSPECTIVAS DE FUTURO

Como señala Bianchi, además de actuar sobre factores alimentarios y ambientales, como la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*, tendentes a disminuir la incidencia de la enfermedad, debemos esforzarnos en defender una conducta diagnóstica agresiva, con un uso liberal de la gastroscopia ante síntomas imprecisos, con el objetivo de mejorar el porcentaje de cánceres gástricos precoces dignosticados<sup>324</sup>.

En cuanto al cáncer gástrico avanzado, la existencia de distintas opciones terapéuticas suscita la cuestión sobre cuál es el mejor tratamiento y cuándo debería ser usado cada uno de ellos<sup>325</sup>. Como señala Jansen<sup>326</sup>, resulta difícil precisar hasta qué punto los tratamientos médicos complementarios sustituyen, completan o potencian el beneficio terapéutico de una linfadenectomía extendida, aunque numerosos estudios presentados a lo largo de este trabajo tienden a favorecer la idea de que los diferentes tratamientos (cirugía extendida, radioterapia y quimioterapia) ejercen un efecto sinérgico que parece redundar en un beneficio terapéutico a largo plazo.

¿Cómo podemos beneficiar al máximo a cada paciente individual con el menor daño posible? ¿Cómo podemos predecir la eficacia del tratamiento preoperatorio lo más rápidamente posible para prevenir efectos adversos y reducir costes? La evaluación previa al tratamiento, consistente en una revisión multidisciplinar del estadio tumoral, localización y conducta biológica es esencial para la toma de decisiones clínicas. Las técnicas de imagen deben mejorarse para predecir la eficacia del tratamiento. La verdadera cuestión es usar la estrategia adecuada en el paciente adecuado<sup>327</sup>.

La Corporación RAND/UCLA, verdadero laboratorio de ideas, ha tratado de definir los estándares de atención en el cáncer gástrico a través de un panel de expertos<sup>328</sup>, estableciendo 22 sentencias que recogen el manejo “óptimo”:

### Evaluación preoperatoria

1. Estadificación preoperatoria mediante TC abdomino-pélvico
2. No indicación rutinaria del PET
3. Laparoscopia diagnóstica previa al inicio del tratamiento, excepto en el cáncer gástrico precoz o enfermedad diseminada

### Manejo multidisciplinar

4. Se recomienda la toma de decisiones multidisciplinar tras una estadificación adecuada, pero previa al inicio del tratamiento del cáncer gástrico
5. El equipo multidisciplinar debe incluir preferiblemente cirujanos, oncólogos médicos, radioterapeutas, radiólogos, patólogos, digestólogos, enfermería, trabajadores sociales, especialistas en cuidados paliativos y dietistas
6. En el cáncer gástrico localmente avanzado (>T2, N0, M0), debe considerarse el tratamiento complementario como la QT perioperatoria o la RQT postoperatoria
7. La *linitis plastica* es particularmente agresiva, y debe manejarse de forma multidisciplinar
8. Los pacientes con cáncer gástrico e historia familiar, o <45 años con cáncer difuso, deberían ser remitidos para estudio genético
9. Son imprescindibles los ensayos clínicos y los pacientes deberían ser animados a participar

### Toma de decisiones

10. Ciertas lesiones T1aN0 deberían ser candidatas a resección endoscópica
11. En la enfermedad diseminada, es preferible el manejo no quirúrgico en ausencia de síntomas mayores
12. En la enfermedad diseminada, la cirugía debe ser considerada solamente para la paliación de síntomas mayores

### Técnica quirúrgica

13. En resecciones de intención curativa, es importante considerar la evaluación intraoperatoria de los márgenes
14. Es preferible una linfadenectomía D1 en pacientes con cáncer gástrico precoz o comorbilidades significativas
15. Es preferible una linfadenectomía D2 en la cirugía de intención curativa del cáncer gástrico avanzado no metastásico
16. Deben evaluarse al menos 16 ganglios linfáticos para una estadificación adecuada tras cirugía de intención curativa
17. La Y de Roux es la reconstrucción preferible tras gastrectomía total

### Recursos necesarios

18. La cirugía del cáncer gástrico debe ser realizada por cirujanos con experiencia en su manejo
19. Se recomienda un volumen anual mínimo de 6 casos por cirujano y año
20. Las resecciones laparoscópicas deben ser realizadas por cirujanos con experiencia simultánea en cirugía laparoscópica avanzada y en el manejo del cáncer gástrico
21. La cirugía debería realizarse en un centro con soporte suficiente para prevenir o manejar adecuadamente las complicaciones (es decir, con radiología intervencionista, anestesia, UCI...)
22. La cirugía del cáncer gástrico debe realizarse en hospitales con un volumen anual de más de 15 casos al año

**Tabla 73.** Estándares de atención RAND/UCLA en el cáncer gástrico<sup>328</sup>.

Con este conjunto de medidas, basadas en la evidencia disponible, estaremos ofreciendo el mejor tratamiento posible al paciente afecto de cáncer gástrico. Sin embargo, con todo ello, el diagnóstico en general sigue siendo tardío, la estadificación preoperatoria imprecisa y el pronóstico global de la enfermedad sombrío, por lo que el margen de mejora es amplio y el futuro debería permitirnos poner en práctica nuevas estrategias que mejoren los resultados de seguridad y efectividad.

Los comités de tumores son una pieza clave para el manejo de estos pacientes. Deben permitirnos, ante todo, ofrecer el mejor itinerario diagnóstico-terapéutico de forma individualizada y con la mínima demora, retrasando o rechazando incluso el tratamiento en función de la edad, la comorbilidad, la optimización nutricional necesaria o el beneficio esperable versus riesgo tolerable. La monitorización de resultados mediante la expansión de registros como el EURECCA (European Registration of cancer care) debe contribuir a mejorar la calidad de la asistencia, reducir la variabilidad clínica y difundir buenas prácticas<sup>329,330</sup>.

Lo que parece cierto es que los pacientes manejados en un entorno multidisciplinar se benefician con mayor frecuencia de una linfadenectomía D2 y de la cirugía mínimamente invasiva. Una vez alcanzado un determinado volumen de actividad anual y una cierta madurez quirúrgica, la reducción de la morbimortalidad operatoria no depende tanto de mejoras técnicas como de los factores metabólicos que rodean al paciente, así como de la respuesta inmediata y experta a las complicaciones. La supervivencia a largo plazo mejora con la terapia multimodal respecto a los pacientes tratados con cirugía sola, aunque deben investigarse fórmulas adaptadas que reduzcan la importante toxicidad observada.

Sin embargo, queda por establecer el esquema ideal de combinación terapéutica, el mejor momento para administrar la QT y/o la RT en relación a la cirugía<sup>331</sup>. Varios estudios, que comparan las tres estrategias terapéuticas más frecuentemente adoptadas (RQT adyuvante, QT perioperatoria y QT adyuvante) están actualmente en curso y proporcionarán resultados interesantes en los próximos años<sup>325</sup> (clinicaltrials.gov NCT00407186, NCT01534546, NCT01761461, NCT01989858, NCT01516944, NCT00591045, NCT01665274, and NCT01640782). Además, la utilización de la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia, asociada al lavado de la cavidad,

puede ser uno de los pasos inmediatos a desarrollar, dado que la recidiva peritoneal representa uno de los patrones comunes de fracaso no resueltos y que la concentración terapéutica alcanzada a dicho nivel es muy superior por esta vía a la que se obtiene por vía sistémica, para la cual el peritoneo se comporta como un verdadero “santuario”. Los tumores de tipo difuso, con invasión serosa (T4) o citología peritoneal positiva parecen poder beneficiarse particularmente de este enfoque, aunque quedan por determinar aspectos como la combinación ideal de quimioterápicos, la duración de la perfusión, la temperatura o la presión intraperitoneal, entre otros<sup>169</sup>.

Avances recientes en terapias moleculares han permitido desarrollar nuevas armas frente al cáncer gástrico. La utilización de anticuerpos monoclonales como el trastuzumab, anti-HER2, han permitido personalizar el tratamiento y, combinados con quimioterapia convencional, prolongar la supervivencia en determinados grupos de pacientes con enfermedad diseminada<sup>198</sup>, lo que representa un primer paso hacia una mayor individualización terapéutica<sup>332</sup>. Aunque numerosos ensayos han sido negativos y la utilización de estos tratamientos con fines curativos no ha obtenido resultados hasta el momento, varios estudios fase III siguen abiertos<sup>7</sup>. La posibilidad de asignar una firma genética a cada tumor abre ante nosotros un futuro esperanzador, apenas ensombrecido por el vértigo de la diversidad y por la limitación de los recursos humanos y económicos disponibles en la práctica clínica e investigadora.



## CONCLUSIONES

---



## CONCLUSIONES

1. La terapia multimodal en el cáncer gástrico parece mejorar la supervivencia global respecto al tratamiento quirúrgico exclusivo.
2. Aunque no se han podido demostrar diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo entre los dos diferentes modelos de tratamiento multimodal (en parte debido a un insuficiente tamaño de la muestra), la quimioterapia perioperatoria mejora la supervivencia específica en los primeros 5 años tras el inicio del tratamiento respecto a los otros grupos.
3. El uso de la ecoendoscopia en la estadificación preoperatoria, de cara a la decisión de tratamiento neoadyuvante, debe limitarse a la discriminación entre tumores T1 y T2.
4. Los pacientes con tumores en Estadio IB tienen diferente pronóstico según presenten afectación ganglionar o no. Los pacientes T2N0 no se benefician del tratamiento neoadyuvante, pero dada la frecuente infraestadificación clínica con los medios diagnósticos actuales, aquellos que son etiquetados como cT2N0 deben entrar en protocolo de neoadyuvancia.
5. La quimioterapia neoadyuvante aumenta la reseccabilidad y mejora significativamente los principales factores pronósticos anatomopatológicos: reduce el número de adenopatías positivas, el pTNM, la N ratio y el porcentaje de pacientes con invasión vascular y linfática, manteniendo el número total de ganglios reseccados respecto a los no neoadyuvados.
6. Apenas la mitad de los pacientes completan la RQT adyuvante, y un tercio completan la QT pre y postoperatoria, principalmente por toxicidad. Los pacientes parecen beneficiarse también del tratamiento incompleto.

7. No se observan diferencias en la respuesta a la neoadyuvancia entre el tipo histológico intestinal o difuso.
8. La linfadenectomía D2 debe ser la técnica quirúrgica de elección, porque favorece el control local de la enfermedad, permite una estadificación adecuada y no aumenta las complicaciones postoperatorias.
9. Las complicaciones postoperatorias no aumentan con el tipo de gastrectomía, con el abordaje abierto o mínimamente invasivo, con la extensión de la linfadenectomía ni con el tratamiento neoadyuvante. Por el contrario, aumentan significativamente con la edad, la comorbilidad asociada y la cirugía no oncológica (paliativa o no resección).
10. El tratamiento combinado reduce las recidivas locorregionales respecto al tratamiento quirúrgico exclusivo. Igualmente, la quimioterapia perioperatoria reduce las recidivas peritoneales respecto a la radioquimioterapia adyuvante.
11. La RQT adyuvante beneficia particularmente a los estadios intermedios de la enfermedad, particularmente IIIA. Los pacientes en Estadio IIIC no se benefician de ella.
12. A pesar del tratamiento multidisciplinar del cáncer gástrico, su pronóstico sigue siendo globalmente sombrío. A la vista de los patrones de recidiva, es preciso estudiar nuevas combinaciones terapéuticas, así como alternativas tendentes a reducir el riesgo de carcinomatosis peritoneal.

