

ESTUDIO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO

Emma Eizaguirre Letamendia

Tesis doctoral

2020

ESTUDIO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO

Tesis presentada por

Emma Eizaguirre Letamendia

Para la obtención del título de doctora por la

*Universidad del País Vasco/Euskal Herriko
Unibertsitatea*

Tesis dirigida por

Dr. D. Luis Bujanda Fernandez de Piérola



Osakidetza

DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA



**TESI ZUZENDARIAREN BAIMENA TESI
AURKEZTEKO**

**AUTORIZACIÓN DEL/LA DIRECTORA/A DE TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN**

Zuzendariaren izen-abizenak / Nombre y apellidos del/la director/a: LUIS BUJANDA FERNANDEZ DE PIÉROLA

IFZ / NIF: 16.544.702-C

Tesiaren izenburua / Título de la tesis: ESTUDIO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL
CÁNCER GÁSTRICO

Doktorego programa / Programa de doctorado: MEDICINA Y CIRUGÍA

Doktoregaiaren izen-abizenak / Nombre y apellidos del/la doctorando/a: EMMA EIZAGUIRRE
LETAMENDIA

Unibertsitateak horretarako jartzen duen tresnak emandako ANTZEKOTASUN TXOSTENA ikusita, baimena ematen dut goian aipatzen den tesia aurkez dadin, horretarako baldintza guztiak betetzen baititu.

Visto el INFORME DE SIMILITUD obtenido de la herramienta que a tal efecto pone a disposición la universidad, autorizo la presentación de la tesis doctoral arriba indicada, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Tokia eta data / Lugar y fecha: 8 de octubre del 2020

Sin. / Fdo.: Tesiaren zuzendaria / El/La director/a de la tesis

AUTORIZACIÓN DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO

La Comisión Académica del Programa de Doctorado en MEDICINA Y CIRUGÍA en reunión celebrada el día 7 de octubre de 2020, ha acordado dar la conformidad a la presentación de la Tesis Doctoral titulada: ESTUDIO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO dirigida por el Dr. LUIS BUJANDA ERNANDEZ DE PIÉROLA y presentada por Dña. EMMA EIZAGUIRRE LETAMENDIA Adscrito o adscrita al Departamento MEDICINA

En Lejona a 14 de Octubre del 2020

EL/LA RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO



Firmado
digitalmente por
Agustin Martinez
Ibargüen
Fecha: 2020.10.20
14:39:47 +02'00'

Fdo.: Agustín Martínez Ibargüen

AUTORIZACIÓN DEL DEPARTAMENTO

El Consejo del Departamento de MEDICINA en reunión celebrada el día 25 de septiembre de 2019 ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: *"ESTUDIO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO"* dirigida por el Dr. LUIS BUJANDA FERNANDEZ DE PIEROLA y presentada por Doña. EMMA EIZAGUIRRE LETAMENDIA ante este Departamento.

En Bilbao a 11 de septiembre de 2020



VºBº DIRECTOR/A DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: Beatriz Esparza Echevarria

SECRETARIO/A DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: Imanol Iriondo Etxenagusia

ACTA DE GRADO DE DOCTOR O DOCTORA
ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO/A DÑA. EMMA EIZAGUIRRE LETAMENDIA

TITULO DE LA TESIS: ESTUDIO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO

El Tribunal designado por la Comisión de Postgrado de la UPV/EHU para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y reunido en el día de la fecha, una vez efectuada la defensa por el/la doctorando/a y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:
unanimidad ó mayoría

--

SOBRESALIENTE / NOTABLE / APROBADO / NO APTO

Idioma/s de defensa (en caso de más de un idioma, especificar porcentaje defendido en cada idioma):

Castellano _____

Euskera _____

Otros Idiomas (especificar cuál/cuales y porcentaje) _____

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PRESIDENTE/A,

EL/LA SECRETARIO/A,

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

VOCAL 1º,

VOCAL 2º,

VOCAL 3º,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

Dr/a: _____

EL/LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: _____

A mis pacientes, por recordarme cada día el valor de la vida

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quería darle las gracias al Dr. Luis Bujanda, mi director de tesis. Recuerdo que, al poco de mi llegada al Hospital Universitario Donostia, cuando pasaba cerca de mi despacho, me decía: “Emma, tienes que hacer la tesis”. ¡Y eso que apenas nos conocíamos! Durante estos cuatro años, siempre ha estado dispuesto a resolver mis dudas y a corregir con claridad mis textos, con una disponibilidad exquisita y una rapidez de respuesta brillante.

En segundo lugar quiero darle las gracias a la Dra. Cristina Sarasketa, que me ha acompañado en este largo camino con los cálculos de estadística. Además de su amabilidad y buena disposición, ha conseguido que me centrara en lo que deseábamos averiguar y ha evitado que me fuera por otras ramas, que no eran el objetivo de nuestro estudio.

Mi agradecimiento al Dr. Jose María Enriquez-Navascués. Supongo que no se acordará, pero fue él quien me empujó a iniciar esta tesis. En su día le dije que lo haría y aquí está. Gracias por no presionarme durante este tiempo y animarme, en silencio, con tu discreción.

No podía dejar sin mencionar al Dr. Elorza y al Dr. Larburu. Además de transmitirme su pasión por la cirugía, han sido profesores pacientes, compañeros y amigos que me han animado siempre con este trabajo. Mucho de lo que trata esta tesis es realizado por ellos y espero que les agrade ver por fin las conclusiones a las que hemos llegado.

Gracias al Dr. Asensio, por creer en mí. Su apoyo incondicional, su confianza y su alegría en el trabajo, han hecho que no desistiese en este largo camino.

A mis compañeros, la Dra. Martí y el Dr. Murgoitio. Por ser la savia nueva y la voz de la experiencia que dan equilibrio a nuestro equipo. También mencionar a nuestros residentes de cirugía, por ser la ilusión de nuestro día a día y por trabajar todas las horas necesarias, sin quejas y con una sonrisa.

Esta tesis se la dedico a mis pacientes. A pesar de la dura realidad de esta enfermedad, cada uno de ellos me ha enseñado a luchar por la vida, a relativizar los problemas banales de nuestro día a día, a mirar al futuro con esperanza y a sentirme orgullosa de haber elegido esta profesión. A través de su mirada, su fortaleza y su energía llegan a mí, y hacen que vea la vida llena de luz.

Azkenik, nire familiari. Zer, zuek gabe? Eskerrik asko beti nire ondoan egoteagatik. Daukadan altxorrik ederrena zarete!

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AC	Adenocarcinoma
ACVA	Accidente Cerebrovascular Agudo
AINES	Antiinflamatorios No Esteroideos
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
APC	Gen Adenomatous Polyposis Coli
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
C	Cisplatino
CA	Antígeno del Cáncer
CAPV	Comunidad Autónoma del País Vasco
CBDCA	Carboplatino
CCI	Comprehensive Complication Index
CDH1	Cadherina 1
CEA	Antígeno carcinoembriogénico
CF	Cisplatino, Fluorouracilo
CGDH	Cáncer gástrico difuso hereditario
Cir	Cirugía
CO ₂	Anhídrido carbónico
DCC	Delected in Colon Cancer
DM	Diabetes Mellitus
DSE	Dissección submucosa endoscópica
ECF	Epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo

ECX	Epirrubicina, cisplatino y capecitabine
ECV	Virus del Epstein Barr positivo
EE	Error estándar
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EOX	Epirrubicina, Oxaliplatino, Capecitabina
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	European Society of Clinical Nutrition and Metabolism
Esóf	Esófago
ESSO	The European Society of Surgical Oncology
Estó	Estómago
ESTRO	The European Society for Radiotherapy and Oncology
Eto	Etopósido
Expl	Exploración
FHIT	Fragile Histidine Triad
FLOT	Docetaxel, Oxaliplatino, Fluorouracilo
FU	Fluorouracilo
GAPPS	Adenocarcinoma gástrico y poliposis del estómago proximal
GE	Genómicamente estable
GEJ	Gastroesophageal junction
GIST	Gastrointestinal Stromal Tumor

HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIPEC	Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal
<i>HP</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
HUD	Hospital Universitario Donostia
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud.
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleukina
IMC	Índice de masa corporal
INC	Inestabilidad cromosómica
INR	Índice de Riesgo Nutricional
IRC	Insuficiencia renal crónica
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
JRSGC	Japanese Research Society for Gastric Cancer
M.	Mortalidad
MALT	Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas
MSI	Inestabilidad de microsatélites
MTHF	Metilendetrahidrofolato
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nº	Número
NR	No recogido
OMS	Organización Mundial de la Salud

ONSi	Óxido Nítrico Sintasa inducible
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C Reactiva
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PH	Pérdida de heterocigosidad
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Morbidity and Mortality
QT	Quimioterapia
QT+RT	Quimioterapia más radioterapia
RB1	Gen retinoblastoma 1
RME	Resección mucosa endoscópica
RR	Riesgo relativo
RT	Radioterapia
sc	Subcutáneo
Sd	Síndrome
SG	Supervivencia Global
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLE_def	Supervivencia libre de enfermedad
Sm1	Submucosa, hasta 500 micras superficiales
Sm2	Submucosa, desde 500 micras superficiales.
SCC	Carcinoma escamoso
sv_global	Supervivencia global

TCGA	The Cancer Genome Atlas
TFF:	Trefoil Factor Family
TC	Tomografía Computarizada
TC t-a-p	Tomografía computarizada toraco-abdomino-pélvico
TNM	Tumor Node Metastasis
Tto	Tratamiento
UICC	Union International for Cancer Control
UL	Úlcera
Unión	Unión esofagogástrica
VEFG	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VEGF-A	Anticuerpo monoclonal anti factor de crecimiento del endotelio vascular
VHC	Virus de hepatitis C
Vs	Versus
X	Capecitabina
XELOX	Capecitabina + Oxaliplatino
XP	Capecitabina, Cisplatino

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	35
	I.1. DATOS EPIDEMIOLOGICOS	37
	I.1.1. Incidencia y prevalencia del cáncer gástrico	37
	I.1.2. Mortalidad y supervivencia.....	42
	I.2. FACTORES DE RIESGO Y ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER GÁSTRICO ...	44
	I.2.1. Factores de riesgo del cáncer gástrico	44
	I.2.2. Factores protectores del cáncer gástrico	48
	I.2.3. Patogénesis del cáncer gástrico	48
	I.2.4. Diseminación del cáncer gástrico	53
	I.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DEL CÁNCER GÁSTRICO	54
	I.3.1. Clínica	54
	I.3.2. Evaluación del tumor	54
	I.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO	61
	I.4.1. Optimización del paciente	61
	I.4.2. Tratamiento endoscópico	65
	I.4.3. Tratamiento quirúrgico	70
	I.4.4. Tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer gástrico	90
	I.4.5. Tratamiento paliativo	101
	I.5. FACTORES DE PRONÓSTICO CLÍNICO	103
	I.6. SEGUIMIENTO	104
II.	HIPÓTESIS	105
III.	OBJETIVOS	109

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL	111
III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	111
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	113
IV.1. DISEÑO	115
IV.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	132
V. RESULTADOS	133
VI. DISCUSIÓN	183
VII. CONCLUSIONES	209
VIII. BIBLIOGRAFÍA	215
IX. ANEXOS	237

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Alteraciones genéticas en el carcinoma gástrico	51
Tabla 2. Puntuación del índice de Charlson	64
Tabla 3. Afectación linfonodal según la profundidad de invasión en cáncer gástrico precoz	65
Tabla 4. Indicaciones absolutas de resección endoscópica	68
Tabla 5. Indicaciones de resección endoscópica en investigación en el cáncer gástrico.	68
Tabla 6. Estación ganglionar y grupos ganglionares del estómago	77
Tabla 7. Linfadenectomías según el tipo de resección gástrica	78
Tabla 8. Tabla del estadiaje pTNM según la 8ª edición de la AJCC	81
Tabla 9. Tabla del estadiaje ypTNM según la 8ª edición de la AJCC	81
Tabla 10. Información complementaria sobre el estadiaje T, N, el grado histológico y la invasión linfovascular según la 8ª edición de la AJCC	82
Tabla 11. Clasificación del Clavien-Dindo	88
Tabla 12. Diferentes esquemas del tratamiento complementario en el cáncer gástrico	100
Tabla 13. Seguimiento en el paciente con cáncer gástrico tratado con intención curativa	104
Tabla 14. Tabla del estadiaje TNM según la 7ª edición de la AJCC	125
Tabla 15. Clasificación del Clavien Dindo	128
Tabla 16. Edad, sexo y estancia media hospitalaria en los tres periodos de tiempo....	137
Tabla 17. Análisis univariado y multivariado de la estancia media hospitalaria	138

Tabla 18. Comorbilidades, ASA y antecedentes quirúrgicos en los tres periodos de tiempo	139
Tabla 19. Presentación clínica del tumor y localización del mismo en los tres periodos	141
Tabla 20. Abordaje, tipo de cirugía, cirugía asociada, reconstrucción, radicalidad y resección ganglionar a lo largo de los tres periodos	144
Tabla 21. Histología y grado de diferenciación de los tumores gástricos a lo largo de los tres periodos.....	147
Tabla 22. Clasificación de los tumores gástricos según la TNM (7ª edición de la AJCC) durante los tres periodos	150
Tabla 23. Relación de la afectación ganglionar con la afectación tumoral de la mucosa (pT1a) y la submucosa (pT1b)	151
Tabla 24. Número de ganglios totales, número de ganglios positivos y ratio de número de ganglios positivos entre el número de ganglios totales a lo largo de los periodos.....	152
Tabla 25. Resultados de los estadios a lo largo de los tres periodos	157
Tabla 26. Complicaciones postoperatorias a lo largo de los tres periodos	159
Tabla 27. Mortalidad durante los tres periodos de tiempo	161
Tabla 28. Análisis univariado y análisis multivariado de la mortalidad postoperatoria.....	162
Tabla 29. Reingreso y motivo de reingreso durante los tres periodos de tiempo	163
Tabla 30. Tratamiento complementario durante los tres periodos de tiempo	164
Tabla 31. Recidiva tumoral durante los tres periodos de tiempo	165

Tabla 32. Supervivencia global de los 3 periodos al año, a los 3 años y a los 5 años.....	167
Tabla 33. Análisis univariado de la supervivencia global del estadio con 10 ganglios como mínimo y con 15 ganglios como mínimo	173
Tabla 34. Análisis univariado y multivariado de la supervivencia global	174
Tabla 35. Supervivencia libre de enfermedad en los periodos 1, 2 y 3 al de 1, 3 y 5 años	177
Tabla 36. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global dependiendo del tratamiento complementario recibido a parte de la cirugía	179
Tabla 37. Análisis univariado de la SLE del estadio con 10 ganglios como mínimo y con 15 ganglios como mínimo	180
Tabla 38. Análisis univariado y multivariado de la supervivencia libre de enfermedad	181

FIGURAS

Figura 1. Incidencia y fallecimientos estimados en 2018, mundialmente, todos los tumores, ambos sexos y todas las edades.....	37
Figura 2. Número de casos de cáncer de estómago estimados (x1000) por continentes, ambos sexos, todas las edades	38
Figura 3. Incidencia estimada de cáncer de estómago en el mundo, ambos sexos (año 2018)	38
Figura 4. Incidencia estimada de cáncer de estómago en el mundo, en varones y en mujeres (año 2018)	39
Figura 5. Tasas de incidencia de cáncer gástrico en España entre el periodo 1997-2014 .	40

Figura 6. Evolución de la incidencia y mortalidad de cáncer gástrico en la CAPV	41
Figura 7. Mortalidad estimada de cáncer de estómago en el mundo ajustada por edad, ambos sexos, todas las edades (año 2018)	42
Figura 8. Evolución de la supervivencia a los 5 años de cáncer de estómago en la CAPV.....	43
Figura 9. Helicobacter pylori	44
Figura 10. Patogénesis del carcinoma gástrico tipo intestinal	50
Figura 11. Células en anillo de sello	52
Figura 12. Características moleculares y distribución de las mismas en las distintas regiones del estómago	53
Figura 13. Clasificación endoscópica de Paris para lesiones neoplásicas superficiales.....	55
Figura 14. Carcinoma intramucoso, tipo 0-IIc+III	55
Figura 15. Carcinoma gástrico tipo I, según la clasificación de Borrmann	56
Figura 16. Clasificación de la unión esofagogástrica según Siewert	57
Figura 17. Neoplasia en antro gástrico estenosante y estómago distendido en TC	58
Figura 18. Imagen de PET-TC de neoplasia gástrica	59
Figura 19. Carcinomatosis peritoneal en paciente diagnosticado de neoplasia de estómago	60
Figura 20. Citología positiva tras lavado peritoneal	60
Figura 21. Algoritmo de tratamiento	62
Figura 22. Configuración histológica de la pared gástrica	65

Figura 23. Técnica de mucosectomía .	66
Figura 24. Técnica de disección endoscópica de la submucosa	67
Figura 25. Algoritmo del tratamiento endoscópico en el cáncer gástrico precoz	69
Figura 26. Tipos de resección gástrica, dependiendo de la localización tumoral	71
Figura 27. Gastrectomía subtotal con reconstrucción de Billroth I, Billroth II y en Y de Roux y gastrectomía total con reconstrucción en Y de Roux	72
Figura 28. Gastrectomía subtotal con anastomosis esofagogástrica	72
Figura 29. Gastrectomía proximal con interposición yeyunal	73
Figura 30. Gastrectomía proximal con reconstrucción esofagogástrica con anastomosis con doble solapa	73
Figura 31. Resección gástrica distal con anastomosis gastrogástrica	74
Figura 32. Gastrectomía proximal con reconstrucción de doble tracto	75
Figura 33. Sección del esófago de manera mecánica, colocación del dispositivo circular por vía oral en el esófago y anastomosis esofagoyeyunal término lateral mecánica	76
Figura 34. Estaciones ganglionares del estómago	78
Figura 35. Gastrectomía total y gastrectomía subtotal con linfadenectomía D2	79
Figura 36. Linfadenectomía de la arteria hepática común	80
Figura 37. Visión de los trócares en el abordaje laparoscópico en la gastrectomía e imagen del tumor gástrico en incisura angularis por laparoscopia	84
Figura 38. Ejemplo de cálculo del CCI	88

Figura 39. Gráficas de supervivencia del estudio <i>Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction</i> de Mc Donald	91
Figura 40. Gráficas de supervivencia del estudio <i>Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer</i>	94
Figura 41. Gráficas de supervivencia del estudio <i>Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluouracil/leucovorine (FLOT) versus epirrubicin, cisplatin, and fluouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial</i>	95
Figura 42. Gráficas de supervivencia del estudio <i>Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer</i>	97
Figura 43. Técnica de Devine	101
Figura 44. Colocación de stent en tumor de la unión esófagogástrica irresecable	102
Figura 45. Flujo de pacientes incluidos en el estudio	116
Figura 46. Colocación del paciente, los cirujanos y los puertos de entrada de los trócares para la gastrectomía	119
Figura 47. Porcentaje de pacientes con adenocarcinoma operados en los años 2003-2016	135
Figura 48. Número de pacientes operados de adenocarcinoma gástrico en los años 2003-2016 en el Hospital Universitario Donostia y porcentaje de pacientes operados por año y por periodo	136
Figura 49. Comorbilidades leves-moderadas, graves y totales a lo largo del tiempo.....	140
Figura 50. Comorbilidades graves y ASA III-IV en los tres periodos	140

Figura 51. Porcentaje de la clínica de presentación en los de 50 años o menores y mayores	142
Figura 52. Evolución de la localización tumoral a lo largo de los periodos	143
Figura 53. Número de cirugías y abordaje quirúrgico a lo largo del tiempo (años 2003-2016)	145
Figura 54. Tipos de linfadenectomía en los tres periodos	147
Figura 55. Gráfico que muestra el adenocarcinoma intestinal y el difuso en los tres periodos	148
Figura 56. Grados de diferenciación histológica a lo largo de los tres periodos	149
Figura 57. Histograma del número de ganglios totales y número de ganglios positivos.....	153
Figura 58. Correlación entre el número de ganglios totales y el número de ganglios positivos	154
Figura 59. Porcentaje de pacientes dependiendo del ratio de ganglios positivos/ ganglios totales	155
Figura 60. Gráfico que ilustra la relación entre la media de la ratio de ganglios con el número de ganglios obtenidos	156
Figura 61. Gráficos que muestran los diferentes grados de estadio, dependiendo si se han obtenido como mínimo 15 ganglios o 10 ganglios	158
Figura 62. Clavien-Dindo en los tres periodos	160
Figura 63. Tipo de recidiva durante el seguimiento de todos los pacientes	165
Figura 64. Porcentaje de recidiva locorregional y metástasis a distancia según el tratamiento complementario con quimioterapia y radioterapia y quimioterapia perioperatoria	166

Figura 65. Supervivencia global en los tres periodos	167
Figura 66. Supervivencia global entre periodo 1 y 2 y entre periodo 1 y 3	168
Figura 67. Supervivencia global de los pacientes del grupo IB, comparando los T2N0 frente a los T1N1	169
Figura 68. Supervivencia global de los pacientes del grupo IIA, comparando los T3N0 con los T2N1 y T1N2	170
Figura 69. Supervivencia global de los pacientes del grupo IIB, comparando los T4aN0 con los T3N1, T2N2 y T1N3	170
Figura 70. Supervivencia global de los pacientes fallecidos por la neoplasia gástrica y por motivos diferentes a la neoplasia gástrica	171
Figura 71. Supervivencia global entre los pacientes con tumor irreseccable con cirugía derivativa y laparotomía o laparoscopia exploradora	172
Figura 72. Supervivencia libre de enfermedad a lo largo del tiempo	176
Figura 73. Supervivencia libre de enfermedad en los periodos 1, 2 y 3	177
Figura 74. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en los diferentes tratamientos complementarios sin ajustar	178

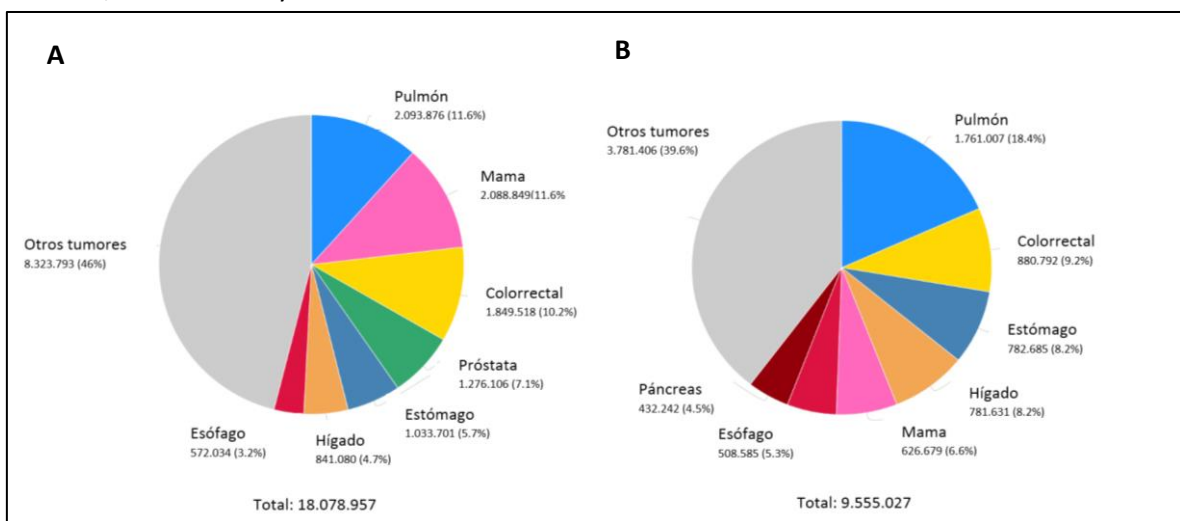
I.INTRODUCCIÓN

I.1. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

I.1.1. Incidencia y prevalencia del cáncer gástrico

El cáncer gástrico es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo, después del cáncer de mama, próstata, pulmón y colorrectal. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC), el cáncer gástrico es la quinta neoplasia con mayor tasa de mortalidad en los países desarrollados y la cuarta en los países en vías de desarrollo¹ (figura 1).

Figura 1. Incidencia (A) y fallecimientos (B) estimados en 2018, mundialmente, todos los tumores, ambos sexos y todas las edades.



La incidencia del cáncer gástrico en el mundo es de 1.033.701 casos al año¹. Más del 70% se presentan en los países en vías de desarrollo, siendo Asia el territorio con más número de cáncer gástrico (más del 50% de los casos mundiales) (figura 3). No obstante, desde el año 1975, la incidencia del cáncer gástrico ha ido disminuyendo poco a poco. En cuanto a la incidencia por sexos, el cáncer gástrico es más frecuente en varones que en mujeres, con una relación de 2:1 (figura 2, 3 y 4).

Figura 2. Número de casos de cáncer de estómago estimados (x1000) por continentes, ambos sexos, todas las edades.

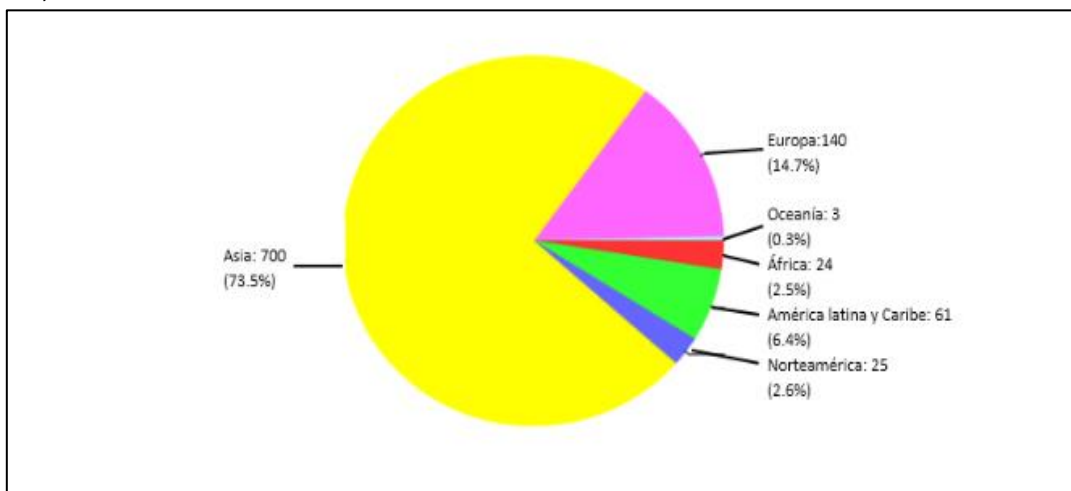


Figura 3. Incidencia estimada de cáncer de estómago en el mundo, ambos sexos (año 2018).

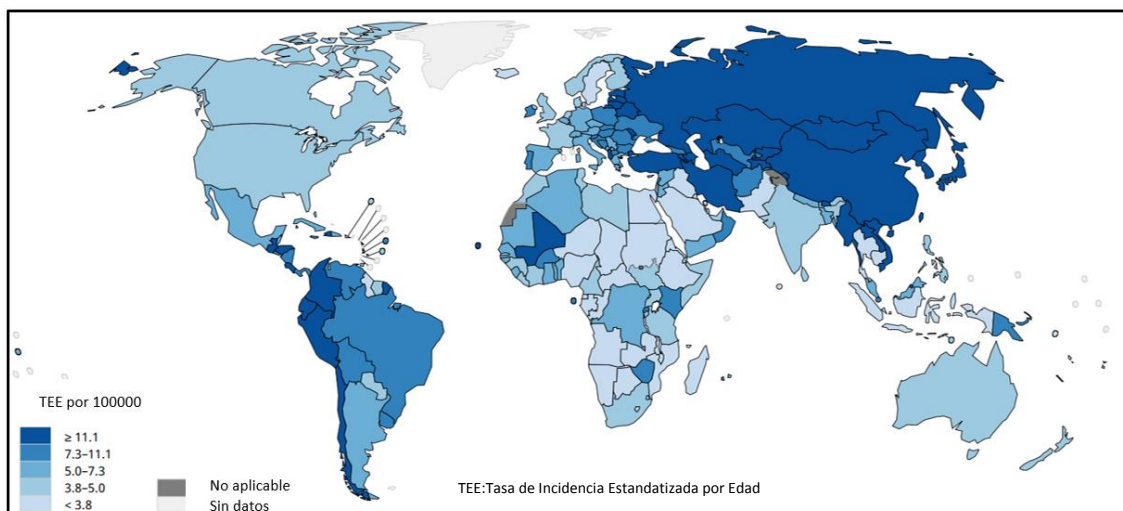
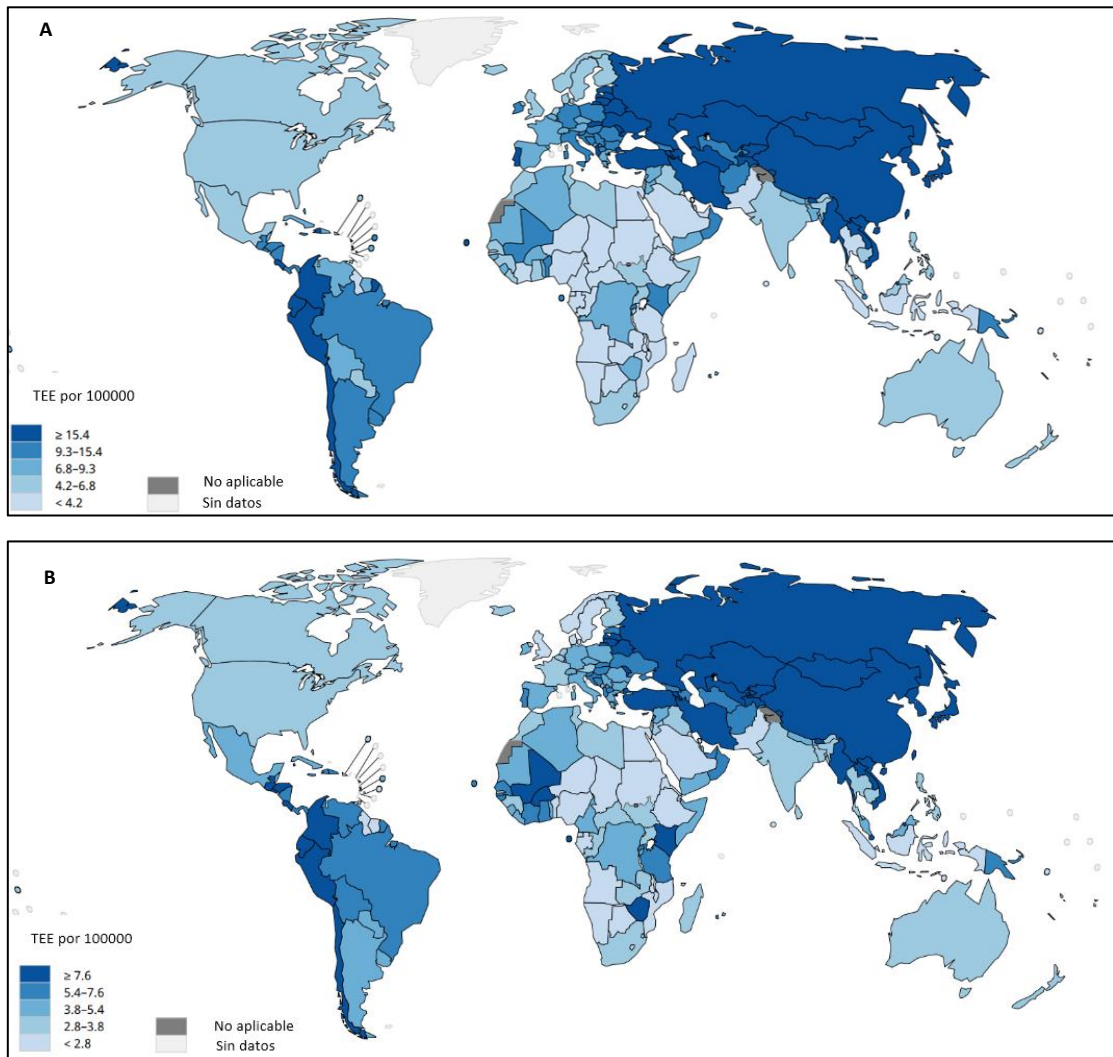
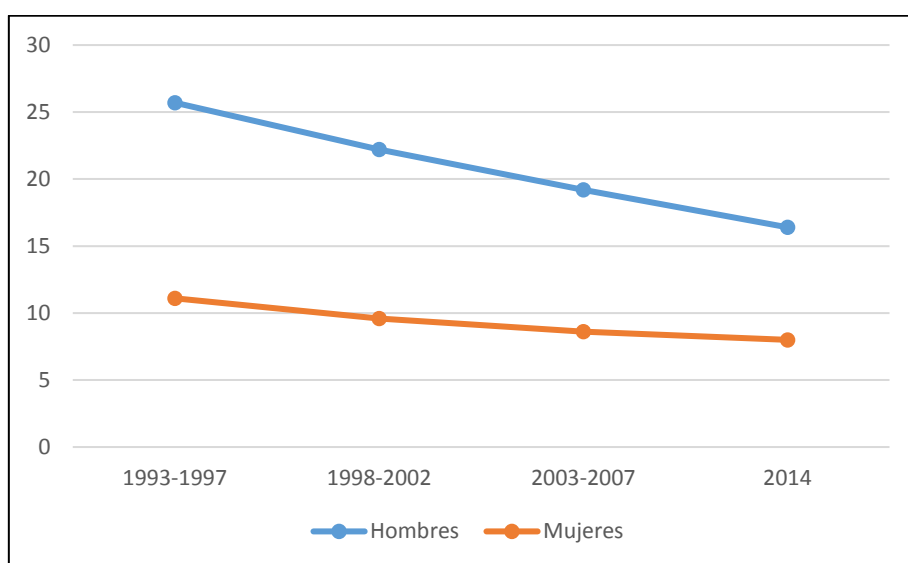


Figura 4. Incidencia estimada de cáncer de estómago en el mundo, en varones (A) y en mujeres (B) (año 2018).



En 2012 se registraron 8.931 casos de cáncer gástrico en España, según la Organización Mundial de la Salud, con una incidencia menor de 15,4 casos por 100.000 habitantes en hombres y menor de 8,2 en mujeres, y se estima que durante el año 2020 se diagnosticarán alrededor de 7500 casos nuevos. Al igual que en el resto de los países del mundo, en España el cáncer de estómago es más frecuente en hombres que en mujeres, siendo la razón de sexos de 1,6 según la tasa bruta. Esta incidencia ha disminuido si se compara con la de los periodos anteriores (figura 5).

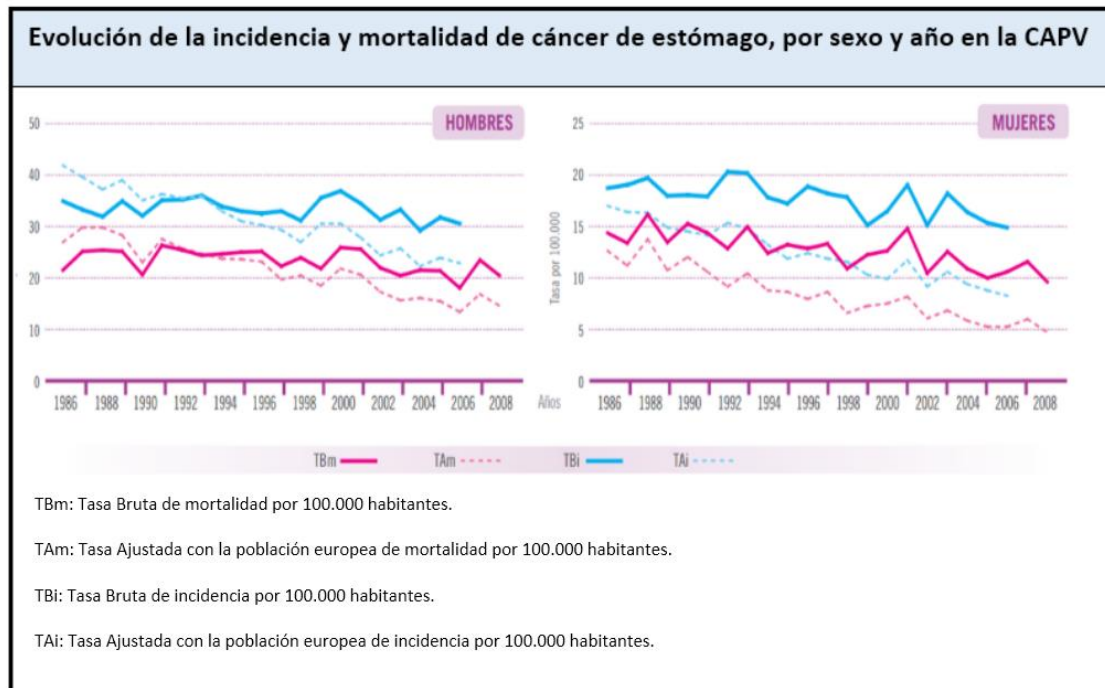
Figura 5. Tasas de incidencia de cáncer gástrico en España entre el periodo 1997-2014.



Respecto a la incidencia de cáncer de estómago en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), durante el periodo 2002-2006, se registraron 1.669 casos en hombres y 902 casos en mujeres, con una tasa ajustada con la población mundial en hombres y mujeres de 16,4 por y 6,4 por 100.000 habitantes, respectivamente. En este periodo, el Territorio Histórico de Álava tuvo la mayor incidencia de cáncer gástrico en Euskadi, 19,6 por 100.000 habitantes en hombres y 9,5 por 100.000 habitantes en mujeres. La incidencia en Bizkaia en hombres y mujeres fue de 16,2 y 6,4 por 100.000 habitantes respectivamente y en Gipuzkoa, 15,4 en hombres y 5,9 por 100.000 habitantes en mujeres².

Por otra parte, durante el periodo 1986-2008 en Euskadi se observó una disminución de la incidencia de cáncer gástrico tanto en hombres como en mujeres² (figura 6).

Figura 6. Evolución de la incidencia y mortalidad de cáncer gástrico en la CAPV.

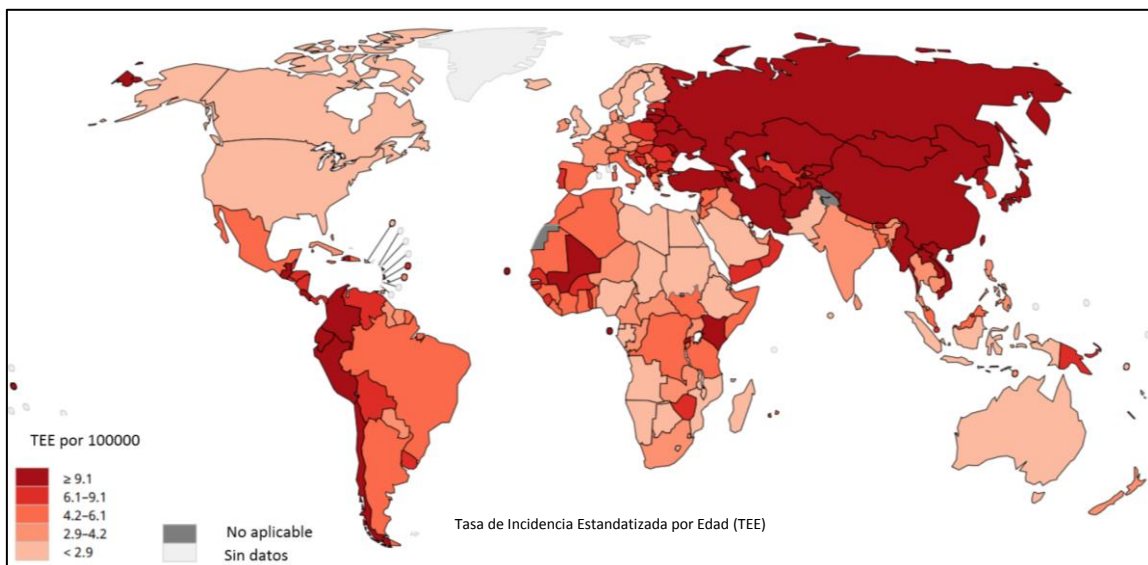


I.1.2. Mortalidad y Supervivencia

783.000 personas mueren al año en el mundo debido al cáncer gástrico, siendo la tercera causa más frecuente de mortalidad por tumor en varones en el mundo, después del cáncer de pulmón e hígado. El 8.3% de la mortalidad por cáncer es atribuible al cáncer de estómago³.

Las tasas de mortalidad son elevadas en Asia y Latinoamérica, regiones donde la incidencia del cáncer gástrico es también alta. En varones, el cáncer gástrico es la primera causa de muerte por cáncer en 10 naciones del mundo y en mujeres en 4 naciones, sobretodo en países del centro y este asiático como Iran y Turkmenistan¹ (figura 7).

Figura 7. Mortalidad estimada de cáncer de estómago en el mundo ajustada por edad, ambos sexos, todas las edades (año 2018).

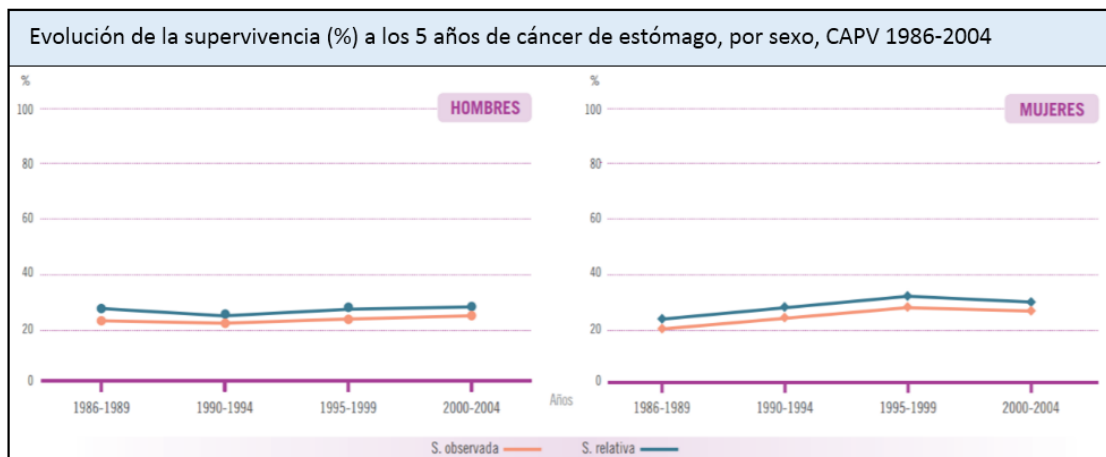


El año 2018 la mortalidad por cáncer gástrico en España fue de 5053 personas, 3084 (61%) varones y 1969 (39%) mujeres. El 4,48% de la mortalidad por tumor en España se debió al cáncer gástrico ese año⁴.

La supervivencia en pacientes con cáncer de estómago es mala. En Europa, durante el periodo 2000-2007, la supervivencia a los 5 años en hombres fue de 23,7% y en mujeres de 27,7%⁵. En España, los datos son similares a los de la media europea, siendo la supervivencia a los 5 años en hombres y mujeres de 24,2% y 28,3%, respectivamente⁶.

En la CAPV, desde 1986 a 2004 se ha observado un aumento ligero en la supervivencia del cáncer de estómago en mujeres, pasando de una supervivencia relativa a los 5 años de 21,3% a 27,5%. Sin embargo, en hombres no ha existido variación, y así la supervivencia en el periodo 2000-2004 a los 5 años fue de 25,7%² (figura 8). Estos datos no presentan diferencia si se comparan con los europeos y españoles.

Figura 8. Evolución de la supervivencia a los 5 años de cáncer de estómago en la CAPV.



I.2. FACTORES DE RIESGO Y ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER GÁSTRICO

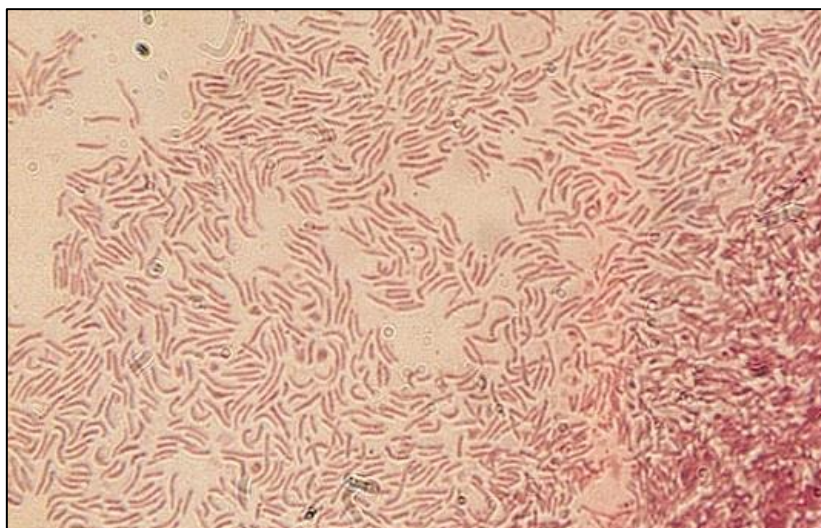
I.2.1. Factores de riesgo del cáncer gástrico

Se han descrito numerosos factores de riesgo en el cáncer gástrico. Sin embargo, es difícil demostrar el mecanismo de acción que desencadena el tumor en cada uno de los posibles factores.