## **CONFLICTOS DE INTERESES**

---



## CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara no haber recibido financiación alguna durante la realización de este estudio y no tener ningún conflicto de intereses.



## **BIBLIOGRAFÍA**

---



1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-386.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. Disponible en:  
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidades asistenciales del área del cáncer. Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. Informes, estudios e investigación 2013. Disponible en:  
[http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Cancer\\_EyR.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Cancer_EyR.pdf)
4. Shang J, Pena AS. Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11:4131-4139.
5. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52(24):6735.
6. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. En: Buffler PA et al (Eds.): Mechanisms of carcinogenesis: Contributions of molecular epidemiology. Lyon: IARC/OMS, 2004.
7. Wadhwa R, Taketa T, Sudo K, Blum MA, Ajani JA. Modern oncological approaches to gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:359-369.
8. Niccolai E, Taddei A, Prisco D, Amedei A. Gastric cancer and the epoch of immunotherapy approaches. *World J Gastroenterol* 2015;21:5778-5793.
9. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202–209.
10. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14:101-112.
11. Lauren P. The Two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31.
12. Sue-Ling HM, Khan AZ, Mason RC. Radical D2 gastrectomy for cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;89:672–676.

13. Gunderson LL, Tepper JE, Calvo FA, Ashman JB. Gastric/GE junction cancer. In: Gunderson & Tepper Eds. Clinical radiation oncology. Elsevier, Philadelphia, 2016.
14. Coccolini F, Cotte E, Glehen O, Lotti M, Poiasina E, catena F, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *EJSO* 2014;40:12–26.
15. De Gara CJ, Hanson J, Hamilton S. A population-based study of tumor-node relationship, resection margins, and surgeon volume on gastric cancer survival. *Am J Surg* 2003;186:23-27.
16. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011; 14:113-123.
17. Kim DH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S. Clinical significance of skip lymph node metastasis in gastric cancer patients. *EJSO* 2015;41:339-345.
18. Lee JH, Kim MG, Jung MS, Kwon SJ. Prognostic significance of limphovascular invasion in node-negative gastric cancer. *World J Surg* 2015;39:732-739.
19. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240(5):808.
20. Shoda K, Ichiwaka D, Komatsu S, Kubota T, Okamoto K, Konishi H, et al. Postoperative follow-up fo patients with gastric cancer according to nodal status. *Anticancer Res* 2013;33:4645-4650.
21. Jin LX, Moses LE, Squires III MH, Poultides GA, Votanopoulos K, Weber SM, et al. Factors associated with recurrence and survival in lymph node–negative gastric adenocarcinoma. A 7-Institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg* 2015;262:999–1005.
22. Verlato G, Marrelli D, Accordini S, Bencivenga M, Di Leo A, Marchet A, et al. Short-term and long-term risk factors in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21: 6434-6443.
23. Gonzalez RJ, Mansfield PF. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Surg Clin N Am* 2005;85:1033-1051.
24. Seyfried F, von Rahden BH, Miras AD, Gasser M, Maeder U, Kunzmann V, et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin – A longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMC Cancer* 2015;15:73 DOI 10.1186/s12885-015-1081-8

25. Siewert JR, Fink U, Sendler A, Becker K, Böttcher K, Feldmann HJ et al. Gastric cancer. *Curr Probl Surg* 1997;34:837-939.
26. Mihmanli M, Dilege E, Demir U, Coskun H, Eroglu T, Uysalol MD. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterol* 2004;51:1544–1547.
27. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis and staging of gastric cancer. *UpToDate* 2016, version 33.0.
28. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-831.
29. Andriulli A, Recchia S, De Angelis C, Mazzucco D, Berti E, Arrigoni A, et al. Endoscopic ultrasonographic evaluation of patients with biopsy negative gastric linitis plastica. *Gastrointest Endosc* 1990;36:611-615.
30. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1853-1859.
31. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, Fields RC, et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *J Am Coll Surg* 2015;220:48-56.
32. Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2015;18:550-563.
33. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb;2:CD009944
34. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT. Correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007;242:472-482.
35. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009;100:205-214.

36. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:288–295.
37. Ott K, Weber WA, Lordick F, Becker K, Busch R, Herrmann K, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006;24:4692–4698.
38. Suzuki T, Ochiai T, Hayashi H, Hori S, Shimada H, Isono K. Peritoneal lavage cytology findings as prognostic factor for gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;17:103–107.
39. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014; 110:291-297.
40. D’Angelica M, Hiotis SP, Kim HJ, Shoup M, Weber SM. Laparoscopic staging for liver, biliary, pancreas and gastric cancer. *Curr Probl Surg* 2007;44:228-269.
41. Mirza A, Galloway S. Laparoscopy, computerized tomography and fluorodesoxyglucose positron emission tomography in the management of gastric and gastro-oesophageal junction cancers. *Surg Endosc* 2015 DOI 10.1007/s00464-015-4590-2
42. Muntean V, Mihailov A, Iancu C, Toganel R, Fabian O, Domsa I, et al. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestinal Liv Dis* 2009;18:189-195.
43. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyes L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15:S38–S47.
44. Cardona K, Zhou Q, Gonen M, Shah MA, Strong VE, Brennan MF, et al. Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20:548-554.
45. Lorenzen S, Panzram B, Rosenberg R, Nekarda H, Becker K, Schenk U, et al. Prognostic significance of free peritoneal tumor cells in the peritoneal cavity before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric carcinoma undergoing potentially curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2733-2739.
46. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7<sup>th</sup> Edition. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p117.

47. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000; 232:362-371.
48. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-1459.
49. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:751-764.
50. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23–34.
51. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137–2150.
52. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2013*. Atlanta, American Cancer Society, 2013.
53. Mansfield PF. Surgical management of invasive gastric cancer. Uptodate 2016 (ver 52.0).
54. Wang J, Dang P, Raut CP, Pandalai PK, Maduekwe UN, Rattner DW, et al. Comparison of a lymph node ratio–based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer. Analysis of 18,043 patients from the SEER database. *Ann Surg* 2012;255:478–485.
55. Marrelli D, Polom K, de Manzoni G, Morgagni P, Baiocchi L, Roviello F. Multimodal treatment of gastric cancer in the west: Where are we going?. *World J Gastroenterol* 2015;21:7954-7969.
56. Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:3647-3650.
57. Novotny AR, Schuhmacher C, Busch R, Kattan MW, Brennan MF, Siewert JR. Predicting individual survival after gastric cancer resection: validation of a U.S.-derived nomogram at a single high-volume center in Europe. *Ann Surg* 2006;243:74-81.
58. Peeters KC, Kattan MW, Hartgrink HH, Kranenbarg EK, Karpeh MS, Brennan MF, et al. Validation of a nomogram for predicting disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Cancer* 2005;103:702-707.

59. Strong VE, Song KY, Park CH, Jacks LM, Gonen M, Shah M, et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg* 2010; 251:640-646.
60. Kim Y, Spolverato G, Ejaz A, Squires MH, Poultsides G, Fields RC, et al. A nomogram to predict overall survival and disease-free survival after curative resection of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1828-1835.
61. Cho BC, Jeung HC, Choi HJ, Rha SY, Hyung WJ, Cheong JH, et al. Prognostic impact of resection margin involvement after extended (D2/D3) gastrectomy for advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single institute. *J Surg Oncol* 2007;95:461–468.
62. Sun Z, Li DM, Wang ZN, Huang BJ, Xu Y, Li K, et al. Prognostic significance of microscopic positive margins for gastric cancer patients with potentially curative resection. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3028–3037.
63. Blackham AU, Swords DS, Levine EA, Fino NF, Squires MH, Poultsides G, et al. Is linitis plastica a contraindication for surgical resection? A multi-institution study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1203-1211.
64. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Pefiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-2686.
65. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003;98:1521–1530.
66. Bichev D, Treese C, von Winterfeld M, Breithaupt K, Dogan Y, Schmidt SC, et al. High impact of histopathological remission for prognosis after perioperative chemotherapy with ECF and ECF-like regimens for gastric and gastroesophageal adenocarcinoma. *Oncology* 2015;89:95-102.
67. Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, Friess H, Hofler H. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg* 2011;253:934-939.
68. Mansour JC, Tang L, Shah M, Bentrem D, Klimstra DS, Gonen M, et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2007;14:3412-3418.

69. Becker K, Reim D, Novotny A, Zum Buschenfelde CM, Engel J, Friess H, et al. Proposal for a multifactorial prognostic score that accurately classifies 3 groups of gastric carcinoma patients with different outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Ann Surg* 2012;256:1002-1007.
70. Alatengbaolide A, Lin D, Li Y, Xu H, Chen J, Wang B, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph nodes. *Am J Clin Oncol* 2013;36:325–330.
71. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy. Results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg* 2007;245:543-552.
72. Lemmens VEPP, Dassen AE, van der Wurff AAM, Coebergh JWW, Bosscha K. Lymph node examination among patients with gastric cancer: variation between departments of pathology and prognostic impact of lymph node ratio. *EJSO* 2011;37:488-496.
73. Kutlu OC, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surg Oncol* 2015;24:84-88.
74. Espín F, Bianchi A, Llorca S, Feliu J, Palomera E, García O, et al. Metastatic lymph node ratio versus number of metastatic lymph nodes as a prognostic factor in gastric cancer. *EJSO* 2012;38:497-502.
75. Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, Min JS, Noh SH. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:562–567.
76. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005;241:27-39.
77. Liu X, Cai H, Shi Y, Wang Y. Prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer: a single center experience from China. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1123–1127.
78. Ichikawa D, Kubota T, Kikuchi S, Fujiwara H, Konishi H, Tsujiura M, et al. Prognostic impact of lymphatic invasion in patients with node-negative gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009;100:111–114.
79. Li P, He HQ, Zhu CM, Ling YH, Hu WM, Zhang WK, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer. A large retrospective study from Southern China. *BMC Cancer* 2015;15:370-379.

80. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3(4):219-225.
81. Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2008;11:134-148.
82. Jeong O, Ryu SY, Park YK. Accuracy of surgical diagnosis in detecting early gastric cancer and lymph node metastasis and its role in determining limited surgery. *J Am Coll Surg* 2009;209:302-307.
83. Holscher AH, Drebber U, Mönig SP, Schulte C, Vallböhmer D, Bollschweiler E. Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Ann Surg* 2009;250:791-797.
84. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004276.
85. Heberer G, Teichmann RK, Kramling HJ, Gunther B. Results of gastric resection for carcinoma of the stomach: the European experience. *World J Surg* 1988;12:374-381.
86. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989;209:162-166.
87. Robertson CS, Chung SC, Woods SD, Griffin SM, Raimes SA, Lau JT, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994;220:176-182.
88. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999;230:170-178.
89. De Manzoni G, Verlatto G, Roviello F, Di Leo A, Marrelli D, Morgagni P, et al. Subtotal versus total gastrectomy for T3 adenocarcinoma of the antrum. *Gastric Cancer* 2003;6:237-242.
90. An JY, Youn HG, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer. *Am J Surg* 2008;196:587-591.
91. Blakely AM, Miner TJ. Surgical considerations in the treatment of gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:337-357.

92. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Gastric cancer, 1-2016.
93. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Cancer de l'estomac (dernière mise à jour 27710/2015), 2015.
94. Memon MA, Subramanya MS, Khan S, Hossain MB, Osland E, Memon B. meta-analyss of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2011;253:900-911.
95. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:110-112.
96. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999; 79:1522.
97. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van de Velde CJH. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908-914.
98. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:439-449.
99. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Kranenbarg EK, 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; 22:2069-2077.
100. Mocellin S, Nitti D. Lymphadenectomy extent and survival of patients with gastric carcinoma: A systematic review and meta-analysis of time-to-event data from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2015;41:448-454.
101. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:303-308.
102. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309-315.
103. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:453-462.

104. Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015;27:1–9.
105. Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer: a review of the Japanese experience. *Cancer* 1989;64:2063.
106. Oh SJ, Hyung WJ, Li C, Song J, Kang W, Rha SY, et al. The effect of spleen-preserving lymphadenectomy on surgical outcomes of locally advanced proximal gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2009;99:275-280.
107. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002; 131:401-407.
108. Nashimoto A, Yabusaki H, Matsuki A. The significance of splenectomy for advanced proximal gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2012 DOI:10.1155/2012/301530
109. Galizia G, Lieto E, De Vita F, Castellano P, Ferraraccio F, Zamboli A, et al. Modified versus standard D2 lymphadenectomy in total gastrectomy for nonjunctional gastric carcinoma with lymph node metastasis. *Surgery* 2015;157:285–296.
110. De Steur WO, Dikken JL, Hartgrink HH. Lymph node dissection in resectable advanced gastric cancer. *Dig Surg* 2013;30:96-103.
111. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563.
112. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Katayama H, Katai H, Yoshikawa T, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma (JCOG0110): Final survival analysis. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl3; abstr 103).
113. Martin RCG, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer. Increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002;236:159-165.
114. Pacelli F, Cusumano G, Rosa F, Marrelli D, Dicosmo MA, Cipollari C, et al. Multivisceral Resection for Locally Advanced Gastric Cancer. An Italian Multicenter Observational Study. *JAMA Surg* 2013;148:353-360.
115. Marano L, Polom K, Patriti A, Roviello G, Falco G, Stracqualursi A, et al. Surgical management of advanced gastric cancer: an evolving issue. *EJSO* 2016;42:18-27.

116. 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;357:1810-1820.
117. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1389-1396.
118. The GASTRIC group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-1737.
119. Di Costanzo F, Gasperoni S, Manzione L, Bisagni G, Labianca R, Bravi S, et al. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:388-398.
120. 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;345:725-730.
121. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333.
122. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis D, Mamon HJ, Swanson R, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101 (abstract 4003). *J Clin Oncol* 2011; 29:256s.
123. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:268-273.
124. 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.
125. Moorcraft SY, Smyth EC, Cunningham D. Adjuvant or neoadjuvant therapy for operable esophagogastric cancer? *Gastric Cancer* 2015;18:1-10.

126. Jiang L, Yang KH, Guan QL, Chen Y, Zhao P, Tian H. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable cancer of the gastric and gastroesophageal junction: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:387-394.
127. Jain VK, Cunningham D, Chau I. Preoperative and postoperative chemotherapy for gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21:99-112.
128. Ahn HS, Jeong SH, Son YG, Lee HJ, Im SA, Bang YJ, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity and mortality in patients with locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2014;101:1560-1565.
129. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
130. Sirohi B, Barreto SG, Singh A, Batra S, Mittra A, Rastogia S, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capectabine is just as "MAGIC"al as epirubicin, cisplatin, and fluorouracil perioperative chemotherapy for resectable locally advanced gastro-oesophageal cancer. *J Cancer Res Ther* 2014;10:866-870.
131. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
132. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, Fuchs M, Geissler M, Vehling-Kaiser U, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma - Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer* 2015;137:678-685.
133. Okines AF, Langley RE, Thompson LC, Stenning SP, Stevenson L, Falk S, et al. Bevacizumab with peri-operative epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) in localised gastro-oesophageal adenocarcinoma: a safety report. *Ann Oncol* 2013;24:702-709.
134. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH, and the British Stomach Cancer Group. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-1312.
135. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:330-335.

136. Foo M, Crosby T, Rackley T, Leong T. Role of (chemo)-radiotherapy in resectable gastric cancer. *Clin Oncol* 2014;26:541-550.
137. Shridhar R, Dombi GW, Weber J, Hoffe SE, Meredith K, Konski A. Adjuvant radiation therapy increases overall survival in node-positive gastric cancer patients with aggressive surgical resection and lymph node dissection: a SEER database analysis. *Am J Clin Oncol* 2012;35:216-221.
138. Foo M, Leong T. Adjuvant therapy for gastric cancer: current and future directions. *World J Gastroenterol* 2014;20:13718-13727.
139. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092.
140. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27:851-856.
141. Van Hagen P, Hulshof MCCM, Van Lanschot JB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
142. Shapiro J, Van Lanschot JB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-1098.
143. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2774-2780.
144. Badgwell B, Blum M, Estrella J, Chiang YJ, Das P, Matamoros A, et al. Predictors of survival in patients with resectable gastric cancer treated with preoperative chemoradiation therapy and gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2015;221:83-90.
145. Kim MS, Lim JS, Hyung WJ, Lee YC, Rha SY, Keum KC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy in locally advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:2711-2718.

146. Dikken JL, van Sandick JW, Swellengrebel HAM, Lind PA, Putter H, Jansen EPM, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer* 2011;11:329.
147. Leong T, Smithers BM, Michael M, GebSKI V, Boussioutas A, Miller D, et al. TOPGEAR: a randomized phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC Cancer* 2015;15:532.
148. Newton AD, Datta J, Loaiza-Bonilla A, Karakousis GC, Roses RE. Neoadjuvant therapy for gastric cancer: current evidence and future directions. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:534-543.
149. House MG, Brennan MF. Neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Adv Surg* 2008;42:151-42168.
150. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, Boot H, Cats A, Pons OB, et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1107-1114.
151. Reim D, Schirren R, Tosolini C, Novotny AR. Clinical research of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer –Current and future concepts. *Transl Gastrointest Cancer* 2015;4:131-140.
152. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg* 2011;254:684-693.
153. Voron T, Messenger M, Duhamel A, Lefevre J, Mabrut JY, Goere D, et al. Is signet-cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? *Gastric Cancer* 2015 DOI 10.1007/s10120-015-0564-2
154. Reim D, Gertler R, Novotny A, Becker K, zum Buschenfelde CM, Ebert M, et al. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2108-2118.
155. Heger U, Blank S, Wiecha C, Langer R, Weichert W, Lordick F, et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell

- containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach?. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1739-1748.
- 156.** Postlewait LM, Squires MH, Kooby DA, Poultides GA, Weber SM, Bloomston M, et al. The prognostic value of signet-cell histology in resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl 3):S832-S839.
- 157.** Piessen G, Messager M, Le Malicot K, Robb WB, Di Fiore F, Guilbert M, et al. Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus peri-operative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas - PRODIGE 19 - FFCD1103 - ADCI002. *BMC Cancer* 2013;13:281.
- 158.** Merrett ND. Multimodality treatment of potentially curative gastric cancer: geographical variations and future prospects. *World J Gastroenterol* 2014;20:12892-12899.
- 159.** Kang YK, Chang HM, Yook JH, Ryu MH, Park I, Min YJ, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomised phase 3 trial of mitomycin-C plus either short-term doxifluridine or longterm doxifluridine plus cisplatin after curative D2 gastrectomy (AMC0201). *Br J Cancer* 2013; 108:1245-1251.
- 160.** Bajetta E, Floriani I, Bartolomeo MD, Labianca R, Landi L, Santoro A, et al. Intergroup trial of adjuvant chemotherapy in adenocarcinoma of the stomach (ITACA-S) trial: comparison of a sequential treatment with irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (LV) followed by docetaxel and cisplatin versus a 5-FU/LV regimen as postoperative treatment for radically resected gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 Suppl:Abstract LBA4001.
- 161.** Amedei A, Benagiano M, Della Bella C, Niccolai E, D'Elis MM. Novel immunotherapeutic strategies of gastric cancer treatment. *J Biomed Biotech* 2011 DOI:10.1155/2011/437348
- 162.** Takebayashi K, Murata S, Yamamoto H, Ishida M, Yamaguchi T, Kojima M, et al. Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1991–1997.
- 163.** Tokumitsu Y, Yoshino S, Iida M, Yoshimura K, Ueno T, Hazama S, et al. Intraoperative dissemination during gastrectomy for gastric cancer associated with serosal invasion. *Surg Today* 2015;45:746-751.

164. Roviello F, Caruso S, Neri A, Marrelli D. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Overview and rationale. *EJSO* 2013;39:1309-1316.
165. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702-2713.
166. Kang YK, Ryoo BY, Chang HM, Zang DY, Kim TW, Yang DH, et al. Update of AMC 0101 study: A phase III trial of intraperitoneal cisplatin and early mitomycin-C plus long-term doxifluridine plus cisplatin (iceMFP) versus mitomycin-C plus short-term doxifluridine (Mf) as adjuvant chemotherapy for grossly serosa-positive advanced gastric cancer (NCT00296322). *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl4, Abstract).
167. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC cancer* 2014;14:183.
168. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009;250:242-246.
169. Braam HJ, Schellens JH, Boot H, van Sandick JW, Knibbe CA, Boerma D, et al. Selection of chemotherapy for hyperthermic intraperitoneal use in gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:282–296.
170. Seshadri RA, Glehen O. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Indian J Surg Oncol* 2016;7:198–207.
171. Mutter D, Marescaux J. Gastrectomies pour cancer: principes généraux, anatomie vasculaire, anatomie lymphatique, curages. *Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales – Appareil digestif*, 40-330-A, 2001, 8 p.
172. Csendes A, Burgos AM, Smok G, Burdiles P, Braghetto I, Díaz JC. Latest results (12–21 years) of a prospective randomized study comparing Billroth II and Roux-en-Y anastomosis after a partial gastrectomy plus vagotomy in patients with duodenal ulcers. *Ann Surg* 2009;249:189-194.