1. *Helicobacter pylori* (HP): Uno de los factores de riesgo más común es la infección por HP. La IARC lo ha clasificado como carcinógeno del Grupo I^{7,8}. Se encuentra en el 57% de los pacientes con gastritis crónica y aproximadamente del 65 a 80% de casos de adenocarcinoma del estómago distal son atribuidos a la infección por HP⁹. Sin embargo, sólo una minoría de las personas infectadas por HP desarrollará un cáncer gástrico (se estiman 3 casos/año por 10.000 personas infectadas).

No se conoce con exactitud el mecanismo carcinogénico del HP, pero la hipótesis más admitida es que las células inflamatorias que se originan como respuesta a la infección producen Óxido Nítrico Sintasa inducible (ONSi) y éste a su vez genera estrés oxidativo celular que conduce a gastritis¹⁰. Éste será el punto de partida en la patogénesis del cáncer gástrico del tipo intestinal, como se verá más adelante.

Figura 9. *Helicobacter pylori*.



2. *Dieta*: En el año 2007, la sal y las comidas saladas fueron clasificadas como factor de riesgo del cáncer gástrico¹¹. También, se ha observado que existe un efecto sinérgico entre comida salada y *HP*. La disminución de la incidencia de cáncer gástrico en los últimos 50 años se debe al cambio en la manera de conservar los alimentos. La utilización de frigoríficos en vez de las conservas en sal, han contribuido a este descenso.

El compuesto nitroso que se consume en la dieta (utilizado como aditivo en algunos quesos y carne curada), el tabaco y el sintetizado endógenamente, da lugar a un aumento de nitritos en el estómago, sobre todo si el pH ambiente es elevado, lo que puede desencadenar lesiones precancerosas. En el año 2015, el IARC evidenció una asociación positiva entre consumo de carne procesada (bacon, jamón, salchichas, carne curada,..) y cáncer de estómago¹².

3. *Obesidad*: Numerosos estudios han analizado la relación entre obesidad y cáncer gástrico. Un metaanálisis con 9492 casos de cáncer gástrico concluye que un IMC \geq 25 kg/m² se asocia a un riesgo mayor de cáncer gástrico (OR 1.22, 95% IC 1.06-1.41)¹³.

4. *Tabaco*: En un metaanálisis de 42 estudios se llega a la conclusión de que el tabaco incrementa en un 53% el riesgo de desarrollar cáncer gástrico¹⁴.

5. *Alcohol*: El consumo de alcohol aumenta el riesgo de cáncer gástrico según varios metaanálisis¹⁵.

6. *Exposición laboral*: La exposición al carbón, caucho, hierro, estaño y acero puede tener relación con un mayor riesgo de padecer cáncer gástrico¹⁶.

7. *Virus de Epstein-Barr*: Hasta un 5-10% de todos los tumores gástricos del mundo se asocian al virus de Epstein-Barr. Se ha observado que los tumores gástricos asociados a este virus predominan en varones, se localizan fundamentalmente en cardias, presentan menos afectación de ganglios linfáticos y sobretodo, predomina la histología del tipo difuso¹⁷.

8. *Cirugía gástrica previa*: El antecedente de cirugía gástrica previa, bien sea por patología benigna o maligna, se asocia a un mayor riesgo de sufrir cáncer gástrico (se

estima 2-3 veces más riesgo que en la población general). Aunque algunos autores^{18,19} señalan que la gastroyeyunostomía Billroth II presenta más riesgo que la gastroduodenostomía Billroth I, otros afirman que no existe dicha diferencia entre ambas técnicas^{20,21}.

9. *Radioterapia*: Los pacientes que han recibido radioterapia abdominal (por linfoma Hodgkin, cáncer testicular,..) tienen mayor riesgo de padecer cáncer gástrico²².

10. *Grupo sanguíneo A*: Se ha observado que hay mayor incidencia de cáncer gástrico en las personas que son del grupo sanguíneo A si se compara con las de los otros grupos sanguíneos ABO²³.

11. *Anemia perniciosa*: El antecedente de anemia perniciosa presenta de 2 a 6 veces más riesgo de tener cáncer gástrico^{24,25}.

12. *Úlcera gástrica o duodenal*: En un estudio de más de 60.000 pacientes con patología ulcerosa gástrica o duodenal, se observó un aumento de riesgo de padecer cáncer gástrico en los enfermos con úlcera gástrica y menor en los ulcerosos duodenales²⁶.

13. *Predisposición familiar/ hereditaria*: Un 10% de los tumores gástricos presentan asociación familiar pero verdaderamente cánceres gástricos hereditarios no superan el 3% de todas las neoplasias gástricas. Existen diferentes tipos de cáncer gástrico hereditario y en todos ellos se presenta riesgo de desarrollar este tumor²⁷.

13.1 Cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH): Su herencia es autosómica dominante con alta penetrancia. La mutación del gen CDH1 ocasiona una alteración de la proteína E-cadherina, responsable de la adhesión celular. El 70% de hombres y el 56% de mujeres portadores de esta mutación presentan el riesgo de desarrollar cáncer gástrico cuando lleguen a los 80 años. Las mujeres afectadas además presentan alta probabilidad de desarrollar cáncer de mama²⁸. El diagnóstico de CGDH se establece cuando se cumplen uno o más de los siguientes criterios:

-Dos personas diagnosticadas de cáncer gástrico en la familia, independientemente de la edad, con al menos un caso confirmado de cáncer gástrico difuso.

-Un familiar diagnosticado con cáncer gástrico difuso menor de 40 años.

-Historia familiar o personal de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar, siendo alguno menor de 50 años.

13.2 Adenocarcinoma gástrico y poliposis del estómago proximal (GAPPS): Su herencia es autosómica dominante aunque todavía no se conoce la alteración genética. Se caracteriza por múltiples pólipos en fundus gástrico sin asociarse a pólipos duodenales o poliposis colorrectal²⁹.

13.3 Cáncer gástrico intestinal familiar: Su herencia es autosómica dominante y no se conoce la alteración genética. Se presenta como un cáncer gástrico del tipo intestinal sin poliposis en varios miembros de una familia³⁰.

13.4 Otros síndromes hereditarios asociados a cáncer gástrico: Existen varios síndromes hereditarios en pacientes con tumores asociados a cáncer gástrico. Los más conocidos son el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Cowden, el síndrome de Peutz Jeghers, la poliposis juvenil y el síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario.

13.5 Algunos polimorfismos se han asociado al cáncer gástrico tales como polimorfismos en el gen de la interleukina 1 beta (IL-1B), en el gen antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RN*2/*2) y en el gen del metileno tetrahidrofolato (MTHF)^{31,32}.

I.2.2. Factores protectores del cáncer gástrico

Por otra parte, también existen factores que protegen del cáncer gástrico.

1. *Fruta y verdura*: Varios metaanálisis han demostrado que la fruta y las verduras tienen un efecto protector contra el cáncer gástrico^{33,34}. Se debe a que la fruta y las verduras son ricas en vitamina C y ésta reduce la producción de compuestos carcinogénicos N-nitroso en estómago.

2. *Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES)*: Un estudio retrospectivo que analizó 52.161 pacientes ingresados por úlcera péptica concluye que la utilización de AINES es un factor protector independiente para el desarrollo del cáncer gástrico e incluso protege más a aquellos pacientes que han sido infectados por *HP*³⁵.

3. *Hormonas reproductivas*: El cáncer gástrico es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1). Aunque no se ha demostrado, existe una hipótesis que sugiere que las hormonas reproductivas protegen del cáncer gástrico³⁶.

I.2.3. Patogénesis del cáncer gástrico

La clasificación que propone la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el adenocarcinoma gástrico divide ésta en cuatro grupos: papilar, tubular, mucinosa y carcinoma con células en anillo de sello³⁷. Sin embargo, una de las clasificaciones más utilizadas en los últimos tiempos ha sido la clasificación de Lauren³⁸. Según esta clasificación, existen dos variantes anatomopatológicamente diferentes, el tipo intestinal y el tipo difuso. Se ha observado que las diferencias entre ambas no sólo están en la forma de presentación del cáncer gástrico sino también en su patogénesis.

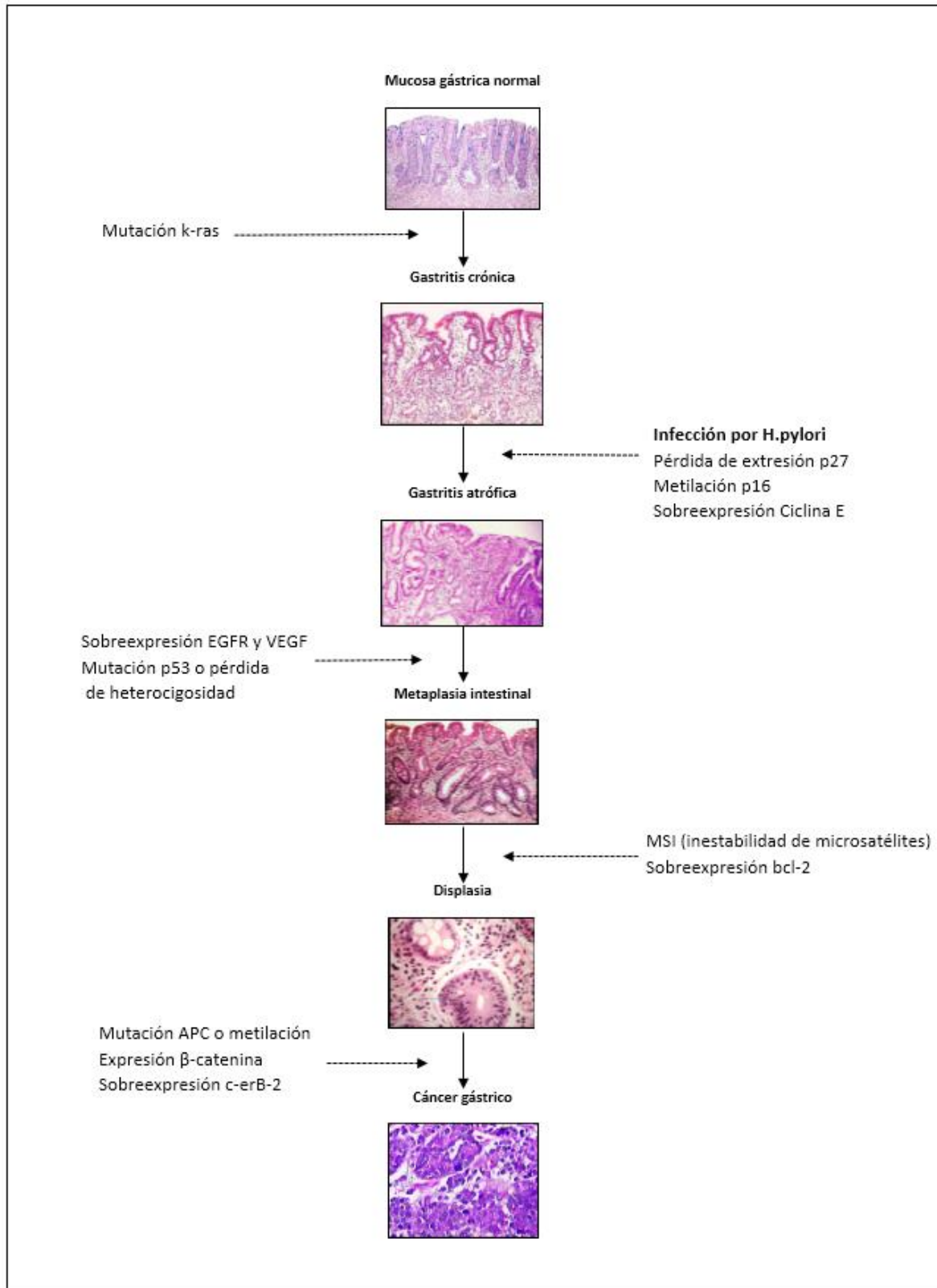
1. Clasificación de Lauren:

1.1. Tipo intestinal: Es el subtipo más común, comprendiendo más de la mitad de los cánceres de estómago. En el cáncer gástrico tipo intestinal, a diferencia del

difuso, se ha comprobado una cadena secuencial en su patogénesis. Así pasaría por las siguientes etapas:

- 1.1.1. Gastritis no atrófica: Se produce por la infección de *HP*, tiene lugar sobretodo en el antro gástrico y se caracteriza la presencia de linfocitos y macrófagos en el intersticio celular.
- 1.1.2. Gastritis atrófica: Se caracteriza por la pérdida de estructuras glandulares secretoras de moco y por la pérdida de células parietales.
- 1.1.3. Metaplasia intestinal: La atrofia de la mucosa gástrica está rodeada de glándulas con fenotipo intestinal, es decir, metaplasia intestinal. En esta fase, sin glándulas gástricas y con atrofia de la mucosa, disminuye la producción de ácido lo que conlleva a hipoclorhidria y disminución del pepsinógeno I. Por otra parte, las células D productoras de somatostatina (inhibidor de las células G productoras de gastrina) no se estimulan por falta de ácido gástrico, por lo tanto, como consecuencia aumenta la secreción de gastrina a falta de somatostatina inhibitoria de las células G.
- 1.1.4. Displasia: Se denomina neoplasia intraepitelial. Se caracteriza por la existencia de células epiteliales con fenotipo neoplásico pero no atraviesan la membrana basal. La displasia de bajo grado tiene de 0% a 23% de riesgo de progresión a carcinoma invasivo mientras que la displasia de alto grado de 60% al 85%³⁹.
- 1.1.5. Carcinoma invasivo: Se caracteriza porque las células epiteliales tumorales invaden la membrana basal.

Figura 10. Patogénesis del carcinoma gástrico tipo intestinal.



Se han descrito diferentes alteraciones genéticas en el adenocarcinoma tipo intestinal (tabla 1):

1. Oncogenes: Los oncogenes más frecuentemente mutados son el *k-ras* y el *c-met*.
2. Genes supresores de tumores: Se han observado mutaciones en el gen p53, p57, Adenomatous Polyposis Coli (APC), Trefoil Factor Family (TFF), p27, Deleted in Colon Cancer (DCC) y Fragile Histidine Triad (FHIT)⁴⁰.
3. Epigenética: La metilación del *CDH1* (gen supresor de tumores perteneciente a la familia de las cadherinas) silencia la expresión de este gen⁴¹.

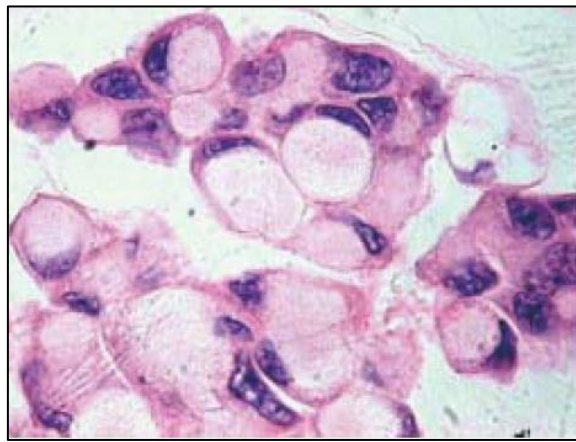
Tabla 1. Alteraciones genéticas en el carcinoma gástrico.

Genes	Cromosoma	Alteración genética
<u>ONCOGENES</u>		
• K-ras	12p12.1	Mutación
• c-erb-B2	17q21-q22	Amplificación
• hst-1	11q13.3	Amplificación
• int-2	11q13	Amplificación
• met	7q31	Amplificación
• Myc	8q24	Amplificación
<u>GENES SUPRESORES DE TUMORES</u>		
• P53	17p13.1	PH, mutación
• APC	5q21	PH, mutación
• DCC	18q21	PH
• RB1	13q14.2	Mutación
• E-cadherin	16q22.1	Mutación
<u>PERDIDA DE HETEROCIGOSIDAD</u>		
	1p,5q,7p,12q,1 3q17p,18q,Y	PH
<u>REGULADORES DEL CICLO CELULAR</u>		
• CTNNB1	3p21	Mutación

PH: Pérdida de heterocigosidad

1.2. Tipo difuso: Representa aproximadamente un tercio de los cánceres de estómago. En el adenocarcinoma de tipo difuso no se ha hallado una secuencia patogénica como en el de tipo intestinal aunque se piensa que es inducido por la infección de *HP*. Las células tumorales invaden los tejidos vecinos y no suele haber glándulas. Si se produce moco intracelular, el núcleo de la célula se desplaza a un lateral y se denomina “célula en anillo de sello” (figura 11).

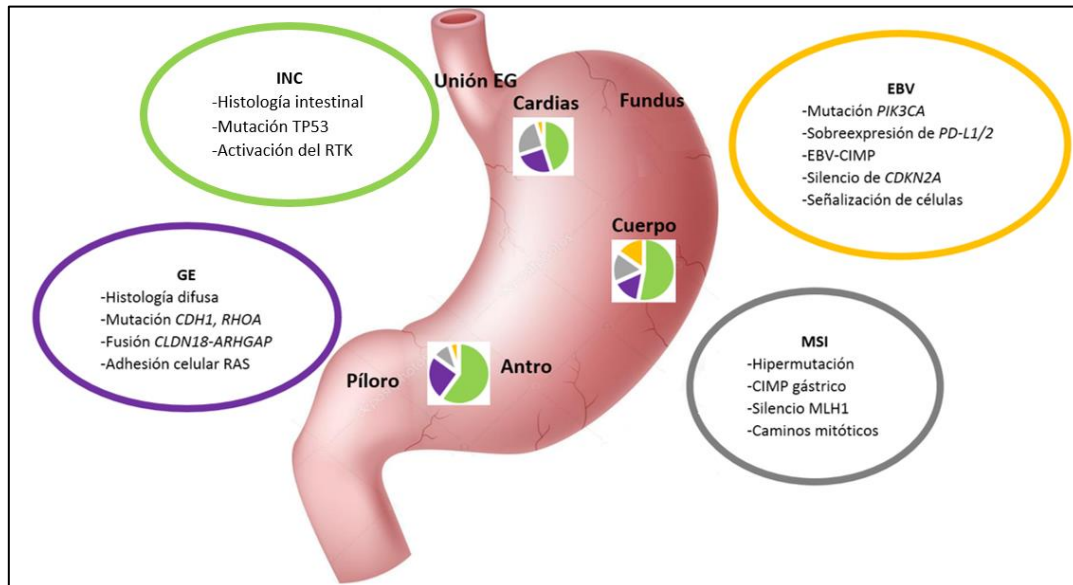
Figura 11. Células en anillo de sello.



Una de las hipótesis para explicar el mecanismo de la patogénesis del adenocarcinoma tipo difuso es que existe una ausencia de la adhesión intercelular. En la mayoría de los casos, este defecto se debe a la falta de expresión de la proteína E-cadherina, producida por la mutación del *GDH1* (gen supresor de tumores), que se localiza en el cromosoma 16q22.1.

2. *Clasificación según la patogénesis molecular*: The Cancer Genome Atlas (TCGA)⁴² propone una clasificación molecular del cáncer gástrico con cuatro subtipos: tumores positivos para el virus de Epstein-Barr, tumores con inestabilidad de microsatélites, tumores genómicamente estables y tumores con inestabilidad cromosómica. Cada uno de estos cuatro subtipos presentan características moleculares específicas y su frecuencia varía dependiendo de la región del estómago en que se encuentre el tumor (figura 12).

Figura 12. Características moleculares y distribución de las mismas en las distintas regiones del estómago.



GE: Genómicamente estable, INC: Inestabilidad cromosómica, EBV: Virus del Epstein Barr positivo, MSI: Inestabilidad de microsatélites.

I.2.4. Diseminación del cáncer gástrico

Son tres las vías de diseminación más frecuentes del tumor gástrico:

- *Diseminación linfática:* El 70% de los tumores gástricos presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico. Es la vía de diseminación preferente de los tumores tipo difuso.
- *Diseminación hematológica:* Es la vía de diseminación preferente de los tumores tipo intestinal. Los órganos más frecuentemente afectados son; el hígado (30-55%), pulmón (10-25%), hueso (1-4%), suprarrenales (1-2%), ...
- *Diseminación peritoneal:* Las células tumorales se diseminan a través de la vía celómica como es el caso de los implantes de células tumorales gástricas en los ovarios (Tumor de Krukenberg).

I.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DEL CÁNCER GÁSTRICO

I.3.1. Clínica

No existen síntomas patognomónicos asociados al cáncer gástrico, sin embargo, ante un dolor abdominal vago, no específico, hinchazón, pesadez, náusea o dispepsia de reciente comienzo que no cede en cuatro semanas, sobretodo en paciente mayores de 50 años, hay que sospechar esta patología⁴³. Además, si este dolor abdominal inespecífico se asocia a anemia, puede ser el manifiesto de un sangrado crónico del tumor gástrico. Otros síntomas pueden ser la pérdida de peso, disfagia (si el tumor es proximal, se encuentra cerca del cardias), obstrucción intestinal (si el tumor se encuentra en antro) o melenas⁴². El 26% de los cánceres gástricos han presentado historia de enfermedad ulcerosa previa, por lo que es importante preguntar por este antecedente al realizar la historia clínica.

En la exploración física es difícil detectar esta patología si nos encontramos ante un tumor en estadios precoces. Sólo es posible palpar la masa abdominal cuando el tumor está muy avanzado. La adenopatía supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow) o la adenopatía periumbilical (ganglio de la Hermana María José) se palpan cuando la enfermedad está muy avanzada.

En Korea y Japón existen programas de screening del cáncer gástrico⁴⁴, pero son los únicos países en el mundo que abogan por técnicas de detección de este tumor en la población general.

I.3.2. Evaluación del tumor

1. *Analítica*: Se precisa una analítica completa con bioquímica, hemograma para descartar una anemia crónica, perfil hepático para valorar metástasis hepáticas si éstos valores están elevados, coagulación y parámetros nutricionales (prealbúmina,..). Los marcadores tumorales como CEA, CA 126, CA 19.9 y CA 72.4 son poco específicos y solamente se encuentran elevados en una tercera parte de los pacientes con cáncer gástrico. Sin embargo, tienen su importancia a la hora del seguimiento, ya que nos pueden informar sobre la recurrencia o de la progresión de la enfermedad⁴⁵.

2. *Endoscopia*: La endoscopia es la técnica oro para el diagnóstico en el cáncer gástrico, ya que permite la localización del tumor y la biopsia de la lesión. Ante la sospecha de una úlcera maligna, la lesión se ha de biopsiar y posteriormente comprobar su cicatrización. El adenocarcinoma gástrico puede presentarse de forma superficial o localmente avanzado. La clasificación de Paris se limita a enumerar los distintos tipos de lesiones neoplásicas gástricas superficiales⁴⁶ (figura 13 y 14).

Figura 13. Clasificación endoscópica de Paris para lesiones neoplásicas superficiales.







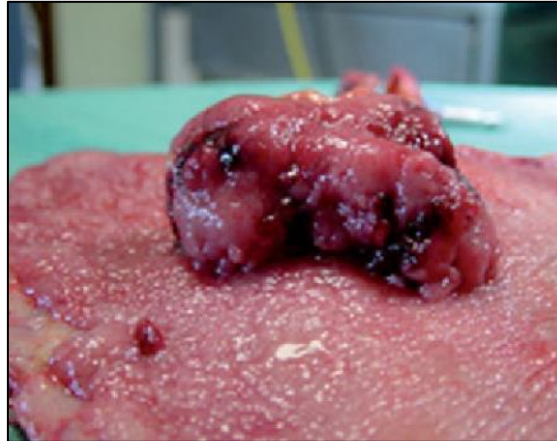
Tipo	Subtipo	Esquema
0-I: Polipoide	0-Ip: Protruido, pedunculado	
	0-Is: Protruido, sesil	
0-II: No polipoide	0-IIa: Ligeramente elevado	
	0-IIb: Plano	
	0-IIc: Ligeramente deprimido	
0-III: Excavado		

Figura 14. Carcinoma intramucoso, tipo 0-IIc+III.



La clasificación de Borrmann⁴⁷, por otro lado, propone 4 tipos de lesión en el carcinoma gástrico avanzado: tipo I o polipoide, tipo II o ulcerado, tipo III o crateriforme y tipo IV o difuso.

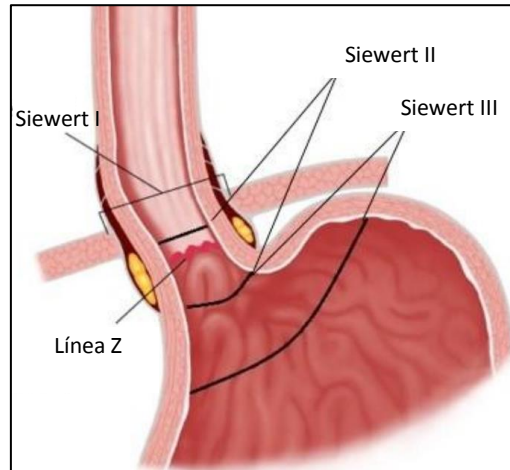
Figura 15. Carcinoma gástrico tipo I, según la clasificación de Borrmann.



La gastroscopia tiene un papel muy importante a la hora de estudiar un tumor de la unión esofagogástrica, ya que el tratamiento dependerá basándose en la clasificación de Siewert⁴⁸, que consiste en:

- Siewert I: Adenocarcinoma que se encuentra entre 1 cm y 5 cm proximal a la línea Z.
- Siewert II: Adenocarcinoma que se encuentra entre 1 cm proximal y 2 cm distal a la línea Z.
- Siewert III: Adenocarcinoma que se encuentra entre 2 cm y 5 cm distal a la línea Z.

Figura 16. Clasificación de la unión esofagogástrica según Siewert.



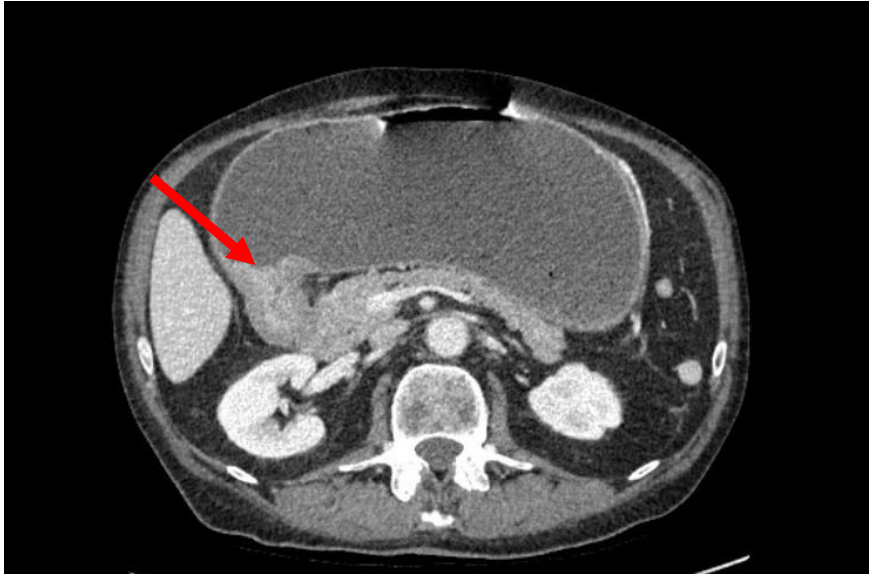
De esta manera, si estamos ante un tumor Siewert I se tratará como un tumor esofágico, y si se trata de un Siewert III se considerará un tumor gástrico. El Siewert II está en discusión y mientras algunos autores abogan por tratar como si fuera esófago, otros lo tratan como si fuera estómago.

3. *Punción-aspiración de aguja fina*: Está indicado realizar una punción-aspiración con aguja fina ante ganglios linfáticos sospechosos o metástasis, si es técnicamente factible⁴⁹.

4. *Ecoendoscopia*: La ecoendoscopia ayuda analizando la profundidad de la afectación tumoral en la pared (estadio T). Presenta una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% en estadiar tumores gástricos T1 y T2⁵⁰. También informa del aspecto de los ganglios perigástricos y su biopsia permite valorar los datos de la N. En cuanto a la detección de adenopatías, la sensibilidad y la especificidad son del 83% y 67%, respectivamente⁵⁰.

5. *Tomografía Computarizada (TC)*: La TC toraco-abdomino-pélvico es fundamental para completar el estadio e identificar, además de la lesión gástrica, la localización de las adenopatías y la posible afectación tumoral a distancia (hígado, pulmón,...) (M). Tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 90% para estadiar las adenopatías en el cáncer gástrico. Sin embargo, la TC no es capaz de visualizar lesiones peritoneales menores de 5mm⁵¹.

Figura 17. Neoplasia en antro gástrico estenosante (flecha) y estómago distendido en TC.



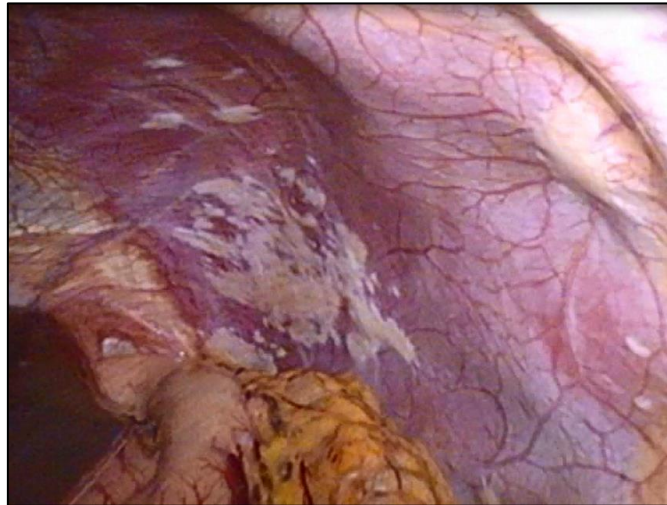
6. *Tomografía por Emisión de Positrones (PET)*: La PET puede ayudar a diagnosticar el tumor gástrico en el caso de que existan dudas en el estudio de extensión mediante la TC. No obstante, si el tumor no capta en la PET (bien porque es muy grande o las células cancerosas tienen poca actividad metabólica) no aporta a la decisión terapéutica. Además, la mayoría de los adenocarcinomas difusos no captan la fluorodeoxiglucosa⁵². Combinando la PET con la TC aporta más información en cuanto a la localización del tumor. Sin embargo, se ha visto que la sensibilidad de la PET/TC es baja (menor del 60%) y la especificidad alta (mayor del 95%)⁵³.

Figura 18. Imagen de PET-TC de neoplasia gástrica.



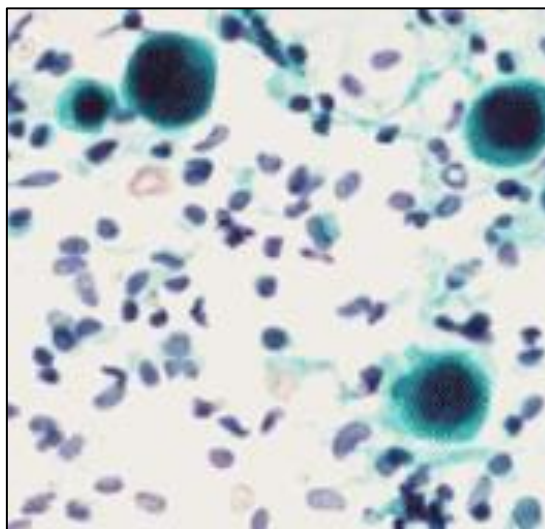
7. *Laparoscopia diagnóstica*: La laparoscopia diagnóstica permite una valoración más exacta del cáncer gástrico y ayuda a mejorar la estadificación de la enfermedad y planificar el tratamiento más adecuado. Es una técnica óptima en la detección de carcinomatosis y metástasis hepáticas con una sensibilidad del 83-87%, especificidad del 100% y rendimiento del 94%. Aunque la sensibilidad en el diagnóstico de metástasis ganglionares es pobre (50-60%), determina la resecabilidad tumoral en el 90% de los casos y permite un ahorro de 44% de laparotomías innecesarias en tumores gástricos de estadios avanzados⁵⁴. Se ha convertido, hoy en día, en una herramienta imprescindible en el tratamiento multidisciplinar del cáncer gástrico (figura 19).

Figura 19. Carcinomatosis peritoneal en un paciente diagnosticado de neoplasia de estómago.



8. *Citología y lavado peritoneal*: Una citología positiva tras el lavado peritoneal, indica que el pronóstico del paciente es igual al del paciente de estadio IV según la clasificación de la Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) y según la versión 8 de la clasificación TNM de la AJCC/UICC. Sin embargo, la sensibilidad de la citología tras el lavado peritoneal es del 34% y la especificidad del 85%⁵⁵.

Figura 20. Citología positiva tras lavado peritoneal.



I.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO

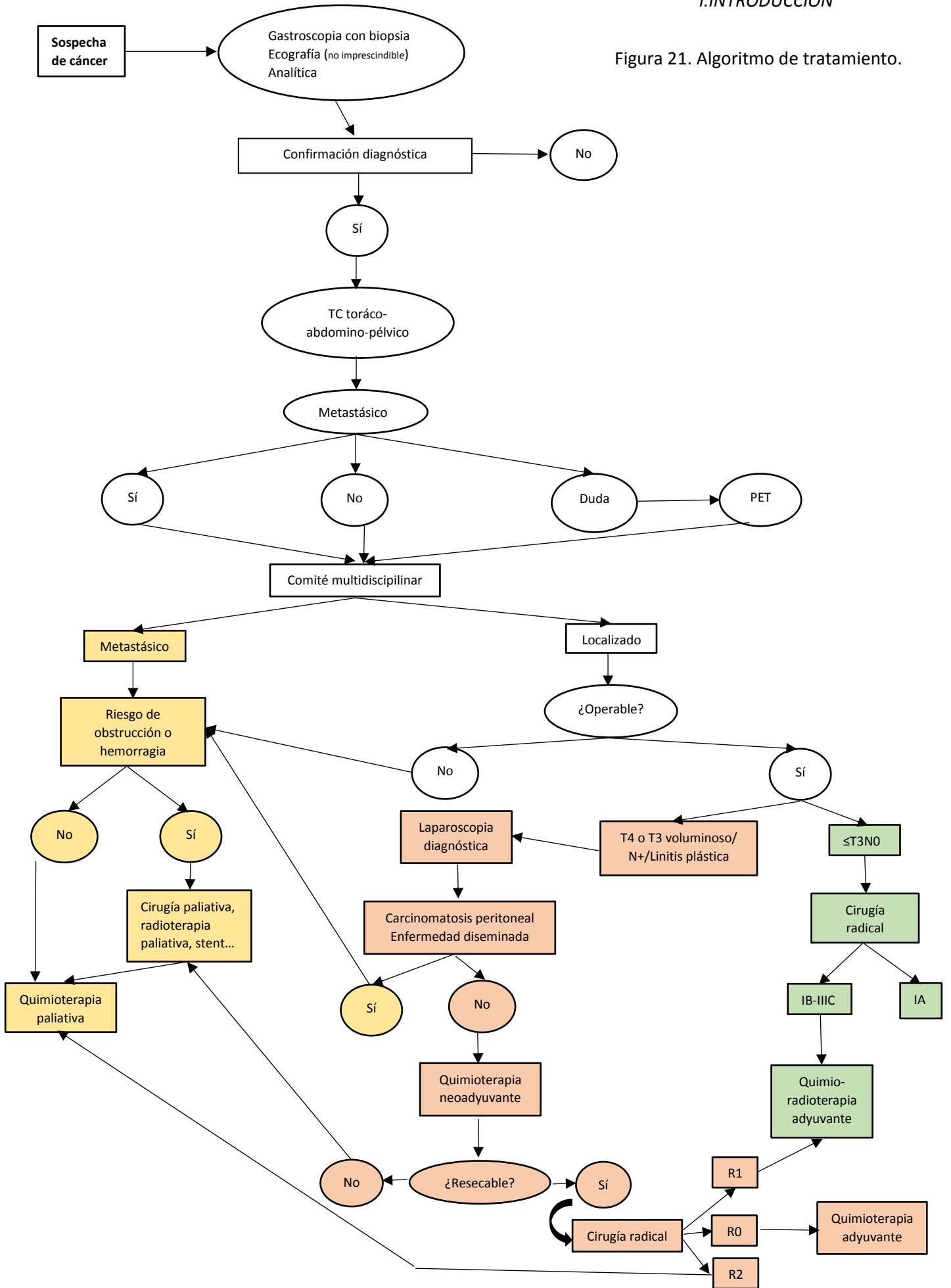
Haste hace pocos años, el tratamiento curativo del cáncer gástrico era únicamente quirúrgico. No obstante, durante las últimas décadas se han incorporado terapias complementarias como la quimioterapia y la radioterapia con el fin de alargar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia del paciente. Por otra parte, a raíz de la experiencia adquirida por los japoneses en pacientes con cáncer gástrico precoz y de los estudios realizados en su país, el tratamiento endoscópico curativo para reseca tumores pequeños y superficiales (T1) sin afectación ganglionar es otra de las alternativas a la cirugía tradicional.

Por todo ello, cuando uno se enfrenta a un paciente con cáncer gástrico es importante trabajar en un equipo multidisciplinar⁴⁹ integrado por anatomopatólogos, digestólogos, radiólogos, cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, nutricionistas y la enfermera de la consulta de oncología. El comité de tumores es el encargado de analizar cada caso individualmente y decidir, tras una valoración exhaustiva de todos los resultados de las pruebas realizadas hasta ese momento, qué línea de tratamiento es el idóneo para ese paciente en concreto, según las guías clínicas aceptadas en cada centro hospitalario. En la figura 21 se muestra el algoritmo de tratamiento del HUD.

I.4.1. Optimización del paciente

La agresión quirúrgica produce una activación metabólica en el paciente (respuesta al estrés quirúrgico) que se caracteriza por cambios hormonales, hematológicos e inmunológicos^{56,57}. Para enfrentarse a este estrés quirúrgico es necesario tener una adecuada reserva fisiológica. Los pacientes desnutridos, frágiles y sarcopénicos son los más vulnerables ante cualquier cirugía, debido a que la reserva fisiológica de éstos está disminuida^{58,59}. Además, los pacientes que se operan de cáncer gástrico son cada vez más mayores, presentan comorbilidades y muchas veces están polimedicados. La evaluación preoperatoria del paciente y la optimización de su situación basal se convierten en puntos clave para tener mejor capacidad de respuesta a la agresión quirúrgica.

Figura 21. Algoritmo de tratamiento.



1. *Anemia*: La anemia aumenta la morbimortalidad en pacientes que se van a someter a una cirugía mayor^{60,61,62,63}. Según las recomendaciones recientes publicados en una revisión de la optimización de la anemia⁶⁴, todo paciente que va a ser intervenido de una cirugía mayor (pérdida de sangre calculada >500ml) y hemoglobina <13g/dl ha de ser tratado preoperatoriamente de la anemia. Muchos metaanálisis en diferentes tipos de cáncer muestran que la transfusión preoperatoria de concentrados de hematíes aumenta la recurrencia tumoral y disminuye el tiempo de supervivencia^{65,66,67,68,69,70} y también se ha visto que aumenta la tasa de morbimortalidad si se compara con los pacientes que no han sido transfundidos⁷¹. En pacientes con carcinoma gástrico, la anemia ferropénica es el tipo de anemia más común. Por ello, en estos parientes, se recomienda tratamiento con hierro oral cuando el tiempo hasta la cirugía sea mayor de 6 semanas⁷² y hierro intravenoso cuando el hierro oral no se tolera, cuando el hierro oral es inefectivo (la hemoglobina no aumenta en 4 semanas), si el tiempo hasta la cirugía es mayor a 6 semanas o en casos de deficiencia funcional del hierro^{72,73,74}.

2. *Desnutrición*: La desnutrición en pacientes con cáncer está originado por las alteraciones metabólicas que produce el tumor y los efectos secundarios del tratamiento del cáncer⁷⁵. Presentar un riesgo elevado de desnutrición retrasa la recuperación en los pacientes gastrectomizados y aumenta la mortalidad por cáncer⁷⁶. Además, se ha observado que la desnutrición preoperatoria aumenta la tasa de complicaciones postoperatorias^{77,78,79} y éstas están relacionadas con una supervivencia más pobre⁸⁰. La Declaración del Consenso de la ESPEN (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism) propone utilizar como criterios de desnutrición el índice de masa corporal (IMC) menor de 18.5kg/m² o la combinación de la pérdida de peso con un bajo IMC o un bajo porcentaje de grasa⁸¹. Por otro lado, para diagnosticar la desnutrición en los pacientes adultos, la ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) sugiere que valdría presentar dos o más de las siguientes características: ingesta energética insuficiente, pérdida de peso, pérdida de masa muscular, pérdida de grasa subcutánea, acumulación generalizada de líquido o disminución del estado funcional medido por la fuerza de agarre manual⁸². El Índice de Riesgo Nutricional (IRN) es otro método para evaluar el estado nutricional debido a que combina la pérdida de peso con

los niveles de albúmina en sangre y de este modo, una puntuación de IRN ≤ 97.5 se define como malnutrición^{83,84,85}.

3. *Fisioterapia*: Existen diversos estudios que han demostrado que programas de entrenamiento de ejercicio físico mejoran los resultados postoperatorios en pacientes con comorbilidades mayores⁸⁶. Además, los pacientes con neoplasia gástrica a veces requieren tratamiento neoadyuvante, y normalmente se espera unas semanas antes de programar la cirugía. Este periodo preoperatorio desde el fin de la neoadyuvancia a la cirugía ofrece una ventana para que los pacientes practiquen ejercicio físico.

4. *Índice de comorbilidad de Charlson*^{87,88}: Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años en el que las comorbilidades se puntúan y con esta puntuación se obtienen unos porcentajes de mortalidad a 3 años. Este índice nos ayuda a tener más información sobre la fragilidad del paciente antes de decidir la opción terapéutica más adecuada.

Tabla 2. Puntuación del índice de Charlson.

Comorbilidad	Puntuación	Comorbilidad	Puntuación
Infarto de Miocardio	1	DM con afectación orgánica	2
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	Hemiplejia	2
Enf. vascular periférica	1	IRC	2
Enf. cerebrovascular	1	Tumor sin metástasis	2
Demencia	1	Leucemia	2
EPOC	1	Linfoma	2
Enf. del tejido conectivo	1	Enf. hepática moderada severa	3
Hepatopatía leve	1	Tumor sólido con metástasis	6
Úlcus péptico	1	SIDA	6
DM sin afectación orgánica	1		

DM: Diabetes; Enf: Enfermedad; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IRC: Insuficiencia renal crónica; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

I.4.2. Tratamiento endoscópico

El cáncer gástrico precoz se define como aquel tumor de estómago que invade la mucosa o submucosa gástrica, independientemente de la afectación ganglionar (es decir, T1 y cualquier N)⁸⁹ (figura 22). La afectación ganglionar en el cáncer gástrico precoz varía del 0 a 15% según diferentes estudios. Sin embargo, la afectación ganglionar aumenta si el tumor es de gran tamaño, está ulcerado, es del tipo difuso o mixto (intestinal/indiferenciado) o presenta afectación linfovascular (tabla 3).

Figura 22. Configuración histológica de la pared gástrica. A. Extractos laminares. B. Extractos laminares por inmunofluorescencia.

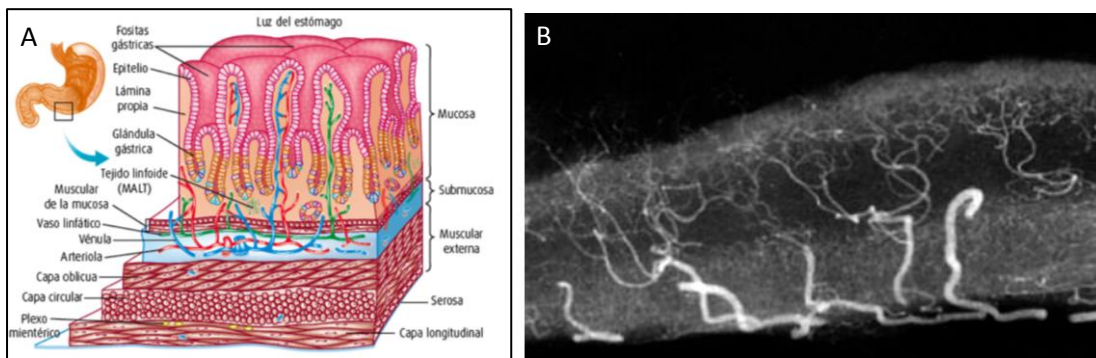


Tabla 3. Afectación linfonodal según la profundidad de invasión en cáncer gástrico precoz.

Profundidad invasión	Porcentaje compromiso linfonodal
Hasta Sm1 (<500 micras invasión)	0-3%, más afectación en indiferenciados
Sm2 o mayor (>500 micras invasión)	>21%, más afectación en indiferenciados

Existen dos técnicas endoscópicas para la resección del tumor gástrico precoz:

A) Resección mucosa endoscópica (RME)⁹⁰: Con el endoscopio se succiona la lesión maligna, se estrangula el tejido succionado con un asa y posteriormente se procede a resecarla mediante corriente electroquirúrgica. La desventaja de esta técnica es la dificultad para extirpar en bloque las lesiones que miden más de 15 mm ya que la

probabilidad de fragmentación es alta, lo que ocasiona un aumento de la recurrencia local.