173. Shen WS, Xi HQ, Chen L, Wei B. A meta-analysis of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2014;28:2795-2802.
174. Obama K, Sakai Y. Current status of robotic gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today* 2016;46:528-534.
175. Terashima M, Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Miki Y, et al. Robotic surgery for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:449-457.
176. Coratti A, Anecchiarico M, Di Marino M, Gentile E, Coratti F, Giulianotti PC. Robot-assisted gastrectomy for gastric cancer: current status and technical considerations. *World J Surg* 2013;37:2771-2781.
177. Hyun MH, Lee CH, Kim HJ, Tong Y, Park SS. Systematic review and meta-analysis of robotic surgery compared with conventional laparoscopic and open resections for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2013;100:1566-1578.
178. Diez del Val I, Martinez Blazquez C, Loureiro Gonzalez C, Vitores Lopez JM, Sierra Esteban V, Barrenetxea Asua J, et al., Robot-assisted gastroesophageal surgery: usefulness and limitations. *J Robot Surg* 2014;8:111-118.
179. Kim KM, An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy. *Br J Surg* 2012;99:1681-1687.
180. Suda K, Man-I M, Ishida Y, Kawamura Y, Satoh S, Uyama I. Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc* 2015;29:673-685.
181. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:187-195.
182. 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;22:3618-3624.
183. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Takahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of the new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016;19:329-338.
184. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:672-674.

- 185.** Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12:347-353.
- 186.** Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3173-3180.
- 187.** Aizawa M, Nashimoto A, Yabusaki H, Nakagawa S, Matsuki A, Homma K, et al. The clinical significance of potentially curative resection for gastric cancer following the clearance of free cancer cells in the peritoneal cavity by induction chemotherapy. *Surg Today* 2015;45:611-617.
- 188.** Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resection for metastatic gastric cancer. *HPB* 2010;12:589-596.
- 189.** Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, et al. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014;17:206–212.
- 190.** Kemp CD, Kitano M, Kerkar KM, Ripley RT, Marquardt JU, Schrupp DS, et al. Pulmonary resection for metastatic gastric cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1796-1805.
- 191.** Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, Ishibashi H, Sako S, Hirano M, et al. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1147-1152.
- 192.** Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011;104:692-698.
- 193.** Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2370-2377.
- 194.** Piso P, Slowik P, Popp F, Dahlke MH, Glockzin G, Schlitt HJ. Safety of gastric resections during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2188–2194.

195. Kerkar SP, Kemp CD, Duffy A, Kammula US, Schrupp DS, Kwong KF, et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. *Trials* 2009;10:121.
196. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-168.
197. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Harting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 3.
198. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
199. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
200. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.
201. Galdy S, Cella CA, Spada F, Murgioni S, Frezza AM, Ravenda SP, et al. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:1-12.
202. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-499.
203. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:481-489.

204. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as firstline therapy in advanced gastric cancer: a randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-3976.
205. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2–positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC— A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443-451.
206. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of *HER2*-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN— A randomized, Phase III study. *J Clin Oncol* 2014; DOI:10.1200/JCO.2013.53.6136.
207. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, Phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013; DOI: 10.1200/JCO.2012.48.3552.
208. Li J, Qin S, Xu J, Guo W, Xiong J, Bai Y, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3219-3225.
209. Benson III AB. Advanced gastric cancer: an update and future directions. *Gastrointest Cancer Res* 2008;2:S47-S53.
210. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.
211. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naïve patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450–1457.
212. Hartgrink HH, Putter H, Kranenbarg EK, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Dutch Gastric Cancer Group. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89:1438–1443.

213. Samarasam I, Chandran S, Sitaram V, Perakath B, Nair A, Mathew G. Palliative gastrectomy in advanced gastric cancer: is it worthwhile? *ANZ J Surg* 2006;76:60–63.
214. Saidi RF, ReMine SG, Dudrick PS, Hanna NN. Is there a role for palliative gastrectomy in patients with stage IV gastric cancer? *World J Surg* 2006;30:21–27.
215. Huang KH, Wu CW, Fang WL, Chen JH, Lo SS, Wang RF, et al. Palliative resection in noncurative gastric cancer patients. *World J Surg* 2010;34:1015–1021.
216. Zhang JZ, Lu HS, Huang CM, Chen JH, Lo SS, Wang RF, et al. Outcome of palliative total gastrectomy for stage IV proximal gastric cancer. *Am J Surg* 2011;202:91–96.
217. Mariette C, Bruyere E, Messenger M, Pichot-Delahaye V, Paye F, Dumont F et al. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol* 2013;20:1240-1249.
218. Jeurnink SM, van Eijck CHJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18-27.
219. Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2946–2950.
220. Mutter D, Marescaux J. Complications des gastrectomies. *Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales – Appareil digestif*, 40-350, 2002, 19 p.
221. Herbreteau E, Jooste V, Hamza S, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM. Trends in the management of gastric cancer over a 32-year period: a French population-based study. *Gastric Cancer* 2015;18:129-137.
222. Robb WB, Messenger M, Goere D, Pichot-Delahaye V, Lefevre JH, Louis D, et al. Predictive factors of postoperative mortality after junctional and gastric adenocarcinoma resection. *JAMA Surg* 2013;148:624-631.
223. 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;240:205-213.
224. National Institutes of Health & National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.03. US Department of health and human services, 2010.

225. Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer. Uptodate, 2016 (ver. 49.0).
226. Chung HT, Shakespeare TP, Wynne CJ, Lu JJ, Mukherjee RK, Back MF. Evaluation of a radiotherapy protocol based on INT0116 for completely resected gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1446-1453.
227. Goodman KA. Refining the role of adjuvant radiotherapy in gastric cancer: risk stratification is key (Editorial). *J Clin Oncol* 2015 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3930
228. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is Subjective Global Assessment of nutritional status? *JPEN* 1987;11:8-13.
229. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljunqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224–244.
230. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002;26(1 Suppl):1SA–138SA.
231. Haute autorité de santé & Institut national du cancer. Cancer de l'estomac (Guide). HAS, Paris, 2011.
232. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 2007;26:698–709.
233. Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research. *World J Surg* 2014;38:803-812.
234. Bozzetti F. Nutritional support in oncologic patients: where we are and where we are going. *Clin Nutr* 2011;30:714-717.
235. Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Malhaner R, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer* 2013;16:28-40.
236. Dann GC, Squires MH 3rd, Postlewait LM, Kooby DA, Poultsides GA, Weber SM, et al. An assessment of feeding jejunostomy tube placement at the time of resection for gastric adenocarcinoma: A seven-institution analysis of 837 patients from the U.S. gastric cancer collaborative. *J Surg Oncol* 2015;112:195-202.

237. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392–397.
238. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. Wiley, New York, 1986.
239. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.
240. Rothman KJ. *Epidemiology: An introduction*. 1<sup>st</sup> Edition. Oxford University Press, New York, 2002.
241. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD and the German gastric Carcinoma Study group. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German gastric cancer study. *Ann Surg* 1998;228:449-461.
242. Huscher CGS, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer. Five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005;241:232-237.
243. Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg* 2012; 255:446-456.
244. Chen XZ, Wen L, Rui YY, Liu CX, Zhao QC, Zhou ZG, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e454.
245. Quan Y, Huang A, Ye M, Xu M, Zhuang B, Zhang P, et al. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer* 2015 DOI 10.1007/s10120-015-0516-x
246. Schizas D, Mylonas KS, Economopoulos KP, Tasigiorgos S, Patouras D, Karavokyros I, et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: a systematic review. *Eur Surg* 2015;47:286-302.
247. Best LMJ, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011389.
248. Qiu J, Pankaj P, Jiang H, Zeng Y, Wu H. Laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:1-7.

249. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer. Short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg* 2016;263:28–35.
250. Lee JH, Nam BH, Ryu KW, Ryu SY, Park YK, Kim S, et al. Comparison of outcomes after laparoscopy-assisted and open total gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* 2015;102:1500-1505.
251. Rodríguez Santiago J, Clemares M, Roig-García J, Asensio JI, Feliu X, Toscano E, et al. Cáncer gástrico por laparoscopia: análisis de los datos del Registro Nacional de Cirugía Gástrica por Laparoscopia. *Cir Esp* 2009;85:280-286.
252. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N and the Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in japan. *Ann Surg* 2007;245:68-72.
253. Lin JX, Huang CM, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, et al. Surgical outcomes of 2041 consecutive laparoscopic gastrectomy procedures for gastric cancer: a large-scale case control study. *PLOS One* 2015;10:e0114948.
254. Ding J, Liao GQ, Liu HL, Liu S, Tang J. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012;105:297-303.
255. Lee JH, Yom CK, Han HS. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2009;23:1759–1763.
256. Miura S, Kodera Y, Fujiwara M, Ito S, Mochizuki Y, Yanamura Y et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection: a critical reappraisal from the viewpoint of lymph node retrieval. *J Am Coll Surg* 2004;198:933-938.
257. Kelly KJ, Selby L, Chou JF, Dukleska K, Capanu M, Colt DG, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric adenocarcinoma in the West: a case-control study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3590-3596.
258. Roig García J, Gironés-Vilà J, Garsot-Savall E, Puig-Costa M, Rodríguez-Hermosa J, Codina-Cazador A. gastrectomía por laparoscopia en el cáncer gástrico. Experiencia en una serie de 56 pacientes. *Cir Esp* 2008;83:65-70.
259. Díez del Val I, Lor F, Mújica J, del Hoyo J, González Roldán CA, Legorburu JF. A qualitative indicator for the appraisal of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1992;79(suppl):72.

260. Díez del Val I, Lor F, Mújica J, del Hoyo J, Azurmendi ML, Legorburu JF. Colectomía laparoscópica en la coledocistitis sintomática de presentación complicada. *Cir Esp* 1993;54:395-399.
261. Csendes A, Matus J, Zamorano M, Cárdenas G. Omentobursectomía en cáncer gástrico: controversias actuales. *Rev Chil Cir* 2015;67:653-658.
262. Hasegawa S, Kunisaki C, Ono H, Oshima T, Fujii S, Taguri M, et al. Omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer: a propensity-matched retrospective cohort study. *Gastric Cancer* 2013;16:383-388.
263. Kim DJ, Lee JH, Kim W. A comparison of total versus partial omentectomy for advanced gastric cancer in laparoscopic gastrectomy. *World J Surg Oncol* 2014;12:64-69.
264. Hundahl SA. The potential value of bursectomy in operations for trans-serosal gastric adenocarcinoma (Editorial). *Gastric Cancer* 2012;15:3-4.
265. Fujita J, Kurokawa Y, Sugimoto T, Miyashiro I, Iijima S, Kimura Y, et al. Survival benefit of bursectomy in patients with resectable gastric cancer: interim analysis results of a randomized controlled trial. *Gastric Cancer* 2012;15:42-48.
266. Hirao M, Kurokawa Y, Fujita J, Imamura H, Fujiwara Y, Kimura Y, et al. Long-term outcomes after prophylactic bursectomy in patients with resectable gastric cancer: Final analysis of a multicenter randomized controlled trial. *Surgery* 2015;157:1099-1105.
267. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F, for the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG). Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1727-1732.
268. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg* 2005;92:5-13.
269. Edwards P, Blackshaw GRJC, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DRB. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer* 2004;90:1888-1892.
270. Gholami S, Janson L, Worhunsky DJ, Tran T, Squires III MH, Jin LX, et al. Number of lymph nodes removed and survival after gastric cancer resection: an analysis from the US gastric cancer collaborative. *J Am Coll Surg* 2015;221:291-299.
271. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328.