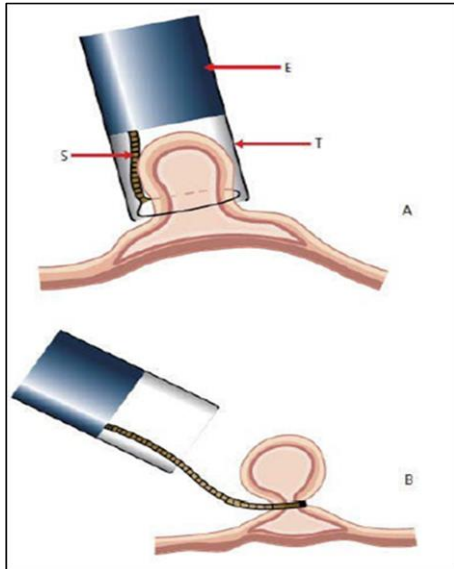
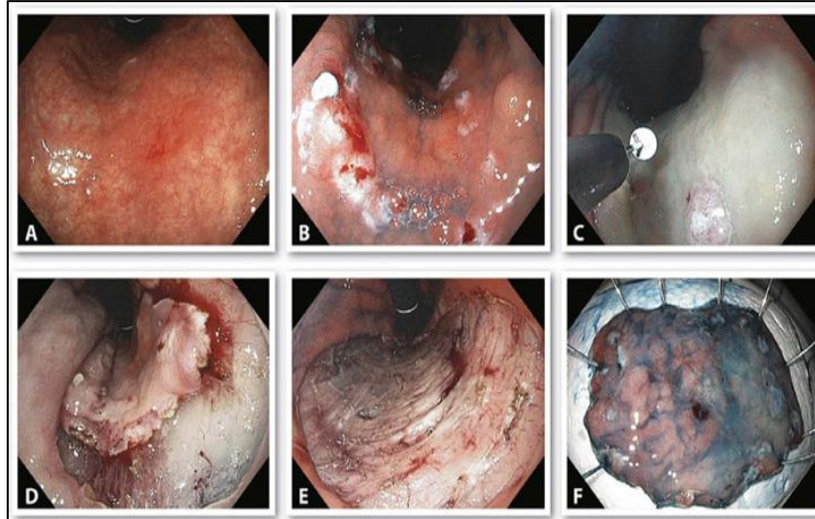


Figura 23. Técnica de mucosectomía. A. El endoscopio se aproxima a la lesión y la succiona dentro del cap (T) quedando la lesión dentro del asa (S). B. La lesión es estrangulada y resecada con el asa de diatermia.

B) Disección submucosa endoscópica (DSE)⁹¹: Esta técnica, a diferencia de la resección mucosa endoscópica, permite la resección en bloque de la lesión tumoral que afecta a la mucosa o submucosa (Sm1). Para ello, se marca la lesión en su periferia, se inyecta una solución en la submucosa (por ejemplo, suero salino, con adrenalina e índigo carmín) para separarla de la mucosa y se procede posteriormente a la disección de la submucosa. De esta forma, se obtiene el espécimen en un solo bloque y el riesgo de recurrencia local es menor. No obstante, realizar esta técnica exige una gran habilidad por parte del endoscopista. A diferencia de la resección mucosa, la disección submucosa endoscópica extirpa el tumor en una sola pieza más frecuentemente (93% vs 56%) y la tasa libre de enfermedad a 3 años es mayor en este grupo (98% vs 93%) a expensas de mayor tasa de perforaciones (3.6% vs 1.2%), los cuales se manejan endoscópicamente en la mayoría de los casos⁹².

Figura 24. Técnica de disección endoscópica de la submucosa. A. Lesión tipo IIC de 18mm en curvadura menor. B. Marcación perilesional. C. Inyección en la submucosa con suero salino, adrenalina e índigo carmín. D. Incisión circunferencial por fuera de la marcación. E. Disección de la submucosa dejando expuesta la muscular propia. F. Lesión fijada con alfileres antes de la inmersión en formaldehído.



Si la disección endoscópica no ha sido suficiente, bien porque los márgenes están afectados de tumor en su parte más lateral o en su profundidad o bien porque la histología es muy agresiva, aún no se ha establecido la conducta a seguir. Las opciones varían desde adoptar una actitud conservadora (sobretudo en aquellos pacientes de edad avanzada y mucha comorbilidad) a realizar una cirugía reglada (gastrectomía con linfadenectomía) o completar el tratamiento bien con quimioterapia, con radioterapia o con ambas.

Las indicaciones absolutas y extendidas que están en investigación para realizar la resección endoscópica en el cáncer gástrico según la Japanese Gastric Cancer Association⁹³ son las que se muestran en la tabla 4 y 5, respectivamente:

Tabla 4. Indicaciones absolutas de resección endoscópica.

<ul style="list-style-type: none">● Indicación absoluta de resección endoscópica (RME/DSE) del cáncer gástrico:<ul style="list-style-type: none">○ Adenocarcinoma tipo diferenciado.○ Sin úlcera [UL(-)].○ Clínicamente diagnosticado de profundidad de invasión T1a.○ Diámetro \leq 2cm.● Indicación absoluta de DSE:<ul style="list-style-type: none">○ Adenocarcinoma tipo diferenciado.○ Sin úlcera [UL(-)].○ Clínicamente diagnosticado de profundidad de invasión T1a.○ Diámetro $>$ 2cm.● Indicación absoluta de DSE:<ul style="list-style-type: none">○ Adenocarcinoma tipo diferenciado.○ Con úlcera [UL(+)].○ Clínicamente diagnosticado de profundidad de invasión T1a.○ Diámetro \leq 3cm.

RME: Resección mucosa endoscópica; DSE: Disección submucosa endoscópica.

UL: Úlcera.

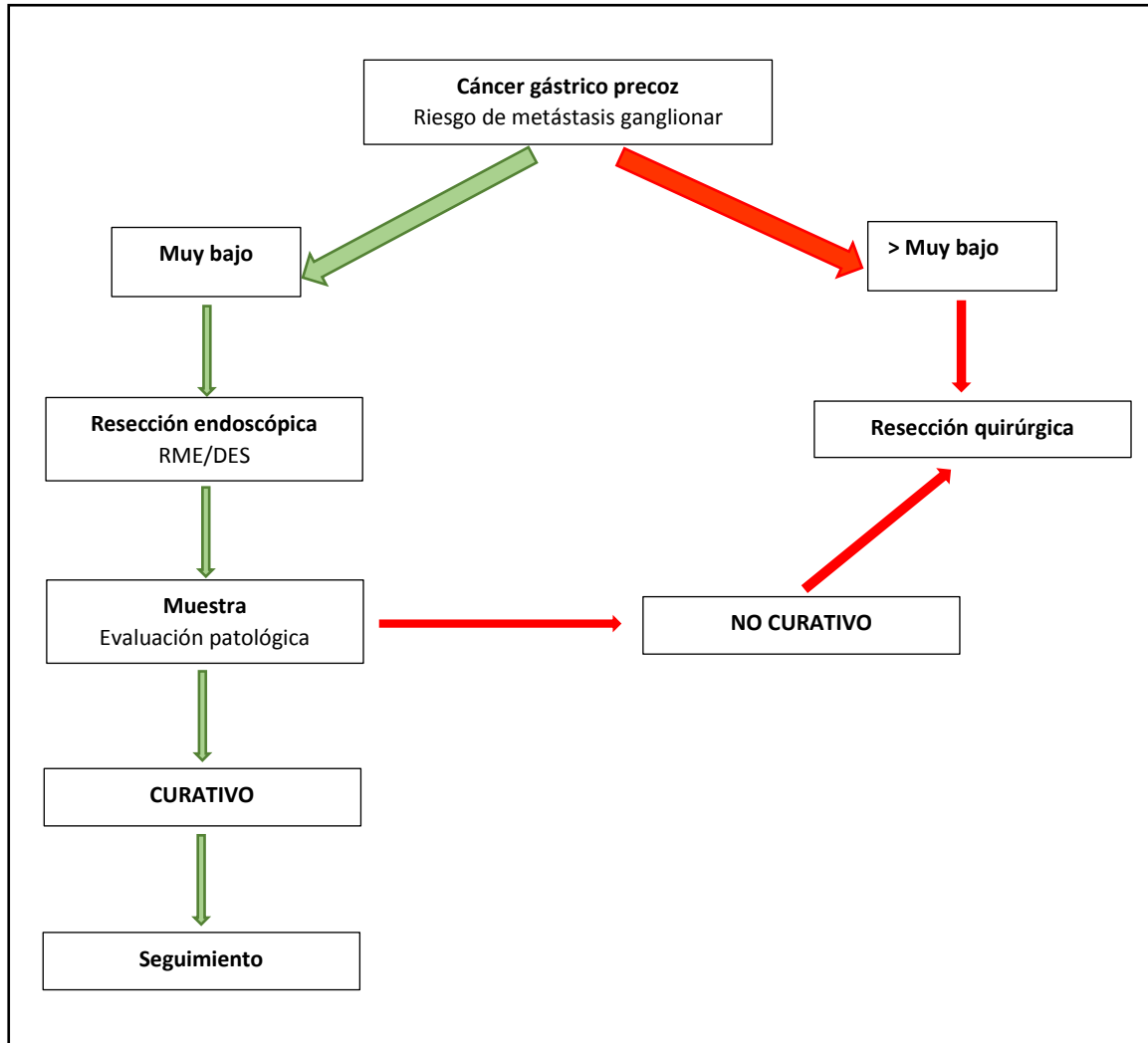
Tabla 5. Indicaciones de resección endoscópica en investigación en el cáncer gástrico.

<ul style="list-style-type: none">● Tumores clínicamente diagnosticados como T1a, tipo indiferenciado, UL(-) y diámetro \leq 2 cm.● Pacientes mayores con gran riesgo quirúrgico.● Recurrencia tumoral en la mucosa después de RME/DSE que cumplan las indicaciones absolutas.

RME: Resección mucosa endoscópica; DSE: Disección submucosa endoscópica.

UL: Úlcera.

Figura 25. Algoritmo del tratamiento endoscópico en el cáncer gástrico precoz.



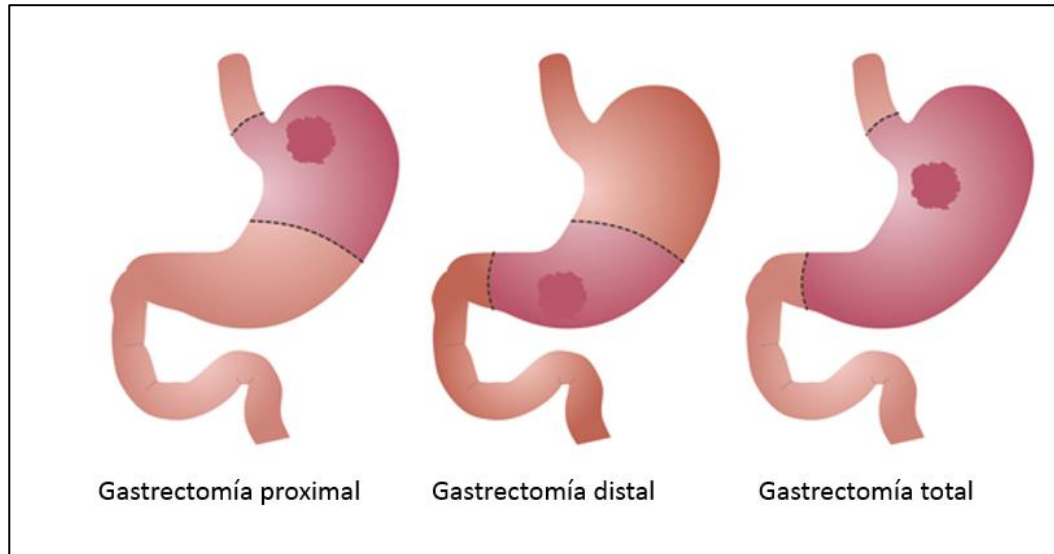
I.4.3. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento curativo del cáncer gástrico, en la mayoría de los casos, obliga a un acto quirúrgico. Sin embargo, algunas veces, la cirugía es demasiado agresiva para tumores pequeños sin afectación ganglionar y entonces se plantea el tratamiento endoscópico (en los Tis o T1aN0M0) y otras, la cirugía no es suficiente para aumentar el periodo libre de enfermedad o la supervivencia global, por lo que se recomienda añadir terapias complementarias (neoadyuvante o adyuvante).

En cuanto al tratamiento quirúrgico, el objetivo es realizar una cirugía completa con márgenes seguros y negativos (R0). Se recomienda analizar intraoperatoriamente todos los márgenes siempre y cuando existan dudas de que sean R0 o cuando no es posible mantener el margen mínimo de seguridad recomendado, que según la National Comprehensive Cancer Network⁹⁴ es de 4 cm.

1. *Tipo de gastrectomía:* Depende de la localización del tumor. Si el tumor se encuentra en antro gástrico, se puede realizar una gastrectomía subtotal pero si se trata de un adenocarcinoma difuso, aunque el tumor se localice en antro gástrico, puede que obligue al cirujano a realizar una gastrectomía total para obtener unos márgenes negativos. Por el contrario, si el tumor se encuentra en cardias, fundus o incluso en cuerpo, se realizará una gastrectomía proximal o una gastrectomía total. Si nos encontramos ante un tumor de muñón gástrico se completará una gastrectomía total. Últimamente, está en boga realizar una gastrectomía casi total, dejando 2-3 cm de muñón gástrico para la anastomosis gástrica, siempre y cuando se respeten los márgenes de seguridad.

Figura 26. Tipos de resección gástrica, dependiendo de la localización tumoral.



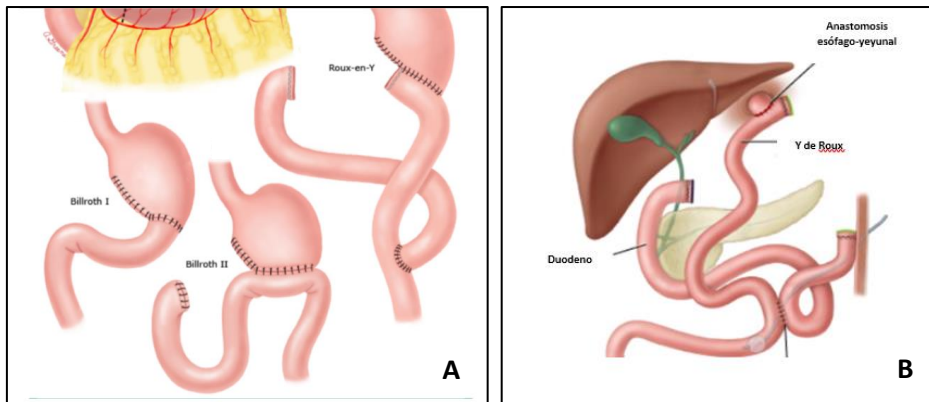
En cuanto a la reconstrucción del tránsito intestinal, existen diferentes técnicas.

A) Billroth I⁹⁵: Se trata de la anastomosis gastroduodenal término-terminal. Una de las desventajas de esta técnica es el reflujo biliar postoperatorio que ocasiona.

B) Billroth II⁹⁶: Es una anastomosis gastroyeyunal término-lateral. Esta técnica también produce reflujo biliar en el postoperatorio.

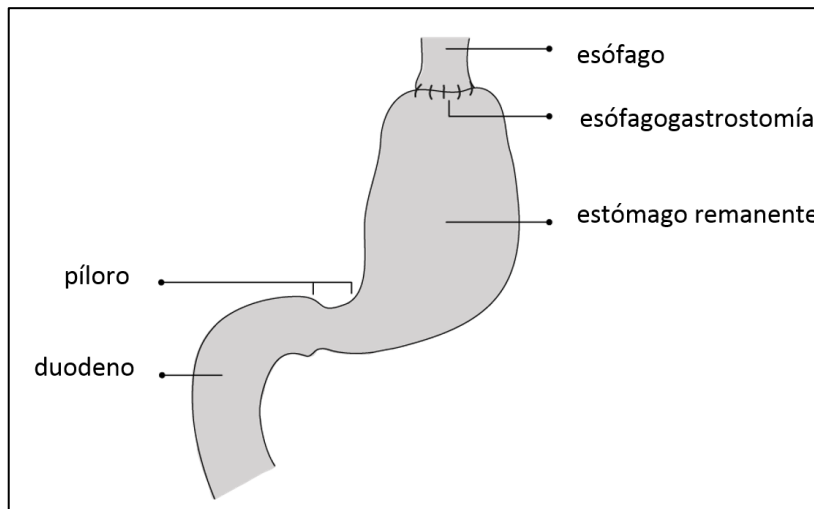
C) Y de Roux⁹⁷: Si se trata de una gastrectomía subtotal, se realiza una anastomosis gastroyeyunal y pie de asa yeyuno-yeyunal. En una gastrectomía total, la anastomosis será esofagoyeyunal (antecólica o retrocólica) y pie de asa yeyuno-yeyunal. Es la técnica que menos reflujo biliar produce en el postoperatorio y también la que presenta menor tasa de complicaciones^{98,99,100}.

Figura 27. A Gastrectomía subtotal con reconstrucción de Billroth I, Billroth II y en Y de Roux. B. Gastrectomía total con reconstrucción en Y de Roux.



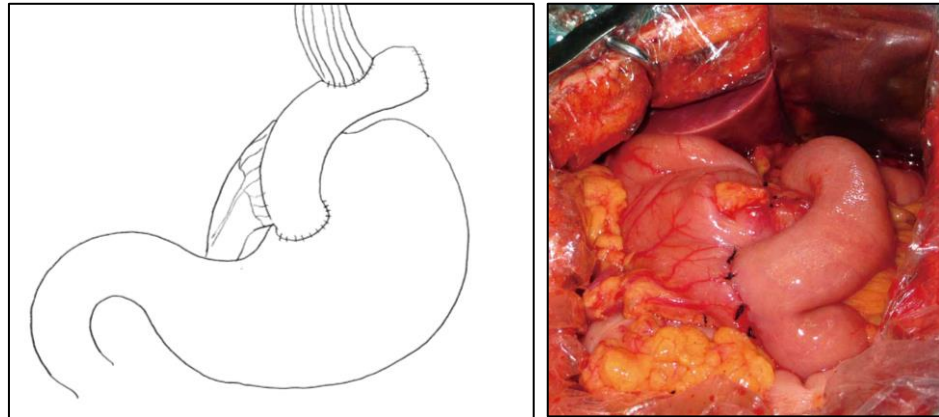
D) Anastomosis esofagogástrica término-terminal¹⁰¹: Es utilizada tras realizar una gastrectomía proximal. La esofagitis que ocasiona el reflujo gastroesofágico es una de sus desventajas.

Figura 28. Gastrectomía subtotal con anastomosis esofagogástrica.



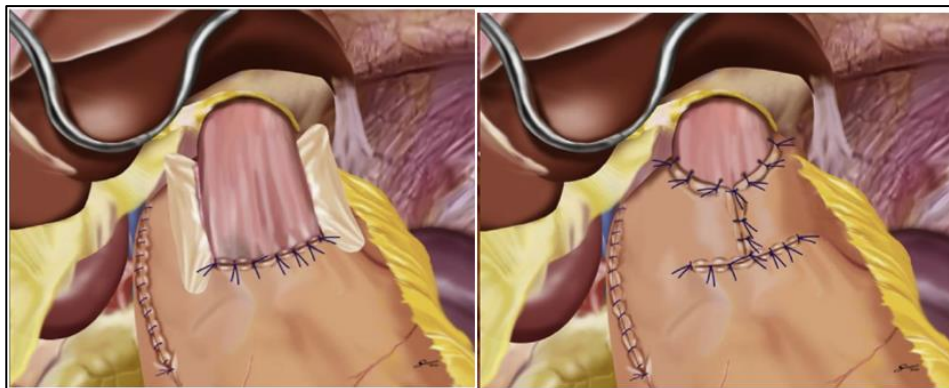
E) Técnica de Merendino¹⁰²: Se trata de una interposición yeyunal tras una gastrectomía proximal, realizando una anastomosis esofagoyeyunal proximal y una yeyunogastrostomía distal.

Figura 29. Gastrectomía proximal con interposición yeyunal.



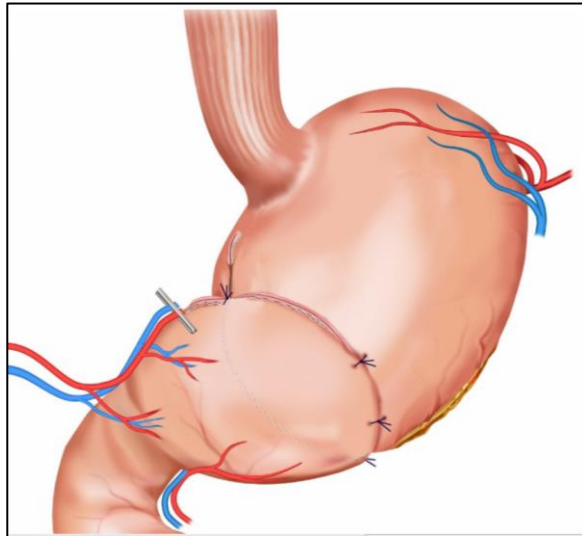
F) Técnica con doble-solapa¹⁰³: Esta técnica de reconstrucción realiza un procedimiento antirreflujo sobre la anastomosis esofagogástrica tras la gastrectomía proximal.

Figura 30. Gastrectomía proximal con reconstrucción esofagogástrica con anastomosis con doble solapa.



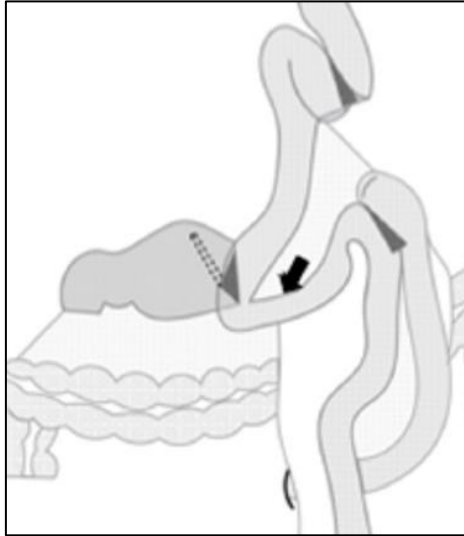
G) Reconstrucción con preservación pilórica¹⁰⁴: Resección gástrica distal con anastomosis gastrogástrica preservando el píloro. Esta reconstrucción evita el reflujo duodenal, el síndrome dumping y disminuye la incidencia de colelitiasis. Sin embargo, produce saciedad precoz y éstasis gástrica postprandial^{105,106,107}.

Figura 31. Resección gástrica distal con anastomosis gastrogástrica.



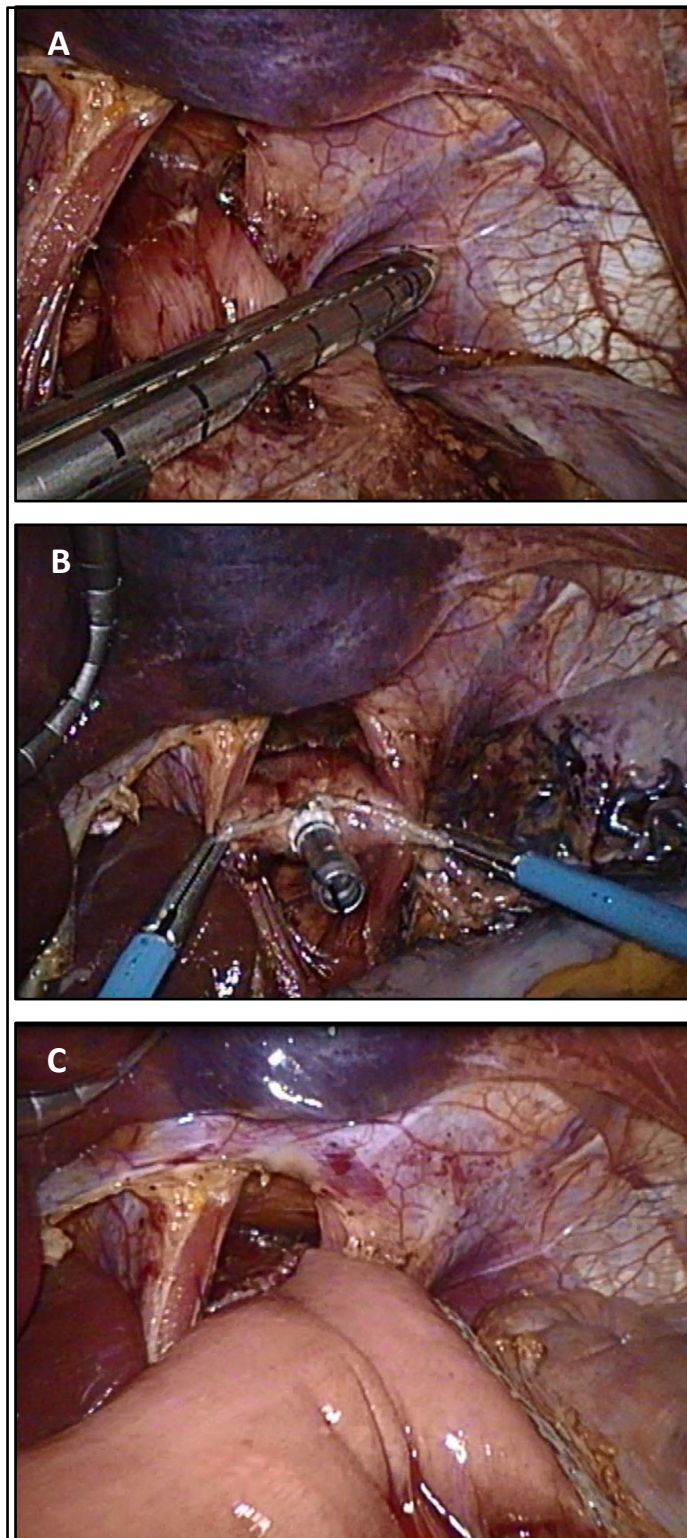
H) Reconstrucción de doble tracto¹⁰⁸: Tras realizar una gastrectomía proximal, la reconstrucción se realiza con una anastomosis esofagoyeyunal, otra anastomosis yeyunogástrica y anastomosis yeyuno-yeyunal.

Figura 32. Gastrectomía proximal con reconstrucción de doble tracto.



Todas estas anastomosis se pueden realizar bien de forma manual o mecánica. Existen diferentes estudios que comparan ambas técnicas. Por ejemplo, Liu et al¹⁰⁹, analizan 499 pacientes con tumores gastrointestinales, de los cuales 178 eran gástricas. En su estudio llegan a la conclusión de que la anastomosis mecánica requiere menos tiempo operatorio y los pacientes recuperan antes la motilidad gastrointestinal si se compara con los pacientes con cirugías con anastomosis manuales. También observan menor tasa de fuga anastomótica y menor hemorragia anastomótica con la sutura mecánica. No observa diferencias, en cambio, en cuanto a la estancia hospitalaria. Otros estudios^{110,111,112} dicen que la sutura mecánica ofrece mejor acceso a áreas difíciles de llegar manualmente. De todas formas, no hay que olvidar que una anastomosis segura ha de cumplir los siguientes criterios: que esté bien vascularizada, libre de tensión y realizarla en una zona no infectada.

Figura 33. A. Sección del esófago de manera mecánica. B. Colocación del dispositivo circular por vía oral en el esófago. C. Anastomosis esofagoyeyunal terminolateral mecánica.



2. *Linfadenectomía*: Los ganglios que rodean al estómago están numerados por regiones y se llama linfadenectomía D1 a aquella linfadenectomía que incluye a los ganglios perigástricos y D2 cuando se extirpan los ganglios que rodean a las arterias que irrigan el estómago (tabla 6 y figura 34).

Tabla 6. Estación ganglionar y grupos ganglionares del estómago.

Estación ganglionar	Grupo ganglionar	Estación ganglionar	Grupo ganglionar
1	Paracardial derecho.	7	Arteria gástrica izquierda.
2	Paracardial izquierdo.	8a	Arteria hepática común anterosuperior.
3a	Curvadura menor, a lo largo de las ramas de la a. gástrica izquierda.	8b	Arteria hepática posterior.
3b	Curvadura menor, a lo largo de la 2ª rama y la parte distal de la arteria gástrica derecha.	9	Arteria celíaca.
4sa	Curvadura mayor, a lo largo de los vasos cortos.	10	Hilio esplénico.
4sb	Curvadura mayor, a lo largo de la arteria gastroepiplóica izquierda.	11p	Arteria esplénica proximal.
4d	Curvadura mayor, a lo largo de la 2ª rama y parte distal de la arteria gastroepiplóica derecha.	11d	Arteria esplénica distal.
5	Suprapilórico.	12a	Arteria hepática propia, a lo largo de la arteria.
6	Infrapilórico.	12b	Arteria hepática propia, a lo largo del conducto biliar.
		12p	Arteria hepática propia, a lo largo de la vena porta.
		13	Retropancretático.
		14	Raíz del mesenterio.
		15	Arteria cólica media.
		16a1	Paraaórticos, en el hiato aórtico diafragmático.
		16a2	Paraaórticos, entre el margen superior del origen del tronco celíaco y el borde inferior de la vena renal izquierda.
		16b1	Paraaórticos, entre el borde inferior de la vena renal izquierda y el borde superior del origen de la arteria mesentérica inferior.

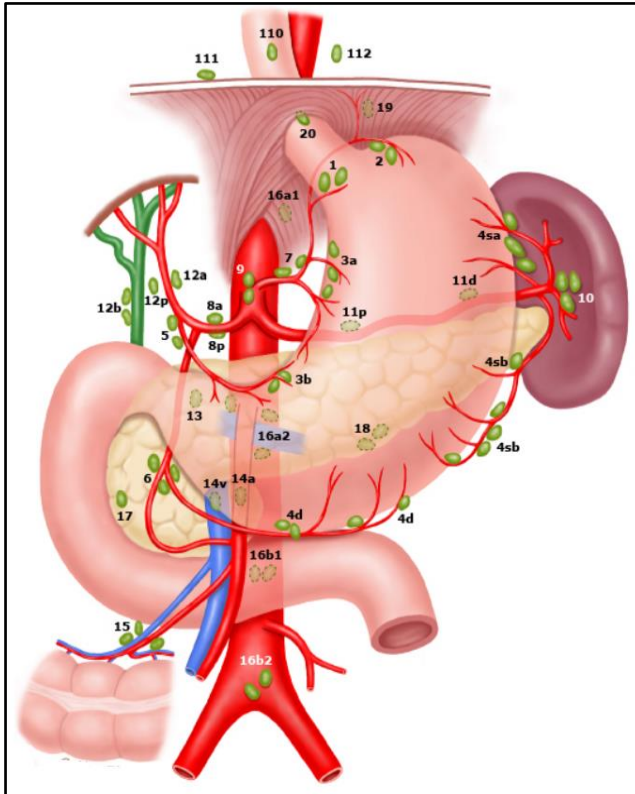


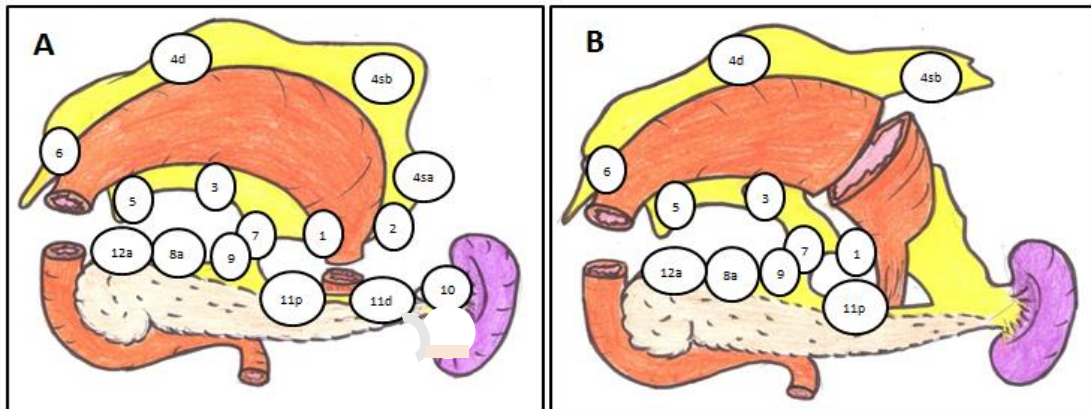
Figura 34. Estaciones ganglionares del estómago.

Generalmente, los grupos ganglionares se dividen en tres compartimentos: grupo 1: ganglios 1-7, grupo 2: 8a-12a, grupo 3; 12b y mayor. Dependiendo del tipo de gastrectomía que se realice, las linfadenectomías comprenderán la extirpación de los grupos ganglionares que se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Linfadenectomías según el tipo de resección gástrica⁹³.

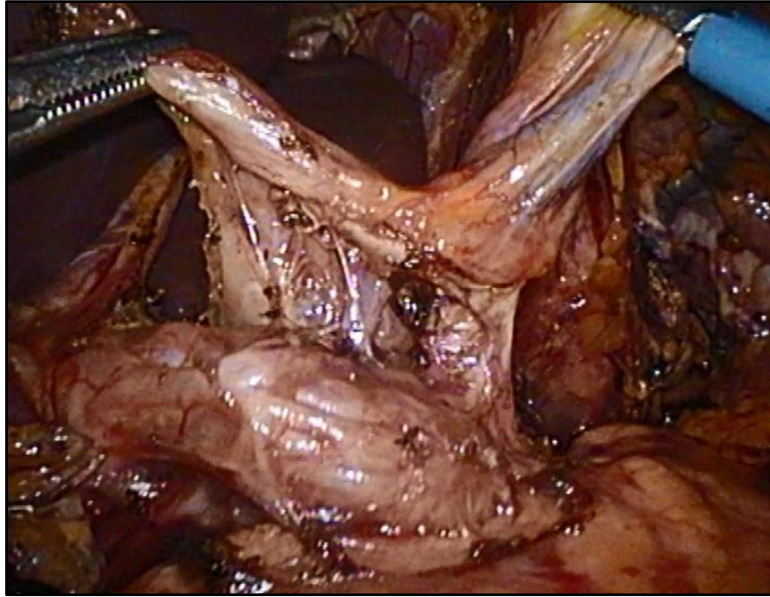
Tipo de resección	Linfadenectomía D0	Linfadenectomía D1	Linfadenectomía D1+	Linfadenectomía D2
Gastrectomía total	Linfadenectomía < D1	Grupos 1-7	D1 + 8a, 9, 11p	D1+ 8a, 9, 11p, 11d,12a
Gastrectomía subtotal	Linfadenectomía < D1	Grupos 1,3,4sb,4d,5,6,7	D1 + 8a, 9	D1 + 8a, 9, 11p, 12a

Figura 35. A. Gastrectomía total con linfadenectomía D2. B. Gastrectomía subtotal con linfadenectomía D2.



La extensión de la linfadenectomía en la gastrectomía por motivos oncológicos es uno de los temas más discutidos en la última década. Smitd et al. estudiaron la influencia del número total de ganglios resecados en la supervivencia de los pacientes y observaron que la supervivencia era significativamente mejor cuanto mayor número de ganglios se obtenían¹¹³. Sin embargo, el ensayo Dutch¹¹⁴ y el ensayo MRC¹¹⁵ no han podido demostrar este beneficio. No obstante, se considera que ambos ensayos tienen bajo poder estadístico. Por otro lado, el metaanálisis más reciente de la Cochrane¹¹⁶ que incluye cinco ensayos randomizados para comparar la linfadenectomía D1 versus D2, concluye que no existe aumento significativo de supervivencia global tras la linfadenectomía D2 (n= 5 ensayos, hazard ratio [HR] 0.91, 95% IC 0.71-1.17) ni del periodo libre de enfermedad (n=3 ensayos, HR 0.95, 95% IC 0.84-1.07). Sin embargo, en este metaanálisis se observa una diferencia significativa en la supervivencia específica, a favor de la linfadenectomía D2 (HR 0.81, 95% IC 0.71-0.92), aunque la linfadenectomía D2 fue asociada a mayor tasa de mortalidad postoperatoria (riesgo relativo [RR] 2.02, 95% IC 1.34-3.04). En otro estudio multicéntrico retrospectivo italiano¹¹⁷, se vio que los pacientes mayores y/o los pacientes de alto riesgo, no se beneficiaban de la linfadenectomía D2, dado que presentaban mayor tasa de complicaciones graves y no aumentaba la supervivencia global, por ello, en este grupo de pacientes recomiendan una linfadenectomía D1.

Figura 36. Linfadenectomía de la arteria hepática común.



La linfadenectomía D3 añade la resección de los ganglios paraaórticos a la linfadenectomía D2. En el estudio multicéntrico Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9501 se aleatorizan 523 pacientes a linfadenectomía D2 y a linfadenectomía D3. En los pacientes con linfadenectomía D3 hubo mayor tasa de complicaciones (28.1 % versus 20,9 %). No se observó diferencia entre grupos respecto al período libre de enfermedad (aproximadamente 63% en ambos grupos) y respecto a la supervivencia global (70% versus 69%). Por lo tanto, este estudio concluye que la resección de los ganglios paraaórticos no aporta ningún beneficio a la supervivencia^{118,119}.

Fuera del mundo Oriental, la linfadenectomía D2 se acepta como la linfadenectomía estándar en las guías Europeas y Norteamericanas, NCCN⁹⁴ y ESMO-ESSO-ESTRO¹²⁰. Sin embargo, dado que la realización de la linfadenectomía D2 conlleva mayor morbimortalidad, la NCCN recomienda que esta cirugía debería practicarse en centros con gran número de pacientes y cirujanos expertos⁹⁴.

La octava edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹²¹ como otros autores¹²² recomiendan extraer un mínimo de 16 ganglios para la correcta estadificación del tumor, a diferencia de la NCCN, que recomienda extraer un mínimo de 15 ganglios en la linfadenectomía. Con respecto a la séptima edición, en esta nueva

edición de la AJCC se diferencian los estadios teniendo en cuenta si han recibido tratamiento neoadyuvante (ypTNM) o si no lo han recibido (pTNM) (tablas 8 y 9). Y, si lo comparamos con la clasificación japonesa, la AJCC considera que la afectación de los ganglios paraaórticos son metástasis mientras que las guías japonesas lo consideran como enfermedad regional.

Tabla 8. Tabla del estadiaje pTNM según la 8ª edición de la AJCC¹²¹.

	M0					M1 (citología + o Mtx a distancia)
	N0	N1 (1-2)	N2 (3-6)	N3a (7-15)	N3b (≥16)	
T1	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
T2 (muscularis propia)	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
T3 (subserosa)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4a (serosa)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	
T4b (estructuras adyacentes)	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC		

Tabla 9. Tabla del estadiaje ypTNM según la 8ª edición de la AJCC¹²¹.

	M0				M1 (citología + o Mtx a distancia)
	N0	N1 (1-2)	N2 (3-6)	N3 (≥7)	
T1	I	I	II	II	IV
T2 (muscularis propia)	I	II	II	III	
T3 (subserosa)	II	II	III	III	
T4a (serosa)	II	III	III	III	
T4b (estructuras adyacentes)	III	III	III	III	

Tabla 10. Información complementaria sobre el estadiaje T, N, el grado histológico y la invasión linfovascular según la 8ª edición de la AJCC¹²¹.

TNM	
Tx	El tumor no se puede valorar.
T0	No hay evidencia del tumor primario.
Tis	Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia, displasia de alto grado.
Nx	Las adenopatías no pueden ser valoradas.
Grado histológico	
Gx	Grado histológico no valorado.
G1	Bien diferenciado.
G2	Moderadamente diferenciado.
G3	Pobremente diferenciado, indiferenciado.
Invasión linfovascular (ILV)	
0	Sin ILV/sin identificar.
1	ILV presente/identificado.
2	Invasión linfática y de vasos pequeños solamente (L).
3	Invasión venosa (vasos grandes) solamente (V).
4	Invasión de AMBOS, linfáticos y vasos pequeños y venas (vasos grandes).
9	Presencia de ILV desconocida/indeterminada.

En ocasiones, cuando el número de ganglios resecaos es limitado y no se puede estadiar adecuadamente al paciente, se utiliza el ratio de ganglios linfáticos positivos¹²³, definido como el número de ganglios positivos divididos por el número total de ganglios obtenidos¹²⁴.

Desde hace unos años, en los pacientes asiáticos se ha comenzado a utilizar la técnica del ganglio centinela en el cáncer gástrico, con el objetivo de evitar una linfadenectomía más allá de la región resecaada o para indicar un tratamiento endoscópico (EMR/ESD). En los pacientes occidentales, esta técnica todavía no se ha incorporado de forma estandarizada hasta obtener resultados favorables en estudios aleatorizados.

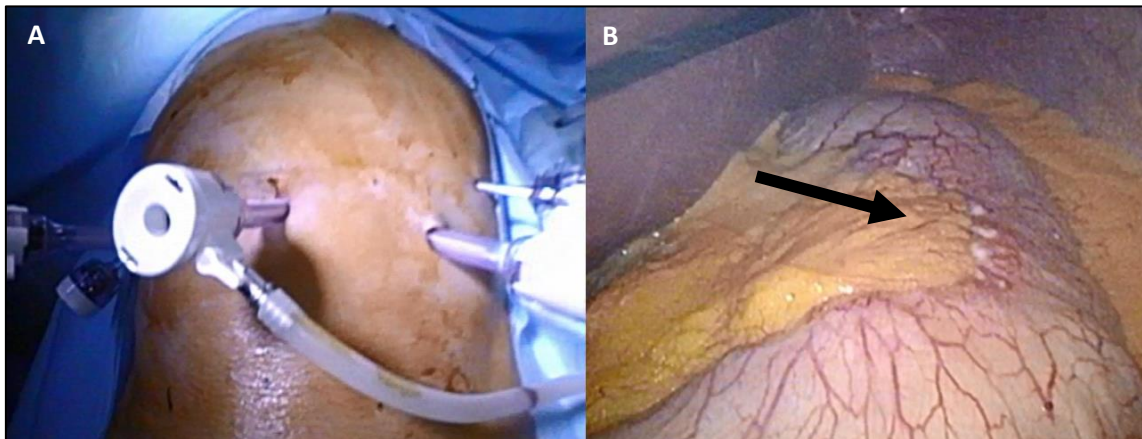
3. *Abordaje de la gastrectomía:* La vía de abordaje más común hasta la actualidad para realizar una gastrectomía ha sido la laparotomía. Para ello, se puede realizar una laparotomía media supraumbilical o una subcostal bilateral. En tumores cardiales se puede proceder a una toracofrenolaparotomía o a una laparotomía seguido de una toracotomía derecha o izquierda, sin embargo, estos últimos abordajes están en desuso.

Desde que en los años noventa se inició el abordaje laparoscópico, también éste ha ido adquiriendo su papel en la gastrectomía (figura 37). Diversos estudios han observado que en el cáncer gástrico precoz la laparoscopia mejora los resultados a corto plazo (reduce el dolor postoperatorio, la recuperación del peristaltismo intestinal es más rápida, la estancia hospitalaria es menor y requiere menos rehabilitación) cuando se trata de una gastrectomía distal¹²⁵. Y, en cuanto a los resultados a largo plazo, no se han observado diferencias significativas en la supervivencia a 5 años si se comparan pacientes con cáncer gástrico precoz operados por laparotomía con los operados por laparoscopia, también en la gastrectomía distal¹²⁶. No existen muchos estudios aleatorizados prospectivos que analicen la no inferioridad de la gastrectomía total laparoscópica. Un metaanálisis¹²⁷ que analiza más de 1000 pacientes concluye que el abordaje laparoscópico en la gastrectomía total es seguro en centros con experiencia.

En cuanto a la gastrectomía laparoscópica distal en el cáncer gástrico avanzado, existen varios ensayos aleatorizados de Japón, Korea y Holanda, los JLSSG0901¹²⁸, KLASS-02¹²⁹ y LOGICA¹³⁰ respectivamente, pendientes de publicar sus resultados pero el chino CLASS-01¹³¹, que compara la supervivencia libre de enfermedad a 3 años entre la gastrectomía distal laparoscópica y abierta en el cáncer gástrico avanzado, concluye que no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

La gastrectomía total laparoscópica en el cáncer gástrico avanzado es un tema de controversia debido a la dificultad técnica que ello supone. Uno de los ensayos aleatorizados prospectivos que está analizando este aspecto, aunque en su estudio entran pacientes neoadyuvados, es el STOMACH¹³² holandés, que ha terminado el reclutamiento pero que todavía no ha publicado sus resultados.

Figura 37. A: Visión de los trócares en el abordaje laparoscópico en la gastrectomía. B: Imagen del tumor gástrico en incisura angularis por laparoscopia (flecha).



El abordaje mediante robot es otra técnica mínimamente invasiva que a diferencia de la laparoscopia ofrece más grados en los movimientos de las pinzas y ofrece mejor ergonomía al cirujano. Hasta hace poco la visión en tres dimensiones era otra ventaja del robot pero la laparoscópica ha recuperado este déficit con las gafas que permiten ver en 3D. Estudios retrospectivos¹³³ y prospectivos¹³⁴ que comparan la laparoscopia con el robot, concluyen que la cirugía por robot dura unos 50 minutos más y no encuentran diferencias en la estancia hospitalaria, la morbilidad y el número de ganglios resecaos. Otros estudios retrospectivos¹³⁵ tampoco encuentran diferencias en cuanto a la supervivencia a 5 años. El alto coste del robot y las no muchas ventajas sobre la laparoscopia hacen que este abordaje de momento no sea el abordaje estándar de la gastrectomía.

4. *Resección curativa*: La resección curativa indica la ausencia de tumor tras el tratamiento quirúrgico. Hermanek et al.¹³⁶ definen R0 como la resección tumoral con márgenes negativos, R1 como la resección de toda la enfermedad macroscópica pero con márgenes microscópicos positivos y R2 como resección tumoral donde se deja tumor residual macroscópico. El requisito para un adecuado procedimiento curativo es obtener una resección R0. Aunque los márgenes resecaos presenten una distancia adecuada desde el tumor, este hecho no garantiza que la resección sea R0. Por ello, como norma, se recomienda el análisis intraoperatorio de todo margen de sección

cuando la distancia recomendada no puede ser obtenida o en cualquier momento, en caso de duda.

5. *Citología intraoperatoria*: En pacientes con tumores con estadios iguales o superiores a T1b, la NCCN⁹⁴ recomienda el lavado perigástrico peritoneal para obtener una citología intraoperatoria. La presencia de células tumorales en el lavado peritoneal se considera como diseminación metastásica y por lo tanto, estaría contraindicada la resección gástrica con fines curativos. Sin embargo, plantear un tratamiento paliativo cuando se obtiene una citología positiva, es un tema controvertido actualmente, que se tratará más adelante cuando se analice los posibles tratamientos quimioterápicos (en concreto la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal intraoperatoria).

6. *Colecistectomía profiláctica*: Realizar una colecistectomía profiláctica para evitar la formación de colelitiasis tras denervar la vesícula biliar en una gastrectomía total está en discusión. Un estudio de Taiwan¹³⁷, tras analizar 17.325 pacientes gastrectomizados, observa que 1.280 pacientes (7.4%) presentan colecistitis en el postoperatorio, de los cuales 560 (3.2%) son colecistectomizados, siendo la mortalidad quirúrgica tras la colecistectomía 1.8% (10/560). Por ello, basado en este estudio, Liang et al¹³⁸ recomiendan individualizar cada caso, dependiendo del estado de la salud de cada paciente y la decisión intraoperatoria del cirujano.

7. *Bursectomía*: Consiste en la resección del peritoneo de la bursa omental con el objetivo de eliminar las posibles micrometástasis que han podido diseminarse de los tumores que invaden la cara posterior del estómago. Aunque en las guías japonesas se había aprobado este procedimiento en los tumores T3/T4, recientemente se ha publicado un ensayo japonés¹³⁹ de 1.503 pacientes (600 pacientes con bursectomía) y concluye que la bursectomía no se asocia con ningún beneficio, es más, el grupo de la bursectomía presenta mayor morbilidad y mayor tasa de fístulas pancreáticas en este estudio. Por tanto, de momento se desestima realizar la bursectomía como técnica estándar.

8. *Yeyunostomía*: La yeyunostomía aporta la posibilidad de una nutrición enteral precoz, sobre todo en la gastrectomía total. Sin embargo, su realización de forma habitual está cuestionada ya que no está exenta de complicaciones¹⁴⁰.

9. *Cirugía asociada*: No se recomienda la esplenectomía o pancreatectomía distal si el tumor no invade el bazo o el páncreas, dado que aumenta la morbilidad de la cirugía gástrica^{141,142,143,144}.

10. *Gastrectomía total profiláctica*: Se puede indicar en aquellos pacientes con riesgo elevado de cáncer gástrico (síndrome de adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal)^{145,146}. Las guías clínicas²⁸ aconsejan una gastrectomía total profiláctica en aquellos pacientes con cáncer gástrico difuso hereditario con mutación del CDH1 (caderina-1). No obstante, todavía está en discusión cuándo sería el momento idóneo para realizar una gastrectomía total profiláctica a una persona que cumpla los criterios antes citados.

11. *Manejo postoperatorio*: Desde hace más de diez años existe una revolución en cuanto al manejo postoperatorio en los pacientes gastrectomizados. Hasta estas fechas los pacientes gastrectomizados llevaban un drenaje o dos en el postoperatorio, iniciaban tolerancia oral a partir del tercer o cuarto día, también salían de quirófano con sonda nasogástrica o nasoyeyunal,... En 2014, un grupo de trabajo internacional perteneciente a la Sociedad ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), tras analizar diversos estudios basados en la evidencia, recomendó determinados cuidados perioperatorios e intraoperatorios tras la gastrectomía¹⁴⁷. En cuanto a los intraoperatorios, por ejemplo, abogan por la cirugía laparoscópica y no se recomienda poner sonda nasoyeyunal o nasogástrica ni ningún drenaje abdominal durante la cirugía. En el postoperatorio, los pacientes con gastrectomía han de iniciar tolerancia oral con líquidos el primer día postoperatorio y la movilización del paciente es un aspecto primordial desde las primeras horas del postoperatorio así como la retirada de la sonda vesical. La progresión de la dieta y las inspirometrías diarias son otros puntos clave.

Un metaanálisis¹⁴⁷ que incluye 8 estudios con 801 pacientes analiza los resultados del ERAS en pacientes gastrectomizados, concluye que aplicar el protocolo ERAS es seguro y efectivo en estos pacientes. El tiempo de la primera motilidad intestinal, los niveles de la PCR, la interleukina 6 y la estancia media hospitalaria disminuyen considerablemente. Sin embargo, observan un incremento de la tasa de reingreso.

Un estudio más reciente japonés¹⁴⁸ compara la cirugía abierta con la laparoscópica en gastrectomías distales por cáncer gástrico utilizando el protocolo ERAS en ambos grupos y concluye diciendo que los dos grupos presentan el mismo curso postoperatorio. Además los pacientes operados por laparotomía presentan una tasa menor de complicaciones (Clavien Dindo mayor que 2, 6% vs 11%).

Por otra parte, se conoce que la gastrectomía puede presentar complicaciones postoperatorias. Una de ellas es la fuga anastomótica en la gastrectomía total. Debido a que la tasa de fuga de la anastomosis esofagoyeyunal es elevada (2.9%-9%)¹⁴⁹, se han recomendado varias pruebas postoperatorias para comprobar la estanqueidad de dicha anastomosis, tales como azul de metileno, radiología con contraste oral, TC con contraste oral y endoscopia. Sin embargo, Struecker et al.¹⁵⁰ recomiendan realizar estas dos últimas, dado que la sensibilidad de la radiología con contraste oral es baja.

12. Morbimortalidad: A pesar de los avances tecnológicos en la técnica quirúrgica y en los cuidados perioperatorios, la cirugía del cáncer gástrico conlleva una alta morbimortalidad. La morbilidad postoperatoria varía del 21,7%¹⁵¹ al 47%¹⁵², dependiendo de si se trata de cirugía directa o de una cirugía tras neoadyuvancia, respectivamente, mientras que la mortalidad postoperatoria comprende alrededor del 2,3%¹⁵¹ al 5,2%¹⁵² respectivamente.

12.1. Clasificaciones de morbimortalidad: Existen varias clasificaciones para cuantificar y calcular la morbilidad, de las cuales algunas de ellas son las siguientes:

A) Clasificación de Clavien-Dindo¹⁵³: Es una herramienta que permite diferenciar la gravedad de las distintas complicaciones postquirúrgicas en diferentes grados (tabla 11) dependiendo del tratamiento que requiera dicha complicación.

Tabla 11. Clasificación del Clavien-Dindo¹⁵³.

Clasificación de Clavien-Dindo	
Grado I	Cualquier alteración en el curso normal del postoperatorio que no requiere tratamiento farmacológico o intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. Los fármacos admitidos son: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye la infección de herida quirúrgica que se abre a pie de cama.
Grado II	Tratamiento con otros fármacos de los permitidos en el grado I. Se incluyen la transfusión de sangre y la nutrición parenteral.
Grado IIIa	Requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o radiológico sin anestesia general.
Grado IIIb	Requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o radiológico con anestesia general.
Grado IVa	Complicación que amenaza la vida requiriendo cuidados intensivos, disfunción de un órgano (incluye diálisis, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémica y hemorragia subaracnoidal).
Grado IVb	Complicación que amenaza la vida requiriendo cuidados intensivos, disfunción multiorgánica (incluye diálisis).
Grado V	Muerte del paciente.

B) El CCI (Comprehensive Complication Index)¹⁵⁴: El CCI resume en una variable continua todas las complicaciones postoperatorias con el grado de severidad de cada una de ellas, a diferencia de la clasificación del Clavien Dindo, que sólo se basa en la complicación más grave (figura 38). La escala de complicaciones se mide de 0 a 100, correspondiendo mayor número de CCI cuanto más complicaciones haya.

28.9	
Clavien-Dindo Classification	
I	2
II	
IIIa	1
IIIb	
IVa	
IVb	
V	

Figura 38. Ejemplo de un paciente con tres complicaciones, dos de ellas Clavien-Dindo I y una complicación Clavien-Dindo IIIa, siendo el resultado del CCI de 28.9 puntos.

C) El POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Morbidity and Mortality)¹⁵⁵: Es un sistema que a partir de la gravedad fisiológica y quirúrgica calcula la morbimortalidad postoperatoria.

12.2. Complicaciones precoces de la gastrectomía:

Una de las complicaciones postoperatorias más importantes tras una gastrectomía total es la fuga de la anastomosis esofagoyeyunal, que ocurre entre un 5% y un 7% de los casos¹⁵⁶. La fuga anastomótica puede ocurrir por diferentes causas: errores técnicos quirúrgicos, isquemia, hipotensión postoperatoria que requiera tratamiento con catecolaminas, desnutrición del paciente,... Según el Memorial Sloan Ketterin y algunos estudios japoneses^{118,157}, la tasa de mortalidad postgastrectomía no debe de superar el 2%. No obstante, si se reinterviene a un paciente por fuga de la anastomosis esofagoyeyunal, la tasa de mortalidad aumenta al 30%¹⁵⁶. Para diagnosticar una fuga anastomótica se puede utilizar azul de metileno vía oral a pie de cama del paciente (siempre y cuando el paciente lleve drenaje), un estudio esofagoyeyunal con contraste oral, una TC con contraste oral o una endoscopia. La fuga de la anastomosis gastroyeyunal (0,13%) en la gastrectomía distal y también la fuga del muñón duodenal (0,8%) tanto en la gastrectomía distal como en la total ¹⁵⁸ son mucho menos frecuentes.

Otras complicaciones postoperatorias pueden ser la hemorragia digestiva (1-3%)¹⁵⁹, la pancreatitis postoperatoria (2%) sobre todo en tumores de antro gástrico¹⁵⁸ y la hemorragia intraperitoneal bien por rotura accidental del bazo o por tracción del hígado, habitualmente. El edema anastomótico o la hemorragia intraluminal pueden ocasionar obstrucción de la anastomosis esofagoyeyunal. Además, cuando se realiza una reconstrucción de Y de Roux, el asa alimentaria puede obstruirse por torsión de la misma.

12.3. Complicaciones tardías de la gastrectomía:

El síndrome de dumping precoz puede ocurrir hasta en un 50% de las gastrectomías mientras que el síndrome de dumping tardío es mucho menos frecuente¹⁶⁰. La diarrea postvagotomía también puede ocurrir hasta en un 25% de los pacientes pero suele mejorar espontáneamente en los 3-6 meses posteriores a la cirugía¹⁶⁰. Por otro lado, la gastritis y la esofagitis por reflujo alcalino es más frecuente

en aquellos pacientes con reconstrucción Billroth I y II. Las hernias internas, que tienen una incidencia de entre 1,3%-11%, son complicaciones que se pueden prevenir con el cierre de mesos intraoperatoriamente¹⁶¹. Y por último, destacar las deficiencias nutricionales, sobretodo de hierro, vitamina B12, ácido fólico y calcio, que puede verse hasta en un 44% de los gastrectomizados¹⁶¹.

I.4.4. Tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer gástrico

Durante las últimas décadas el tratamiento del cáncer gástrico se ha basado en la cirugía. Sin embargo, a pesar de la mejora en las técnicas quirúrgicas, en el 40%-60% de los pacientes la recaída y la recurrencia del tumor ocurre en los 2 años posteriores a la cirugía¹⁶². La supervivencia a los 5 años del paciente en estadio I es del 75% y en estadio II del 35%. Por ello, en la actualidad, se ha añadido el tratamiento adyuvante o neoadyuvante para mejorar el pronóstico del cáncer gástrico.

Tanto la quimioterapia como la radioterapia han demostrado ofrecer un beneficio en la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico. Existen múltiples líneas y esquemas de quimioterapia o quimiorradioterapia, y aún no se ha llegado a una propuesta única de tratamiento entre los diferentes grupos de oncólogos.

1. Quimiorradioterapia adyuvante:

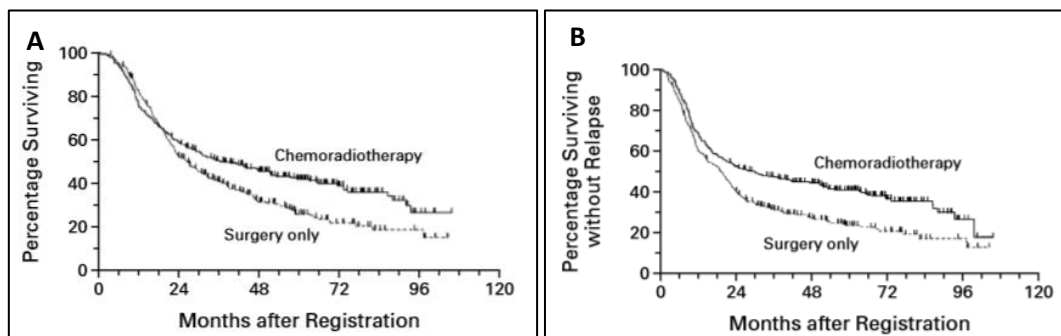
-A) Intergroup 0116¹⁶³: Se trata de un estudio aleatorizado de Estados Unidos en el que se analizan 556 pacientes con cáncer gástrico T3 y/o adenopatías positivas y son aleatorizados a observación o a tratamiento quimiorradioterápico adyuvante. El tratamiento adyuvante consistió en:

- Un ciclo de fluorouracilo (425mg/m² al día) y leucovorin (20mg/m² al día) durante 5 días.
- Un mes más tarde se administra 45Gy (1.8Gy/día) junto a fluorouracilo (400mg/m²/día) y leucovorin (20mg/m² al día) los días 1 y 4 y los últimos 3 días de la radioterapia.

- Un mes después de terminar la radioterapia, se dan 2 ciclos de 5 días más de quimioterapia (fluorouracilo 425mg/m²/día y leucovorin 20mg/m²/día).

Tanto en el grupo tratado como en el grupo control la mayoría de los tumores fueron T3/T4 (68% y 69%, respectivamente) y el 85% de los pacientes tenían adenopatías positivas. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue 48% versus 31% y la de supervivencia global, del 50% versus 41%, ambas significativas a favor de grupo tratado (figura 39).

Figura 39. Gráficas de supervivencia (A: supervivencia global; B: supervivencia libre de enfermedad) del estudio *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction* de Mc Donald publicado en el New England Journal of Medicine en 2001¹⁶³.



Sin embargo, una de las críticas más frecuentes a este estudio es que la cirugía realizada no era la correcta, ya que la linfadenectomía era insuficiente. La linfadenectomía D2 se practicó sólo en un 10% de los pacientes y en un 54% de los operados se hizo una linfadenectomía inferior a la D1. Por lo tanto, cabe pensar que la cirugía insuficiente se compensó con el tratamiento adyuvante quimiorradioterápico.

-B) CALGB 80101¹⁶⁴: En este estudio se compara el protocolo quimiorradioterápico adyuvante del INT0116 (bolus fluorouracilo y leucovorin con fluorouracilo coincidiendo con radioterapia) con el protocolo ECF (epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo) antes y después de fluorouracilo concurrente con radioterapia en una serie de 546 pacientes con cáncer gástrico resecado que invade y atraviesa la

muscular propia y con ganglios positivos (T3N+). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en cuanto a la supervivencia.

-C) Ensayo ARTIST¹⁶⁵: Es un estudio de Corea del Sur que compara el tratamiento quimiorradioterápico adyuvante con quimioterapia adyuvante en una serie de 458 pacientes con estadio IB a IIIC (M0) con tumor gástrico resecado con linfadenectomía D2. Tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, se observa una ligera mejoría en los pacientes con ganglios positivos (N+) que recibieron quimiorradioterapia adyuvante. Tras la actualización del estudio, con un seguimiento de 7 años¹⁶⁶ se confirma el beneficio de la quimiorradioterapia adyuvante en los pacientes con ganglios positivos y también en el grupo de pacientes con adenocarcinoma tipo intestinal de la clasificación de Lauren.

-D) ARTIST II¹⁶⁷: Basado en el estudio ARTIST, el ARTIST II es un estudio que está analizando la quimioterapia adyuvante y la quimiorradioterapia adyuvante en pacientes con ganglios positivos y neoplasias gástricas en las que se ha realizado una gastrectomía con linfadenectomía D2. El tratamiento quimioterápico es a expensas de S-1 y oxaliplatino.

2. *Quimioterapia adyuvante*: Tras la revisión de varios metaanálisis^{168,169} se concluye que la quimioterapia adyuvante beneficia a la cirugía sola. Sin embargo, no hay un consenso sobre el tipo de quimioterápicos a utilizar.

-A) Ensayo CLASSIC¹⁷⁰: Se trata de un estudio aleatorizado realizado en Asia que incluye 1035 pacientes con cáncer gástrico en estadio II, IIIA o IIIB. Un grupo recibe tratamiento adyuvante con ocho ciclos de 21 días de capecitabina (1000mg/m² dos veces al día los días 1 y 14) más oxaliplatino (130mg/m² el día 1) (XELOX) y otro, cirugía y linfadenectomía D2. Sólo el 67% de los pacientes asignados al grupo de tratamiento terminaron los ocho ciclos de quimioterapia. Por otro lado, el grupo tratado con quimioterapia tuvo mayor supervivencia global a los 5 años con valor estadísticamente significativo (78% versus 69%).

-B) Ensayo ACTS-GC¹⁷¹: Corresponde a un estudio aleatorizado japonés de 1059 pacientes con cáncer gástrico en estadio II o III tras cirugía curativa con linfadenectomía D2. A un grupo se le administra S-1 (fluoropirimidina oral que comprende ftorafur,

glimeracil y oteracil, de 80 a 120 mg al día durante 4 semanas, repetido cada seis semanas durante un año) y al otro grupo sólo se le controla tras la cirugía. La supervivencia global a los 5 años fue significativamente mejor en el grupo de pacientes tratado con S-1 (72% versus 61%).

-C) GC-07¹⁷²: Es un estudio japonés que compara la quimioterapia adyuvante S-1 más docetaxel con S-1 en monoterapia tras la gastrectomía. En el estudio se observa aumento de la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (65,9% vs 49%, $p=0,0007$) con el tratamiento con S-1 en combinación con docetaxel respecto a S-1 en monoterapia.

3. *Quimiorradioterapia adyuvante versus quimioterapia perioperatoria:*

-A) El ensayo CRITICS¹⁷³, se trata de un estudio alemán aleatorizado de una serie de 788 pacientes con cáncer gástrico potencialmente resecable en estadio IB-IV que recibieron quimioterapia neoadyuvante (epirrubicina, cisplatino/oxaliplatino y capecitabina) y posteriormente cirugía. Tras la cirugía los pacientes se aleatorizaron en un grupo que recibió quimioterapia (tres ciclos de epirrubicina, cisplatino/oxaliplatino y capecitabina) y otro, quimiorradioterapia (45Gy en 25 fracciones con cisplatino semanal y capecitabina diario). En este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la supervivencia global a los 5 años.

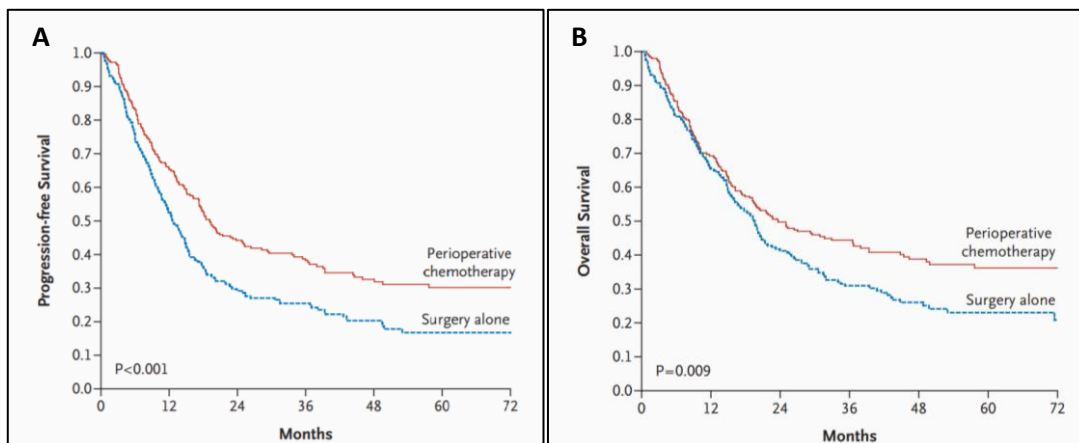
-B) Un metaanálisis que incluye seis ensayos¹⁷⁴, que no incluye el CRITICS, compara la quimioterapia adyuvante con la quimiorradioterapia. Este metaanálisis concluye que existe una tendencia a mejorar la supervivencia global en los pacientes con quimiorradioterapia adyuvante, estadísticamente no significativa (OR 1.32, 95% IC 0.92-1.99). En cambio, sí se observa una tasa mayor de periodo libre de enfermedad a los 5 años (OR 1.56, 95% IC 1.09-2.24) y menor de recurrencia local en el grupo de quimiorradioterapia adyuvante (OR 0.46, 95% IC 0.32-0.67).

4. *Quimioterapia perioperatoria:* La quimioterapia perioperatoria se indica en tumores localmente avanzados. En estos momentos este régimen de tratamiento no se ha aceptado en el este de Asia y tampoco ha sido ampliamente aceptado en Estados Unidos. Estos son los estudios que avalan la quimioterapia perioperatoria en el cáncer gástrico.

-A) Ensayo MAGIC¹⁷⁵: Comprende a un estudio aleatorizado que se realizó en el Reino Unido en 503 pacientes, de los cuales el 74% presentaban cáncer gástrico

resecable, el 11,5% cáncer del tercio distal del esófago y el 14,5% tumor de la unión gastroesofágica (estadios II y III de adenocarcinoma). Se aleatorizaron a cirugía o a quimioterapia perioperatoria (tres ciclos preoperatorios y tres ciclos postoperatorios de epirrubicina 50mg/m² y cisplatino 60mg/m² el día uno e infusión de fluorouracilo 200mg/m² al día diariamente durante seis meses). Aunque sólo el 42% de los pacientes completaron el tratamiento, la supervivencia global a 5 años fue significativamente mejor en el grupo tratado con quimioterapia perioperatoria (36% vs 23% HR 0.75, 95%IC 0.60-0.93; p=0.009) y también el periodo libre de enfermedad fue mayor en estos pacientes (HR 0.66).

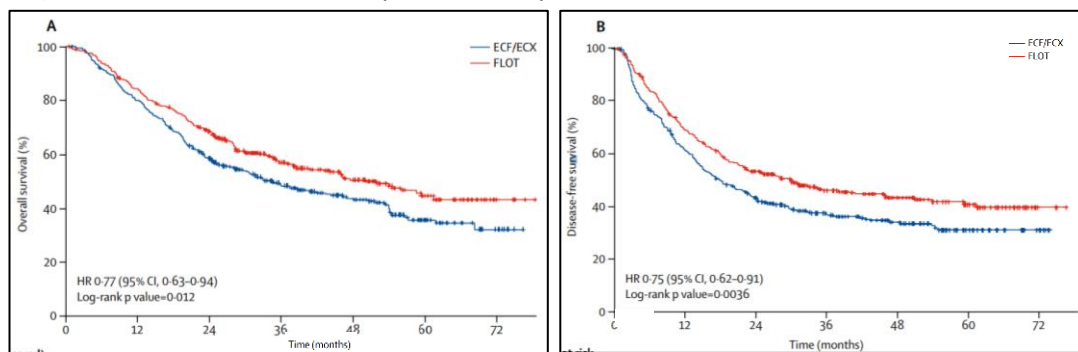
Figura 40. Gráficas de supervivencia (A: supervivencia libre de enfermedad; B: supervivencia global) del estudio *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer* publicado en el *New England Journal of Medicine* el 2006¹⁷⁵.



-B) Ensayo FNCLCC/FFCD¹⁷⁶: En este estudio aleatorizado hecho en Francia, se reclutan 224 pacientes con adenocarcinoma gástrico en estadio II o superior (24,5%), tumor de la unión gastroesofágica (64,2%) y tumor del tercio distal del esófago (11,16%). Un grupo se aleatoriza a cirugía y el otro a quimioterapia perioperatoria (de dos a tres ciclos de infusión de fluorouracilo 500mg/m² durante 5 días y cisplatino 100mg/m² el día uno y dos, cada cuatro semanas). El grupo de quimioterapia perioperatoria presentó menor riesgo de recurrencia de enfermedad (periodo libre de enfermedad 34% versus 19%) y menor mortalidad (supervivencia a 5 años 38% versus 24%).

-C) Ensayo FLOT¹⁷⁷: Es un estudio aleatorizado donde 716 pacientes operables con tumor gástrico y tumor gastroesofágico (cT2-4/cualquier cN/cM0 o cualquier cT/cN+/M0) se dividen en dos grupos. Un grupo recibe tratamiento preoperatorio con docetaxel 50mg/mq el día 1, 5-FU 2600mg/mq el día 1, leucovorin 200mg/mq el día 1 y oxaliplatino 85mg/mq el día 1 cada dos semanas (FLOT) en cuatro ciclos seguido de cirugía con intención radical y posteriormente FLOT otros cuatro ciclos. El otro grupo recibe tratamiento preoperatorio con tres ciclos de ECF/ECX seguido de cirugía con intención radical y posteriormente otros tres ciclos de ECF/ECX. Se comparan estos dos grupos y se observa que la media de la supervivencia global se inclina a favor del esquema FLOT (50 meses vs 35 meses: HR 0.77; IC 95% 0.63-0.94; p=0,012) así como también la supervivencia a 5 años (45% vs 36%) y la supervivencia libre de enfermedad (30 vs 18 meses; HR 0.75; IC 95% 0.62-0,91; p=0.004) (figura 41).

Figura 41. Gráficas de supervivencia (A: supervivencia global; B: supervivencia libre de enfermedad) del estudio *Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluouracil/leucovorine (FLOT) versus epirrubicin, cisplatin, and fluouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial* publicado en el Lancet en 2019¹⁷⁷.



-D) Ensayo EORTC 40954¹⁷⁸: En este estudio aleatorizado que incluye 144 pacientes con tumor gástrico localmente avanzado o tumor de la unión esofagagástrica, un grupo fue a cirugía directa y el otro grupo a quimioterapia preoperatoria (dos ciclos de 48 días de cisplatino en los días 1, 15 y 29 más leucovorin y una infusión de fluorouracilo en los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36) y después cirugía. El grupo que recibió quimioterapia preoperatoria tuvo mayor número de resecciones R0 (82% versus 67%) pero también mayor número de complicaciones postoperatorias (27% versus 16%). No

hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la supervivencia global a los 5 años (HR 0.84, 95% IC 0.52-1.35).

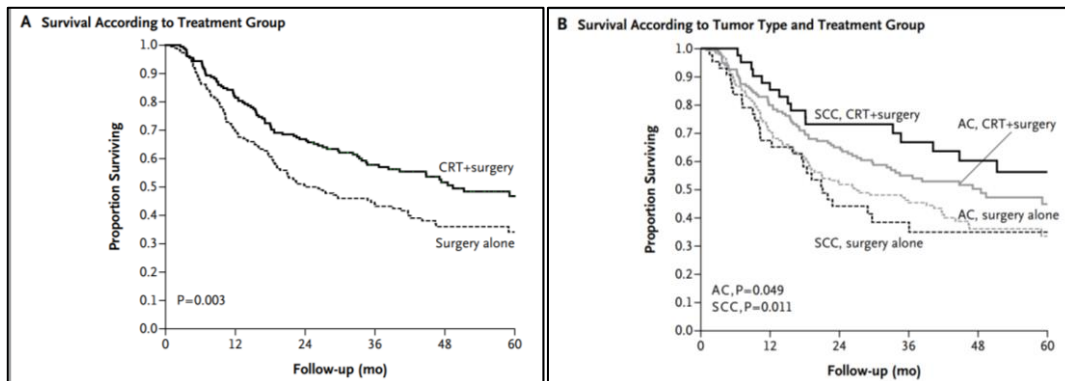
-Otro metaanálisis¹⁷⁹ evalúa el efecto del tratamiento quimioterápico preoperatorio y la cirugía sola. El estudio concluye que el tratamiento neoadyuvante se asocia a un beneficio estadísticamente significativo de la supervivencia global a los cinco años (OR 1.32, 95% IC 1.07-1.64) y también del periodo libre de enfermedad (OR 1.85, 95% IC 1.39-2.46). Además, la neoadyuvancia se asocia a mayor tasa de resecciones R0 (OR 1.38, 95% IC 1.08-1.78) sin que existan más complicaciones postoperatorias ni aumento de la mortalidad.

3.5. *Quimiorradioterapia neoadyuvante*: El tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante es habitual en los tumores de esófago pero no en los de estómago. No existen muchos trabajos que apoyen este esquema de tratamiento.

-A) Ensayo POET¹⁸⁰: En este estudio randomizado se compara el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia respecto al tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia en tumores de la unión esofagogástrica. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y por otro lado, se desconoce si este resultado es extrapolable a los tumores gástricos fuera de la unión esofagogástrica.

-B) Ensayo CROSS¹⁸¹: Es un estudio randomizado de 366 pacientes con tumor en la unión esofagogástrica en el que un grupo recibe tratamiento con quimioterapia (carboplatino más paclitaxel) y radioterapia seguido de cirugía y el otro grupo es tratado únicamente con cirugía. Se observa una mejoría significativa en la supervivencia global en los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia con respecto a los de cirugía sola (49,4 vs 24 meses, respectivamente). Sin embargo, se ha de tener en cuenta que el 72% de los pacientes presentaban el tumor en el esófago.

Figura 42. Gráficas de supervivencia (A: supervivencia global dependiendo del tratamiento recibido; B: supervivencia global dependiendo del tratamiento recibido y del tipo histológico del tumor) del estudio *Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer* publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2012¹⁸¹.



SCC: carcinoma escamoso; AC: adenocarcinoma; CRT: Quimiorradioterapia

-C) TOPGEAR¹⁸²: Es un ensayo que se ha llevado a cabo en Europa y en Canadá que coteja la quimioterapia neoadyuvante con la quimiorradioterapia neoadyuvante en pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión esofagogástrica potencialmente resecables. Concluye que la quimiorradioterapia preoperatoria se puede administrar de forma segura a los pacientes, sin aumentar la toxicidad preoperatoria ni la morbilidad quirúrgica.

6. *Radioterapia neoadyuvante*¹⁸³: Este estudio chino aleatoriza 317 pacientes con adenocarcinoma de cardias en dos grupos. Uno recibe tratamiento neoadyuvante con radioterapia y el otro grupo, solamente cirugía. La supervivencia a 5 años es significativamente mejor en el grupo que ha recibido radioterapia neoadyuvante comparado con los que han sido solamente operados (30.1% vs 19.8%, respectivamente).

7. *Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) y cirugía citorreductora*: Una vez el cáncer gástrico se disemina por el peritoneo, se clasifica como estadio IV y se trata con quimioterapia paliativa, sin embargo, numerosos estudios demuestran el papel que puede tener la cirugía citorreductora junto con el HIPEC cuando la enfermedad no afecta a otro órgano más allá del peritoneo. Chia et al.¹⁸⁴ presentan una serie de 81 pacientes con cáncer gástrico con carcinomatosis en el que se realizó una cirugía citorreductora con HIPEC presentando una supervivencia total a 5 años del 18% (con nueve pacientes libres de enfermedad a los 5 años) y con una tasa de curación del 11%. Por otro lado, un

metaanálisis¹⁸⁵ de veinte ensayos randomizados con 2145 pacientes en total, concluye que la HIPEC aumenta la supervivencia total a uno, dos y tres años en pacientes con tumores gástricos con adenopatías locorregionales y pacientes con tumores que infiltran la serosa gástrica, aumentando la morbilidad. Además, el estudio francés CYTO-CHIP¹⁸⁶ compara la cirugía citorreductora frente a la cirugía citorreductora más HIPEC en pacientes con cáncer gástrico con metástasis peritoneal. Este estudio observa que los pacientes con la cirugía citorreductora más HIPEC presentan mayor supervivencia global sin más morbilidad. Casi el 20% de los pacientes seguían vivos a los 5 años y el 15% de los pacientes fueron considerados curados por el HIPEC comparando con el 3.75% con cirugía sólo. Sin embargo, en la actualidad, la cirugía citorreductora junto con el HIPEC no está aceptada como tratamiento estándar, debido a que el cáncer gástrico todavía está asociado con un pronóstico pobre, incluso sin enfermedad peritoneal.

8. *Radioterapia intraoperatoria*: No es un tratamiento que esté estandarizado pero existen varios estudios^{187,188} y algún metaanálisis del año 2017¹⁸⁹ que apuntan que el tratamiento con radioterapia intraoperatoria disminuye la recurrencia local.

9. *Inmunoquimioterapia*: En los últimos 30 años se han realizado numerosos ensayos con agentes inmunoterápicos como tratamiento adyuvante en pacientes con neoplasia gástrica reseca con carácter curativo.

-UK ST03 (MAGIC-B)¹⁹⁰: Este estudio analiza 1.063 pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico reseca (tumor del esófago distal, unión esofagogástrica y tumor gástrico) añadiendo bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti VEGF-A), a la quimioterapia perioperatoria ECX. El estudio concluye que el añadir el anticuerpo monoclonal no mejora la supervivencia a 3 años (48,9% vs 47,6% para ECX vs bevacizumab/ECX) y se asocia a mayor tasa de fístulas anastomóticas (9% vs 23%).

-OK-432¹⁹¹: Es un metaanálisis derivado de seis estudios donde se aleatorizan 1522 pacientes con cáncer gástrico reseca con tratamiento quirúrgico curativo. Un grupo recibe el tratamiento quimioterápico adyuvante con Mitomimicina C más fluoropirimidina oral, mientras que el segundo grupo recibe el tratamiento quimioterápico antes descrito más OK-432. La tasa de supervivencia a 3 años es del 67,5% en el grupo de quimioinmunoterapia contra 62,6% en el grupo tratado sólo con

quimioterapia, con una OR 0.81 (95% IC: 0.65-0.99). El efecto beneficioso es estadísticamente significativo ($p < 0.044$).

-PSK¹⁹²: Se trata de un metaanálisis de 8 estudios donde se aleatorizan 8009 pacientes. El grupo que recibe la inmunoterapia adyuvante con PSK presenta mayor supervivencia comparado con los pacientes que sólo reciben la quimioterapia adyuvante (HR 0.88, 95% IC: 0.79-0.98, $p = 0.018$).

Actualmente están en marcha muchos estudios con esquemas de quimioterapia junto con inmunoterapia pendientes de resultados.

10. *Tratamiento personalizado dependiendo de la respuesta por PET*

El tratamiento estándar en Europa para el adenocarcinoma gástrico localmente avanzado es la quimioterapia perioperatoria, pero se sabe que sólo el 50% de los pacientes pueden completar dicho tratamiento. Por ello, muchos investigadores quieren detectar los pacientes que no van a responder al tratamiento y evitar el riesgo de progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante. El estudio alemán MUNICON-II¹⁹³ propone la utilización de la PET para ver qué pacientes no responden al tratamiento neoadyuvante con la quimioterapia y así modificar el mismo, ofreciéndoles a éstos la quimiorradioterapia neoadyuvante.

Tabla 12. Diferentes esquemas del tratamiento complementario en el cáncer gástrico.

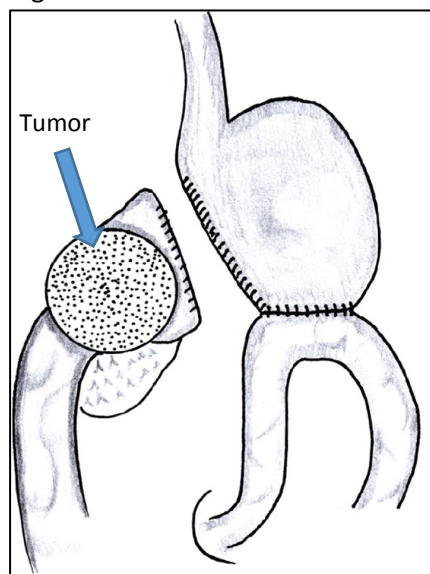
Estudio	Nº de pacientes	Localización tumoral			Diseño	SG (5 años)	HR (IC95%)	Tratamiento completado	
		Esóf.	Unión	Estó.				Tto preoperatorio completado	Tto planeado completado
Quimiorradioterapia adyuvante									
Intergroup 0116 (McDonald)	559	-	20%	80%	Cir	NR	1.32 (1.10-1.60)	-	-
					Cir→5-FU+RT	NR		-	65%
CALGB 80101 (Fuchs)	546	-	22%	78%	Cir→ECFx1→5-FU+RT→ECFx2	44%	0.98 (0.78-1.24)	-	63%
					Cir→5-FUx1→5-FU+RT→5-FUx2	44%		-	68%
ARTIST (Park)	458	-	-	100%	Cir→XPx6	73%	1.13(0.7-1.65)	-	75%
					Cir→XPx2→X+RT→XPx2	75%		-	82%
CRITICS (Verheij)	788	-	17%	83%	ECX/EOXx3→Cir→E	42%	1.01(0.8-1.22)	85%	46%
					ECX/EOXx3→Cir→X	40%		83%	50%
Quimioterapia adyuvante									
CLASSIC (Bang)	1.053	-	2%	98%	Cir→XELOXx8	78%	0.66 (0.51-0.85)	-	66%
					Cir	69%		-	-
ACTS-GC (Sasako)	1.059	-	-	100%	Cir→S-1 1año	71.7%	0.67 (0.54-0.83)	-	64%
					Cir	61.1%		-	-
Quimioterapia perioperatoria									
MAGIC (cunningahn)	503	14%	12%	74%	ECFx3 →Cir→ECFx3	36%	0.75 (0.60-0.93)	86%	42%
					Cir	23%		-	-
FNCLCC/FFD9703 (Ychou)	224	11%	64%	25%	CFx2→Cir→CFx2	38%	0.69 (0.50-0.95)	87%	36%
					Cir	24%		-	-
FLOT4 (Al-Batran)	716	-	56%	44%	FLOTx4→Cir→FLOTx4	45%	0.75 (0.62-0.91)	90%	46%
					ECF/ECXx3→Cir→E	36%		91%	37%
Quimiorradioterapia neoadyuvante									
POET (Stahl)	119	55%	45%	-	CF→Cir	24%	0.65 (0.42-1.01)	66%	66%
					CF→C+eto+RT→Cir	40%		75%	75%
CROSS (van Hagen)	366	73%	24%	3%	CBDCA/paclitaxel+R	47%	0.36 (0.51-0.87)	-	95%
					T→Cir	34%		-	-
Quimioterapia neoadyuvante									
EORTC 40954 (Schuhmacher)	144	-	53%	46%	CFx2→Cir	NR	0.84 (0.52-1.35)	68%	68%
					Cir	NR		-	-

Esóf: Esófago; Unión: Unión esofagogástrica; Estó: Estómago; SG: Supervivencia Global; HR: Hazard ratio; Tto: Tratamiento; Cir: Cirugía; 5- FU: fluorouracilo; RT: Radioterapia; NR: No recogido; ECF; Epirrubicina, Cisplatino, Fluorouracilo; FU: Fluorouracilo; XP: Capecitabina, Cisplatino; X: Capecitabina; ECX: Epirrubicina, Cisplatino, Capecitabina; EOX: Epirrubicina, Oxaliplatino, Capecitabina; XELOX: Capecitabina, Oxaliplatino; CF: Cisplatino, Fluorouracilo; FLOT: Docetaxel, Oxaliplatino, Fluorouracilo, Leucovorin; C: Cisplatino; eto: Etopósido; CBDCA: Carboplatino.

I.4.5. Tratamiento paliativo

1. *Cirugía paliativa*: Se realiza resección gástrica paliativa en pacientes con estadio IV para tratar la sintomatología (vómitos secundarios a obstrucción, hemorragia,...) siempre y cuando no haya otro tipo de tratamiento paliativo menos agresivo, como por ejemplo, radioterapia, quimioterapia o la colocación de stent¹⁹⁴. Debido a que las complicaciones postoperatorias son más frecuentes en tumores avanzados, una gastrectomía total debería realizarse en situaciones excepcionales y tras haberlo discutido en un equipo multidisciplinar¹⁹⁴. También puede ocurrir que los pacientes no sean estadio IV pero presenten un tumor gástrico irresecable. Para estos casos existen varias técnicas derivativas tales como la gastroyeyunostomía latero-lateral o la exclusión gástrica según la técnica de Devine¹⁹⁵.

Figura 43. Técnica de Devine.



2. *Endoscopia/radiología intervencionista*: Ante un tumor irresecable que obstruye el paso de la luz intestinal, ya sea por vía endoscópica o mediante por radiología intervencionista, se puede colocar un stent intraluminal con el objetivo de mantener la ingesta por vía oral.

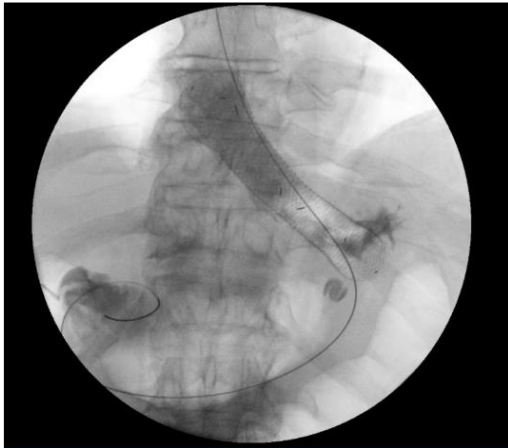


Figura 44. Colocación de stent en un tumor de la unión esofagogástrica irresecable.

3. Quimioterapia paliativa: Se propondrá quimioterapia paliativa en aquellos tumores gástricos localmente avanzados irresecables y los tumores metastásicos. No existe una terapia única en estos pacientes y la administración del tipo de quimioterapia dependerá de los servicios de oncología, de acuerdo con las comorbilidades y la situación clínica de cada paciente. En general, la combinación de los diferentes quimioterápicos produce mayor respuesta que los agentes administrados en monoterapia, pero esto se traduce sólo en un discreto mayor control de la enfermedad y moderado aumento de la supervivencia. El tratamiento de primera línea se basa sobretodo en la combinación de platinos con fluoropirimidinas¹⁹⁶. Por otro lado, en los pacientes con cáncer gástrico metastásico HER-2 positivos, se puede añadir el trastuzumab, tal y como se observó en el estudio Toga¹⁹⁷. Este estudio aleatorizó pacientes con cáncer gástrico metastásico en dos grupos. Uno de ellos recibió cisplatino y capecitabina y el otro, la misma quimioterapia más trastuzumab (anticuerpo anti-HER2). Los pacientes que fueron tratados adicionalmente con trastuzumab presentaron un aumento en la media de supervivencia de 3 meses respecto al otro grupo (11,1 vs 13,8 meses; $p=0,0046$).

I.5. FACTORES DE PRONÓSTICO CLÍNICO

Los factores de pronóstico clínico del cáncer gástrico vienen determinados por varios factores clínicopatológicos, tales como la resección radical (R0) del tumor^{198,199}, el tamaño tumoral²⁰⁰, la localización del tumor (peor pronóstico para los tumores gástricos localizados proximalmente si se compara con los tumores gástricos distales)²⁰¹, la histopatología (mejor pronóstico para los tumores tipo intestinal que los tumores difusos)²⁰² y la invasión perineural^{203,204}. Parece que presentar un índice nutricional bajo, también está asociado a tumores más avanzados y con peor pronóstico²⁰⁵. No obstante, el estadiaje tumoral es el factor pronóstico más importante²⁰⁶.

La negatividad de los ganglios linfáticos (pN0) no garantiza la supervivencia a largo plazo sin recidiva. Para ello, se ha estudiado el papel pronóstico de las micrometástasis (definidos como células tumorales en racimos <2mm de tamaño, no detectados en el exámen anatomopatológico convencional) en los ganglios linfáticos regionales en pacientes con pN0 utilizando técnicas de inmunohistoquímica²⁰⁷. De acuerdo con la séptima edición del UICC/AJCC, las micrometástasis de los ganglios linfáticos han de ser estudiados en los casos en los que el número de los ganglios con macrometástasis es <15, ya que la detección de una sola micrometástasis podría cambiar el estadio N.

La elevación de los marcadores tumorales séricos CEA, CA19-9 y CA72-4 se asocian con el estadio TNM y peor pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico resecado^{45,208}. Por otra parte, en cuanto a biomarcadores inflamatorios, parece que el ratio neutrófilos/linfocitos (RNL) presenta un papel en el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico. A mayor RNL peor pronóstico, pero todavía no se ha establecido un valor concreto a partir del cual empeora el pronóstico^{209,210}.

Se han estudiado diferentes factores moleculares en relación al pronóstico en pacientes con cáncer gástrico, tales como el HER2, la E-cadherina, el VEGF y el MSI. Sin embargo, existen conclusiones controvertidas, por lo que todavía se necesitan más estudios para definir claramente la relación entre estos biomarcadores y el pronóstico tumoral.

I.6. SEGUIMIENTO

La mayoría de los estudios^{211,212,213} dicen que el 70-80% de los pacientes con cáncer gástrico recidivan en los primeros 2 años después de completar el tratamiento completo y cerca del 90% de los casos recurren en los primeros 5 años. Otro estudio²¹⁴ que analizó 1573 pacientes observó que el 7,6% de estos pacientes presentaron recurrencia pasados los 5 años del final del tratamiento. Por ello, el seguimiento de los pacientes tratados con carácter curativo recomendada por la NCCN⁹⁴ se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Seguimiento en el paciente con cáncer gástrico tratado con intención curativa.