- 272.** Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005;23:7114-7124.
- 273.** Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Yohanathan L, Dixon M, Law C, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15(Suppl1):S70-S88.
- 274.** Biondi A, D'Ugo D, Cananzi FCM, Papa V, Borasi A, Sicoli F, et al. Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer? *EJSO* 2015;41:779-786.
- 275.** Datta J, Lewis RS Jr, Mamtani R, Stripp D, Kelz RR, Drebin JA, et al. Implications of inadequate lymph node staging in resectable gastric cancer: a contemporary analysis using the National Cancer Data Base. *Cancer* 2014;120:2855-2865.
- 276.** Dikken JL, van Grieken NC, Krijnen P, Gonen M, Tang LH, Cats A, et al. Preoperative chemotherapy does not influence the number of evaluable lymph nodes in resected gastric cancer. *EJSO* 2012;38:319-325.
- 277.** Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28:5210-5218.
- 278.** Shrikhande SV, Barreto SG, Talole SD, Vinchurkar K, Annaiah S, Suradkar K, et al. D2 lymphadenectomy is not only safe but necessary in the era of neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2013;11:31.
- 279.** Miceli R, Tomasello G, Bregni G, Di Bartolomeo M, Pietrantonio F. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: current evidence and future challenges. *World J Gastroenterol* 2014;20:4516-4525.
- 280.** Kuo CY, Chao Y, Li CP. Update on treatment of gastric cancer. *J Chin Med Assoc* 2014;77:345-353.
- 281.** Brar S, Law C, McLeod R, Helyer L, Swallow C, Paszat L, et al. Defining surgical quality in gastric cancer: A RAND/UCLA appropriateness study. *J Am Coll Surg* 2013;217:347-357.
- 282.** Cuschieri A, Hanna GB. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma: Let us move to another era (letter). *Ann Surg* 2014;259:90.

283. De Steur WO, Hartgrink HH, Dikken JL, Putter H, Van de Velde CJH. Quality control of lymph node dissection in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg* 2015;102:1388-1393.
284. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Gisbertz SS, Hartemink KJ, Alonso Poza A, et al. Surgical techniques, open versus minimally invasive gastrectomy after chemotherapy (STOMACH trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:123-128.
285. Dittmar Y, Schüle S, Koch A, Rauchfuss F, Scheuerlein H, Settmacher U. predictive factors for survival and recurrence rate in patients with node-negative gastric cancer. A European single-centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:27-35.
286. Giuliani A, Miccini M, Basso L. Extent of lymphadenectomy and perioperative therapies: two open issues in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:3889-3904.
287. Misleh JG, Santoro P, Strasser JF, Bennett JJ. Multidisciplinary management of gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2013;22:247-264.
288. Brooks GA, Enzinger PC, Fuchs CS. Adjuvant therapy for gastric cancer: revisiting the past to clarify the future (Editorial). *J Clin Oncol* 2012;30:2297-2299.
289. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430-2436.
290. Oh DY, Bang YJ. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:311-320.
291. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-1285.
292. Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, Jendresen M, Gustafsen J, Holm J, et al. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg* 2012;101:26-31.
293. Schuhmacher C, Reim D, Novotny A. Neoadjuvant treatment for gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2013;13:73-78.
294. Fuentes E, Ahmad R, Hong TS, Clark JW, Kwak EL, Rattner DW, et al. Adjuvant therapy completion rates in patients with gastric cancer undergoing perioperative chemotherapy versus a surgery-first approach. *J Gastrointest Surg* 2016;20:172-179.

295. Larsen AC, Hollander C, Duval L, Schonemann K, Achiam M, Pfeiffer P, et al. A nationwide retrospective study of perioperative chemotherapy for gastroesophageal adenocarcinoma: tolerability, outcome, and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1540-1547.
296. Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J. Trends in the use and impact of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes for resected gastric cancer: Evidence from the American College of Surgeons National Cancer Database. *Surgery* 2016;159:1099-1112.
297. Brenkman HJF, Haverkamp L, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Worldwide practice in gastric cancer surgery. *World J gastroenterol* 2016;22:4041-4048.
298. Röcken C, Behrens HM. Validating the prognostic and discriminating value of the TNM-classification for gastric cancer – A critical appraisal. *Eur J Cancer* 2015;51:577-586.
299. Orsenigo E, Bissolati M, Socci C, Chiari D, Muffatti F, Nifosi J, et al. Duodenal stump fistula after gastric surgery for malignancies: a retrospective analysis of risk factors in a single centre experience. *Gastric Cancer* 2014;17:733-744.
300. Babu BI, Finch JG. Current status in the multidisciplinary management of duodenal fistula. *Surgeon* 2013;11:158-164.
301. Aurello P, Sirimarco D, Magistri P, Petrucciani N, Berardi G, Amato S, et al. Management of duodenal stump fistula after gastrectomy for gastric cancer: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:7571-7576.
302. Pérez-López P, Baré M, Touma-Fernández A, Sarría-Santamera A. Relación entre volumen de casos y mortalidad intrahospitalaria en la cirugía del cáncer digestivo. *Cir Esp* 2016;94:151-158.
303. Sasako M. For the Dutch Gastric Cancer Study Group: Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg* 1997;84:1567-1571.
304. Schlesinger-Raab A, Mihaljevic AL, Egert S, Emeny R, Jauch KW, Kleeff J, et al. Outcome of gastric cancer in the elderly: a population-based evaluation of the Munich Cancer Registry. *Gastric Cancer* 2015 DOI 10.1007/s10120-015-0527-7
305. Tran TB, Worhunsky DJ, Squires MH, Jin LX, Spolverato G, Votanopoulos KI, et al. Outcomes of gastric cancer resection in octogenarians: a multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4371-4379.

306. Jansen E, Boot H, Verheij M, van de Velde CJH. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4509-4517.
307. Mahar AL, McLeod RS, Kiss A, Paszat L, Coburn NG. A systematic review of the effect of institution and surgeon factors on surgical outcomes for gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2012;214:860-868.
308. Smith DL, Elting LS, Learn PA, Raut CP, Mansfield PF. Factors influencing the volume-outcome relationship in gastrectomies: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1846-1852.
309. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137.
310. Bilimoria KY, Talamonti MS, Wayne JD, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, et al. Effect of hospital type and volume on lymph node evaluation for gastric and pancreatic cancer. *Arch Surg* 2008;143:671-678.
311. Mamidanna R, Ni Z, Anderson O, Spiegelhalter D, Bottle A, Aylin P, et al. Surgeon volume and cancer esophagectomy, gastrectomy, and pancreatectomy. A population-based study in England. *Ann Surg* 2016;263:727-732.
312. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg* 2014;101:1209-1229.
313. Morán López JM, Piedra León M, García Unzueta MT, Ortiz Espejo M, Hernández González M, Morán López R, et al. Soporte nutricional perioperatorio. *Cir Esp* 2014;92:379-386.
314. Moenig SP, Meyer HJ, Allum WH, De Manzoni G, Garofalo A, Baltin CT, et al. Third international conference of the European Union Network of Excellence on gastric and esophagogastric junction cancer, Cologne, Germany, June 2012. *Gastric Cancer* 2015;18:193-199.
315. Jang YJ, Park MS, Park SS, Kim JH, An H, Park SH, et al. Surgeon subspeciality as a factor in improving long-term outcomes for gastric cancer. Twenty years of experience in Korea. *Arch Surg* 2010;145:1091-1096.
316. Liang Y, Wu L, Wang X, Ding X, Liang H. The positive impact of surgeon specialization on survival for gastric cancer patients after surgery with curative intent. *Gastric Cancer* 2015;18:859-867.

317. Fontana E, Smyth EC, Cunningham D, Rao S, Watkins D, Allum WH, et al. Improved survival in resected oesophageal and gastric adenocarcinomas over a decade: the Royal Marsden experience 2001-2010. *Gastric Cancer* 2015 DOI 10.1007/s10120-015-0561-5
318. Kang WM, Meng QB, Yu JC, Ma ZQ, Li ZT. Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:5934-5940.
319. Wu J, Liu X, Cai H, Wang Y. Prediction of tumor recurrence after curative resection in gastric carcinoma based on bcl-2 expression. *World J Surg Oncol* 2014;12:40.
320. Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, Marchet A, Baiocchi GL, Giacopuzzi S, et al. External validation of a score predictive of recurrence after radical surgery for non-cardia gastric cancer: results of a follow-up study. *J Am Coll Surg* 2015;221:280-290.
321. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242.
322. Mohri Y, Yasuda H, Ohi M, Tanaka K, Saigusa S, Okigami M, et al. Short- and long-term outcomes of laparoscopic gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *Surg Endosc* 2015;29:1627-1635.
323. Kang Y, Li S, Ge Q, Liu X, Yang Z, Xue Y, et al. Extent of serosal changes predicts peritoneal recurrence and poor prognosis after curative surgery for gastric cancer. *Medicine* 2015;94:e1750.
324. Bianchi A, Espin F. ¿Dónde estamos en el tratamiento del cancer gástrico? Experiencias y evidencias después de 30 años. *Med Clin (Barc)* 2013;140:307-309.
325. Jacome AA, Sankarankutty AK, dos Santos JS. Adjuvant therapy for gastric cancer: What have we learned since INT0116? *World J Gastroenterol* 2015;21:3850-3859.
326. Jansen EP, Boot H, van de Velde CJ, van Sandick J, Cats A, Verheij M. Can adjuvant chemoradiotherapy replace extended lymph node dissection in gastric cancer? *Recent Res Cancer* 2012;196:229-240.
327. Miao RL, Wu AW. Towards personalized perioperative treatment for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:11586-11594.
328. Coburn N, Seevaratnam R, Paszat L, Helyer L, Law C, Swallow C, et al. Optimal management of gastric cancer. Results from an International RAND/UCLA expert panel. *Ann Surg* 2014;259:102-108.
329. Lordick F, Allum W, Carneiro F, Mitry E, Tabernero J, Tan P, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. *Cancer Treat Rev* 2014;40:692-700.

- 330.** Allum W, Osorio J. El proyecto EURECCA para el cáncer gastroesofágico (Editorial). *Cir Esp* 2016;94:255-256.
- 331.** Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol* 2015;21:7343-7348.
- 332.** Jacome AA, Coutinho AK, Lima EM, Andrade AC, dos Santos JS. Personalized medicine in gastric cancer: Where are we and where are we going? *World J Gastroenterol* 2016;22:1160-1171.

BIBLIOMETRÍA

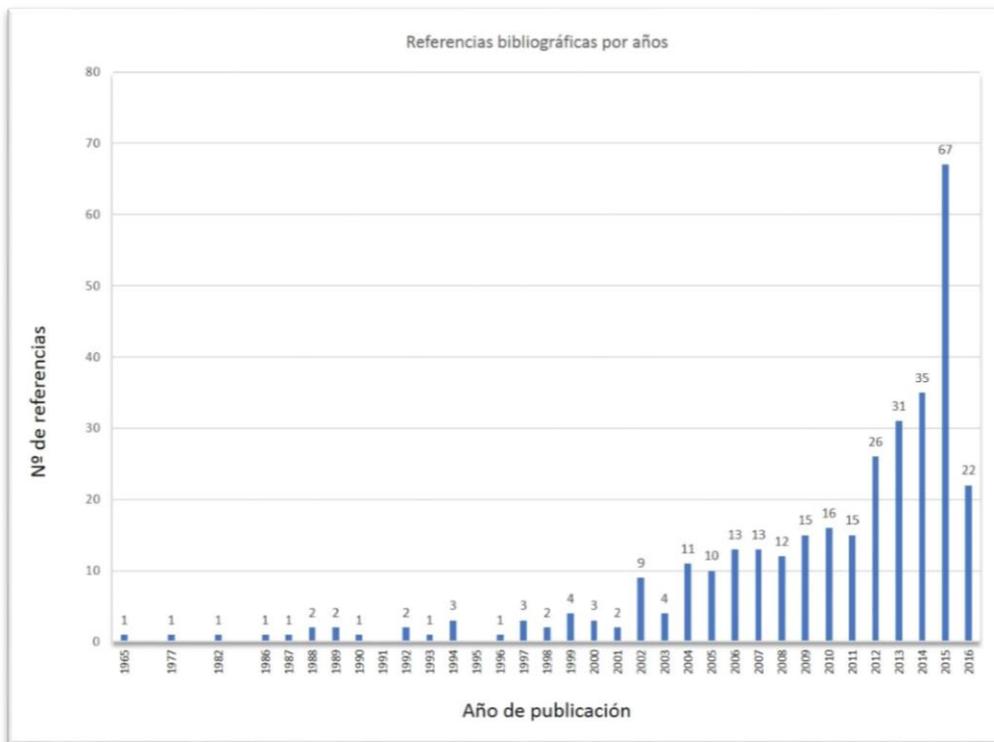


Figura 75. Distribución de las referencias bibliográficas por año de publicación (bibliometría).

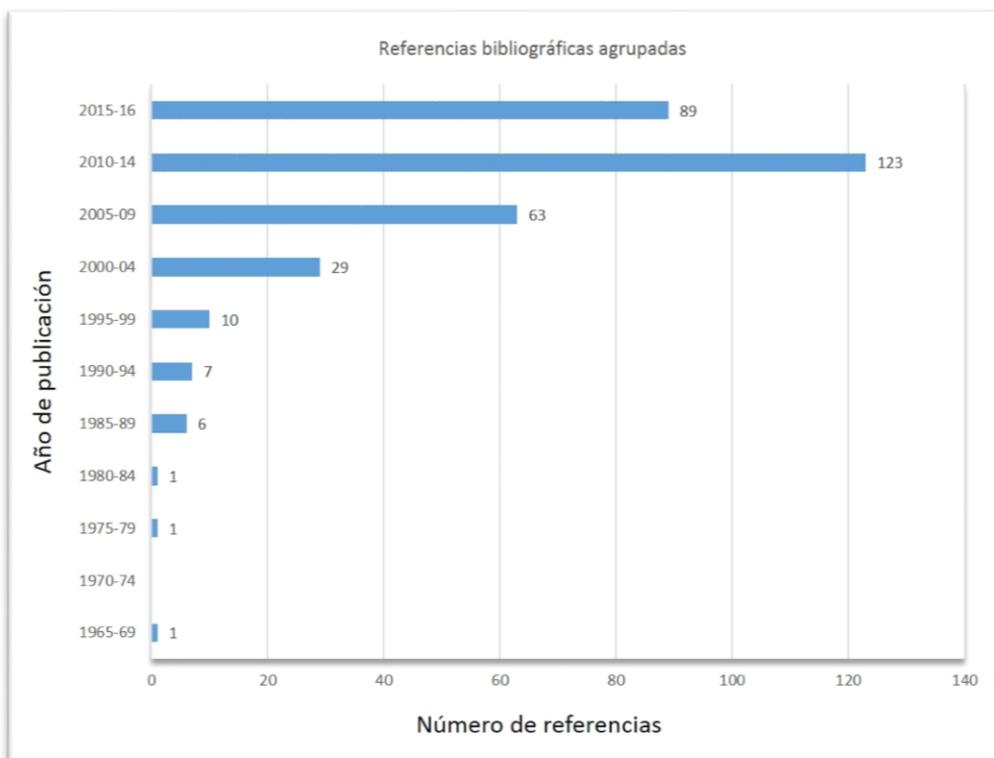


Figura 76. Distribución de las referencias bibliográficas agrupadas.

## **TABLAS Y FIGURAS**

---



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>1</b>	Factores de riesgo del cáncer gástrico	5
<b>2</b>	Definición del T, N y M (TNM, 7ª Edición)	20
<b>3</b>	Clasificación por estadios (TNM, 7ª Edición)	20
<b>4</b>	Score pronóstico de supervivencia según respuesta del tumor a la neoadyuvancia	29
<b>5</b>	Correlación entre el N ratio y la supervivencia	30
<b>6</b>	Tipos de linfadenectomía según extensión de la gastrectomía (JGCA)	35
<b>7</b>	Principales resultados de los ensayos británico y holandés	36
<b>8</b>	Resultados a largo plazo del ensayo holandés	36
<b>9</b>	Principales ensayos con terapias dirigidas	56
<b>10</b>	Beneficio potencial de la resección paliativa	58
<b>11</b>	Clasificación de Clavien-Dindo	62
<b>12</b>	Criterios comunes de eventos adversos (CTCAE v4.03): grados de severidad	63
<b>13</b>	CTCAE v4.03: principales efectos adversos observados durante el tratamiento del cáncer gástrico	64
<b>14</b>	Valoración global subjetiva	68
<b>15</b>	Composición de los grupos de análisis	83
<b>16</b>	Índice de comorbilidad de Charlson	86
<b>17</b>	Volúmenes-blancos según la localización del tumor primario	90
<b>18</b>	Días de seguimiento de la muestra, por hospitales	105
<b>19</b>	Valoración del Índice Kappa (concordancia entre observadores)	106
<b>20</b>	Datos demográficos por hospitales	109
<b>21</b>	Número de pacientes tratados por año en cada hospital	109
<b>22</b>	Tipo histológico de Lauren	113
<b>23</b>	Localización dominante del tumor primario	113
<b>24</b>	Correlación entre los hallazgos ecoendoscópicos y patológicos en los pacientes que no recibieron neoadyuvancia	114
<b>25</b>	Correlación entre los hallazgos ecoendoscópicos y patológicos en los pacientes neoadyuvados	115
<b>26</b>	Grado de cumplimiento (completion rate) de la QT pre y postoperatoria	116
<b>27</b>	Abordaje quirúrgico por hospitales y conversiones a laparotomía	117
<b>28</b>	Tipo de gastrectomía por hospitales	117
<b>29</b>	Intencionalidad de la gastrectomía: curativa, paliativa o no resección	118
<b>30</b>	Extensión de la linfadenectomía por hospitales	118
<b>31</b>	Resecciones multiviscerales por hospitales	119
<b>32</b>	Complicaciones postoperatorias según Clavien-Dindo por hospitales	120
<b>33</b>	Complicaciones postoperatorias según la edad	121
<b>34</b>	Complicaciones postoperatorias según el Índice de comorbilidad de Charlson	121
<b>35</b>	Complicaciones postoperatorias según el tipo de abordaje (abierto vs laparoscópico)	122
<b>36</b>	Complicaciones postoperatorias según el tipo de linfadenectomía	123
<b>37</b>	Complicaciones postoperatorias según el número de ganglios resecaos	124
<b>38</b>	Complicaciones postoperatorias según el tipo de resección	126
<b>39</b>	Dehiscencias de sutura según tipo de gastrectomía	127

<b>40</b>	Necesidad de reintervención y mortalidad por dehiscencia de sutura	128
<b>41</b>	Relación entre la dehiscencia del muñón duodenal y el tipo de resección	129
<b>42</b>	Estancia hospitalaria por hospitales y según grado de complicaciones	131
<b>43</b>	Distribución por estadios según hospitales	131
<b>44</b>	Distribución por estadios en el HUB	133
<b>45</b>	Distribución por estadios en el HUA	133
<b>46</b>	Número de ganglios resecaados por hospital	133
<b>47</b>	Grado de regresión tumoral según tipo de Lauren	134
<b>48</b>	Porcentaje de pacientes con respuesta completa o casi completa a la neoadyuvancia	134
<b>49</b>	Relación entre la afectación de márgenes y el tipo de Lauren	135
<b>50</b>	Tabla de supervivencia actuarial	136
<b>51</b>	Tasa de incidencia de recidiva por hospitales	138
<b>52</b>	Datos demográficos por grupo de análisis	141
<b>53</b>	Tipo de abordaje por grupo de análisis	141
<b>54</b>	Tipo de linfadenectomía por grupo de análisis	142
<b>55</b>	Número de ganglios resecaados y N ratio por grupo de análisis	142
<b>56</b>	Distribución por estadios en cada grupo de análisis	143
<b>57</b>	Afectación serosa según neoadyuvancia	144
<b>58</b>	Invasión linfática y vascular por grupo de análisis	145
<b>59</b>	Diagnóstico de recidiva durante el seguimiento	146
<b>60</b>	Modo de presentación de las recidivas según modelo de tratamiento	147
<b>61</b>	Recidivas en el grupo control (cirugía sola) según estadio	148
<b>62</b>	Recidivas en el grupo de RQT adyuvante según estadio	149
<b>63</b>	Recidivas en el grupo de QT perioperatoria según estadio	151
<b>64</b>	Riesgo de recidiva por grupo de tratamiento	151
<b>65</b>	Riesgo de recidiva en el tipo difuso según modelo de tratamiento	152
<b>66</b>	Riesgo de recidiva en caso de invasión linfovascular y/o perineural según modelo de tratamiento	152
<b>67</b>	Recidivas según extensión de la linfadenectomía y tipo de tratamiento	153
<b>68</b>	Mortalidad global y específica por grupo de tratamiento	154
<b>69</b>	Resultados globales de seguridad y efectividad con linfadenectomía D2 en ensayos clínicos de muestra amplia, comparados con nuestra experiencia	174
<b>70</b>	Diferentes tipos de neoadyuvancia (%) a lo largo del mundo	182
<b>71</b>	Formas de presentación de las recidivas	189
<b>72</b>	Forma de presentación de las recidivas según tipo de tratamiento	189
<b>73</b>	Estándares de atención RAND/UCLA en el cáncer gástrico	193