	Historia y expl. física	Análítica (bioquímica y hemograma)	Endoscopia	TC t-a-p	PET/TC
Tis/T1a resecado por endoscopia	-Cada 3-6 meses los primeros 2 años. -Cada 6-12 meses de dos 3 a 5 años . -Anualmente a partir de los 5 años.	-Si la sintomatología clínica lo requiere.	-Cada 6 meses el primer año. -Anualmente, 3 años para Tis. -Anualmente, 5 años para T1a.	-Si la sintomatología clínica lo requiere.	No
Estadio I (T1a o T1b) tratado con cirugía	-Cada 3-6 meses los primeros 2 años. -Cada 6-12 meses de dos 3 a 5 años. -Anualmente a partir de los 5 años.	-Si la sintomatología clínica lo requiere.	-Si por sintomatología clínica lo requiere.	-Si la sintomatología clínica lo requiere.	No
Estadio II o III	-Cada 3-6 meses los primeros 2 años. -Cada 6-12 meses de dos 3 a 5 años. -Anualmente a partir de los 5 años.	-Si la sintomatología clínica lo requiere.	En pacientes con gastrectomía parcial, si la sintomatología clínica lo requiere.	-Cada 6-12 meses los primeros 2 años, -Cada año hasta los 5 años	-Si clínicamente indicado.

Expl: Exploración, TC t-a-p: Tomografía computarizada toraco-abdomino-pélvico. PET/TC: Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada.

II.HIPÓTESIS

El cáncer gástrico es el quinto cáncer más frecuente entre los cánceres y el tercero más frecuente entre las causas de muerte por cáncer en el mundo²¹⁵. Hasta hace poco, la cirugía ha sido el único tratamiento curativo o el tratamiento que aumentaba la supervivencia a largo plazo cuando se utilizaba sólo. Recientemente, el tratamiento endoscópico ha cogido protagonismo en el tratamiento del cáncer gástrico precoz y por otro lado, es inevitable reconocer el papel de los tratamientos complementarios como la quimioterapia y la radioterapia para alargar la supervivencia del cáncer gástrico.

Nuestro equipo lleva más de 15 años tratando esta patología en el Hospital Universitario Donostia. Nos parece interesante conocer los resultados del trabajo realizado durante este tiempo, ya que ha habido variaciones en el abordaje, en la técnica quirúrgica y también en el tratamiento complementario que se ha administrado a estos pacientes.

Por todo ello, la hipótesis que nos planteamos en este estudio es que la supervivencia de los pacientes operados de cáncer gástrico en los últimos 14 años ha aumentado en relación a la mejoría en la técnica quirúrgica y en la aplicación de mejores tratamientos complementarios.

III.OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la supervivencia del cáncer gástrico en los últimos 14 años en nuestro medio.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar la resección de ganglios linfáticos y su relación con la supervivencia a lo largo de los años.
- Valorar si los tratamientos complementarios (quimioterapia y radioterapia) han mejorado la supervivencia del cáncer gástrico.
- Analizar los factores que influyen en la mortalidad postoperatoria.
- Analizar la supervivencia libre de enfermedad durante los años estudiados.

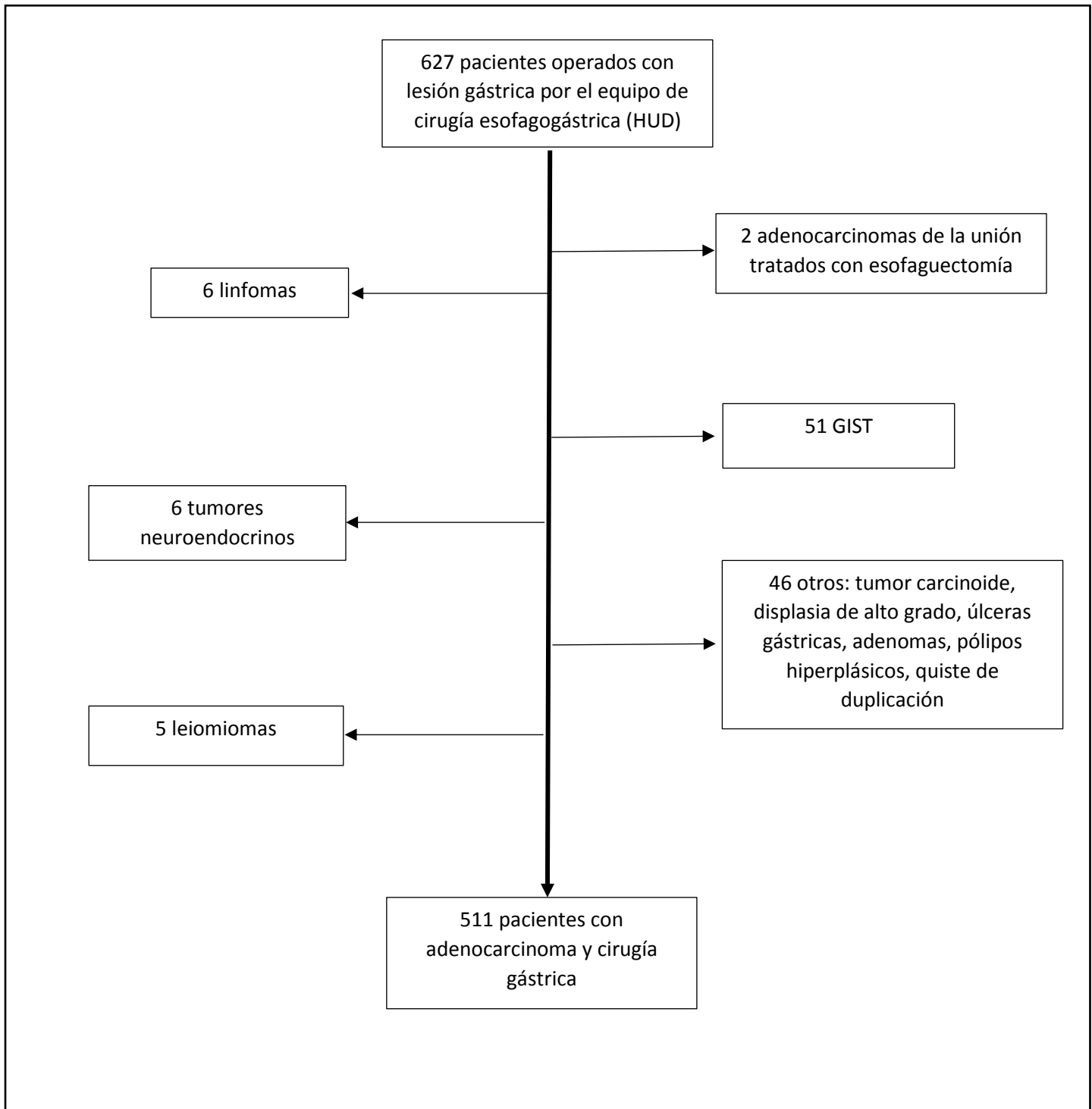
IV.MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. DISEÑO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se han analizado todos los pacientes con tumores gástricos operados en el Hospital Universitario Donostia en el periodo 2003-2016. El periodo de estudio se ha dividido en 3 etapas; la primera etapa comprende del año 2003 al 2007 (5 años), la segunda etapa del año 2008 al 2011 (4 años) y la tercera etapa del año 2012 al 2016 (5 años). La fecha última de contacto de los pacientes ha sido el 31 de diciembre del 2017, de esta manera se ha obtenido un periodo de seguimiento desde un año como mínimo hasta 15 años como máximo.

Se han reclutado todos los pacientes que han sido intervenidos de un tumor de estómago en el periodo 2003-2016 en el Hospital Universitario Donostia. El criterio de inclusión en el estudio ha sido el tumor gástrico con biopsia positiva para adenocarcinoma que ha sido intervenido quirúrgicamente en nuestro hospital. Entre los criterios de exclusión están todos aquellos pacientes con tumores gástricos diferentes al adenocarcinoma, tales como el GIST, tumores neuroendocrinos, o tumores de la unión gastroesofágica que han requerido una esofagectomía bien total o parcial. También se han excluido aquellas gastrectomías realizadas por patología benigna (figura 45). Todos los pacientes han firmado el consentimiento informado para someterse a la intervención quirúrgica (ANEXO I) y se ha obtenido la autorización del comité de ética del Hospital Universitario Donostia para llevar a cabo esta investigación (ANEXO II).

Figura 45. Flujo de pacientes incluidos en el estudio.



Todos los pacientes han sido operados por el mismo equipo quirúrgico a lo largo de estos 14 años, que estaba formado de cuatro cirujanos. Dos cirujanos han permanecido estables en el equipo durante este periodo, un cirujano se incorporó al equipo el año 2010 y otro cirujano dejó de operar el año 2015, por jubilación.

Los pacientes que han entrado en el estudio son 511 y las variables que se han recogido son las siguientes:

-1. *Edad*: La edad se ha agrupado en cuatro categorías; los menores de 50 años, de 50 a 64 años, de 64 a 79 años y los mayores de 80 años.

-2. *Sexo*: Hombres y mujeres.

-3. *Comorbilidades*: Se han diferenciado en dos grupos:

-Comorbilidades leves-moderadas: Se han incluido la diabetes (insulinodependientes y no insulinodependientes) y la hipertensión arterial (pacientes diagnosticados de hipertensión arterial que requieren tratamiento dietético o farmacológico).

-Comorbilidades graves: Pacientes que presentan patología pulmonar (aquellos pacientes que presentan enfermedad pulmonar no tumoral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, asma, antecedentes de tuberculosis pulmonar, hipertensión pulmonar,...), enfermedad hepática (cirrosis hepática, esteatosis hepática, hemosiderosis o aquellos pacientes con hepatitis C), antecedente de haber sufrido un accidente cerebrovascular tengan secuelas o no de la misma, cardiopatía (pacientes diagnosticados de arritmia cardíaca, aquellos que han sufrido un infarto agudo de miocardio, con valvulopatías o que llevan marcapasos), insuficiencia renal crónica, infección por el VIH y desnutrición severa (aquellos pacientes que presentan una albúmina sérica menor de 2,4g/dl).

-4. *Riesgo ASA*: Es un sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente²¹⁶.

-ASA I: Paciente saludable no sometido a cirugía electiva.

-ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.

-ASA III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.

-ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.

-ASA V: Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

-5. *Antecedentes quirúrgicos*: Se han tenido en cuenta los antecedentes quirúrgicos abdominales, excluyendo la cirugía de la hernia inguinal.

-*Cirugía abdominal previa*: se han incluido todos aquellos pacientes intervenidos de una patología abdominal, bien sea digestiva o de otro origen (cirugía aórtica, urológica,...).

-*Cirugía gástrica previa*: se han incluido los pacientes con antecedentes de cirugía gástrica (bien debido a patología benigna o a patología maligna).

-6. *Primer síntoma de presentación de la enfermedad*: anemia (hemoglobina menor de 12g/dl en mujeres y menor de 13 g/dl en hombres), síndrome obstructivo y dispepsia (digestión lenta asociado a dolor, malestar general, pesadez postprandial).

-7. *Fecha de intervención*: Día en que se ha realizado la gastrectomía.

-8. *Abordaje de la intervención*: En cuanto a los datos del abordaje quirúrgico utilizado se han diferenciado tres categorías:

-Laparotomía: La cirugía en la que de entrada se ha realizado una laparotomía (incluyendo tanto la laparotomía media supraumbilical, la laparotomía media supraumbilical y la laparotomía subcostal bilateral).

-Laparoscopia: La cirugía en el que se ha optado el abordaje laparoscópico.

-Reconversión: Incluye aquella cirugía en la que al inicio se ha optado por el abordaje laparoscópico pero que se ha reconvertido a una laparotomía, bien por dificultad técnica o bien por necesidades de anestesia.

El abordaje laparoscópico se ha realizado con el paciente en decúbito prono y las piernas abiertas. El cirujano se ha colocado entre las piernas del paciente, el primer ayudante a la izquierda del paciente y el segundo ayudante a la derecha del paciente. Tras realizar el neumoperitoneo con CO₂ por medio de la aguja de Veress, se han introducido cinco trócares. Un trócar de 12mm en línea media a uno o dos centímetros del ombligo (puede variar dependiendo de la fisonomía del paciente) por donde se ha introducido la óptica de 30º, un trócar de 12mm subcostal en línea media clavicular izquierda y un trócar de 12mm subcostal en línea media clavicular derecha, ambos para el cirujano principal y dos trócares de 5mm de asistencia en línea axilar anterior derecha (por donde se introducirá el separador hepático) e izquierda para los ayudantes (figura 47). En el abordaje laparoscópico, en todos los casos se ha realizado una incisión suprapúbica tipo Pfannenstiel para la extracción de la pieza quirúrgica.

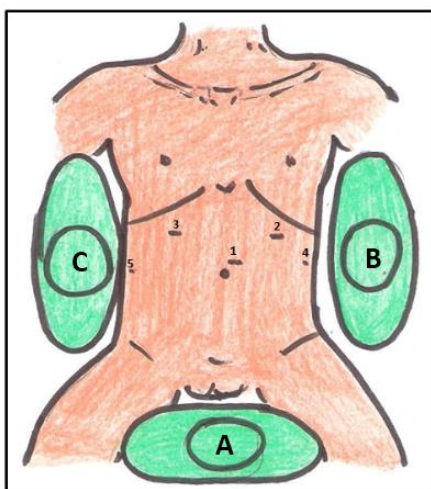


Figura 46: Colocación del paciente, los cirujanos y los puertos de entrada de los trócares:

- A: Cirujano principal.
- B: Primer ayudante.
- C: Segundo ayudante.
- 1: Trócar de la óptica.
- 2 y 3: Trócares de trabajo del cirujano principal.
- 4 y 5: Trócares de asistencia de los ayudantes.

-9. *Tipo de cirugía:* Los tipos de cirugía se han dividido en tres categorías:

-Gastrectomía subtotal: Gastrectomía en la que se realiza una resección gástrica del 80% del estómago, aproximadamente. En las gastrectomías subtotales se ha colocado un drenaje perianastomótico gastroyeyunal que pasa por el muñón duodenal, extrayéndolo por el flanco derecho. Los pacientes han salido con sonda nasogástrica del quirófano que se ha retirado en los siguientes 24-48h. En la gastrectomía subtotal no se ha realizado colecistectomía profiláctica.

-Gastrectomía total: Cirugía en la que se realiza una resección gástrica completa. En todas las gastrectomía totales se ha realizado una colecistectomía profiláctica, salvo en aquellas en las que el paciente ya estaba colecistectomizado. Se han colocado dos drenajes alrededor de la anastomosis esofagoyeyunal, uno pasando por la región subhepática derecha drenando también el muñón duodenal y saliendo por el flanco derecho, y el otro, pasando por el hilio esplénico, extrayéndolo por el flanco izquierdo.

-Otros: En este apartado se incluyen la cirugía exploradora en el que el tumor ha sido irresecable y no se ha realizado ninguna cirugía de derivación, la cirugía exploradora con tumor irresecable donde se ha realizado una derivación gastroyeyunal y la duodenopancreatectomía.

-10. *Reconstrucción:* Esta variable se ha dividido en cuatro categorías:

-Reconstrucción en Y de Roux: Cirugía en la que la reconstrucción del aparato digestivo se ha realizado con anastomosis esofagoyeyunal y pie de asa yeyuno-yeyunal si se trataba de una gastrectomía total y anastomosis gastroyeyunal y pie de asa yeyuno-yeyunal, en caso de una gastrectomía subtotal. Todas las anastomosis se han confeccionado bien mecánica o manualmente, a criterio del cirujano que operaba.

-Reconstrucción Billroth I y Billroth II: Cirugía en la que la reconstrucción del aparato digestivo se ha realizado bien según la técnica de Billroth I (gastroduodenostomía término-terminal manual) o bien según la técnica de Billroth II (gastroyeyunostomía terminolateral, manual o mecánica).

-Otros: Incluye las derivaciones gastroyeyunales, ileocolostomías,... en tumores irresecables.

-No reconstrucción: Incluye aquellas cirugías en las que se ha realizado laparoscopia o laparotomía exploradora, debido a que el tumor ha sido irresecable o en caso de carcinomatosis peritoneal.

-11.*Resección ganglionar*: La resección ganglionar se ha diferenciado en cuatro grupos:

-La linfadenectomía <D1: Aquella resección ganglionar en la que se ha realizado una gastrectomía (bien total o subtotal) con una linfadenectomía menor que la linfadenectomía D1.

-La linfadenectomía D1: En la gastrectomía total, linfadenectomía que incluye los grupos ganglionares 1,2,3,4,5,6 y 7. En la gastrectomía subtotal, linfadenectomía que incluye los grupos ganglionares 1,3,4,5,6 y 7.

-La linfadenectomía D1+: En la gastrectomía total, linfadenectomía que incluye los grupos ganglionares 1,2,3,4,5,6,7,8a,9 y 11p. En la gastrectomía subtotal, linfadenectomía que incluye los grupos ganglionares 1,3,4,5,6,7,8a y 9.

-No linfadenectomía: No se ha realizado ninguna linfadenectomía.

-12.*Número de ganglios totales*: Se han analizado el número de ganglios totales y éstos se han dividido en tres grupos. Las disecciones ganglionares que han obtenido de 0 a 14 ganglios, los que han obtenido 15 o más ganglios y las cirugías en donde no se han obtenido ningún ganglio debido a que no ha habido resección del tumor.

-13.*Número de ganglios positivos*: Se han analizado el número de ganglios positivos agrupándolos en los que han tenido 0 ganglios positivos, de 1 a 2 ganglios positivos, de 3 a 6 ganglios positivos, más de 7 ganglios positivos y las cirugías en donde no se ha obtenido ningún ganglio positivo debido a que no ha habido resección del tumor.

-14.*Ratio de ganglios*: Razón de ganglios afectados por tumor por el número de ganglios totales obtenidos.

-0: Pacientes con ningún ganglio positivo.

-0-0.2: De 0 a 20% de los ganglios obtenidos son positivos.

-0.2-0.5: Del 20% al 50% de los ganglios obtenidos son positivos.

->0.5: Más del 50% de los ganglios obtenidos son positivos.

-15.Radicalidad: En cuanto a la radicalidad de la cirugía, se han distinguido cuatro variables:

-R0: La cirugía en la que los bordes quirúrgicos están libres de enfermedad tumoral.

-R1: La cirugía en la que alguno o ambos bordes quirúrgicos presentan afectación microscópica por tumor.

-R2: La cirugía en la que la afectación marginal de los bordes por tumor es macroscópica o se deja tumor macroscópico sin resear.

-No realizada: Es el grupo en el que no se ha realizado ninguna resección gástrica y no existe pieza quirúrgica para analizar.

-16.Cirugía asociada: Algunas gastrectomías han sido ampliadas a resecciones de otros órganos bien por afectación del tumor a ese órgano o bien por necesidad quirúrgica. Aunque no se ha registrado el motivo de la cirugía asociada, se han recogido las cirugías gástricas que han ido acompañadas de otros órganos, como por ejemplo, una esplenectomía, colectomía (incluye todo tipo de colectomías), nefrectomía, pancreatometomía (parcial o total), hepatectomía (todos ellos del segmento II o III),...

-17.Histología: Los grupos histológicos del tumor se han recogido en tres variables:

-Tipo difuso: Neoplasia gástrica en el que el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica informa de adenocarcinoma tipo difuso o en anillo de sello.

-Tipo intestinal: Neoplasia gástrica en el que el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica informa de adenocarcinoma tipo intestinal.

-Otros: Incluyen los adenocarcinomas asociados a MALT o a tumor neuroendocrino, los adenocarcinomas inclasificables, los mucinosos, los tubulares, los papilares, los adenoescamosos, las linitis plásticas,....

-18.*Grado de diferenciación:* En cuanto al grado de diferenciación, se han distinguido cinco variables diferentes, que se han definido de la siguiente manera:

-Gx: Los tumores en el que el grado histológico no ha sido valorado (hayan o no hayan recibido neoadyuvancia).

-G1: Los tumores bien diferenciados (hayan o no hayan recibido neoadyuvancia).

-G2: Los tumores moderadamente diferenciados (hayan o no hayan recibido neoadyuvancia).

-G3: Los tumores pobremente diferenciados (hayan o no hayan recibido neoadyuvancia).

-G4: Los tumores indiferenciados (hayan o no hayan recibido neoadyuvancia).

Los tumores que han presentado dos tipos de grado de diferenciación, se han incluido en el grupo de peor grado de diferenciación. Por ejemplo, si un tumor ha resultado bien-moderadamente diferenciado, se ha clasificado en el grupo de moderadamente diferenciado. Por otra parte, en algunos análisis uni y multivariado se han juntado las categorías G3 y G4 en un mismo grupo.

19.*Clasificación TNM:* Los tumores se han estadiado utilizando la 7ª edición de la clasificación TNM del cáncer gástrico de la International Union Against Cancer y el American Joint Committee on Cancer²¹⁶. Por tanto, no se han diferenciado los tumores que han recibido neoadyuvancia de los que no lo han recibido. La definición de cada variable se ha definido tras la obtención de la pieza quirúrgica, de la siguiente manera:

-T: Tumor primario.

-pT0: No tumor.

-pTx: No se ha analizado el tumor.

-pT1: Incluye el carcinoma in situ (tumor epitelial sin invasión de la lámina propia), el tumor que invade la lámina propia o muscularis de la mucosa y el tumor que invade la submucosa.

-pT2: Tumor que invade la muscular propia.

-pT3: Tumor que invade la subserosa.

-pT4: Incluye el tumor que invade la serosa pero sin invadir las estructuras adyacentes y el tumor que invade la serosa y las estructuras adyacentes.

-N: Afectación de ganglios linfáticos si el mínimo obtenido han sido 15 ganglios.

-pN0: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.

-pNx: El número de ganglios totales resecados es inferior a 15 ganglios o se desconoce.

-pN1: Metástasis en 1 ó 2 ganglios linfáticos.

-pN2: Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos.

-pN3a: Metástasis en más de 7 ganglios linfáticos.

-M: Metástasis a distancia.

-pM0: Sin metástasis a distancia.

-pM1: Con metástasis a distancia.

-20.Estadio: Para la estadificación por grupos se ha utilizado la tabla adjunta (tabla 14), siempre y cuando el número mínimo de ganglios obtenido haya sido 15. Sin embargo, para el análisis de los resultados se han agrupado los estadios de la siguiente manera:

-Estadio 0: 0.

-Estadio I: IA y IB.

-Estadio II: IIA y IIB.

-Estadio III: IIIA, IIIB y IIIC.

-Estadio IV: IV.

-Estadio X: Esta variable recoge los pacientes que no se han podido estadiar.

Tabla 14. Tabla del estadiaje TNM según la 7ª edición de la AJCC^{217,218}.

	M0 (sin metástasis a distancia)					M1 (citología + o metástasis a distancia)
	N0	N1 (1-2 ganglios regionales)	N2 (3-6 ganglios regionales)	N3a (7-15 ganglios regionales)	N3b (≥16 ganglios regionales)	
T1a (lámina propia o muscularis mucosae)	IA	IB	IIA	IIB		IV
T1b (submucosa)						
T2 (muscular propia)	IB	IIA	IIB	IIIA		
T3 (subserosa)	IIA	IIB	IIIA	IIIB		
T4a (serosa)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC		
T4b (estructuras adyacentes)	IIIB	IIIB				

Dentro del estadio TNM, se han comparado las supervivencias de los subgrupos dentro de los grupos, diferenciando dentro de los mismos aquellos con ganglios negativos frente a los que tenían ganglios positivos, es decir:

-IB: T2N0 frente a T1N1.

-IIA: T3N0 frente a T2N1 y T1N2.

-IIB: T4aN0 frente a T3N1, T2N2 y T1N3.

-21. *Estadio con 10 ganglios:* Comprende todas aquellas piezas en los que se han obtenido como mínimo 10 ganglios linfáticos en vez de los 15 ganglios mínimos establecidos por la AJCC²¹⁷. De esta manera, una anatomía patológica que es un pT2 con 3 ganglios positivos de 12, se considera pT2N2, por tanto, será un estadio IIB.

-22. *Manejo postoperatorio:*

-*Pacientes con gastrectomía subtotal:* El tratamiento postoperatorio inmediato ha sido nolutil iv 1 amp/8 horas alternando con paracetamol iv 1gr/8 horas, omeprazol iv 40mg/24 horas, ondansetron iv 4mg/8 horas, sueroterapia con glucosalino 1500cc/horas, enoxaparina sódica sc 40mg/24 horas. A estos pacientes se les ha retirado la sonda nasogástrica al día siguiente de la operación y a las 72 horas, han iniciado

tolerancia oral progresiva. Tras iniciar la tolerancia oral, si no se observa fuga anastomótica, se procede a la retirada del drenaje.

-Pacientes con gastrectomía total: En estos pacientes el tratamiento postoperatorio inmediato ha sido nolutil iv 1 amp/8 horas alternando con paracetamol iv 1gr/8 horas, ondansetron iv 4mg/8 horas, nutrición parenteral 1850ml/24 horas, enoxaparina sódica sc 40mg/24 horas. A los siete días del postoperatorio se les ha realizado una prueba con contraste oral para descartar una dehiscencia de la anastomosis esofagoyeyunal, y si la prueba estaba bien, se ha iniciado tolerancia oral progresiva al día siguiente del estudio. Tras iniciar la tolerancia oral, si no se ha observado fuga anastomótica, se ha procedido a la retirada de los drenajes. Habitualmente, primero se ha quitado el izquierdo y después el derecho, pero esto ha variado según el débito de cada uno de ellos, retirando primero el que menos débito ha presentado.

-Los otros pacientes: Las laparotomías o laparoscopias exploradoras, han recibido tratamiento analgésico, sueroterapia, enoxaparina y omeprazol, tal y como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, estos pacientes han iniciado tolerancia oral al día siguiente de la cirugía. En las cirugías derivativas, idem, salvo que el inicio de la tolerancia oral ha sido al segundo o tercer día postoperatorio.

-23.Complicaciones postoperatorias: Se han registrado las siguientes complicaciones postoperatorias:

-Hemorragia: La hemorragia incluye tanto el sangrado intraluminal objetivado por sonda nasogástrica o endoscopia, como la extraluminal visualizada por el drenaje, una TC o tras una reintervención. Tanto la hemorragia intraluminal como la extraluminal han ocasionado una anemización suficiente que han necesitado tratamiento con hierro, transfusión de uno o más concentrados de sangre o una reintervención para realizar una hemostasia definitiva.

-Fístula: La fístula incluye la dehiscencia de una anastomosis, que se han agrupado en tres categorías, de la siguiente manera:

-esofagoyeyunal: dehiscencia de la anastomosis esofagoyeyunal.

- muñón duodenal: dehiscencia de la sutura del cierre del muñón duodenal.
- otros: incluye la dehiscencia de la anastomosis gastroyeyunal, del pie de asa, la linforragia (drenaje de linfa >500cc en 24 horas), la fístula pancreática (valores de amilasa en el drenaje tres veces superiores a los valores de la amilasa en sangre) y las fístulas de origen desconocido.
- Infección de herida quirúrgica: Toda herida quirúrgica con signos de infección o con cultivo positivo en la herida.
- Infección de la vía central: Los pacientes que han presentado hemocultivo positivo secundaria a la infección de la vía central.
- Absceso intraabdominal: Descrita como aquella colección intraabdominal infectada.
- Absceso pleural: Colección pleural infectada.
- Infección respiratoria: Pacientes que han presentado infección de las vías respiratorias en el postoperatorio.
- Infección urinaria: Infección de la orina por microorganismos patógenos (urocultivo positivo).
- Shock séptico: Estado en el que el paciente presenta hipotensión prolongada, causada por una disminución de la perfusión tisular secundaria a una infección.
- Fiebre de origen desconocido: Fiebre en la que no se ha podido filiar el origen.
- Alteraciones neurológicas: Engloba a los pacientes que en el postoperatorio han presentado accidentes isquémicos transitorios, delirios,..
- Fracaso cardíaco: Pacientes que en el postoperatorio han presentado insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio,..
- Fracaso respiratorio: Reagudización de EPOC, distress respiratorio,...

-Fracaso renal: Se incluyen los pacientes que han presentado una insuficiencia renal aguda y aquellos pacientes que presentando una insuficiencia renal crónica, han sufrido un empeoramiento de la función renal.

-Evisceración: Se han incluido en la variable evisceración a aquellos pacientes que han presentado dehiscencia de la aponeurosis y han requerido reintervención para cerrar de nuevo la laparotomía.

-Reintervención: Se recogen todas las reintervenciones que se han realizado siendo el motivo de la reintervención variada: peritonitis, hernia diafragmática, obstrucción intestinal, evisceración, pancreatitis,..

-24.Clavien Dindo: Los grados de la clasificación Clavien Dindo se han agrupado de la siguiente manera:

Tabla 15. Clasificación del Clavien Dindo¹⁵³.

Grado I	Cualquier alteración en el curso normal del postoperatorio que no requiere tratamiento farmacológico o intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. Los fármacos admitidos son: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye la infección de herida quirúrgica que se abre a pie de cama.
Grado II	Tratamiento con otros fármacos de los permitidos en el grado I. Se incluyen la transfusión de sangre y la nutrición parenteral.
Grado III	Requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o radiológico sin/con anestesia general.
Grado IV	Complicación que amenaza la vida requiriendo cuidados intensivos, disfunción de un órgano (incluye diálisis, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémica y hemorragia subaracnoidal) o multiorgánica.
Grado V	Muerte del paciente.

Se ha considerado como complicación leve a los grados I y II del Clavien-Dindo, y como complicación grave a los grado III y IV. La mortalidad postoperatoria se ha diferenciado de la complicación grave.

-25.Estancia hospitalaria: Se ha agrupado en tres categorías; estancia menor de 15 días, de 15 a 30 días y más de 30 días de ingreso hospitalario.

-26.Reingreso y motivo de reingreso: El reingreso tiene en cuenta aquellos ingresos hospitalarios en los primeros 30 días del alta hospitalaria y en los motivos de reingreso se recogen por ejemplo; vómitos y náuseas, patología respiratoria, hemorragia, fístula, fiebre, evisceración, estenosis de la anastomosis, dolor abdominal, disfagia o motivo desconocido.

-27.Tratamiento complementario: En el tratamiento complementario se han utilizado diferentes esquemas terapéuticos pero se han dividido en cuatro categorías:

-Quimio-radioterapia postoperatoria (esquema McDonald¹⁶³): Un ciclo de fluorouracilo (425mg/m² al día) y leucovorin (20mg/m² al día) durante 5 días. Un mes más tarde se administra 45Gy (1.8Gy/día) junto a fluorouracilo (400mg/m²/día) y leucovorin (20mg/m² al día) los días 1 y 4 y los últimos 3 días de la radioterapia. Un mes después de terminar la radioterapia, se dan 2 ciclos de 5 días más de quimioterapia (fluorouracilo 425mg/m²/día y leucovorin 20mg/m²/día).

-Quimioterapia perioperatoria: Es una variante del esquema MAGIC¹⁷⁵ en el que se sustituye el fluorouracilo por la capecitabina. Por lo tanto, ha consistido en tres ciclos preoperatorios de 21 días y tres ciclos postoperatorios de otros 21 días de epirrubicina 50mg/m² y cisplatino 60mg/m² el día uno e capecitabina 625mg/m² cada 12 horas, todos los días.

-Tratamiento paliativo: Radioterapia paliativa, quimioterapia paliativa, quimiorradioterapia paliativa.

-Otros esquemas: En este grupo tienen lugar tratamientos que se encuentran fuera del protocolo del Hospital Universitario Donostia, como por ejemplo, radioterapia postoperatoria, quimiorradioterapia neoadyuvante, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia neoadyuvante y quimiorradioterapia adyuvante e HIPEC y quimioterapia adyuvante.

Además, se han analizado también los pacientes que no han recibido tratamiento complementario, bien porque no estaba indicado por el estadiaje de la enfermedad, bien porque el paciente no presentaba las condiciones óptimas para recibir el

tratamiento o bien porque el paciente ha desestimado más tratamientos complementarios.

-28.*Recidiva*: Se incluyen aquellos pacientes en los que ha recidivado el tumor y éstos se han agrupado en dos categorías:

-Recidiva locorregional: Aquellas que han presentado recidiva locorregional, bien en el muñón duodenal, como en el lecho quirúrgico de la gastrectomía, en la anastomosis gastroyeyunal o en la esofagoyeyunal. La recidiva ganglionar se ha considerado como recidiva locorregional cuando ha aparecido en el lecho quirúrgico.

-Recidiva a distancia: Aquellas que han presentado metástasis a distancia; metástasis hepática, carcinomatosis peritoneal, metástasis pulmonares, metástasis cerebral y metástasis ósea. La recidiva ganglionar se ha considerado como recidiva a distancia cuando ha aparecido fuera del lecho quirúrgico.

-29.*Fecha de recidiva*: Fecha en que se ha diagnosticado por una prueba de imagen o por biopsia la recidiva tumoral.

-30.*No recidiva*: Incluye los pacientes que no han presentado recidiva del tumor gástrico en el periodo analizado (años 2003-2017).

-31.*Mortalidad y motivo de éxitus*: Se recoge la fecha del fallecimiento del paciente y el motivo del fallecimiento que se ha dividido en tres categorías:

-Mortalidad debido al tumor gástrico: La mortalidad que se debe a la progresión de la enfermedad tumoral gástrica.

-Mortalidad postoperatoria: El fallecimiento del paciente los primeros 30 días del postoperatorio o el que tiene lugar a partir de los 30 días del postoperatorio si el paciente no ha sido dado de alta hospitalaria.

-Mortalidad por otro motivo: Aquella que no ha sido debida a la progresión del tumor gástrico ni al postoperatorio.

-32. *Supervivencia*: Por una parte se ha calculado la supervivencia global y por otra, la supervivencia libre de enfermedad. Para calcular esta última, se han excluido los pacientes a los que no se les resecó el tumor, aquellos pacientes que murieron en el postoperatorio, los M1 y los R2.

IV.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva:

Se han utilizado proporciones para describir las variables categóricas. La afectación ganglionar se ha medido mediante la ratio nº de positivos/nº de analizados. Para la variable continua, estancia media, se ha utilizado la media y la desviación estándar.

Estadística analítica:

La comparación de variables cualitativas se ha realizado con el test de chi cuadrado y las variables continuas mediante el análisis de varianza.

La mortalidad postoperatoria, se ha definido como aquella en la que el paciente muere en el postoperatorio o dentro de los 30 días de la cirugía a pesar del alta hospitalaria. La asociación entre la mortalidad postoperatoria con los periodos y el resto de las variables pronósticas, se ha analizado con regresión logística binaria.

El análisis de los factores asociados con la estancia media se ha realizado con la regresión lineal múltiple.

Mediante el método de Kaplan Meier se ha calculado la supervivencia global (número de meses desde la intervención quirúrgica hasta el éxitus o hasta el final del seguimiento) y la supervivencia libre de enfermedad (número de meses desde la intervención quirúrgica hasta la recidiva o hasta el final del seguimiento). Las curvas de supervivencia se han comparado con el test de Log-Rank y para el estudio de asociación entre el periodo y la supervivencia, ajustando por el resto de variables pronósticos así como para el análisis de otros factores pronósticos se ha utilizado la regresión de Cox.

Para realizar el estudio estadístico se ha utilizado el programa IBM SPSS Statistics v 23.

V.RESULTADOS

En el periodo 2003-2016 se han diagnosticado 765 pacientes de adenocarcinoma gástrico en el Hospital Universitario Donostia y de ellos se han intervenido 511 (66.8%) pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos ($p=0.21$)(figura 47 y 48).

Figura 47. Porcentaje de pacientes con adenocarcinoma operados en los años 2003-2016.

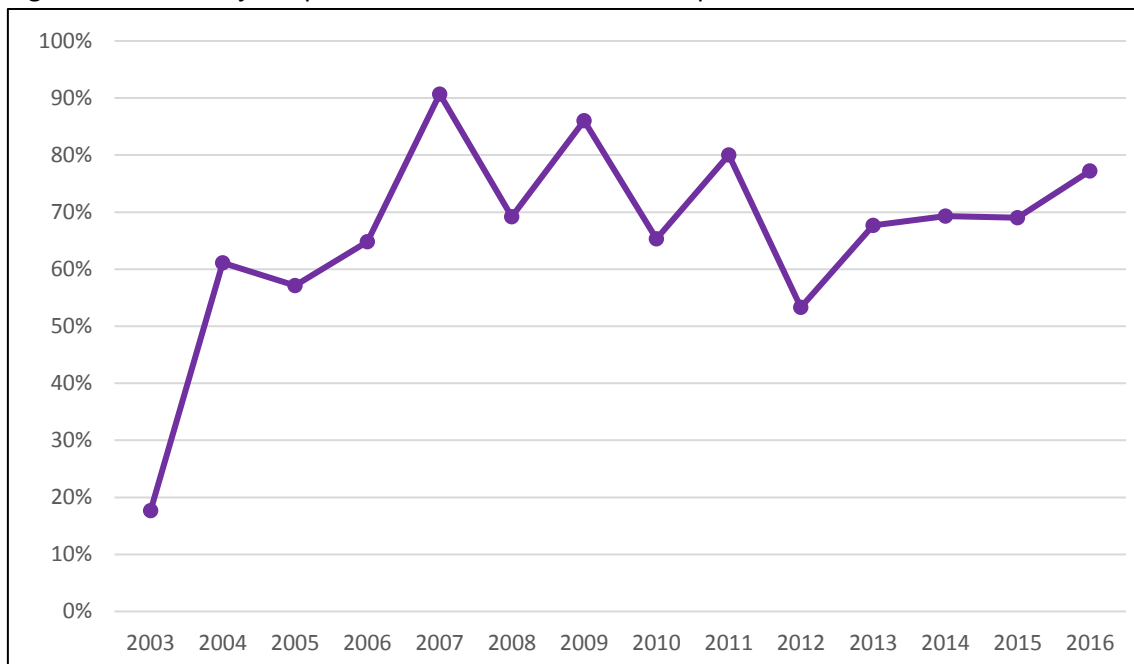


Figura 48. Número de pacientes diagnosticados y operados de adenocarcinoma gástrico en los años 2003-2016 en el Hospital Universitario Donostia y porcentaje de pacientes operados por año y por periodo.

Periodos	1						2				3				TOTAL
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Adenocarcinomas gástricos diagnosticados	62	54	28	37	54	52	50	75	70	60	62	49	55	57	765
Adenocarcinomas gástricos operados	11	33	16	24	49	36	44	49	56	32	42	37	38	44	511
% operados por años	17.7%	61.1%	57.1%	64.8%	90.7%	69.2%	86%	65.3%	80%	53.3%	67.7%	69.3%	69%	77.2%	66.8%
% operados por periodo	58.3%						74.8%				68.2%				

De los 511 pacientes, 326 (63.8%) fueron hombres y 185 (36.2%) mujeres. La edad media de estos pacientes ha sido de 68.54 años, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos en relación a la edad, sexo o estancia media hospitalaria (tabla 16).

Tabla 16. Edad, sexo y estancia media hospitalaria en los tres periodos de tiempo.

	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003- 2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008- 2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012- 2016 (n=193) (%)	P
EDAD (media) (años)	68.54	69.63 (33-96)	68.23 (27-86)	68.09 (31-87)	0.44
<50 años	35 (6.8%)	7 (5.3%)	16 (8.6%)	12 (6.2%)	0.37
50-64 años	130 (25.4%)	28 (21.1%)	47 (25.4%)	55 (28.5%)	
65-79 años	257 (50.3%)	74 (55.6%)	92 (49.7%)	91 (47.2%)	
>80 años	89 (17.4%)	24 (18%)	30 (16.2%)	35 (18.1%)	
SEXO					
Hombres	326 (63.8%)	97 (72.4%)	121 (65.4%)	119 (61.6%)	0.729
Mujeres	185 (36.2%)	36 (27.6%)	64 (34.5%)	74 (38.4%)	
ESTANCIA MEDIA (días)	15.71	16.5	14.92	15.9	0.448
<15 días	318 (62.2%)	80 (60.2%)	119 (64.3%)	119 (61.7%)	0.94
15-30 días	158 (30.9%)	44 (33.1%)	53 (28.6%)	61 (31.6%)	
>30 días	35 (6.5%)	9 (8.8%)	13 (7%)	13 (6.7%)	

En el análisis univariado de la estancia media hospitalaria observamos que la localización tumoral, el abordaje, el tipo de resección gástrica, el tipo de linfadenectomía y la reintervención son estadísticamente significativos ($p < 0.05$). En el análisis multivariado en cambio, la localización tumoral, el tipo de resección y la reintervención no son factores independientes que influyan significativamente en la estancia media, sin embargo, el abordaje laparoscópico se diferencia casi en tres días menos de estancia con la laparotomía ($p < 0.020$) y realizar una linfadenectomía menor a D1 disminuye en dos días la estancia si comparamos con los pacientes sin linfadenectomía y lo mismo ocurre si comparamos los pacientes con linfadenectomía más ampliada con los de sin linfadenectomía ($p = 0.023$) (tabla 17).

Tabla 17. Análisis univariado y multivariado de la estancia media hospitalaria.

	Análisis univariado		Análisis multivariado [#]	
	Días (IC 95%)	valor p	Coefficiente β (EE)	Valor p
EDAD		0.857		
<65 años	15.31 (13.74-16.87)			
65-79 años	15.90 (14.42-17.37)			
>80 años	15.93 (13.55-18.31)			
ASA		0.884		
I	14.97 (11.75-18.18)			
II	15.65 (14.44-16.85)			
III-IV	16.03 (14.05-18.01)			
LOCALIZACIÓN TUMORAL		0.012	0.5 (0.39)	0.239
Antro	14.42 (13.40-15.43)			
Cuerpo	14.77 (12.42-17.12)			
Fundus	17.30 (14.25-20.36)			
Unión esofagogástrica	16.62 (13.91-19.32)			
Anastomosis gástrica	20.21 (14.86-25.56)			
Todo el estómago	25 (5.38-44.62)			
ABORDAJE		<0.001	- 2.9 (1.2)	0.020
Laparotomía	16.55 (15.42-17.68)			
Laparoscopia	12.12 (10.34-13.90)			
RESECCIÓN GÁSTRICA		<0.001	1.1 (0.65)	0.085
Gastrectomía subtotal	13.35 (12.32-14.38)			
Gastrectomía total	19.93 (17.93-21.92)			
Otras resecciones	19.83 (5.33-34.34)			
Cirugía paliativa	12.18 (10.13-14.24)			
RESECCIÓN GANGLIONAR		0.019	2.02 (0.88)	0.023
No linfadenectomía	12.28 (10.20-14.36)			
Linfadenectomía \leq D1	16.20 (14.75-17.66)			
Linfadenectomía D1+	16.43 (14.77-18.10)			
REINTERVENCIÓN		<0.001	-2.02 (2.37)	0.394
No	14.98 (14.04-15.93)			
Sí	27.40 (21.24-33.36)			

[#]:Covariables que han sido estadísticamente significativos en el análisis univariado.

EE: error estándar.

En cuanto a las comorbilidades, la HTA, la patología pulmonar y la cardiopatía han presentado diferencias estadísticamente significativas a lo largo de los años. Más de una cuarta parte de los pacientes han presentado un ASA mayor o igual a III, no encontrando diferencias estadísticamente significativas durante los tres periodos. Y, finalmente, entre los antecedentes quirúrgicos, 101 pacientes (19.7%) han presentado cirugía abdominal previa no gástrica, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos y 35 pacientes (6.8%) habían sido operados de estómago previamente, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos (tabla 18).

Tabla 18. Comorbilidades, ASA y antecedentes quirúrgicos en los tres periodos de tiempo.

	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003- 2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008- 2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012- 2016 (n=193) (%)	P
COMORBILIDADES					
Leves-moderados					
Diabetes	71 (13.9%)	13 (9.7%)	28 (15.13%)	30 (15.5%)	0.257
HTA	100 (19.5%)	18 (13.4%)	13 (7%)	69 (35.7%)	<0.05
Graves					
Patología pulmonar	22 (4.3%)	2 (1.4%)	2 (1%)	18 (9.3%)	<0.05
Hepatopatía	12 (2.3%)	4 (2.8%)	2 (1%)	6 (3.1%)	0.362
ACVA	17 (3.3%)	4 (2.8%)	2 (4%)	9 (4.6%)	0.388
Cardiopatía	73 (14.3%)	20 (14.9%)	14 (7.5%)	39 (20%)	<0.05
Otros		1 (0.7%)	2 (1%)	9 (4.6%)	
ASA					
I	29 (5.7%)	5 (3.8%)	11 (5.9%)	13 (6.7%)	0.259
II	342 (66.9%)	95 (71.4%)	131 (70.8%)	116 (60.1%)	
III	139 (27.2%)	33 (24.8%)	43 (23.2%)	63 (32.6%)	
IV	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)	
ANTECEDENTES					
QUIRÚRGICOS	101 (19.7%)	14 (10.5%)	29 (15.7%)	58 (30.1%)	<0.05
Cirugía abdominal previa	35 (6.8%)	10 (7.5%)	10 (5.4%)	15 (7.8%)	0.620
Cirugía gástrica previa					

En la figura 49 y 50 se comparan las comorbilidades (leves, graves y totales) y comorbilidades graves y grado ASA, respectivamente.

Figura 49. Comorbilidades leves-moderadas, graves y totales a lo largo del tiempo.