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>1</b>	Tendencias en las causas de muerte por cáncer en EEUU (1930-2012)	3
<b>2</b>	Incidencia estimada del cáncer gástrico por 100.000 habitantes	4
<b>3</b>	Carcinogénesis en el cáncer gástrico de tipo intestinal	6
<b>4</b>	Carcinogénesis en el tipo difuso	7
<b>5</b>	Proceso diagnóstico en los subtipos moleculares del adenocarcinoma gástrico	8
<b>6</b>	Subtipos moleculares: relación con el tipo difuso y distribución anatómica	8
<b>7</b>	Clasificación de Borrmann (tipo macroscópico de la JGCA)	9
<b>8</b>	Grupos ganglionares perigástricos (Nivel 1)	10
<b>9</b>	Grupos ganglionares extraperigástricos	11
<b>10</b>	Patrones de recidiva tras gastrectomía R0	13
<b>11</b>	Supervivencia en función de la respuesta metabólica a la neoadyuvancia	18
<b>12</b>	Clasificación del cáncer gástrico precoz (tipo 0 o superficial de la JGCA)	21
<b>13</b>	Clasificación de Siewert de los tumores de la UEG	22
<b>14</b>	Curvas de supervivencia por estadios	24
<b>15</b>	Correlación entre la afectación ganglionar y el tipo de Lauren	25
<b>16</b>	Nomograma para la estimación de la supervivencia global	26
<b>17</b>	Grados de regresión tumoral tras neoadyuvancia según Mandard y Becker	27
<b>18</b>	Criterios de evaluación histológica de respuesta tumoral tras neoadyuvancia (JGCA)	28
<b>19</b>	Supervivencia según la respuesta del tumor a la neoadyuvancia	28
<b>20</b>	Supervivencia según el score pronóstico de Becker	29
<b>21</b>	Supervivencia según invasión linfática y/o vascular	31
<b>22</b>	Tipos de linfadenectomía según localización del tumor primario	34
<b>23</b>	Dutch study: mortalidad específica acumulada	37
<b>24</b>	Algoritmo terapéutico del MSKCC de Nueva York	45
<b>25</b>	Algoritmo terapéutico de la Sociedad francesa de gastroenterología	46
<b>26</b>	Linfadenectomía del Nivel 2	50
<b>27</b>	Linfadenectomía de los grupos 10 y 11d (técnica de Maruyama)	50
<b>28</b>	Categorías biológicas para el tratamiento del cáncer gástrico estadio IV	53
<b>29</b>	Supervivencia general según grado de citorreducción y del PCI de Sugarbaker en pacientes tratados con cirugía citorreductora completa	55
<b>30</b>	Vías biológicas y terapias dirigidas tras la QT de primera línea	57
<b>31</b>	Soporte nutricional según escenarios clínicos posibles	69
<b>32</b>	Circuito de los pacientes	84
<b>33</b>	Algoritmo de tratamiento en el HUB	88
<b>34</b>	Colocación habitual de los trócares en la gastrectomía laparoscópica	92
<b>35</b>	Linfadenectomía del grupo 6 y ligadura de los vasos gastroepiploicos derechos	94
<b>36</b>	Linfadenectomía de los grupos 8 y 9 desde el origen de la arteria gástrica derecha	94
<b>37</b>	Linfadenectomía del grupo 11p y ligadura de la a. gástrica izquierda	95
<b>38</b>	Gastrectomía subtotal: sección gástrica tras descender el grupo 1	95
<b>39</b>	Esófago-yeyunostomía término-lateral circular mecánica y cierre del muñón yeyunal	96

<b>40</b>	Tránsito de control tras gastrectomía total	97
<b>41</b>	Gastroyeyunostomía látero-lateral mecánica	97
<b>42</b>	Confección del pie de asa	98
<b>43</b>	Pacientes tratados por año: cirugía sola vs tratamiento multidisciplinar (HUA)	110
<b>44</b>	Pacientes tratados por año: cirugía sola vs tratamiento multidisciplinar (HUB)	110
<b>45</b>	Demoras en el tratamiento del cáncer gástrico (por modelos)	111
<b>46</b>	Índice de comorbilidad de Charlson por hospitales	112
<b>47</b>	Complicaciones postoperatorias agrupadas (Clavien-Dindo)	120
<b>48</b>	Complicaciones postoperatorias según el Índice de comorbilidad de Charlson	122
<b>49</b>	Complicaciones postoperatorias según el tipo de linfadenectomía	123
<b>50</b>	Complicaciones postoperatorias según el número de ganglios resecaados	125
<b>51</b>	Complicaciones postoperatorias según el tipo de resección	126
<b>52</b>	Tipos de dehiscencia observados en la serie	128
<b>53</b>	Asociación entre las complicaciones postoperatorias más frecuentes	130
<b>54</b>	Distribución por estadios según hospitales	132
<b>55</b>	Supervivencia por hospitales (media y mediana)	136
<b>56</b>	Supervivencia actuarial por hospitales	137
<b>57</b>	Supervivencia específica por hospitales	138
<b>58</b>	Modo de presentación de las recidivas (global)	139
<b>59</b>	Modo de presentación de las recidivas (HUB)	140
<b>60</b>	Modo de presentación de las recidivas (HUA)	140
<b>61</b>	Distribución por estadios en cada grupo de análisis	144
<b>62</b>	Modo de presentación de las recidivas por grupo de tratamiento	147
<b>63</b>	Modo de presentación de las recidivas en el grupo control	148
<b>64</b>	Modo de presentación de las recidivas en el grupo de RQT adyuvante	149
<b>65</b>	Modo de presentación de las recidivas en el grupo de QT perioperatoria	150
<b>66</b>	Supervivencia a largo plazo según modelo de tratamiento	155
<b>67</b>	Supervivencia a largo plazo (grupo control versus tratamiento combinado)	155
<b>68</b>	Supervivencia específica (grupo control versus tratamiento combinado)	156
<b>69</b>	Supervivencia específica por grupo de tratamiento (seguimiento a 5 años)	157
<b>70</b>	Supervivencia a largo plazo según el número de ganglios resecaados	157
<b>71</b>	Supervivencia a largo plazo según la N ratio	158
<b>72</b>	Resultados histopatológicos y ultrasonográficos en pacientes con cáncer gástrico no neoadyuvados	165
<b>73</b>	Número de ganglios examinados por categorías (NCDB)	176
<b>74</b>	Evolución del tipo de tratamiento multimodal en EEUU	182
<b>75</b>	Distribución de las referencias bibliográficas por año de publicación (bibliometría)	238
<b>76</b>	Distribución de las referencias bibliográficas agrupadas	238

# ANEXOS

---



## ANEXO 1

## Dictamen del CEIC de Euskadi

**DICTAMEN DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE EUSKADI (CEIC-E)**

D<sup>a</sup>. María Rodríguez Velasco como Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

**CERTIFICA**

Que este Comité, de conformidad con lo dispuesto con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, y con el resto de normativa aplicable, ha evaluado la propuestas del promotor Ismael Díez del Val (*Cirugía General y Aparato Digestivo*) Hospital Universitario Basurto para que se realice el estudio:

Título: **BENEFICIOS DE LA TERAPIA MULTIMODAL EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO RESECABLE.**

Código Promotor: IDV Código Interno: PI2015194 (EPA-OD)

Versión Protocolo Evaluada: 20 de diciembre 2015

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA / Versión 1 (1-1-2014)

QUIMIOTERAPIA / HUB\_2002\_REV1: FEB-2010

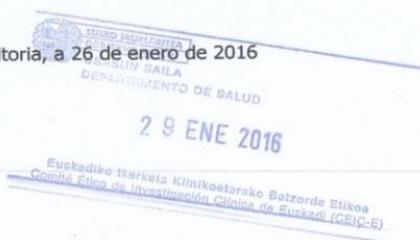
RADIOTERAPIA / HUB\_REV1\_FEB\_2010

Y que este Comité reunido el día 16/12/2015 (recogido en acta 12/2015) considera, como organismo asesor, que este estudio no presenta impedimento ético para que sea realizado por los siguientes investigadores:

- Ismael Díez del Val (*Cirugía General y Aparato Digestivo*) Hospital Universitario Basurto

Lo que firmo en Vitoria, a 26 de enero de 2016

Fdo:



María Rodríguez Velasco  
Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

## ANEXO 2

### Resolución de clasificación del estudio (AEMPS)



DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

**DESTINATARIO:**

**D. ISMAEL DIEZ DEL VAL  
C/ SARRI, 1 – 2ºB  
48993 – GETXO. BIZKAIA**

**Fecha: 14 de enero de 2016**

**REFERENCIA: ESTUDIO TESIS-AGR**

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado **“Beneficios de la terapia multimodal en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico reseccable: Proyecto de Tesis doctoral”**, con código **IDD-OXA-2016-01**

**CORREO ELECTRÓNICO**

farmacoepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA

N. de Registro: 560 / RG 989  
Fecha: 15/01/2016 12:30:58

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO: D. ISMAEL DÍEZ DEL VAL**

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **8 de enero de 2016**, por **D. ISMAEL DÍEZ DEL VAL**, para la clasificación del estudio titulado **“Beneficios de la terapia multimodal en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico resecable: Proyecto de Tesis doctoral”**, con código **IDD-OXA-2016-01** y cuyo promotor es **D. ISMAEL DÍEZ DEL VAL**, se emite resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **11 y 12 de enero de 2016**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **8 y 11 de enero de 2016**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS <sup>(3)</sup> la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(4)</sup>

Madrid, a **14 de enero de 2016**

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE  
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García

<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

<sup>3</sup> Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

<sup>4</sup> De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

## ANEXO 3

### Cuestionario de recogida de datos (Access)

## BENEFICIOS DE LA TERAPIA MULTIMODAL EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO RESECABLE

### 1. Filiación

Formulario de 'Filiación' en Access. Campos visibles:

- Num Registro: 47
- Hospital: [ ]
- Fecha inicio tto: 08/04/2008
- Tto inicial: [ ]
- Grupo de análisis: 9
- Radio botones: Neoadyuvancia, Cirugía, Radical no quirúrgico
- Radio botones: Control, RQT post, QT perit, Excluido
- Fecha de nacimiento: 16/04/1937
- Sexo: [ ]
- Radio botones: Mujer, Hombre
- Performance Status: [ ]
- COMORBILIDAD:
  - Diabetes Mellitus: [ ]
  - Cardopatía: [ ]
  - HTA: [ ]
  - Patología pulmonar: [ ]
  - Hepatopatía crónica: [ ]
  - Cirugía abdominal previa: [ ]

### 2. Diagnóstico

Formulario de 'Diagnóstico' en Access. Campos visibles:

- Fecha diagnóstico (biopsia): 08/04/2008
- Histología: [ ]
- Radio botones: Intestinal, Difuso, Indiferenciado, Ovario
- Localización: [ ]
- Radio botones: Fundus, Cuerpo, Antro
- Abarea varias localizaciones: [ ]
- Radio botones: Sí, No
- Lesión estenosante: [ ]
- Radio botones: Sí, No
- Ecoendoscopia: [ ]
- Radio botones: Sí, No
- Patología quirúrgica asociada: [ ]
- Radio botones: poliploidias, neo colón, hernia/evacuación
- cT: [ ]
- Radio botones: T1a, T1b, T2, T3, T4a, T4b, Tx
- cM: [ ]
- Radio botones: Positivo, Negativo, No determinado, MD, M1, No determinado

### 3. Neoadyuvancia

bd\_gastro\_tesis (anonimizada) | Base de datos- C:\Users\USMA\Desktop\Tesis\Bases de datos\bd\_gastro\_tesis (anonimizada).accdb (Formato de archivo de Access 2007 - 2013) - Access

ARCHIVO INICIO CREAR DATOS EXTERNOS HERRAMIENTAS DE BASE DE DATOS

Formulario principal TABLA PRINCIPAL

Hospital: 0 Fecha inicio Tto: 08/04/2008

Num Registro: 47 Tto Inicial: 2

Grupo de análisis: 9

Neoadyuvancia  
 Cirugía  
 Radical no quirúrgico

Control  
 RQT post  
 QT peri  
 Excluido

Filiación Diagnóstico Neoadyuvancia Cirugía Anatomía Patológica Adyuvancia Seguimiento

QT neoadyuvante:  No

Motivo: 3

- No diagnóstico inicial de malignidad
- Estado precoz
- Estenosis
- Hemorragia
- Edad
- Comorbilidad
- Otros

QT pre completa:  No

Motivo:

- Toxicidad
- Progresión
- Deseo del paciente
- Exitus

TOXICIDAD

- Mucositis
- Esofagitis
- Diarrea
- Emesis
- Tox neurológica
- Neutropenia
- Plaquetopenia
- Anemia
- Neutropenia febril
- Tox vascular
- Otra toxicidad: tipo
- Grado

QUIMIOTERAPIA

Tipo de QT:

- Cisplatino-SFU
- EOX
- Otros

Fecha inicio:

Fecha fin:

Número de ciclos:

Criterios Comunes de Eventos Adversos (CTCAE v4.0) cáncer estómago-gástrico.