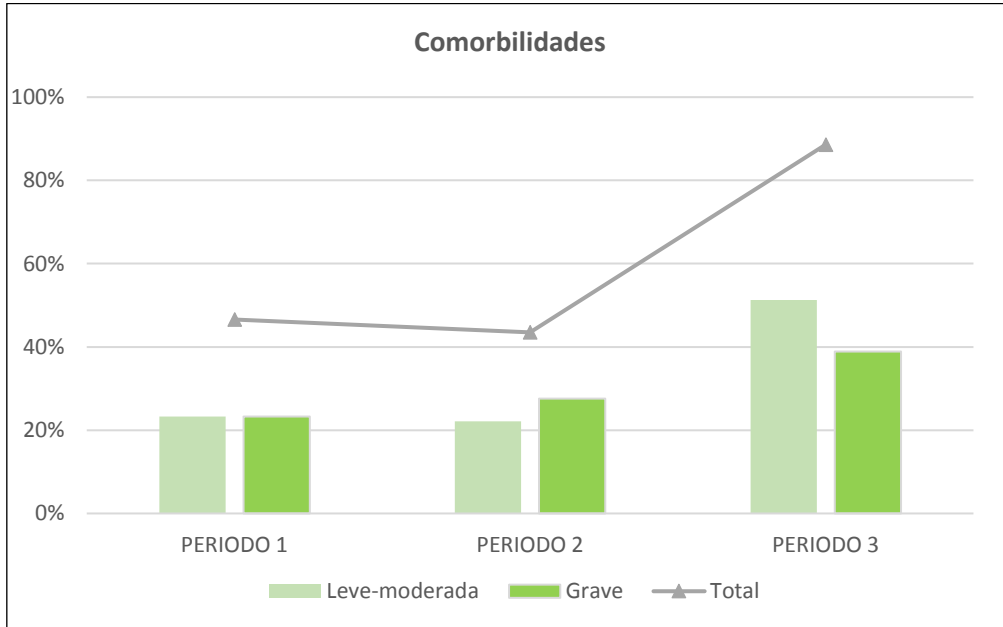
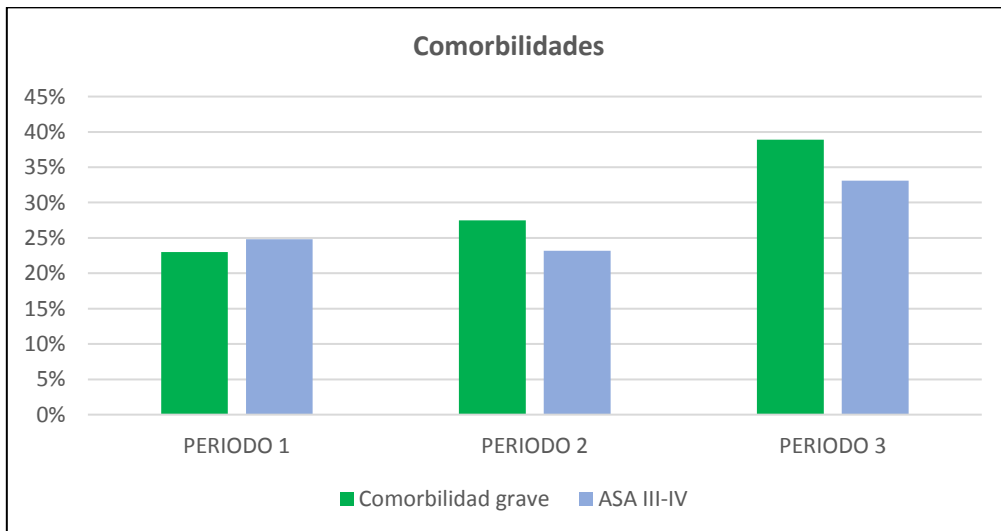


Figura 50. Comorbilidades graves y ASA III-IV en los tres periodos.

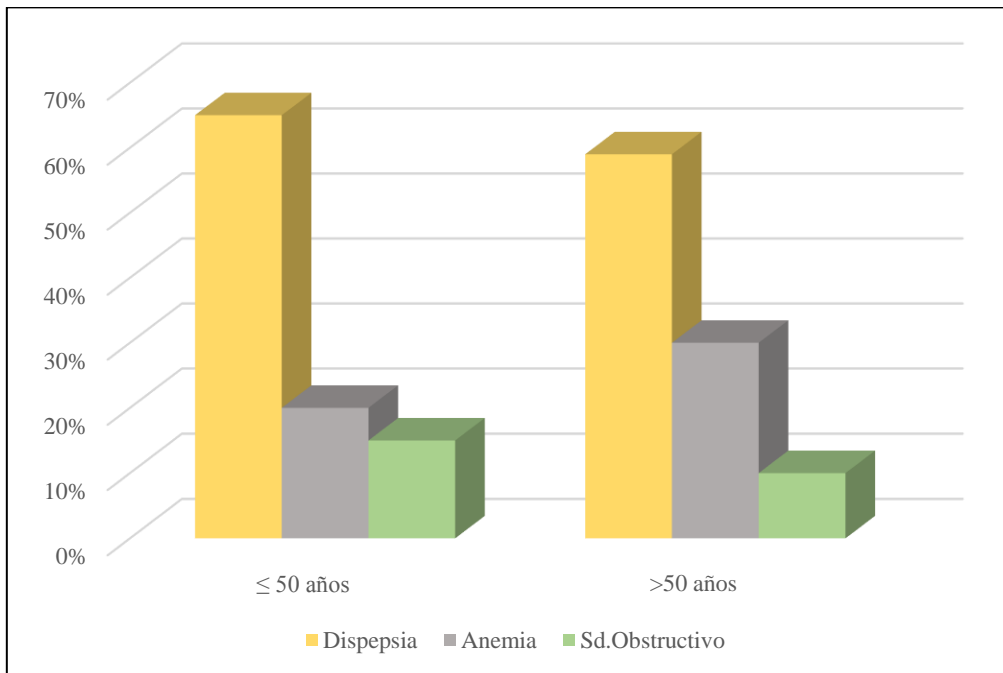


En la mayoría de los pacientes (59.4%) la clínica de presentación ha sido la dispepsia. El signo de alarma del resto de los pacientes ha sido la anemia (29.4%) y la clínica obstructiva (11.2%). Se observa que la anemia como signo de primer síntoma ha aumentado durante los tres periodos, siendo estadísticamente significativa (tabla 19). Además, al agrupar la sintomatología por edad, la dispepsia, la anemia y la clínica obstructiva tienen lugar en los de 50 años o menores en un 65%, 20% y 15% respectivamente y en un 59%, 30% y 11% en los mayores de 50 años, respectivamente (figura 51).

Tabla 19. Presentación clínica del tumor y localización del mismo en los tres periodos.

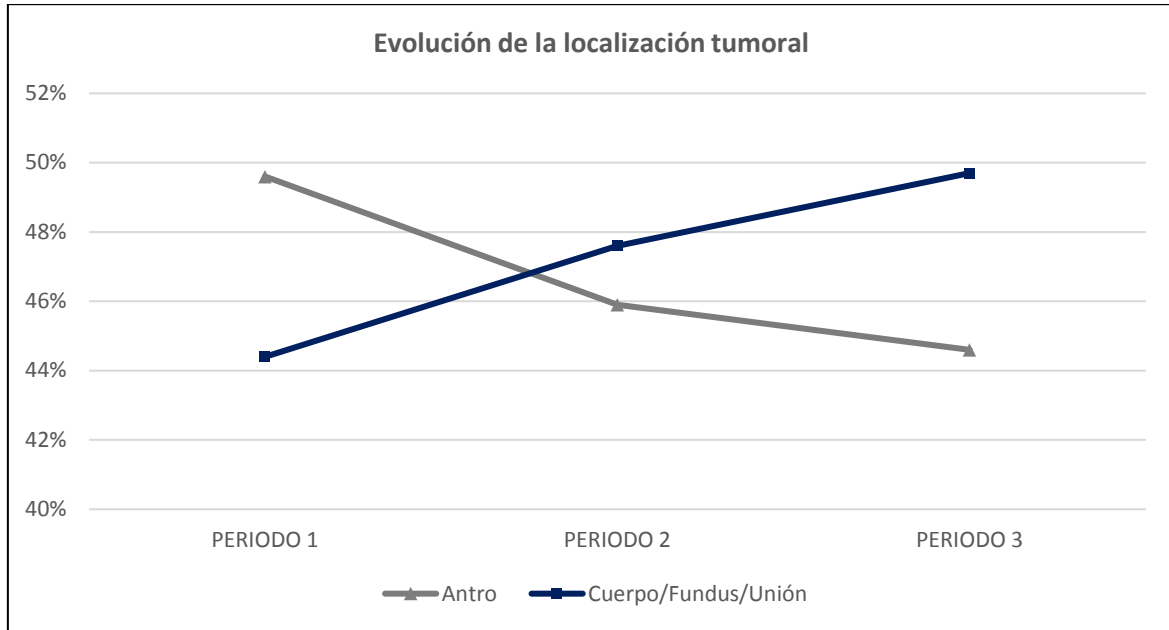
	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
PRESENTACIÓN CLÍNICA					
Dispepsia	304 (59.4%)	90 (67.6%)	111(60%)	103(53.3%)	<0.05
Anemia	150 (29.4%)	22 (16.4%)	59 (31.8%)	69 (35.7%)	<0.05
Síndrome obstructivo	57 (11.2%)	21(15.6%)	15 (8.1%)	21 (10.8%)	0.099
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR					
Antro	237 (46.4%)	66 (49.6%)	85 (45.9%)	86 (44.6%)	<0.005
Cuerpo	87 (17%)	23 (17.3%)	12 (6.5%)	52 (26.9%)	
Fundus	109 (21.3%)	28 (21.1%)	54 (29.2%)	27 (14%)	
Unión esofagogástrica	47 (9.2%)	8 (6%)	22 (11.9%)	17 (8.8%)	
Anastomosis gástrica	24 (4.7%)	6 (4.5%)	9 (4.9%)	9 (4.7%)	
Todo el estómago	7 (1.4%)	2 (1.5%)	3 (1.6%)	2 (1%)	

Figura 51. Porcentaje de la clínica de presentación en los pacientes de 50 años o menores y mayores de 50 años.



Casi en la mitad de los pacientes (46.4%) la localización del tumor ha sido el antro gástrico si tenemos en cuenta los tres periodos a la vez. Por otro lado, se observa que a lo largo de los tres periodos disminuye el tumor gástrico en antro comparando con los tumores del cuerpo, fundus y la unión esófagogástrica (figura 52), siendo estadísticamente significativo (tabla 19).

Figura 52. Evolución de la localización tumoral a lo largo de los periodos (en porcentajes).

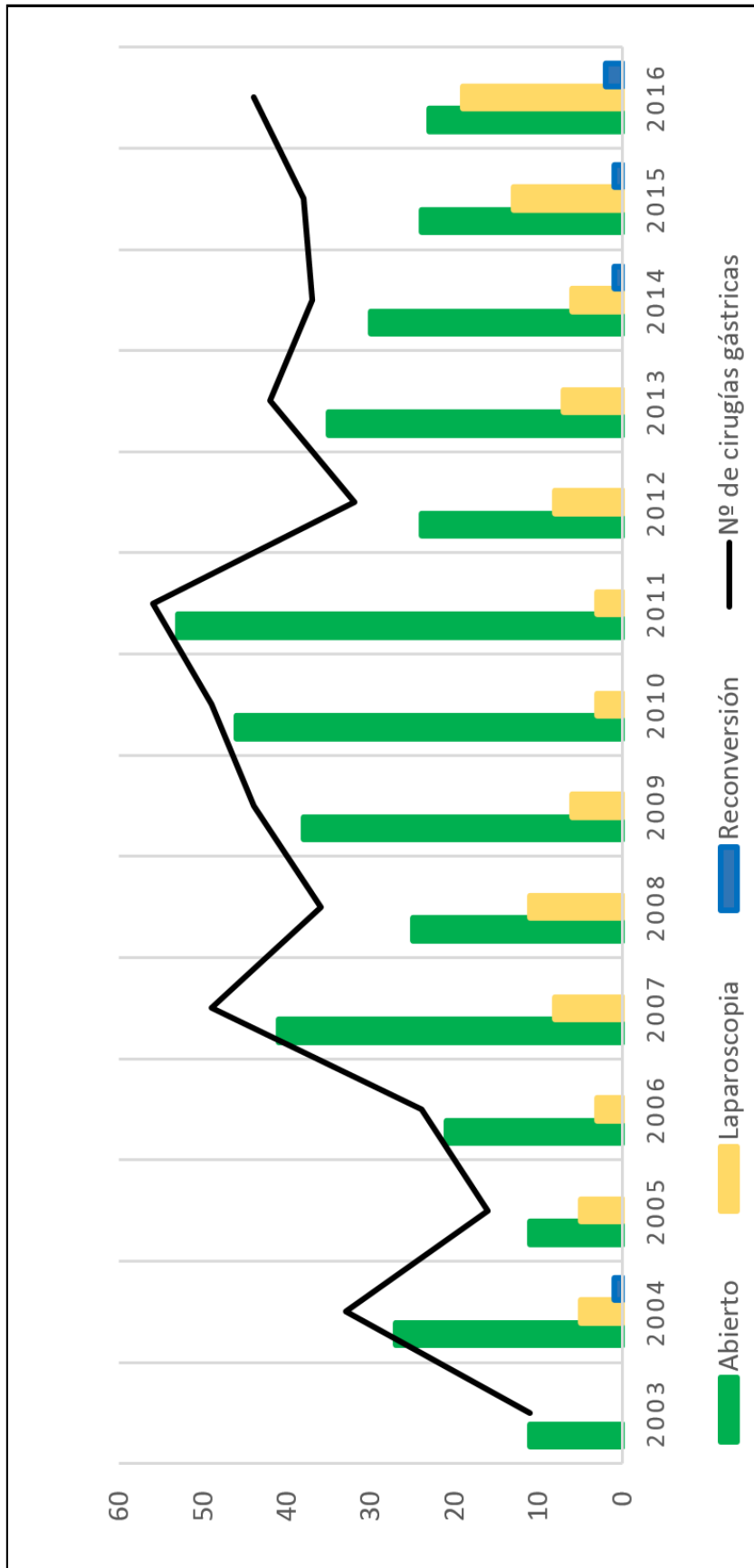


En total se han realizado 511 cirugías gástricas. La media de cirugías gástricas ha sido de 32 por año (rango 11-56). El abordaje quirúrgico ha sido la laparotomía en 409 pacientes (80%), laparoscópica en 97 pacientes (19%) y se ha reconvertido en 5 pacientes (1%) habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos (tabla 20 y figura 53).

Tabla 20. Abordaje, tipo de cirugía, cirugía asociada, reconstrucción, radicalidad y resección ganglionar a lo largo de los tres periodos.

	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
ABORDAJE					
Laparotomía	409 (80%)	112 (83.5%)	162 (87.5%)	140 (72.5%)	0.001
Laparoscopia	97 (19%)	21 (15.8%)	23 (12.4%)	53 (27.5%)	
Reconversión	5 (1%)	1 (0.7%)	0	4 (2%)	
TIPO DE CIRUGÍA					
Gastrectomía subtotal	238 (46.6%)	55 (41.4%)	88 (47.6%)	95 (49.2%)	0.314
Gastrectomía total	191 (37.3%)	60 (45.1%)	65 (35.1%)	66 (34.2%)	
Otros	82 (16%)	18 (13.5%)	32 (17.3%)	32 (16.6%)	
CIRUGÍA ASOCIADA					
Esplenectomía	22 (4.3%)	8 (5.9%)	6 (3.2%)	8 (4.1%)	0.481
Colectomía	4 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)	2 (1%)	0.860
Pancreatectomía	4 (0.8%)	0	0	4 (2%)	0.036
Hepatectomía	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)	0.438
RECONSTRUCCION					
Y de Roux	427 (83.5%)	98 (80.3%)	164 (91.1%)	165 (87.8%)	<0.001
Billroth I/II	33 (6.45%)	22 (18%)	5 (2.8%)	6 (3.2%)	
Otros	30 (5.9%)	2 (1.6%)	11 (6.1%)	17 (9%)	
No reconstrucción	21 (4.1%)				
RADICALIDAD					
R0	390 (76.3%)	100 (75.2%)	141 (76.2%)	149 (77.2%)	0.719
R1	33 (6.5%)	12 (9%)	9 (4.9%)	12 (6.2%)	
R2	12 (2.3%)	3 (2.3%)	4 (2.2%)	5 (2.6%)	
No realizado	76 (14.9%)	18 (13.5%)	31 (16.8%)	27 (14%)	
RESECCIÓN GANGLIONAR					
Linfadenectomía <D1	7 (1.4%)	2 (1.5%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	<0.001
Linfadenectomía D1	242 (47.4%)	83 (62.4%)	88 (47.6%)	71 (36.8%)	
Linfadenectomía D1+	187 (36.6%)	30 (22.6%)	64 (34.6%)	93 (48.2%)	
No linfadenectomía	75 (14.7%)	18 (13.5%)	31 (16.8%)	26 (13.5%)	

Figura 53. Número de cirugías y abordaje quirúrgico a lo largo del tiempo (años 2003-2016).



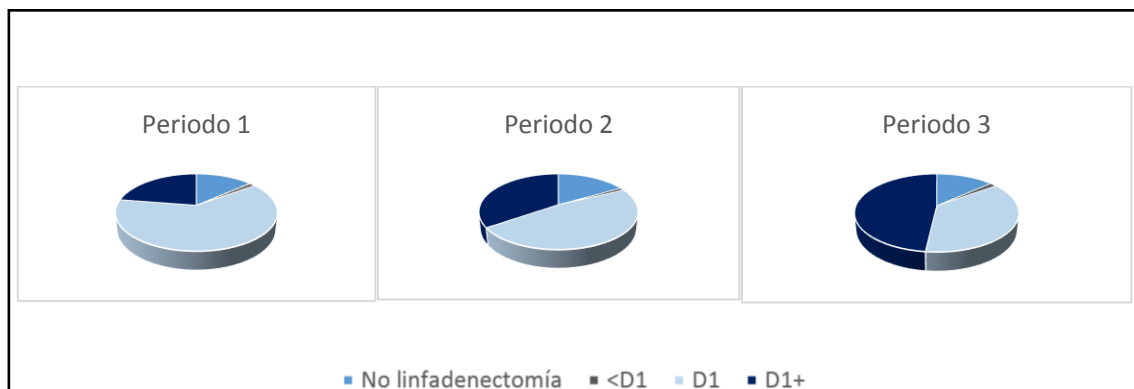
En cuanto a los tipos de cirugía gástrica que se han realizado, casi la mitad de ellas (46.6%) han sido gastrectomías subtotales, un 37.3% gastrectomías totales y el resto (16%) otro tipo de cirugía. En este último grupo ha habido un caso de una duodenopancreatectomía (0.2%), 54 casos (10.5%) irresecables (de los cuales a 12 (2.3%) se les ha realizado una cirugía derivativa paliativa y a 42 (8.2%) laparotomía/laparoscopia exploradora) y 27 casos (5.2%) de cirugía atípica, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos.

Además de la gastrectomía, a 31 (6%) pacientes se les ha asociado otra cirugía bien porque el tumor invadía dicho órgano o por necesidad, como por ejemplo, una esplenectomía en 22 casos (4.3%), 4 (0.8%) pancreatectomías distales, una hepatectomía (0.2%) y cuatro colectomías (0.8%), habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos en cuanto a lo que se refiere a la pancreatectomía distal pero no en las demás cirugías asociadas (tabla 20).

427 pacientes (83.5%) han sido reconstruidos según la técnica en Y de Roux, 33 pacientes (6.45%) según la técnica de Billroth I o Billroth II y en 30 pacientes (5.9%) se han realizado otro tipo de cirugías, tales como gastroyeyunostomías, ileocecostomías, sutura primaria, resecciones atípicas, observando diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos. Por otro lado, en 390 pacientes (76.3%) se ha realizado una cirugía de radicalidad R0, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos (tabla 20).

En total, a 436 pacientes (85.32%) se les ha realizado una linfadenectomía. A lo largo del tiempo se ha realizado mayor linfadenectomía, como se puede observar en la figura 53, habiendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los distintos tipos de linfadenectomía entre los tres periodos (tabla 20 y figura 54).

Figura 54. Tipos de linfadenectomía en los tres periodos.

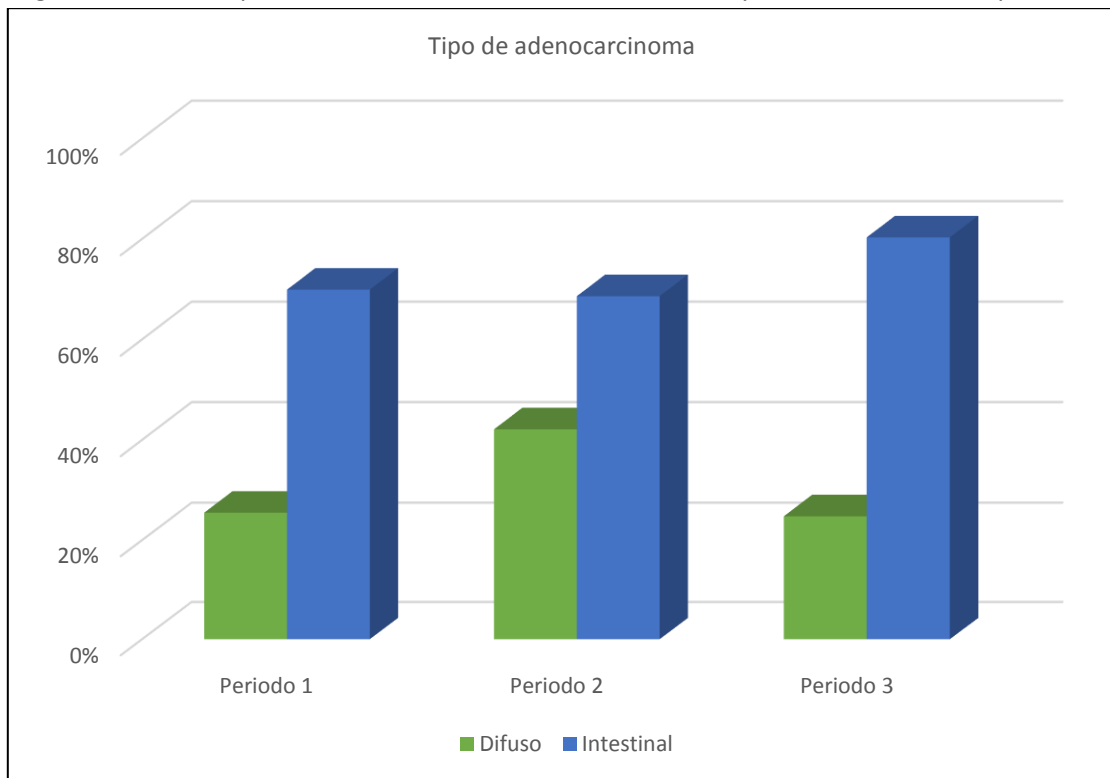


Al analizar las piezas quirúrgicas en anatomía patológica, el 73% de los pacientes han presentado un adenocarcinoma tipo intestinal, el 24% adenocarcinoma tipo difuso y el resto otros tipos de adenocarcinoma (mucinoso, tubular, adenoescamoso, papilar,...). A lo largo del tiempo, el adenocarcinoma intestinal ha aumentado, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos (tabla 21 y figura 55).

Tabla 21. Histología y grado de diferenciación de los tumores gástricos a lo largo de los tres periodos.

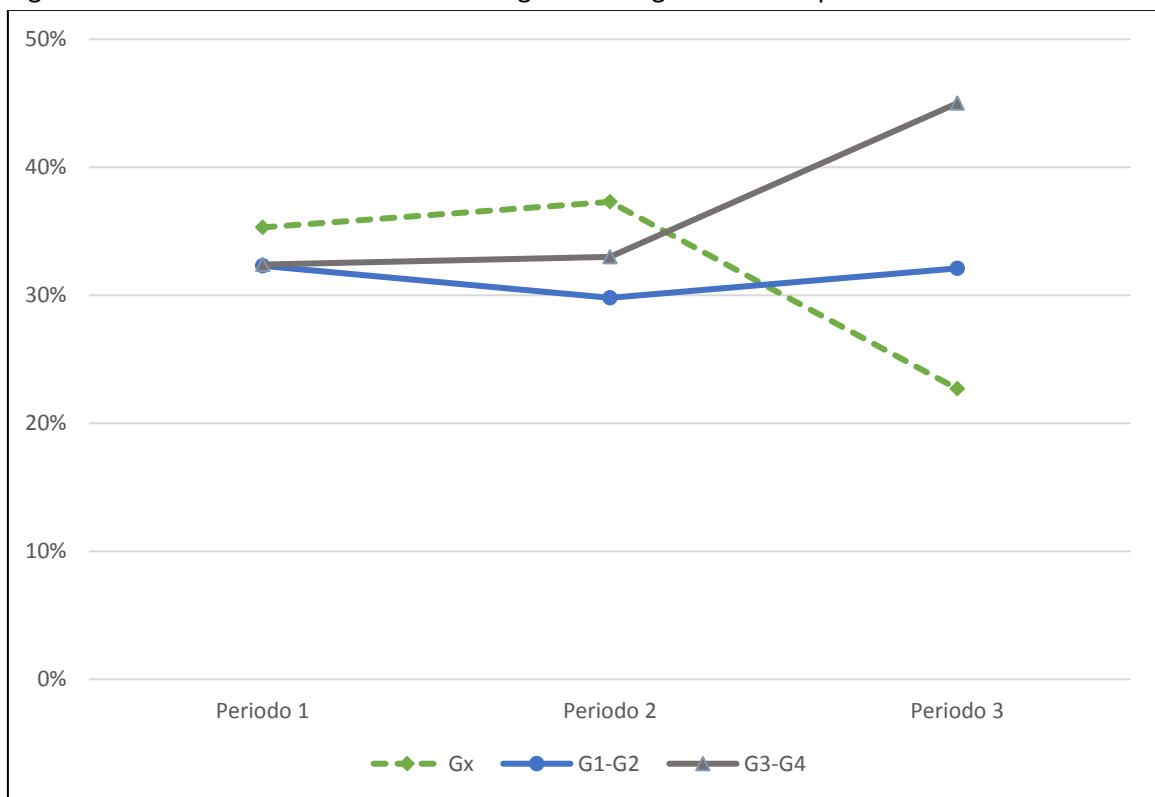
	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
HISTOLOGÍA					
Difuso	123 (24%)	34 (26.8%)	56 (30.6%)	33 (17.6%)	0.012
Intestinal	375 (73.3%)	93(73.2%)	127 (69.4%)	155 (82.4%)	
Otros	13 (2.5%)				
GRADO DE DIFERENCIACIÓN					
Gx	160 (31.3%)	47 (35.3%)	69 (37.3%)	44 (22.8%)	<0.005
G1	50 (9.8%)	23 (17.3%)	21 (11.4%)	6 (3.1%)	
G2	110 (21.5%)	20 (15%)	34 (18.4%)	56 (29%)	
G3	177 (34.6%)	40 (30.1%)	52 (28.1%)	85 (44%)	
G4	14 (2.7%)	3 (2.3%)	9 (4.9%)	2 (1%)	

Figura 55. Gráfico que muestra el adenocarcinoma intestinal y el difuso en los tres periodos.



En cuanto al grado de diferenciación del tumor, más de la mitad de los pacientes han presentado un adenocarcinoma moderadamente o pobremente diferenciado, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos (tabla 21 y figura 56).

Figura 56. Grados de diferenciación histológica a lo largo de los tres periodos.



Dentro de la clasificación TNM, más de dos tercios de los pacientes (67.9%) han presentado una $pT \geq 3$, un 35.5% han sido pN positivos y el 86.5% M0, no observando diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos. Sin embargo, la pNx disminuye a lo largo de los tres periodos, siendo estadísticamente significativo ($p=0.001$) (tabla 22).

Tabla 22. Clasificación de los tumores gástricos según la TNM (7ª edición de la AJCC) durante los tres periodos.

	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
T					
pT0	8 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (2.2%)	3 (1.6%)	0.578
pT1	77 (15.1%)	21 (15.8%)	30 (16.2%)	26 (13.5%)	
pT2	49 (9.6%)	11 (8.3%)	17 (9.2%)	21 (10.9%)	
pT3	144 (28.2%)	38 (28.6%)	42 (22.7%)	64 (33.2%)	
pT4	203 (39.7%)	52 (39.1%)	80 (43.2%)	71 (36.8%)	
pTx	30 (5.9%)	10 (7.5%)	12 (6.5%)	8 (4.1%)	
N					
pN0	109 (21.3%)	21 (31.8%)	34 (35.8%)	54 (41.5%)	0.385
pN1	37 (7.2%)	9 (13.6%)	13 (13.7%)	15 (11.5%)	
pN2	53 (10.3%)	14 (21.2%)	12 (12.6%)	27 (20.8%)	
pN3	92 (18%)	22 (33.3%)	36 (37.9%)	34 (26.2%)	0.001
pNx	220 (43%)	67 (50.4%)	90 (48.6%)	63 (32.6%)	
M					
cM0	442 (86.5%)	118 (88.7%)	156 (84.3%)	168 (87.2%)	0.454
pM1	69 (13,5%)	15 (11.2%)	29 (15.6%)	25 (12.9%)	

c: estadio clínico; p:estadio patológico

De los pacientes cuya anatomía patológica ha sido pT1, ha habido afectación ganglionar en 7 pacientes (9%), sin embargo, cuando se ha analizado la pT1 por subgrupos, la afectación ganglionar es de un 3% en pT1a y de un 13.6% en pT1b, no siendo estadísticamente significativo ($p=0.44$) (tabla 23).

Tabla 23. Relación de la afectación ganglionar con la afectación tumoral de la mucosa (pT1a) y la submucosa (pT1b).

	pNx	pN negativo	pN positivo	Total
pT1a	18(N-) (54.5%)	14 (42.4%)	1 (3%)	33
pT1b	15(N-) (34%)	23 (52.3%)	6 (13.6%)	44
Total	34 (44.1%)	36 (46.7%)	7 (9%)	77

pNx: número de ganglios resecados es <15.

N-: Todos los ganglios obtenidos han sido negativos.

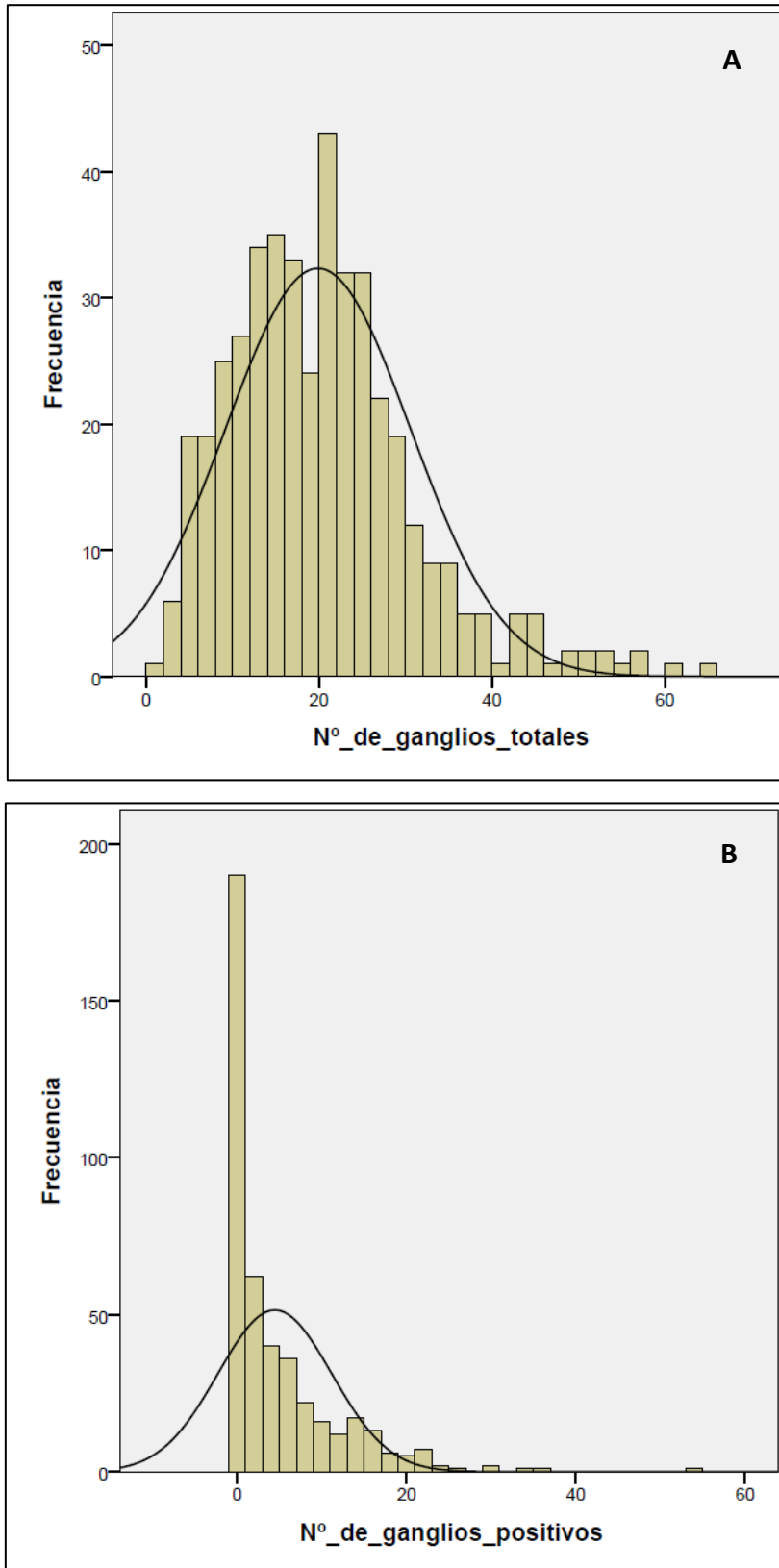
Tras la linfadenectomía, la media de los ganglios que se ha obtenido es de 19.87 ($\sigma=10.7$), habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos. En 144 pacientes (33.2%) se han obtenido de 0 a 14 ganglios y en 290 pacientes (66.8%), 15 o más ganglios, siendo estadísticamente significativo al compararlo entre los tres períodos (tabla 24).

Tabla 24. Número de ganglios totales, número de ganglios positivos y ratio de número de ganglios positivos entre el número de ganglios totales a lo largo de los periodos.

	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
Nº DE GANGLIOS TOTALES (media)	19.87	16.95	18.56	23.10	<0.005
-0-14 ganglios	144 (33.2%)	51 (44.3%)	59 (38.6%)	34 (20.5%)	<0.005
-≥15 ganglios	290 (66.8%)	64 (55.7%)	94 (61.4%)	132 (79.5%)	
No ganglios	77 (15%)				
Nº DE GANGLIOS POSITIVOS (media)	4.45	4.01	4.69	4.53	0.699
-0	190 (43.8%)	50 (43.5%)	67 (43.8%)	73 (44%)	0.75
-1-2	62 (14.3%)	14 (12.2%)	23 (15%)	25 (15.1%)	
-3-6	76 (17.5%)	24 (20.9%)	22 (14.4%)	30 (18.1%)	
-≥7	106 (24.4%)	27 (23.5%)	41 (26.8%)	38 (22.9%)	
No ganglios	77 (15%)				
RATIO					
Ratio 0	190 (43.8%)	50 (26.3%)	67 (35.3%)	73 (38.4%)	0.227
Ratio 0-0.2	84 (19.4%)	17 (20.2%)	25 (29.8%)	42 (50%)	
Ratio 0.2-0.5	74 (17.1%)	23 (31.1%)	28 (37.8%)	23 (31.1%)	
Ratio >0.5	86 (19.8%)	25 (29.1%)	33 (89.4%)	28 (32.6%)	

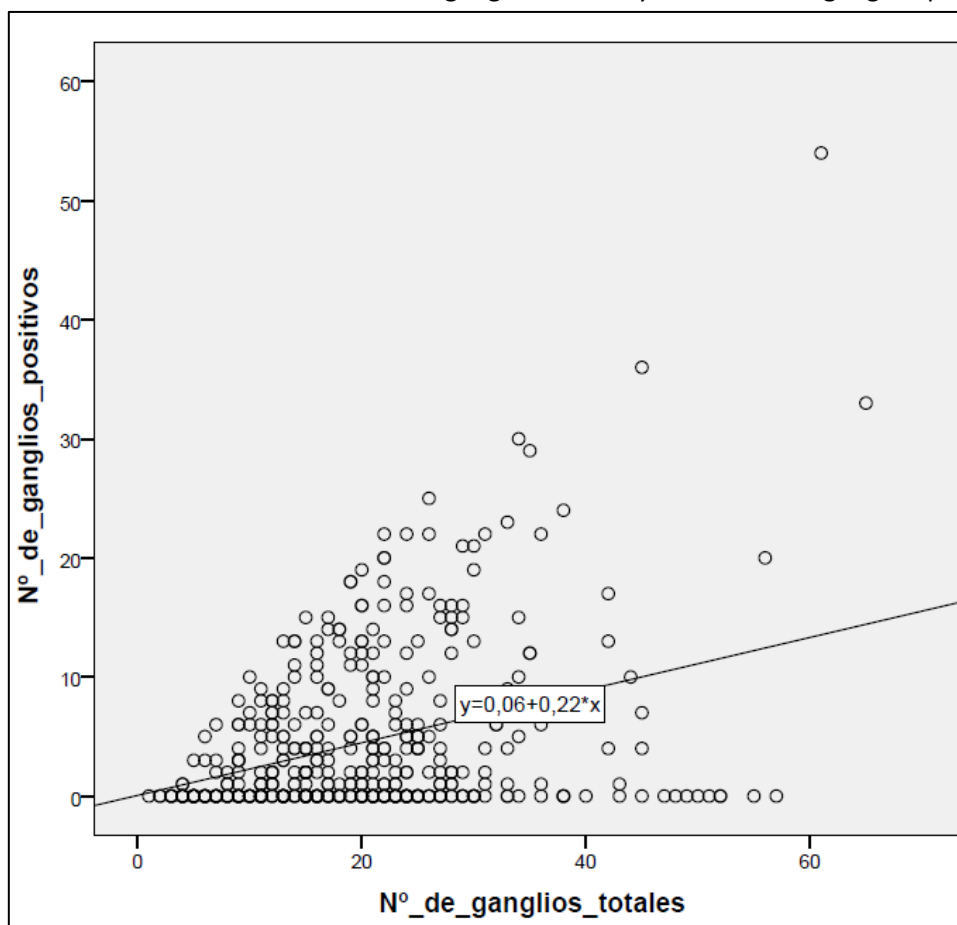
En cuanto al número de ganglios positivos obtenidos, la media ha sido de 4.45 ganglios ($\sigma=6.72$), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos. 190 pacientes (43.8%) han presentado todos los ganglios negativos, 62 pacientes (14.3%) han tenido 1 ó 2 ganglios positivos, 76 pacientes (17.5%) de 3 a 6 ganglios positivos y 106 pacientes (24.4%) más de 7 ganglios linfáticos positivos, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos (tabla 24 y figura 57).

Figura 57. Histograma del número de ganglios totales (A) y número de ganglios positivos (B).



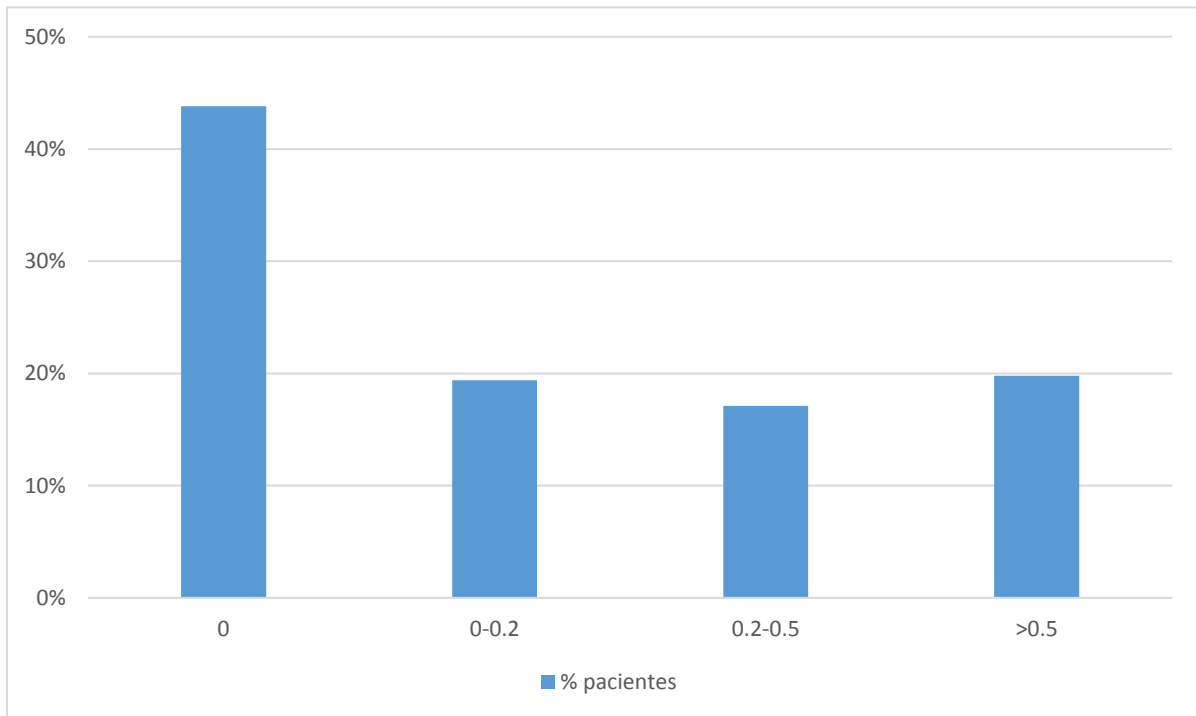
Se observa una correlación lineal positiva débil entre el número de ganglios totales obtenidos y el número de ganglios positivos (coeficiente de correlación de Spearman: 0.272, $p < 0.001$) (figura 58). Cuando se divide en dos grupos el número de ganglios totales, se observa que existe una correlación moderada en los pacientes con 0-14 ganglios (coeficiente de correlación de Spearman: 0.432, $p < 0.0005$) y una correlación débil en los pacientes con más de 15 ganglios obtenidos (coeficiente de correlación de Spearman: 0.115, $p = 0.49$).

Figura 58. Correlación entre el número de ganglios totales y el número de ganglios positivos.



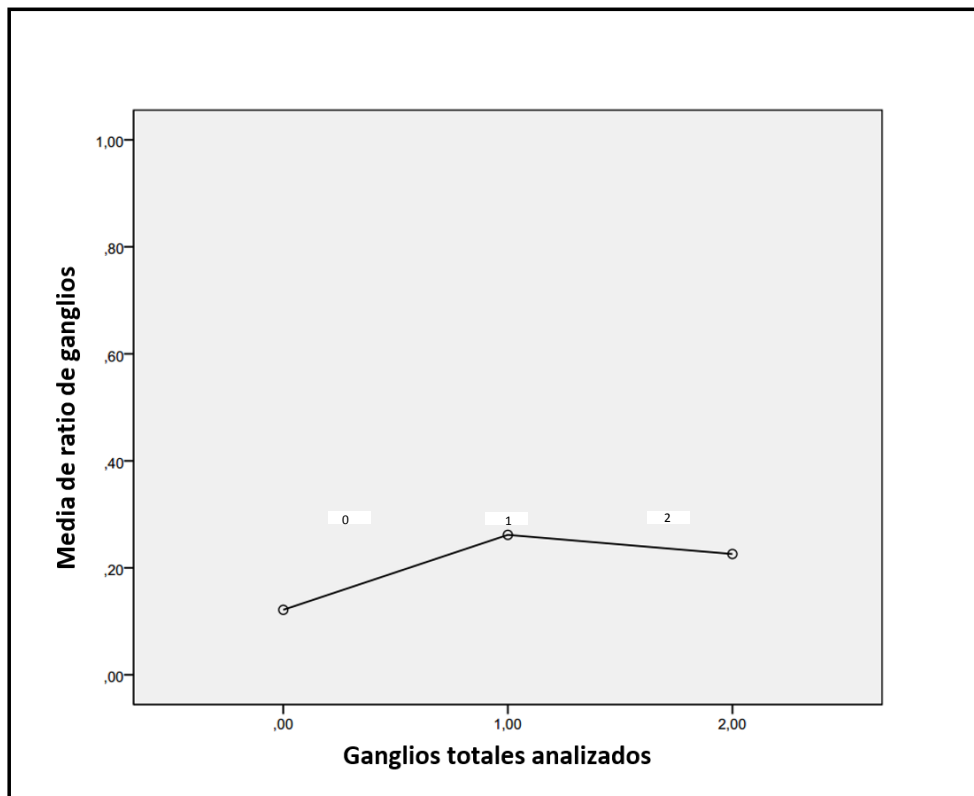
En el 43.8% de los pacientes no hay ningún ganglio positivo. En el 19.4% de los pacientes, menos del 20% de los ganglios analizados son positivos para adenocarcinoma. En el 17.1% de los pacientes, los ganglios analizados que están afectados de tumor son entre el 20% y el 50%. Y el 19.8% de los pacientes tienen más del 50% de los ganglios analizados afectados (figura 59).

Figura 59. Porcentaje de pacientes dependiendo del ratio de ganglios positivos/ganglios totales.



Se observa una asociación entre el ratio de ganglios positivos y el número total de ganglios analizados ($p=0.006$), sobretodo cuando el número de ganglios analizados es al menos de 15 (figura 60).

Figura 60. Gráfico que ilustra la relación entre la media de la ratio de ganglios con el número de ganglios obtenidos.



0: De 0 a 9 ganglios obtenidos.

1: De 10 a 14 ganglios obtenidos.

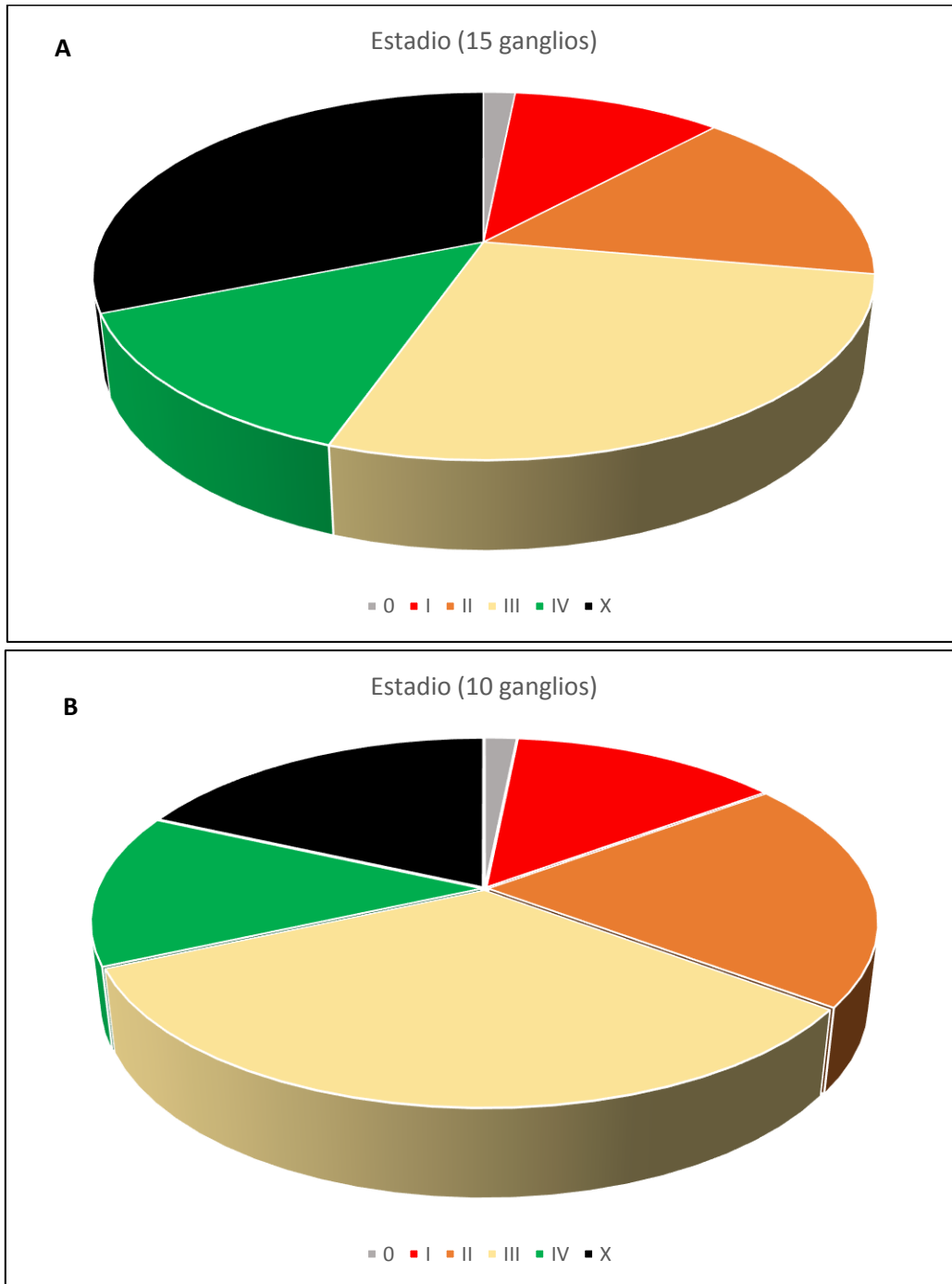
2: 15 o más ganglios obtenidos.

En cuanto al estadio (mínimo de ganglios obtenidos 15), aproximadamente el 50% de los pacientes ha presentado un estadio III o IV y el 31.1% no se han podido estudiar, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos. Al analizar el estadio con un mínimo de 10 ganglios obtenidos, los pacientes con estadio III o IV siguen siendo aproximadamente el 50% y el 18.2% no se han podido estudiar, no observando diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos (tabla 25 y figura 61).

Tabla 25. Resultados de los estadios a lo largo de los tres periodos, diferenciando el estadio con 15 ganglios como mínimo obtenidos con el estadio con 10 ganglios como mínimo obtenidos.

	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
ESTADIO (15 ganglios)					
0	8 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (1%)	5 (2.5%)	0.044
I	53 (10.3%)	8 (6%)	22 (11.8%)	23 (11.9%)	
II	81 (15.8%)	17 (12.7%)	20 (10.8%)	44 (22.7%)	
III	141 (27.5%)	40 (30%)	47 (25.4%)	54 (27.9%)	
IV	69 (13.5%)	15 (11.2%)	29 (15.6%)	25 (12.9%)	
X	159 (31.11%)				
ESTADIO (10 ganglios)					
0	8 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (1%)	5 (2.5%)	0.097
I	68 (13.3%)	14 (10.5%)	28 (15.1%)	26 (13.4%)	
II	104 (20.3%)	22 (16.5%)	29 (15.6%)	53 (27.4%)	
III	169 (33%)	52 (39.1%)	58 (31.3%)	59 (30.5%)	
IV	69 (13.5%)	15 (11.2%)	29 (15.6%)	25 (12.9%)	
X	93 (18.2%)				

Figura 61. Gráficos que muestran los diferentes grados de estadio, dependiendo si se han obtenido como mínimo 15 ganglios (A) o 10 ganglios (B).



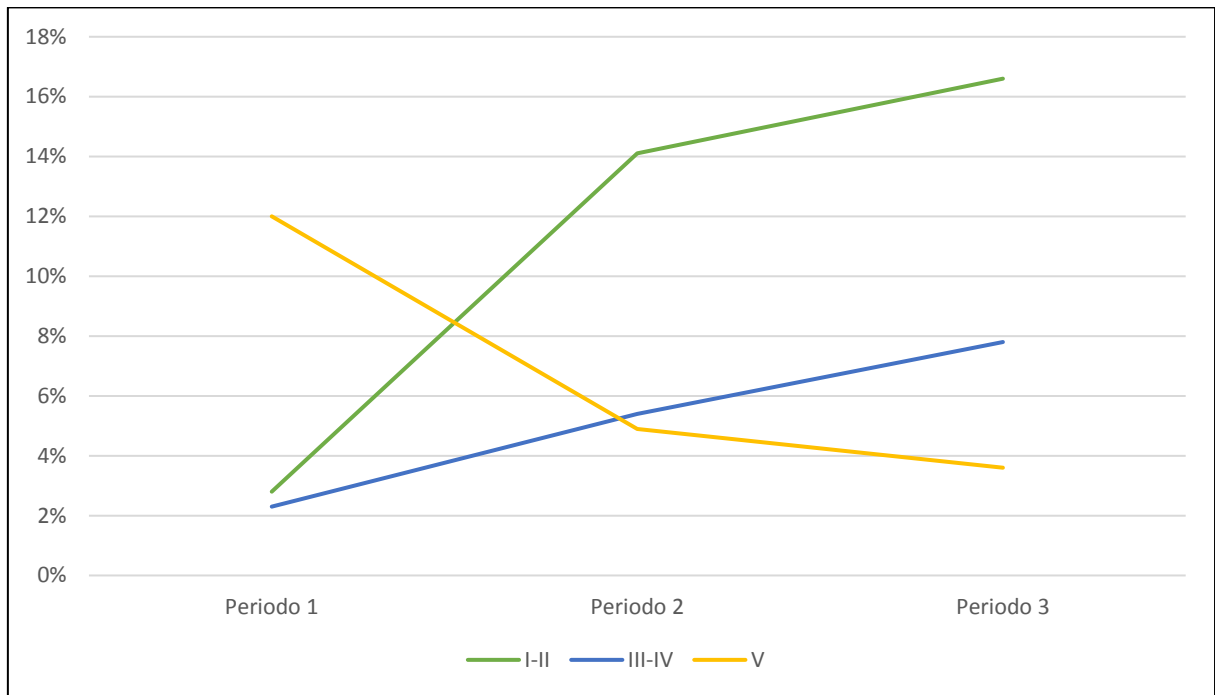
Al enumerar las complicaciones individualmente, observamos un 30% de las mismas. Pero observamos una disminución de las complicaciones casi a la mitad durante los periodos ($p=0.0003$). Ha habido un 13.3% de fístulas, siendo el más frecuente la fuga de la anastomosis esofagoyeyunal (6.5%), aunque no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos. Ha habido 30 reintervenciones (5.9%), y este número aumenta sobretodo en el tercer periodo, observando diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos. Y en cuanto a la clasificación Clavien-Dindo, también se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos a expensas de un aumento de I,II y III y una disminución de más del 60% del V a lo largo de los periodos (tabla 26 y figura 62). El aumento del número de reintervenciones a lo largo de los periodos es independiente al abordaje quirúrgico utilizado ($p=0.531$).

Tabla 26. Complicaciones postoperatorias a lo largo de los tres periodos.

	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS (totales)	153 (29.94%)	58 (43%)	44 (23.7%)	51 (26.4%)	0.0003
FISTULA	68 (13.3%)	12 (8.9%)	27 (14.5%)	29 (15%)	0.237
Esofagoyeyunal	33 (6.5%)	3 (2.3%)	16 (8.6%)	14 (7.3%)	0.314
Muñón duodenal	21 (4.1%)	5 (3.8%)	8 (4.3%)	8 (4.1%)	
Otros	14 (2.7%)	4 (3%)	3 (1.6%)	7 (3.6%)	
EVISPERACIÓN	4 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)	2 (1%)	0.860
REINTERVENCIONES	30 (5.9%)	5(3.7%)	7 (3.7%)	18 (9.3%)	0.035
CLAVIEN DINDO*					
I	23(4.5%)	6(4.5%)	5(2.7%)	12(6.2%)	<0.005
II	44(8.6%)	3(2.3%)	21(11.4%)	20(10.4%)	
III	28 (5.5%)	3(2.3%)	10(5.4%)	15(7.8%)	
IV	0	0	0	0	
V	32 (6.3%)	16(12%)	9(4.9%)	7(3.6%)	

*El Clavien Dindo incluye todas las complicaciones señaladas en material y métodos.

Figura 62. Clavien-Dindo en los tres periodos.



En total han fallecido 337 pacientes (65.9%) en el momento en el que se ha finalizado el estudio, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos. 32 pacientes (6.3%) han fallecido en el postoperatorio, 276 pacientes (54%) han fallecido debido a la progresión de la enfermedad y 29 pacientes (5.7%) han fallecido por otros motivos, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos (tabla 27).

Tabla 27. Mortalidad durante los tres periodos de tiempo.

	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
MORTALIDAD	337 (65.9%)	108 (81.2%)	130 (70.3%)	99 (51.3%)	<0.005
M. postoperatoria	32 (6.3%)	16 (12%)	9 (4.9%)	7 (3.65%)	
M. debido a la enfermedad	276 (54%)	83 (62.4%)	111 (60%)	82 (42.5%)	<0.005
Otro motivo	29 (5.7%)	9 (6.8%)	10 (5.4%)	10 (5.2%)	

M.: Mortalidad

Por otra parte, se ha realizado un análisis de la mortalidad postoperatoria (n=511). En el análisis univariado se observa que el periodo, la edad, el riesgo ASA, el abordaje quirúrgico, el tipo de resección ganglionar, la fístula postoperatoria, la reintervención y el estadio (con 10 ganglios) son estadísticamente significativos. En el análisis multivariado se han analizado aquellas covariables estadísticamente significativas en el análisis univariado. En la resección ganglionar, una linfadenectomía \leq D1 presenta OR 0.753 (IC 95%, 0.174-3.264; p=0.705) sin ser estadísticamente significativa, mientras que una linfadenectomía D1+ presenta OR 0.016 (IC 95%, 0.001-0.276; p=0.004) siendo estadísticamente significativa. Tener una fístula postoperatoria y ser reintervenido, presentan OR 7.238 (IC 95%, 1.995-26.266; p= 0.003) y OR 13.284 (IC 95%, 2.432-72.567, p= 0.003), respectivamente (tabla 28).

Tabla 28. Análisis univariado y análisis multivariado de la mortalidad postoperatoria (continúa en la siguiente página).

	Análisis univariado		Análisis multivariado [#]	
	(%)	valor p	OR (IC)	Valor p
PERIODO				0.087
Periodo 1	16/133 (12%)	0.005	1	
Periodo 2	9/185 (4.9%)		2.196 (0.586-8.233)	0.243
Periodo 3	7/193 (3.6%)		0.451 (0.102-1.986)	0.292
EDAD				0.358
<65 años	5/165 (3%)	0.016	1	
65-79 años	17/257 (6.6%)		1.769 (0.469-6.671)	0.399
>80 años	10/89 (11.2%)		0.614 (0.089-4.249)	0.621
SEXO				
Hombre	23/326 (7.1%)	0.326		
Mujer	9/185 (4.9%)			
ASA				
I-II	20/371 (5.4%)	0.186*	1	
III-IV	12/140 (8.6%)		3.829 (0.490-29.925)	0.201
ANEMIA				
No	25/361 (6.9%)	0.337		
Sí	7/150 (4.7%)			
ABORDAJE				
Laparotomía	29/414 (7%)	0.152*	-	
Laparoscopia	3/97 (3.1%)			
RESECCIÓN GANGLIONAR				0.009
No linfadenectomía	4/75 (5.3%)	<0.001	1	
Linfadenectomía ≤D1	27/249 (10.8%)		0.753 (0.174-3.264)	0.705
Linfadenectomía D1+	1/187 (0.5%)		0.016 (0.001-0.276)	0.004
HISTOLOGÍA				
Difuso	6/123 (4.9%)	0.759		
Intestinal	25/375 (6.7%)			
Otros	1/13 (7.7%)			
GRADO DE DIFERENCIACIÓN				
Gx	8/160 (5%)	0.757		
G1	4/50 (8%)			
G2	6/110 (5.5%)			
G3 y G4	14/191 (7.3%)			
FÍSTULA POSTOPERATORIA				
No	16/443 (3.6%)	<0.001	1	
Sí	16/68 (23.5%)		7.238 (1.995-26.266)	0.003
REINTERVENCIÓN				
No	24/481 (5%)	<0.001	1	
Sí	8/30 (26.7%)		13.284 (2.432-72.567)	0.003

Tabla 28. Análisis univariado y análisis multivariado de la mortalidad postoperatoria (continuación de la página anterior).

	Análisis univariado		Análisis multivariado [#]	
	(%)	valor p	OR (IC)	Valor p
REINGRESO				
No	29/484 (6%)	0.285		
Sí	3/27 (11.1%)			
ESTADIO (10 ganglios)		0.034	0.472 (0.132-1.689)	0.248
0,I,II	5/180 (2.8%)			
III, IV	18/238 (7.6%)			
X	9/93 (9.7%)			

*:p< 0.2, significativo.

#:Covariables que han sido estadísticamente significativos en el análisis univariado.

En total 27 pacientes (5.3%) han reingresado tras el alta hospitalaria, aumentando la tasa de reingreso a lo largo de los años y se observan diferencias estadísticamente significativas entre los tres períodos. Tanto la tasa de reingreso como el motivo del reingreso se detallan en la tabla 29. La tasa de reingreso varía a lo largo de los periodos independientemente del abordaje quirúrgico (p=0.950).

Tabla 29. Reingreso y motivo de reingreso durante los tres periodos de tiempo.

	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
REINGRESO	27 (5.3%)	2 (1.5%)	5 (2.7%)	20 (10.4%)	<0.005
MOTIVO DE REINGRESO					0.103
Náuseas y vómitos	9 (1.8%)	2 (1.5%)	0	7 (3.6%)	
Neumología	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0	
Desconocida	4 (0.8%)	0	2(1.1%)	2 (1%)	
Hemorragia	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0	
Fístula	1 (0.2%)	0	0	1(0.5%)	
Fiebre	6 (1.2%)	0	1 (0.5%)	5 (2.6%)	
Evisceración	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)	
Estenosis anastomótica	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)	
Dolor abdominal	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)	
Disfagia	2 (0.4%)	0	0	2 (1%)	

226 pacientes (44.2%) han recibido tratamiento complementario. 129 pacientes (25.2%) han recibido tratamiento quimiorradioterapia postoperatoria según el esquema McDonald¹⁶³ y 23 pacientes (4.5%) han recibido tratamiento quimioterápico perioperatorio según el esquema MAGIC¹⁷⁵ modificado (ECX). El 11.9% han recibido tratamiento complementario paliativo y se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento complementario entre los tres períodos (tabla 30).

Tabla 30. Tratamiento complementario durante los tres periodos de tiempo.

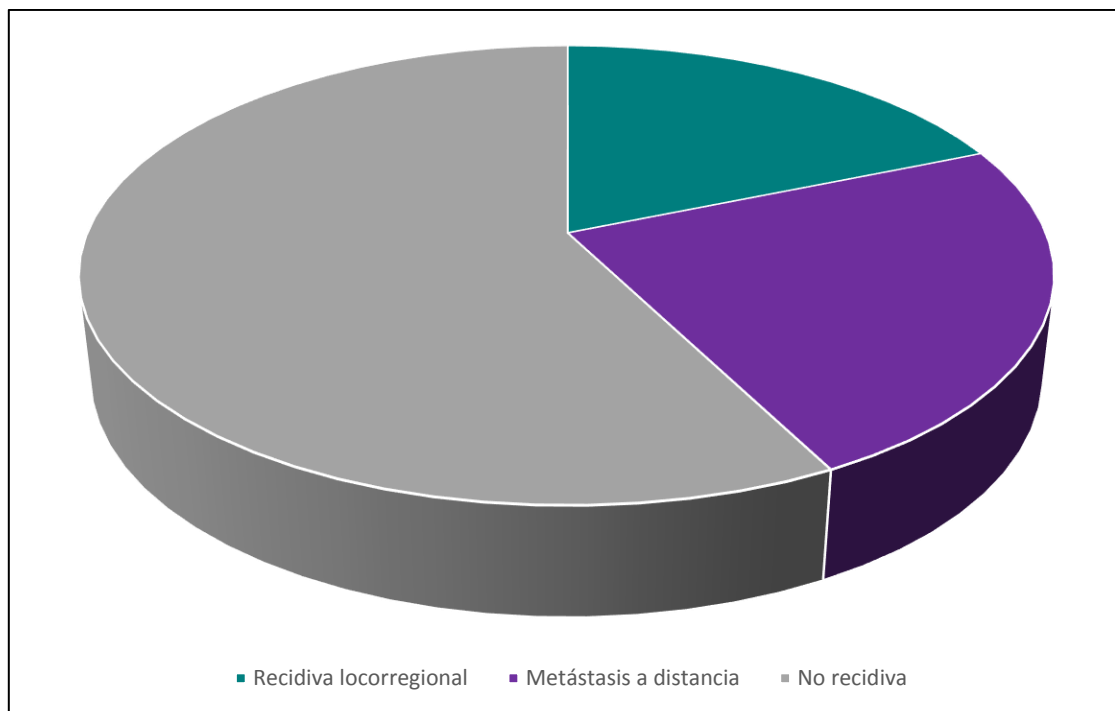
	N total (511)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO	226 (44.2%)	51 (38.3%)	81 (43.7%)	94 (48.7%)	
Quimio-radioterapia postoperatoria	129 (25.2%)	34 (25.6%)	49 (26.4%)	46 (23.8%)	0.041
Quimioterapia perioperatoria	23 (4.5%)	2 (1.5%)	5 (2.7%)	16 (8.2%)	
Otros	13 (2.5%)	3 (2.2%)	2 (1.1%)	8 (4.1%)	
Tratamiento paliativo	61 (11.9%)	12 (9%)	25 (13.5%)	24 (12.4%)	

De los pacientes con tumor resecable, más del 50% no han presentado recidiva tumoral cuando se ha finalizado el análisis de este estudio. De los que han recidivado, ligeramente más de la mitad de los pacientes han presentado metástasis a distancia, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos (tabla 30 y figura 63). Y, dentro de las metástasis a distancia, 90 (53.5%) han sido metástasis hepáticas, 58 (34.5%) carcinomatosis peritoneal, 10 (5.9%) metástasis pulmonares, un caso (0.6%) metástasis cerebral y 9 (5.3%) metástasis óseas.

Tabla 31. Recidiva tumoral durante los tres periodos de tiempo.

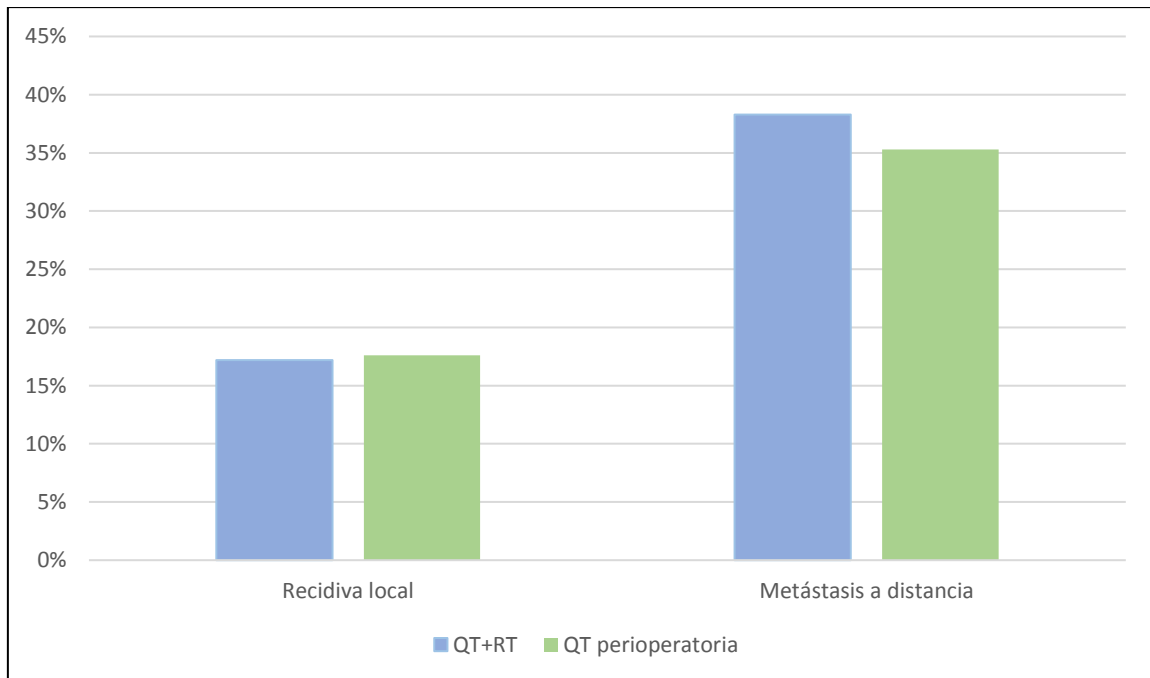
	N total (384)	PERIODO 1 Años 2003-2007 (n=133) (%)	PERIODO 2 Años 2008-2011 (n=185) (%)	PERIODO 3 Años 2012-2016 (n=193) (%)	P
RECIDIVA TUMORAL	163 (42.44%)	51 (52.5%)	55 (39.5%)	57 (38.6%)	0.084
Recidiva locorregional	72 (18.75%)	27 (27.8%)	23 (16.5%)	22 (14.9%)	
Metástasis a distancia	91 (23.69%)	24 (24.7%)	32 (23%)	35 (23.7%)	
NO RECIDIVA	221 (57.5%)	46 (47.4%)	84 (60.4%)	91 (61.5%)	

Figura 63. Tipo de recidiva durante el seguimiento de todos los pacientes.



Los pacientes tratados con quimiorradioterapia adyuvante presentan un 17.2% de recidiva locorregional y un 38.3% de metástasis a distancia y los tratados con quimioterapia perioperatoria un 17.6% y 35.3%, respectivamente, sin que haya diferencias entre ambos grupos (figura 64).

Figura 64. Porcentaje de recidiva locorregional y metástasis a distancia según el tratamiento complementario con quimioterapia y radioterapia y quimioterapia perioperatoria.

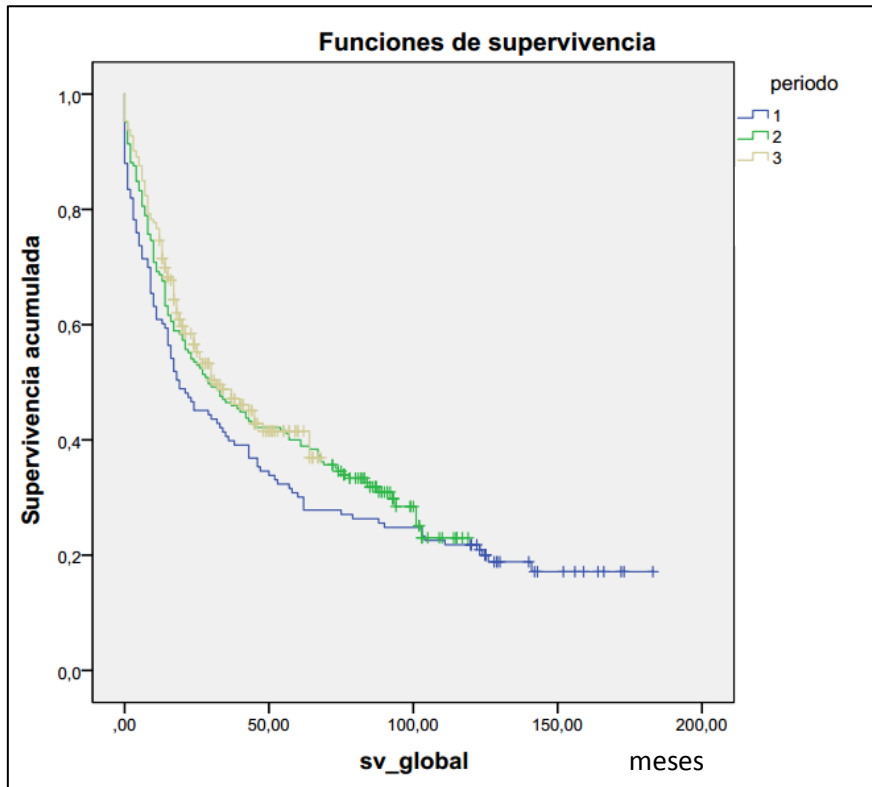


QT+RT: Quimioterapia más radioterapia.

QT perioperatoria: Quimioterapia perioperatoria.

Al analizar la supervivencia de los tres periodos conjuntamente, no se observa diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p=0.169$) (figura 65 y tabla 32).

Figura 65. Supervivencia global en los tres periodos.



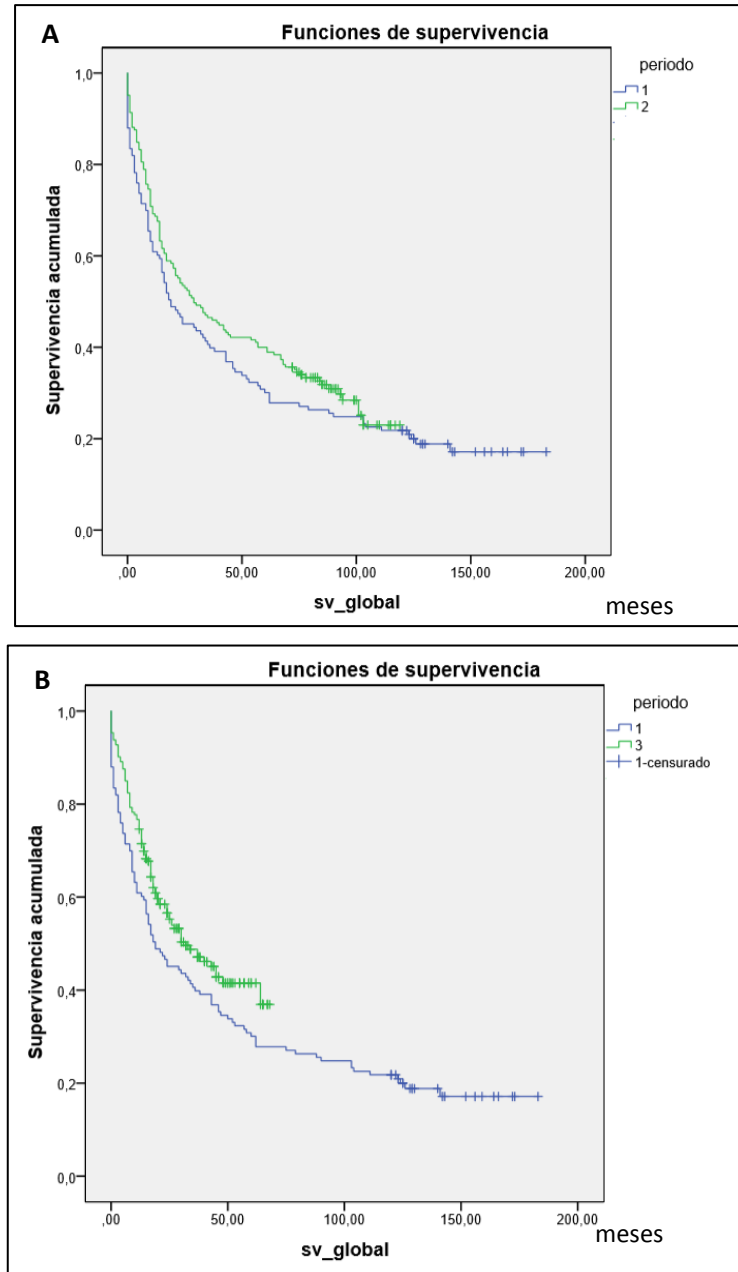
sv_global: supervivencia global

Tabla 32. Supervivencia global (SG) de los 3 periodos al año, a los 3 años y a los 5 años.

	SG al año	SG a los 3 años	SG a los 5 años
Periodo 1	60.9%	39.8%	30.1%
Periodo 2	68.6%	46.5%	40%
Periodo 3	74.6%	48.8%	41.5%

Si se comparan los tres periodos entre sí, solamente se observa que hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre el periodo 1 y el 3 ($p=0.034$) (figura 66).

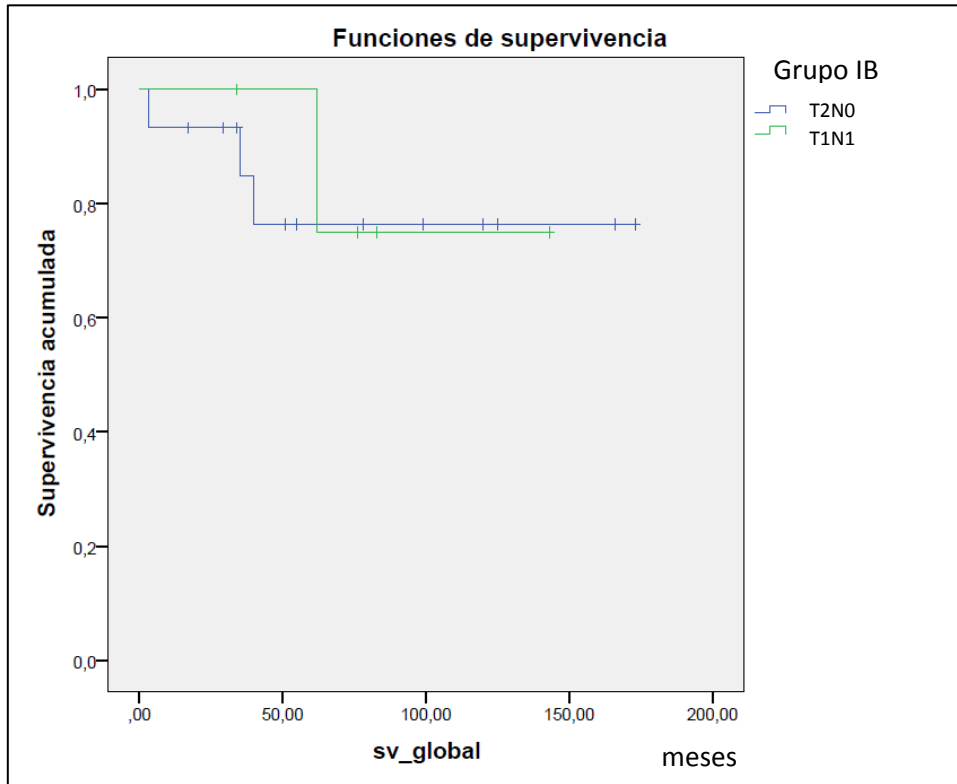
Figura 66. Supervivencia global entre periodo 1 y 2 (A) y entre periodo 1 y 3 (B).



sv_global: supervivencia global

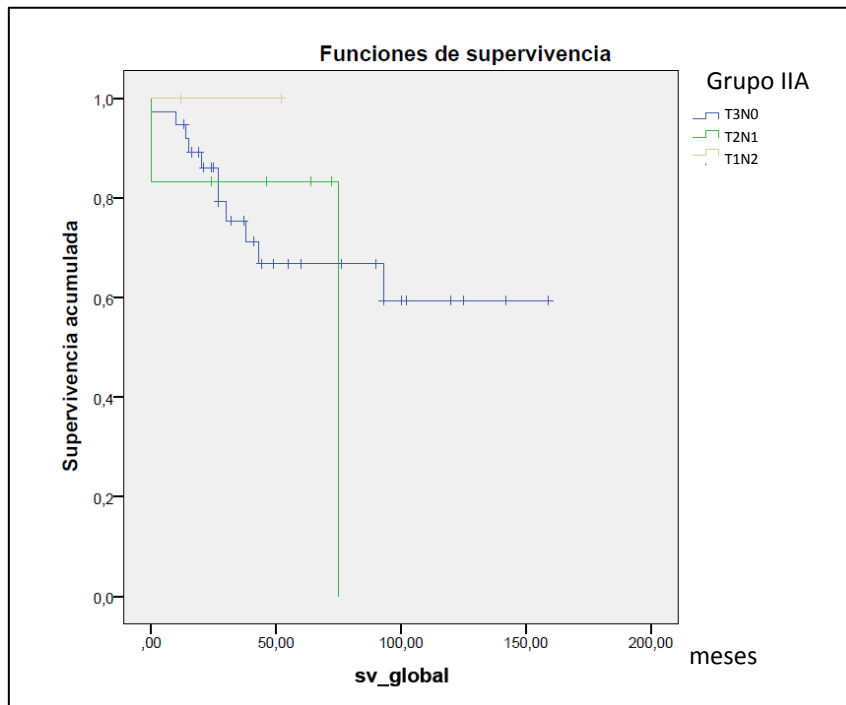
No existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global dentro de los grupos IB, IIA y IIB, ($p=0.854$, $p=0.781$ y $p=0.642$, respectivamente) (figura 67, 68 y 69).

Figura 67. Supervivencia global de los pacientes del grupo IB, comparando los T2N0 frente a los T1N1.



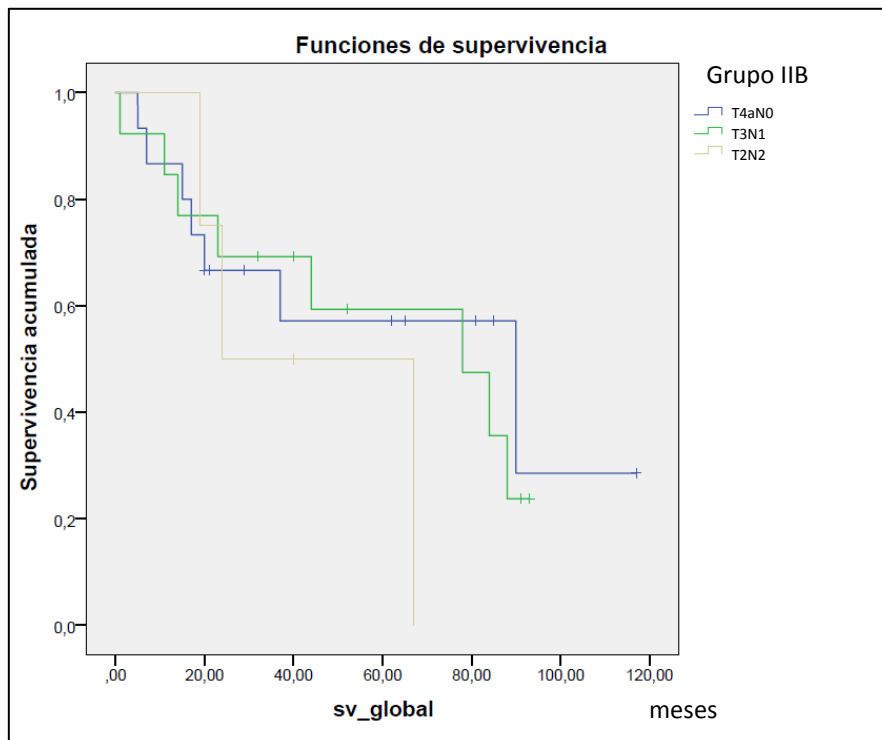
sv_global: supervivencia global.

Figura 68. Supervivencia global de los pacientes del grupo IIA, comparando los T3N0 con los T2N1 y T1N2.



sv_global: supervivencia global.

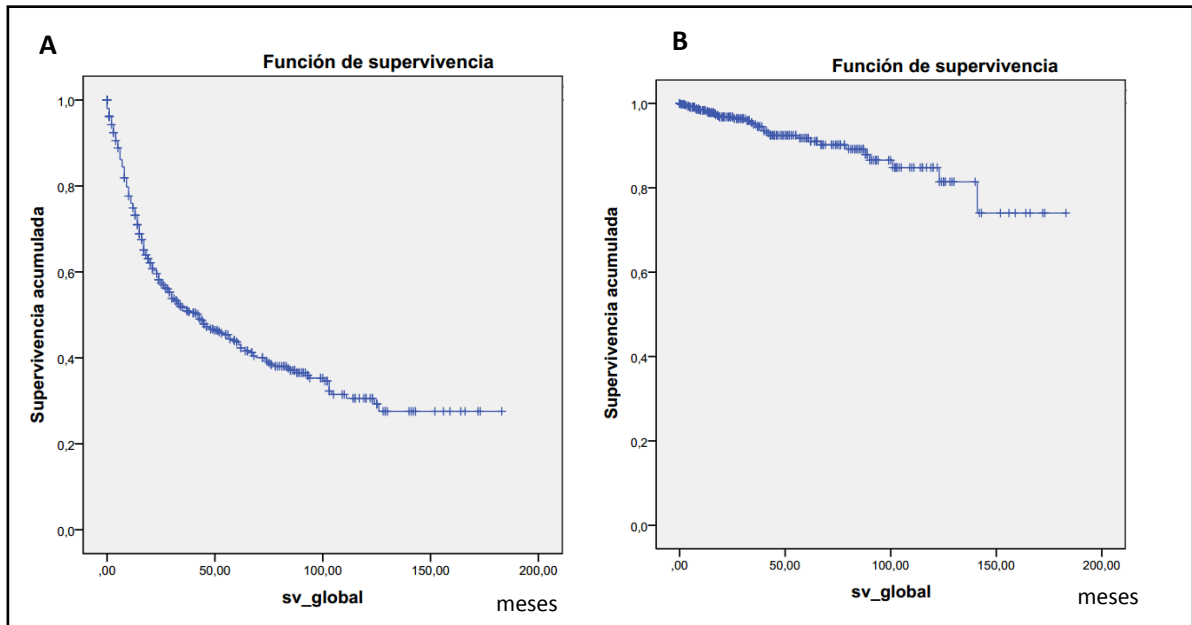
Figura 69. Supervivencia global de los pacientes del grupo IIB, comparando los T4aN0 con los T3N1, T2N2 y T1N3. No existe ningún caso de T1N3.



sv_global: supervivencia global.

El 25% de los pacientes fallecen al año y el 57% a los 5 años debido a la enfermedad mientras que el 2% fallece al año y el 9% a los 5 años debido a otro motivo (figura 70).

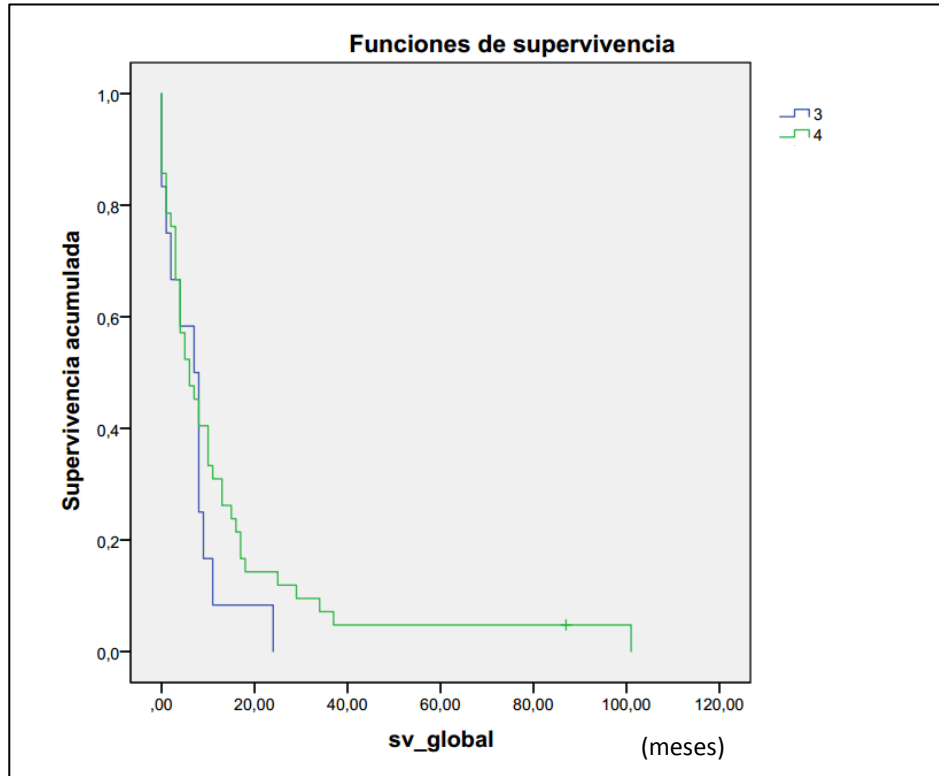
Figura 70. Supervivencia global de los pacientes fallecidos por la neoplasia gástrica (A) y por motivos diferentes a la neoplasia gástrica (B).



sv_global: supervivencia global.

No existen diferencias en la supervivencia global entre los 54 pacientes con tumores irresecables (10.5%), es decir, entre los que se les ha realizado una cirugía derivativa y en los que no ($p=0.266$) (figura 71).

Figura 71. Supervivencia global entre los pacientes con tumor irresecable con cirugía derivativa (3) y laparotomía o laparoscopia exploradora (4).



sv_global: supervivencia global

En el análisis univariado de la supervivencia global, el periodo, el sexo, la edad, el grado ASA, la radicalidad, el tipo de linfadenectomía, el ratio entre ganglios positivos y ganglios totales, la localización del tumor, el grado de diferenciación tumoral, el estadio con 10 ganglios como mínimo obtenidos, la fístula postoperatoria y el tratamiento complementario recibido son las variables estadísticamente significativas. Por otro lado, en el análisis multivariado, el periodo, el sexo, la edad, el grado ASA, la radicalidad tumoral, la localización tumoral, el estadio con 10 ganglios, la fístula postoperatoria y el tratamiento complementario son estadísticamente significativos con $p=0.019$, $p=0.02$, $p<0.001$, $p=0.05$, $p<0.001$, $p=0.001$ y $p=0.096$, respectivamente (tabla 34).

Tabla 33. Análisis univariado de la supervivencia global del estadio con 10 ganglios como mínimo y con 15 ganglios como mínimo.