Evento	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Diarrea</b>	Defecación normal, sin molestias.	Defecación alterada, molestias.	Defecación alterada, molestias, dolor abdominal.	Defecación alterada, molestias, dolor abdominal, pérdida de peso.	Defecación alterada, molestias, dolor abdominal, pérdida de peso, deshidratación.
<b>Esofagitis</b>	Disfagia leve, molestias.	Disfagia moderada, molestias.	Disfagia severa, molestias, dolor.	Disfagia severa, molestias, dolor, pérdida de peso.	Disfagia severa, molestias, dolor, pérdida de peso, deshidratación.
<b>Hemorragia oral</b>	Sin sangrado.	Sangrado leve, no sintomático.	Sangrado moderado, sintomático.	Sangrado severo, sintomático, dolor.	Sangrado severo, sintomático, dolor, pérdida de peso.
<b>Neutropenia</b>	Neutrofilos > 1500/mm <sup>3</sup> .	Neutrofilos < 1500/mm <sup>3</sup> .	Neutrofilos < 1000/mm <sup>3</sup> .	Neutrofilos < 500/mm <sup>3</sup> .	Neutrofilos < 100/mm <sup>3</sup> .
<b>Plaquetopenia</b>	Plaquetas > 150.000/mm <sup>3</sup> .	Plaquetas < 150.000/mm <sup>3</sup> .	Plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> .	Plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> .	Plaquetas < 20.000/mm <sup>3</sup> .
<b>Leucopenia</b>	Leucocitos > 4.000/mm <sup>3</sup> .	Leucocitos < 4.000/mm <sup>3</sup> .	Leucocitos < 3.000/mm <sup>3</sup> .	Leucocitos < 2.000/mm <sup>3</sup> .	Leucocitos < 1.000/mm <sup>3</sup> .
<b>Neutropenia</b>	Neutrofilos > 1500/mm <sup>3</sup> .	Neutrofilos < 1500/mm <sup>3</sup> .	Neutrofilos < 1000/mm <sup>3</sup> .	Neutrofilos < 500/mm <sup>3</sup> .	Neutrofilos < 100/mm <sup>3</sup> .

Registro: 4 de 47 de 615

### 4. Cirugía

bd\_gastro\_tesis (anonimizada) | Base de datos- C:\Users\USMA\Desktop\Tesis\Bases de datos\bd\_gastro\_tesis (anonimizada).accdb (Formato de archivo de Access 2007 - 2013) - Access

ARCHIVO INICIO CREAR DATOS EXTERNOS HERRAMIENTAS DE BASE DE DATOS

Formulario principal TABLA PRINCIPAL

Hospital: 0 Fecha inicio Tto: 08/04/2008

Num Registro: 47 Tto Inicial: 2

Grupo de análisis: 9

Neoadyuvancia  
 Cirugía  
 Radical no quirúrgico

Control  
 RQT post  
 QT peri  
 Excluido

Filiación Diagnóstico Neoadyuvancia Cirugía Anatomía Patológica Adyuvancia Seguimiento

Cirugía:  Sí

Fecha: 21/04/2008 Fecha de alta: 02/05/2008

Días de estancia:

Tipo de abordaje: 3

- Robótica
- Laparoscópica
- Abierta

Conversión:  Sí  No

Colecistectomía:  Sí  No

Resección multivisceral:  Sí

Órganos asociados: 6

- Bazo
- Bazo+páncreas
- Colon
- Bazo+páncreas+colon
- Hígado
- Int.delgado
- Ovarios

Resección oncológica: 3

- R2
- No resección

Tipo de linfadenectomía:

- D0
- D1 (estándar)
- D1+D2 (extendida)

Duración de la intervención:

Pérdidas hemáticas (ml):

Dehiscencia:  Sí

Tipo: 2

- Gastro/esofago-yeyunostomía
- Duodeno
- Pie de asa
- Lesión de asa
- Colon

Otras complicaciones:  Sí  No

- Hemoperitoneo
- Hematemesis
- Absceso intrabdominal

ECI:  Sí  No

Endoprótesis: 1

- Sí
- No

Complicación pulmonar:  No

Tipo:

- Derrame
- Colección
- Empiema
- Neumonía
- EAP
- TEP
- SORA
- Otras

Reintervenciones (Nº): 0

Causa-1:

- Dehiscencia
- Hemorragia
- Colección
- Obstrucción
- Otros

Tipo:

- Rrafia
- Lavado-drenaje
- Hemostasia
- Resección
- Ostomía

Causa-2:

- Dehiscencia
- Rrafia
- Lavado-drenaje
- Hemostasia
- Resección
- Ostomía

Tipo-2:

- Rrafia
- Lavado-drenaje
- Hemostasia
- Resección
- Ostomía

Clasificación de las COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS de Clavien-Dindo

GRADO	DEFINICIÓN
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal SIN necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o radiológico-intervencionista.
II	Incluye intervenciones como antieméticos, antidiarreicos, analgésicos, antibióticos, paracetamol, transfusiones, intubación al cambio de la sonda digestiva o de la sonda.
III	Requiere tratamiento con otro tipo de fármacos, incluye la necesidad de transfusión o múltiples parámetros.
IV	Requiere reintervención quirúrgica, radiológica o endoscópica. No hay pérdida anastomótica general.
V	Intervención bajo anestesia general.
VI	Complicaciones graves que suponen el traslado de la vida del paciente y requieren manejo en UCI o Reanimación.
VII	Muere. Muere por efectos de un órgano o sistema vital.
VIII	Muere. Muere por infección o contaminación multigrado.

Registro: 4 de 47 de 615

## 5. Anatomía Patológica

bd\_gastro\_tesis (anonimizada) - Base de datos- C:\Users\ISMAI\Desktop\Tesis\Bases de datos\bd\_gastro\_tesis (anonimizada).accdb (Formato de archivo de Access 2007 - 2013) - Access

Inicio INICIO CREAR DATOS EXTERNOS HERRAMIENTAS DE BASE DE DATOS

Formulario principal TABLA PRINCIPAL

Hospital: B Fecha inicio tto: 08/04/2008

Num Registro: 47 Tto Inicial: 2

Grupo de análisis: 9

Neoadyuvancia  
 Cirugía  
 Radical no quirúrgico

Control  
 RQT post  
 QT peri  
 Excluido

Filiación Diagnóstico Neoadyuvancia Cirugía Anatomía Patológica Adyuvancia Seguimiento

T:  Tis  T1a  T1b  T2  T3  T4a  T4b  T0

N:  N0  N1 (1-2)  N2 (3-6)  N3a (7-15)  N3b (>15)

Ganglios afectados:  Ganglios extirpados:

Grado de regresión de Mandard:  Grado:

Márgenes:  Libres  Afectos

(y)pTNM:  Citología (+):  Sí  No

Invasión vascular:  Sí  No

Invasión linfática:  Sí  No

Invasión perineural:  Sí  No

**CÁNCER GÁSTRICO (TNM, 7ª edición)**

	M0			M1		
	N0	N1	N2	N3a	N3b	M1
T1a	IA	IB	IIA	IIIB		IV
T1b						
T2	IB	IIA	IIIB	IIIA		
T3	IIA	IIIB	IIIA	IIIB		
T4a	IIIB	IIIB	IIIC			
T4b	IIIB	IIIB	IIIC			

Registro: M: 4 de 615

## 6. Adyuvancia

bd\_gastro\_tesis (anonimizada) - Base de datos- C:\Users\ISMAI\Desktop\Tesis\Bases de datos\bd\_gastro\_tesis (anonimizada).accdb (Formato de archivo de Access 2007 - 2013) - Access

Inicio INICIO CREAR DATOS EXTERNOS HERRAMIENTAS DE BASE DE DATOS

Formulario principal TABLA PRINCIPAL

Hospital: B Fecha inicio tto: 08/04/2008

Num Registro: 47 Tto Inicial: 2

Grupo de análisis: 9

Neoadyuvancia  
 Cirugía  
 Radical no quirúrgico

Control  
 RQT post  
 QT peri  
 Excluido

Filiación Diagnóstico Neoadyuvancia Cirugía Anatomía Patológica Adyuvancia Seguimiento

Adyuvancia:  Sí  No

Motivo:  No indicación  Complicaciones IQ  Toxicidad neoadyuvancia  Edad  Comorbilidad/PS  Deseo del paciente

Tipo:  QTRT  QT  RT

Quimioterapia:  EOX  SFU/LV  otros

Fecha inicio RT:  Fecha fin RT:  Dosis RT:

Fecha inicio QT:  Fecha fin QT:  Num ciclos QT:

Adyuvancia completa:  Sí  No

Motivo:  Toxicidad  Progresión  Deseo del paciente  Exitus

Toxicidad/Grado:

Mucositis oral:  Esofagitis:  Diarrea:  Emesis:  Neurológica:  Neutropenia:  Plaquetopenia:  Anemia:  Neutropenia febril:  Vascular:  Otras:  Grado:

Registro: M: 4 de 615

## 7. Seguimiento

Vistas | Portapapeles | Ordenar y filtrar | Registros | Buscar | Formato de texto

Todas las tabl... << Formularios principales

Buscar...

TABLA PRINCIPAL

TABLA PRINCIPAL - Tabla

Formulario principal

Errores de pegado

Errores de pegado : Tabla

Filiación | Diagnóstico | Neoadyuvancia | Cirugía | Anatomía Patológica | Adyuvancia | Seguimiento

Excluido

FECHA DE ÚLTIMO SEGUIMIENTO 23/07/2013

Estado 3

Vivo sin enfermedad  
 Vivo con enfermedad  
 Exitus

Motivo 1

Por neoplasia  
 Otras causas

Recidiva 1

Sí  
 No

Fecha 04/03/2013

Persistencia

Localización 4

Local  
 Peritoneal  
 A distancia  
 Loc + Perit  
 Loc + Distancia  
 Perit + Distancia  
 Loc + Perit + A distancia

FECHA EXITUS 23/07/2013

Registro: 21 de 615 Sin filtro Buscar

Vista Formulario