	Análisis univariado	
	HR (IC)	Valor p
ESTADIO (10 ganglios)		<0.001
I	1	
II	1.781 (1.077-2.946)	0.024
III	4.579 (2.929-7.160)	<0.001
IV	14.616 (8.947-23.878)	<0.001
X	4.298 (2.689-6.869)	<0.001
ESTADIO (15 ganglios)		<0.001
I	1	
II	1.609 (0.890-2.908)	0.116
III	4.517 (2.700-7.559)	<0.001
IV	14.687 (8.511-25.381)	<0.001
X	3.713 (2.231-6.177)	<0.001

Tabla 34. Análisis univariado y multivariado de la supervivencia global

	Análisis univariado		Análisis multivariado#	
	HR (IC)	Valor p	HR (IC)	Valor p
PERIODO		0.159		0.018
Periodo 1	1		1	
Periodo 2	0.843(0.650-1.093)	0.198	0.690 (0.520-0.916)	0.010
Periodo 3	0.762 (0.574-1.011)	0.059	0.684 (0.500-0.936)	0.018
SEXO				
Hombre	1		1	
Mujer	0.832 (0.664-1.042)	0.109	0.746 (0.581-0.959)	0.022
EDAD		0.008		0.019
<65 años	1		1	
65-79 años	1.270 (0.991-1.626)	0.059	1.245 (0.935-1.659)	0.134
>80 años	1.650 (1.199-2.271)	0.002	1.856 (1.207-2.854)	0.005
ASA				
I-II	1		1	
III-IV	1.186 (0,936-1,502)	0.158	1.377 (1.052-1.803)	0.020
ABORDAJE				
Abierto o reconvertido	1			
Laparoscópico	0.966 (0.730-1.277)	0.808		
RADICALIDAD		<0.001		<0.001
R0	1		1	
R1	2.342 (1.588-3.454)	<0.001	1.798 (1.178-2.745)	0.007
R2	4.960 (2.750-8.947)	<0.001	2.923 (1.449-5.899)	0.003
No resecao	5.855 (4.424-7.748)	<0.001	4.586 (2.712-7.755)	<0.001
RESECCIÓN GANGLIONAR				
Linfadenectomía ≤D1	1		1	
Linfadenectomía D1+	0.494 (0.390-0.628)	<0.001	0.798 (0.593-1.075)	0.138
RATIO (gg positivos/gg totales)		<0.001		<0.001
Ratio 0	1		1	
Ratio 0-0,2	1.817 (1.277-2.585)	0.001	2.038 (1.373-3.026)	<0.001
Ratio 0,2-0,5	2.312 (1.632-3.276)	<0.001	2.402 (1.606-3.593)	<0.001
Ratio >0,5	5.495 (3.964-7.618)	<0.001	5.804 (3.893-8.654)	<0.001
LOCALIZACIÓN		0.001		0.050
Antro	1		1	
Cuerpo	0.677 (0.487-0.943)	0.021	0.890 (0.625-1.265)	0.515
Fundus	1.124 (0.862-1.467)	0.388	1.398 (1.046-1.869)	0.024
Unión esofagogástrica	0.842 (0.567-1.250)	0.393	1.095 (0.706-1.699)	0.684
Anastomosis gástrica	0.696 (0.395-1.226)	0.210	0.628 (0.341-1.157)	0.136
Todo el estómago	3.555 (1.656-7.632)	0.001	1.876 (0.713-4.938)	0.203

Tabla 34. Análisis univariado y multivariado de la supervivencia global (continuación de la tabla 34).

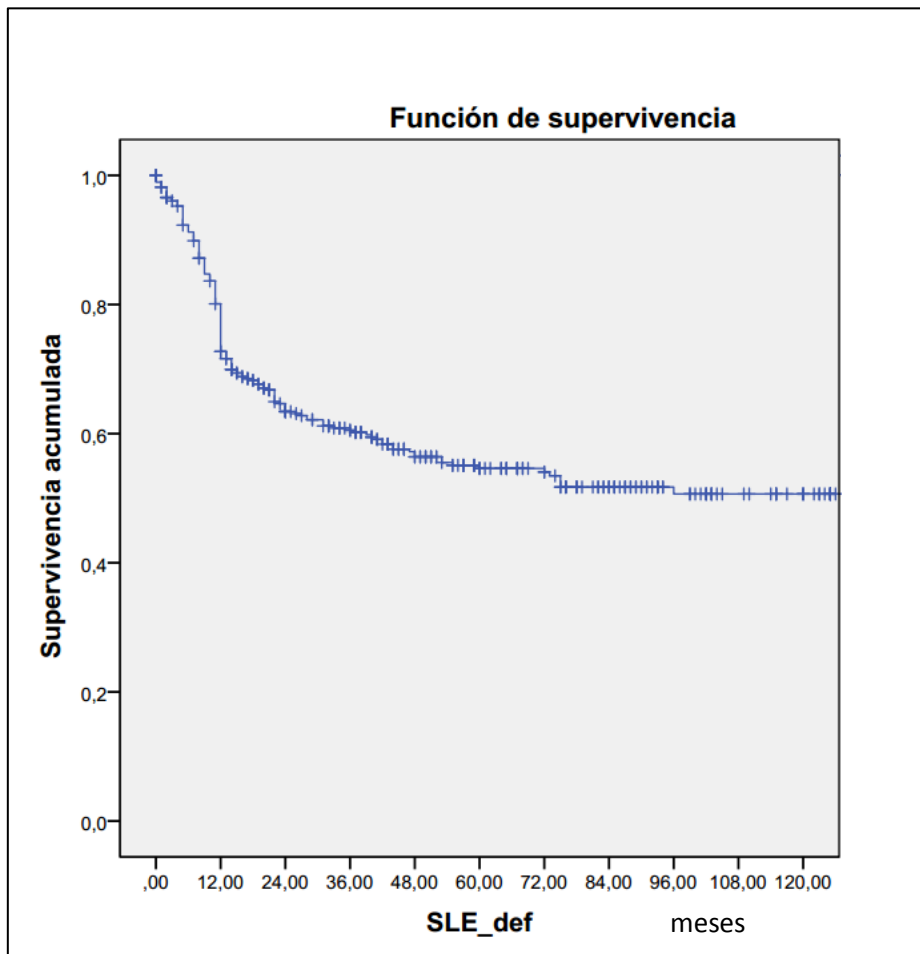
	Análisis univariado		Análisis multivariado#	
	HR (IC)	Valor p	HR (IC)	Valor p
HISTOLOGÍA				
Difuso	1		1	
Intestinal	0.849 (0.665-1.084)	0.188*	0.915 (0.685-1.222)	0.547
GRADO DE DIFERENCIACIÓN		0.002		0.694
G1	1		1	
G2	1.156 (0.750-1.779)	0.512	1.155 (0.741-1.800)	0.525
G3	1.532 (1.033-2.274)	0.034	1.284 (0.831-1.984)	0.261
G4	2.853 (1.492-5.457)	0.002		
Gx	1.707 (1.152-2.528)	0.008	1.145 (0.720-1.822)	0.567
ESTADIO (10 ganglios)		<0.001		<0.001
I	1		1	
II	1.781 (1.077-2.946)	0.024	1.797 (1.071-3.015)	0.026
III	4.579 (2.929-7.160)	<0.001	4.926 (3.034-7.998)	<0.001
IV	14.616 (8.947-23.878)	<0.001	4.851 (2.628-8.956)	<0.001
X	4.298 (2.689-6.869)	<0.001	2.832 (1.717-4.671)	<0.001
FÍSTULA				
No	1		1	
Sí	1.312 (0.966-1.782)	0.082*	1.757 (1.241-2.487)	0.001
TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO		<0.001		0.096
No	1		1	
QT+RT postoperatorio	0.712 (0.542-0.936)	0.015	0.635 (0.450-0.896)	0.010
QT perioperatoria	0.912 (0.508-1.637)	0.757	1.033 (0.541-1.972)	0.922
Tratamiento paliativo	2.502 (1.853-3.378)	<0.001	1.064 (0.708-1.600)	0.765
Otros	1.091 (0.558-2.131)	0.800	0.776 (0.357-1.686)	0.521

*:p< 0.2, significativo

#:Covariables que han sido estadísticamente significativos en el análisis univariado.

El 25% de los pacientes recidivan al año de la intervención quirúrgica mientras que el 5% de ellos lo hacen a partir de los 5 años de seguimiento (figura 72).

Figura 72. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a lo largo del tiempo.



SLE_def: Supervivencia libre de enfermedad.

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos ($p=0.597$) (figura 73 y tabla 35).

Figura 73. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los periodos 1, 2 y 3.

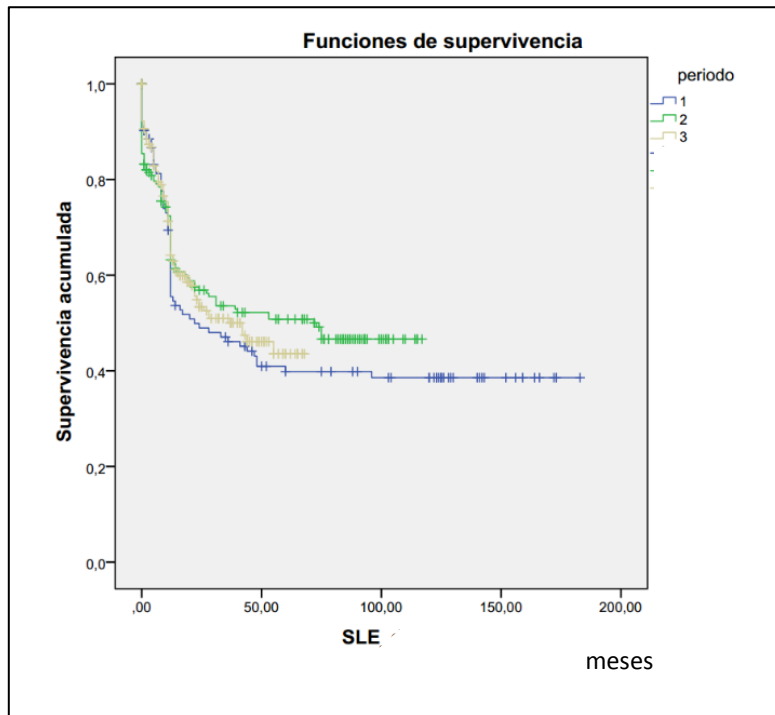
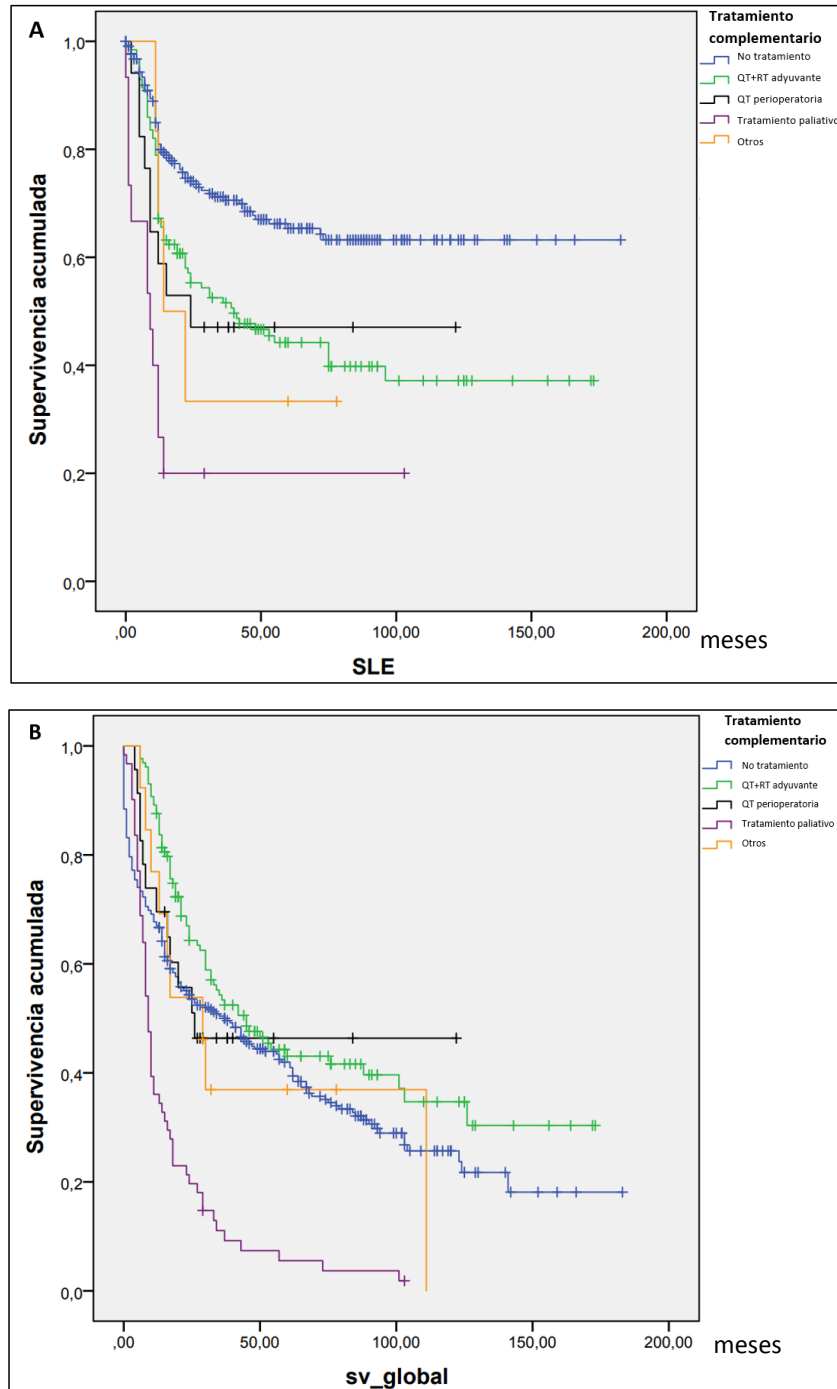


Tabla 35. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los periodos 1, 2 y 3 al de 1, 3 y 5 años.

	SLE al año	SLE a los 3 años	SLE a los 5 años
Periodo 1	55.5%	46.1%	39.8%
Periodo 2	63.2%	53.6%	50.8%
Periodo 3	64.2%	50.9%	43.5%

Al analizar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global según los diferentes tipos de tratamiento complementario a lo largo del tiempo, resulta estadísticamente significativo ($p < 0.0001$ y $p < 0.001$, respectivamente) (figura 74 y tabla 36).

Figura 74. Supervivencia libre de enfermedad (A) y supervivencia global (B) en los diferentes tratamientos complementarios sin ajustar.



SLE: Supervivencia libre de enfermedad; sv_global: Supervivencia global;
 QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia.

Tabla 36. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) dependiendo del tratamiento complementario recibido a parte de la cirugía.

	SLE			p	SG			p
	1 año	3 años	5 años		1 año	3 años	5 años	
No tratamiento	84.9%	71.2%	65.3%	<0.0001	67.7%	50.4%	42%	<0.001
QT+RT adyuvante	78.9%	51.6%	44.2%		87.6%	53.4%	43.1%	
QT perioperatoria	58.8%	47.1%	47.1%		69.6%	46.4%	46.4%	
Tratamiento paliativo	40%	20%	20%		36.1%	11.1%	5%	
Otros	66.7%	33.3%	33.3%		76.9%	36.9%	36.9%	

QT+RT: Quimioterapia más radioterapia; QT: Quimioterapia.

Para realizar el análisis univariado y multivariado de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) se han excluido los pacientes a los que no se les reseco el tumor, aquellos pacientes que murieron en el postoperatorio, los M1 y los R2 (n=384). En el análisis univariado, se ha observado que el abordaje, la radicalidad, la localización tumoral, la histología, el grado de diferenciación, el estadio (con 10 ganglios como mínimo) y el tratamiento complementario presentan significación estadística. En el análisis multivariado, tener el tumor fuera del antro gástrico disminuye la SLE ($p=0.003$), a mayor estadio menor SLE ($p<0.001$) y los que no han recibido ningún tratamiento complementario tienen mejor SLE ($p<0.001$) (tabla 37).

Tabla 37. Análisis univariado de la SLE del estadio con 10 ganglios como mínimo y con 15 ganglios como mínimo.

	Análisis univariado	
	HR (IC)	Valor p
ESTADIO (10 ganglios)		<0.001
I	1	
II	4.249 (1.763-10.240)	0.001
III	14.636 (6.417-33.384)	<0.001
X	5.021 (2.016 -12.506)	0.001
ESTADIO (15 ganglios)		<0,001
I	1	
II	6.760 (2.029-22.521)	0.002
III	22.739 (7.186-71.9584)	<0.001
X	9.225 (2.870-29.650)	<0.001

Tabla 38. Análisis univariado y multivariado de la supervivencia libre de enfermedad.

	Análisis univariado		Análisis multivariado#	
	HR (IC)	Valor p	HR (IC)	Valor p
PERIODO		0.171		0.126
Periodo 1	1		1	
Periodo 2	0.694 (0.474-1.017)	0.061	0.662 (0.444-0.988)	0.044
Periodo 3	0.848 (0.579-1.244)	0.400	0.853 (0.554-1.313)	0.471
SEXO				
Hombre	1			
Mujer	0.890 (0.645-1.226)	0.475		
EDAD		0.388		0.354
<65 años	1.431 (0.843-2.429)	0.184	0.929 (0.491-1.755)	0.820
65-79 años	1.392 (0.838-2.313)	0.201	1.206 (0.682-2.132)	0.520
>80 años	1		1	
ABORDAJE				
Abierto o reconvertido	1		1	
Laparoscópico	0.616 (0.381-0.994)	0.047	0.811 (0.488-1.348)	0.419
RADICALIDAD				
R0	1		1	
R1	2.898 (1.831-4.588)	<0.001	1.488 (0.895-2.475)	0.126
RESECCIÓN GANGLIONAR				
Linfadenectomía ≤D1	1			
Linfadenectomía D1+	1.055 (0.776-1.424)	0.733		
LOCALIZACIÓN				0.003
Antro	<0.001		1	
Cuerpo	1		1.211 (0.770-1.906)	0.407
Fundus	1.124 (0.728-1.734)	0.598	1.441 (0.949-2.188)	0.086
Unión esofagogástrica	1.387 (0.940-2.047)	0.100	1.408 (0.778-2.549)	0.259
Anastomosis gástrica	1.161 (0.671-2.008)	0.594	1.246 (0.580-2.676)	0.573
Todo el estómago	1.129 (0.562-2.268)	0.734	31.144 (5.761-168.354)	<0.001
	60.127 (13.026-277.552)	<0.001		
HISTOLOGÍA				
Difuso	1		1	
Intestinal	0.568 (0.412-0.781)	0.001	0.803 (0.544-1.185)	0.269
GRADO DE DIFERENCIACIÓN		<0.001		0.269
G1	1		1	
G2	1.781 (0.925-3.428)	0.084	1.533 (0.783-3.002)	0.212
G3-G4	2.881 (1.571-5.286)	0.001	1.630 (0.843-3.152)	0.147
Gx	1.395 (0.716-2.7187)	0.328	1.146 (0.547-2.399)	0.718
ESTADIO (10 ganglios)		<0.001		<0.001
I	1		1	
II	4.249 (1.763-10.240)	0.001	4.168 (1.698-10.235)	0.002
III	14.636 (6.417-33.384)	<0.001	12.299 (5.138-29.439)	<0.001
X	5.021 (2.016 -1.506)	0.001	4.958 (1.952-12.596)	0.001

Tabla 38. Análisis univariado y multivariado de la supervivencia libre de enfermedad (continuación de la tabla 38).

	Análisis univariado		Análisis multivariado#	
	HR (IC)	Valor p	HR (IC)	Valor p
FÍSTULA				
No	1		1	
Sí	1.402 (0.922-2.134)	0.114	1.322 (0.814-2.147)	0.259
TTO COMPLEMENTARIO		<0.001		<0.001
No	1		1	
QT+RT postoperatorio	1.913 (1.369-2.672)	<0.001	0.931 (0.611-1.421)	0.742
QT perioperatoria	2.150 (1.071-4.316)	0.031	2.133 (0.953-4.773)	0.065
Otros	5.611 (3.019-10.428)	<0.001	3.455 (1.730-6.900)	<0.001
Tratamiento paliativo	2.295 (0.836-6.299)	0.107	3.916 (1.278-12.001)	0.017

*:p< 0,2, significativo

#:Covariables que han sido estadísticamente significativos en el análisis univariado

VI.DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es el quinto tumor más frecuente en el mundo con una tasa de supervivencia a 5 años en torno al 25%⁵. Su tratamiento curativo varía desde una resección mediante un abordaje endoscópico hasta una cirugía más tratamiento complementario (quimioterapia, radioterapia,...). Con el avance tecnológico de los últimos años tanto en la endoscopia como en la cirugía y la mejora de los tratamientos complementarios, podría suponer que la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad ha aumentado. Y también, que esta mejora en el tratamiento ha aumentado la supervivencia libre de enfermedad.

En nuestro estudio hemos observado una mayor supervivencia a lo largo del tiempo de los pacientes con cáncer gástrico debido a la disminución de la mortalidad postoperatoria y debido al tratamiento complementario con quimiorradioterapia, ya que hemos observado que éste último es un factor independiente que mejora la supervivencia global junto con otras variables que discutiremos más adelante.

Aunque la incidencia del cáncer gástrico va disminuyendo a lo largo de los años, en nuestro estudio observamos una tendencia a operar más casos en estos 14 años divididos en tres periodos. En un principio podríamos pensar que quizá hemos ampliado la indicación de la cirugía en los pacientes con cáncer gástrico pero vemos que los porcentajes de las cirugías realizadas en los adenocarcinomas gástricos son del 58.3%, 74.8% y 68.2% en los periodos 1, 2 y 3, respectivamente. Por tanto, podemos concluir que, a lo largo de los periodos hemos operado dos tercios de los adenocarcinomas diagnosticados en nuestro centro.

Si analizamos la edad y el sexo de la población estudiada, vemos que la edad media de los pacientes es de 68.5 años y no varía entre los periodos, aunque lo dividamos en subgrupos y, por otra parte, son los hombres quienes presentan esta enfermedad en más de dos tercios de las ocasiones. Sin embargo, se observa claramente una tendencia al alza del cáncer gástrico en las mujeres (siendo un 27.6% en el primer periodo y un 38.4% en el tercero), aunque sin observarse diferencia estadísticamente significativa. Nuestros resultados concuerdan con los de la literatura ^{1,219,220,221} dado que la edad avanzada y el sexo masculino son los protagonistas en esta enfermedad.

La prevalencia de la hipertensión arterial (considerado como comorbilidad leve en nuestro estudio) ha aumentado a lo largo de los periodos y también lo hacen las enfermedades pulmonares y las cardiopatías (consideradas como comorbilidades graves), todas ellas alcanzando la significación estadística. Para explicar este hecho, o bien ha aumentado la detección precoz de estas enfermedades en los últimos años o, realmente ha aumentado la incidencia de las mismas o, habiendo el mismo número de comorbilidades, en el periodo 1 se desestimaba la cirugía en pacientes con comorbilidades graves. Por otro lado, observamos también la tendencia a operar más pacientes sanos (ASA I) y los que tienen enfermedades sistémicas graves (ASA III) a lo largo de los periodos y menos a los pacientes con enfermedad sistémica leve (ASA II), no siendo estadísticamente significativo. Sabemos, además, que la asignación del grado del riesgo ASA preoperatoria a un paciente presenta cierto grado de subjetividad dado que depende de la variabilidad interobservador. Dos estudios recientes muestran una correlación moderada entre diferentes evaluadores del riesgo ASA^{222,223}.

Otro de los puntos analizados en nuestro estudio ha sido el antecedente de presentar una cirugía abdominal previa y también específicamente el hecho de presentar una cirugía gástrica previa (ya sea por patología benigna o por patología maligna). Estos antecedentes pueden dificultar la cirugía gástrica a realizar, aumentando la morbilidad intraoperatoria debido a las adherencias y la fibrosis originadas por las cirugías previas y, finalmente, aumentar la morbilidad postoperatoria. Observamos que a lo largo de los periodos ha ido aumentando el antecedente de las cirugías abdominales previas, siendo estadísticamente significativo, pero no a expensas de la cirugía gástrica previa (ésta se ha mantenido más o menos constante en torno al 7% de los pacientes). Aunque en nuestro estudio no hemos recogido la morbilidad intraoperatoria, sí hemos recogido las complicaciones postoperatorias, y a pesar de que en el tercer periodo el antecedente de la cirugía abdominal aumenta respecto al periodo uno (30% vs 10%), las complicaciones postoperatorias disminuyen casi a la mitad (del 43% en el primer periodo al 26% en el tercer periodo), siendo estadísticamente significativo, como veremos más adelante. Por tanto, podemos concluir que el tener antecedentes quirúrgicos previos no ha aumentado la morbilidad postoperatoria.

Los síntomas que preceden al diagnóstico de cáncer gástrico pueden ser muy diferentes dependiendo de la localización del tumor (los tumores antrales ocasionarán antes una obstrucción, originando náuseas y vómitos, comparando con los tumores del fundus gástrico), del tamaño tumoral (los tumores grandes con úlcera provocarán hemorragia digestiva, que puede detectarse en forma de anemia o de melenas) y otros factores. Wanebo et al⁴³, en su estudio tras analizar a 18363 pacientes con cáncer gástrico observan que el 61.6% presenta pérdida de peso, el 34.3% náuseas, y el 17.5% saciedad precoz. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes (59.4%) han presentado dispepsia, un 29.4% han presentado anemia y un 11.2% han debutado con clínica de obstrucción gástrica. Además, vemos que existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos en cuanto se refiere a la anemia. Ésta ha ido aumentando su prevalencia a lo largo de los periodos (siendo del 16.4% en el periodo 1 hasta el 35.7% en el periodo 3). Una de las causas que podría justificar este hecho puede ser que en el último periodo (años 2012-2016) haya más personas que tomen algún tratamiento antiagregante o anticoagulante si comparamos con los pacientes operados diez años antes y el tumor haya sangrado más fácilmente. Otra posibilidad es que en el último periodo se hayan realizado más analíticas generales a la población y los médicos de atención primaria estén más sensibilizados con el signo de alarma que es la anemia y soliciten iniciar su estudio bien realizando una colonoscopia o una gastroscopia. Aunque no presenta significación estadística, la tendencia de la clínica obstructiva es a la baja, el cual coincide con la disminución de los casos de tumores antrales a lo largo del tiempo, como veremos más adelante. Junto a ello, podríamos pensar también que los pacientes con tumores distales se diagnostican antes debido a que con tumores más pequeños presentarían síntomas obstructivos a diferencia de los tumores de fundus. De esta manera, estos pacientes consultarían más temprano a su médico la sintomatología obstructiva. Aunque en nuestro estudio no hemos analizado específicamente la relación tamaño tumoral versus localización del tumor, no observamos que el tamaño tumoral (T) varíe a lo largo de los periodos.

Por otra parte, también hemos querido saber si la presentación clínica de la enfermedad varía dependiendo de si el paciente tiene más o menos de 50 años. Hemos observado que, aunque la dispepsia se presenta en ambos grupos alrededor de un 60%

aproximadamente, la anemia está presente en un 30% en los mayores de 50 años mientras que en los menores de 50 lo hace en un 20%. Quizá, como hemos comentado anteriormente, la toma de antiagregantes y/o anticoagulantes más frecuentemente en las personas mayores podría ser la causa del aumento de la anemia como presentación clínica en este grupo de pacientes. La clínica obstructiva se observa en un 10-15% en ambos grupos.

En cuanto a la localización del tumor, existen diferencias significativas entre los tres periodos. El número de casos de tumor gástrico antral que hemos operado ha ido disminuyendo mientras que los tumores de cuerpo, fundus y unión han incrementado a lo largo de los periodos. Todo ello sin que hayamos observado variación en los tumores de la anastomosis gástrica y en los tumores que engloban todo el estómago durante este tiempo, ya que éstos han permanecido estables, en torno al 4.7% los primeros y alrededor del 1.4% los segundos. Numerosos estudios^{224,225,226,227} recogen el hecho del aumento de la incidencia del cáncer gástrico proximal en los países de occidente, mientras que ocurre todo lo contrario en los países asiáticos. Como ya se conoce bien, uno de los factores de riesgo más importantes para el adenocarcinoma de cardias es el reflujo gastrointestinal y la obesidad mientras que para los adenocarcinomas del resto del estómago, el factor de riesgo más importante es el *Helicobacter pylori*^{228,229,230,231}. Sabemos que la incidencia de la obesidad en nuestro entorno va aumentando cada año. Mientras que en el País Vasco el 40% de los varones tenían sobrepeso en el 2014, actualmente son el 44.4% y lo mismo ocurre con las mujeres. El 26.8% de las mismas presentaban sobrepeso el 2014 y en la actualidad ha aumentado al 28.1%²³². Este hecho puede explicar la tendencia al incremento del adenocarcinoma proximal en nuestro estudio. Otros factores de riesgo como el alcohol y el tabaco, no se han asociado con la localización del tumor. Otro estudio²³³ sugiere que los tumores proximales difieren de los tumores distales en cuanto al tamaño tumoral, invasión venosa, estadio ganglionar, estadio global y en la supervivencia de los pacientes. Tiene sentido pensar que si las causas que originan el tumor son diferentes, se traten también de tumores diferentes. Aunque no hace referencia a las características macroscópicas del tumor gástrico, la nueva clasificación según la patogénesis molecular propuesta por The Cancer Genome Atlas (TCGA)⁴² también va en esta línea, haciendo hincapié en discernir en las distintas

características moleculares del tumor dependiendo de su localización en el estómago para después idear y especificar un tratamiento dirigido al tumor.

El abordaje quirúrgico ha ido variando a lo largo de los tres periodos. Con la incorporación de la cirugía mínimamente invasiva en la cirugía general en los años noventa, observamos que en nuestro servicio también se refleja este hecho a lo largo de los años. Mientras que en el periodo 1 el abordaje laparoscópico se ha realizado en un 15.8% de los pacientes, en el periodo 3 casi se utiliza este abordaje en un tercio de los pacientes (27.5%), siendo estos resultados estadísticamente significativos. Es bien conocido que la gastrectomía por vía laparoscópica reduce la pérdida de sangre intraoperatoria, el consumo de analgésicos en el postoperatorio y la estancia media hospitalaria sin incrementar el coste total de la hospitalización^{234,235}. A diferencia de otras patologías (cirugía de colon, cirugía antirreflujo, colecistectomía,...), en la cirugía del cáncer gástrico, el abordaje mínimamente invasivo se está desarrollando o implementando más despacio. Esto se debe, por un lado, a la dificultad técnica que requiere realizar una gastrectomía con linfadenectomía por vía laparoscópica²³⁶, y por otro lado, al hecho de tener que demostrar que el abordaje laparoscópico obtiene el mismo grado de radicalidad de la enfermedad neoplásica, consiguiendo la misma o mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En nuestro estudio, el abordaje laparoscópico claramente es un factor independiente que disminuye la estancia media, tal y como observamos en el análisis multivariado (coeficiente β :2.9; $p=0.02$) por lo que coincidiría con lo que dice la literatura.

Varios estudios retrospectivos^{237,238,239} y ensayos aleatorizados^{240,241,242,243} han comparado la cirugía gástrica (gastrectomía distal) por laparotomía con la laparoscopia en cáncer gástrico precoz, obteniendo resultados a favor de la laparoscopia en cuanto a resultados clínicos a corto plazo. Posteriormente, Yamashita et al.²⁴⁴ han demostrado en un ensayo clínico aleatorizado que en tumores gástricos cT1 la laparoscopia ofrece una excelente supervivencia a largo plazo. La mayoría de los estudios con cáncer gástrico precoz son de origen asiático, ya que debido a sus programas de screening en la población, hacen un diagnóstico precoz del mismo. En occidente la mayoría de los tumores que diagnosticamos son tumores localmente avanzados y todavía no existen muchos estudios que apoyen el uso del abordaje laparoscópico en estos tumores.

Mientras que el papel de la laparoscopia es bastante clara en el cáncer gástrico precoz, no está tan aceptado el abordaje mínimamente invasivo en el cáncer gástrico localmente avanzado. En la actualidad existen dos estudios aleatorizados que están comparando el abordaje laparoscópico con el abordaje abierto en cáncer gástrico localmente avanzado. El primero es el japonés JLSSG0901¹²⁸ con 500 pacientes y cuyo objetivo principal es analizar el periodo libre de recurrencia a 5 años en ambos grupos. El segundo es el coreano KLASS-02¹²⁹, con más de 1000 pacientes, que analiza el periodo libre de recurrencia a 3 años. El estudio chino CLASS-01²⁴⁵ publicado recientemente, con 1056 pacientes con cáncer gástrico avanzado, no observa diferencias en cuanto al periodo libre de enfermedad a 3 años entre los pacientes operados por laparoscopia y laparotomía. Sin embargo, estos tres estudios asiáticos sólo se refieren a la gastrectomía subtotal. En nuestro estudio, aunque retrospectivo, donde más del 80% de los tumores son tumores localmente avanzados, no observamos que el abordaje laparoscópico empeore la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global.

La gastrectomía subtotal ha sido la cirugía más realizada en los tres periodos, aunque desde el periodo 1 al 3 ha aumentado a expensas de la gastrectomía total. Aunque no existan diferencias significativas entre los tres periodos en cuanto al tipo de cirugía realizado, se observa claramente que la tendencia es cada vez más a realizar una gastrectomía subtotal a pesar de que el tumor gástrico a lo largo de los periodos se presenta más proximal en nuestro hospital como ocurre en otros países de occidente^{224,225,226,227}. Puede ser que esto se deba al hecho de querer evitar realizar una anastomosis esofagoyeyunal. Es bien conocido que dejar un remanente gástrico, aunque sea pequeño, ofrecerá mejor calidad de la ingesta al paciente comparando con la gastrectomía total y además evitaremos la complicación de la fuga anastomótica esofagoyeyunal (más frecuente que la gastroyeyunal, 6.5% vs 2.7% en nuestro estudio) y un aumento de la estancia media.

En nuestro estudio, hemos realizado esplenectomías, colectomías, pancreatomectomías y alguna hepatectomía junto con la gastrectomía. Aunque son pocas las cirugías asociadas realizadas (6%), la esplenectomía es la más frecuente en los tres periodos, no habiendo diferencias significativas. Sin embargo, en cuanto a la pancreatomectomía, observamos que en los periodos 1 y 2 no se realizó ninguno y en cambio, en el

periodo 3 se realizaron cuatro, siendo estadísticamente significativo pero hemos de decir que son muy pocos casos y por este motivo, probablemente no podemos llegar a ninguna conclusión. R. Martin et al.²⁴⁶ analizan 1958 pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico, de los cuales 418 (21%) presentan por lo menos un órgano adicional resecado además del estómago. De estos 418 pacientes, el bazo fue el órgano más frecuentemente resecado (179, el 9.1% del total), seguido del páncreas (50, el 2.5%). En nuestro caso, como ya hemos comentado, la cirugía asociada se realiza en un 6 % de las gastrectomías, más de tres veces menos que en el estudio de Martin. Sí que coincidimos en el hecho de que la esplenectomía es la cirugía asociada más realizada, aunque nuestro porcentaje es menor que el de ellos (4.3% vs 9.1%). Sabemos, que la cirugía asociada aumenta considerablemente la morbilidad postoperatoria^{115,142,247,248}. De hecho, no se recomienda realizar una esplenectomía de rutina o profiláctica (salvo que el tumor invada el bazo o el hilio esplénico) debido a que su resección aumenta la morbimortalidad postoperatoria²⁴⁹. Por último, decir que existe controversia con la realización de la colecistectomía profiláctica en la gastrectomía total. La sección obligada de los vagos en esta cirugía produce una denervación de la vesícula biliar con el riesgo de formación de litiasis. Un estudio de Taiwan¹³⁷ que analiza más de 17000 pacientes con gastrectomía, en el seguimiento encuentra que 1280 pacientes (7.4%) presentaban colelitiasis, de los cuales 560 (3.2%) fueron colecistectomizados. Basándose en este estudio, Liang et al.¹³⁸ recomiendan individualizar cada caso y deja en manos del cirujano la decisión de realizar o no una colecistectomía profiláctica. En nuestra sección, se ha realizado una colecistectomía a todas las gastrectomías totales, siempre y cuando no estuvieran colecistectomizadas previamente.

En cuanto a la reconstrucción vemos que nuestro equipo ha ido apostando por la reconstrucción en Y de Roux a lo largo de los periodos, realizando cada vez menos Billroth I y Billroth II, alcanzando la significación estadística. Aunque en este estudio no se ha recogido la sintomatología postgastrectomía, la reconstrucción tipo Billroth I y Billroth II producen mayor reflujo biliar a diferencia de la Y de Roux según muestran varios estudios^{250,251}, y es éste el motivo principal por el que se han ido dejando a un lado poco a poco las reconstrucciones tipo Billroth. Aunque los pacientes con una gastrectomía en Y de Roux pueden presentar vaciamiento gástrico lento, náusea, vómito

o dolor abdominal^{252,253}, un metaanálisis reciente²⁵⁴ concluye que la reconstrucción en Y de Roux es superior al Billroth I y al Billroth II en cuanto a la prevención del reflujo biliar y de la gastritis por reflujo, aunque tanto la reconstrucción de Billroth I como el Billroth II pueden considerarse como cirugías de segunda elección debido a su mayor simplicidad técnica.

La radicalidad de la cirugía no presenta diferencias entre los tres periodos en nuestro trabajo. Observamos que se consigue realizar una cirugía R0 en más de las tres cuartas partes de los cánceres gástricos. En alrededor de un 6% de las cirugías se deja tumor microscópico (R1) aunque existe una ligera tendencia a menos R1 a lo largo de los periodos mientras que el tumor macroscópico (R2) se mantiene en un 2% a lo largo del tiempo. En alrededor de un 15% de los pacientes no se reseca el tumor debido a que es irreseccable o la enfermedad está diseminada por lo que, o bien se realiza una derivación o simplemente se hace una cirugía exploradora. Existe controversia sobre la longitud mínima que ha de dejarse como margen de seguridad desde el tumor al margen de resección. Un estudio multicéntrico estadounidense con más de 400 pacientes sugiere que en los tumores gástricos T3/T4 bastaría con un margen de seguridad de 5 cm para obtener R0, mientras que para los tumores T1/T2 con 3 cm sería suficiente²⁵⁵. Sin embargo, Lee et al²⁵⁶, tras estudiar 1778 pacientes, refieren que si los márgenes de resección son negativos, la longitud del margen de seguridad no influye en la recurrencia local o en la supervivencia global, independientemente de que se trate de un tumor precoz o un tumor avanzado. Estos autores recomiendan examinar siempre intraoperatoriamente los márgenes de resección. En nuestro caso, hemos intentado preservar un margen de seguridad de al menos 5 cm. Es verdad que, en los tumores antrales, el margen distal suele ser menor debido a la limitación que produce la posición fija del duodeno. Además, hemos analizado los márgenes intraoperatoriamente sólo cuando ha existido duda de poder conseguir un R0.

Aunque la histología de los tumores que hemos operado mayoritariamente haya sido adenocarcinoma tipo intestinal (73.3%) frente al adenocarcinoma tipo difuso (24%), observamos que, a lo largo de los periodos, esta relación ha ido variando. Mientras que en el periodo 2 ha sido cuando más casos de carcinoma difuso se ha observado, si comparamos el periodo 1 con el periodo 3, vemos que aumenta casi un 10% la tasa del

adenocarcinoma intestinal (73.2% y 82.4%, respectivamente), siendo este aumento estadísticamente significativo. Esta tendencia no se correlaciona con la mayoría de los estudios publicados^{257,258,259,260}. Por ejemplo, el estudio estadounidense de Henson et al.²⁵⁷ analiza más de 50000 pacientes con adenocarcinoma gástrico a lo largo de 27 años y observa que, aunque la incidencia de cáncer gástrico disminuye a lo largo de los años, el adenocarcinoma tipo difuso aumenta de media un 3.6% por año y el adenocarcinoma intestinal disminuye un 2.4% de media al año. Aparte de la histología, al analizar el grado de diferenciación, observamos que en nuestro estudio también existen diferencias entre los tres periodos. Por un lado, mientras que en el periodo 1 el porcentaje de los tumores en los que el grado de diferenciación no ha sido valorado o no se ha plasmado en el informe anatomopatológico (Gx) ha sido del 35.3%, en el periodo 3 ha descendido hasta el 22.8%. Por tanto, parece que cada vez los informes de anatomía patológica son mejores o más completos. Por otro lado, en el periodo 1 los tumores bien y moderadamente diferenciados (G1-G2) han alcanzado un 32.3% y no ha habido variación en los siguientes periodos mientras que los tumores mal diferenciados e indiferenciados (G3-G4) han aumentado a lo largo de los periodos (desde un 32.4% en el periodo 1 hasta el 45% en el periodos). Todo ello puede indicar que, o bien cada vez los tumores son peor diferenciados o que los tumores en el que no constaba el grado de diferenciación (Gx) en el periodo 1, en realidad correspondían a tumores mal diferenciados o indiferenciados (G3-G4), y por tanto, no existe ninguna variación a lo largo de los periodos. Aunque en nuestro estudio no lo hemos analizado, a parte de la histología y el grado de diferenciación, cada vez existen más estudios^{261,262,263} que insisten en la importancia de la biología molecular de los tumores y presentan una clasificación genómica y molecular con la intención de realizar terapias dirigidas en combinación con la quimioterapia²⁶⁴, como ya hemos comentado anteriormente.

En cuanto a la clasificación TNM según la 7ª edición de la AJCC, en nuestro estudio observamos que casi el 70% de los pacientes presentan un tumor grande ($\geq T3$) y este resultado se mantiene a lo largo de los tres periodos. Por otra parte, llama la atención el gran porcentaje (43%) de los tumores en los que la N no se ha podido valorar (Nx), por no obtener el suficiente número de ganglios en la pieza analizada. Esta Nx además va disminuyendo a lo largo de los periodos, desde un 50% en el periodo 1 a un

32.6% en el periodo 3, siendo estadísticamente significativo. Es verdad que hemos de tener en cuenta que del 43% de la Nx global, en un 15% de los casos no se resecó el tumor, por lo que el porcentaje de Nx descendería al 28%. De todas maneras, el porcentaje de Nx es alto. El motivo de este hecho puede deberse por un lado a que la linfadenectomía realizada no ha sido suficiente o, porque habiendo realizado una correcta linfadenectomía, el patólogo no ha obtenido el número suficiente de ganglios de la pieza a estudio.

En un principio, en el estudio preoperatorio, todos los pacientes a los que se les ha indicado la cirugía gástrica han sido M0 (sin metástasis). No obstante, observamos que tras la cirugía tenemos un 86.5% de los casos que realmente han sido M0 y el 13.5% han sido M1 (con metástasis a distancia). Es verdad que el porcentaje de pacientes con enfermedad a distancia casi coincide con el 15% de los tumores no resecados, pero son distintos conceptos. Los tumores que no se han podido resecar pueden haber sido tanto M0 como M1. De todas formas, un 13.5% de pacientes con metástasis en el postoperatorio es un porcentaje alto, sabiendo que cuando se descubre esta situación intraoperatoriamente, en la mayoría de los casos se coge una biopsia de la metástasis (para confirmarlo) y no se realiza ninguna maniobra quirúrgica más. Además, aunque a lo largo de los periodos el abordaje ha ido a favor de la laparoscopia y se han evitado laparotomías, la cirugía mínimamente invasiva también puede presentar complicaciones. Con todo ello, creemos que habría que estudiar mejor a los pacientes en el preoperatorio y evitar laparoscopias y laparotomías innecesarias. Aunque la PET/TC presenta una sensibilidad menor al 60% en el cáncer gástrico, su especificidad es alta (más del 95%) a expensas de una muy baja tasa de falsos positivos y podría ser otra herramienta de diagnóstico preoperatorio. Además, se origina un gran estrés psicológico en el paciente y en la familia cuando las expectativas de la cirugía que se han presentado preoperatoriamente han sido curativas y esta situación cambia drásticamente en el postoperatorio, pasando a una fase paliativa.

Aparte de la TNM, en este estudio hemos querido analizar el cáncer gástrico precoz, definido como aquel tumor gástrico que invade la mucosa o la submucosa (T1), independientemente de la afectación metastásica ganglionar⁹³. Observamos que los tumores confinados en la mucosa (pT1a) presentan afectación ganglionar en un 3% de

los casos mientras que en los tumores que invaden la submucosa (pT1b) la metástasis ganglionar asciende a un 13.6%. Aunque nos da una visión del comportamiento de los tumores precoces gástricos, nuestra casuística tiene muy poca potencia porque jugamos con un número de casos muy pequeño. Hölscher et al.²⁶⁵, con más de 125 casos, observan que existen diferencias en cuanto a la afectación ganglionar en tumores precoces cuando se trata de países asiáticos y países europeos. En los países europeos la afectación ganglionar en carcinomas gástricos de mucosa y submucosa es del 6.5% y del 23%, respectivamente, mientras que en los países asiáticos es de 2.7% y del 22.9%, respectivamente. En nuestra serie sólo tenemos 77 pacientes pT1, pero podemos observar que la tasa de afectación ganglionar en el carcinoma de la mucosa se asemeja a los países asiáticos y, cuando se trata de invasión de la submucosa, es menor que en los países tanto asiáticos como en los europeos. Por otra parte, Hölscher et al. publican que cuando el tumor invade las capas m1 o m2 de la mucosa, la afectación ganglionar es del 0% y cuando invade la capa m3, la afectación ganglionar aumenta al 12.8%²⁶⁵. Nosotros no hemos estudiado la invasión tumoral en cada capa de la mucosa ni de la submucosa, pero hubiera sido interesante, ya que nos hubiera proporcionado más información a la hora de analizar los tumores de cáncer gástrico precoz. Todo esto nos hace plantear que algunos de los pacientes con carcinoma invadiendo la mucosa o la submucosa (pT1) quizá se hubieran beneficiado del tratamiento endoscópico, sin tener que ser sometidos a una gastrectomía con linfadenectomía. Un estudio multicéntrico estadounidense²⁶⁶ que analiza más de 800 pacientes T1 a los que se les realizaron gastrectomía más linfadenectomía llega a la conclusión de que los tumores con invasión linfovascular, los que se extienden a la submucosa (T1b), los pobremente diferenciados y los mayores de 2 cm se asocian a mayor riesgo de metástasis en los carcinomas gástricos T1. Después, con estos datos realizan un método de puntuación y dependiendo de esta puntuación deciden la mejor opción de tratamiento para cada paciente. En Japón, en algunos hospitales, utilizan un programa digital para predecir la afectación ganglionar en los tumores gástricos^{267,268}. También se ha discutido sobre el análisis del ganglio centinela en el cáncer gástrico pero de momento su utilización no se debe de indicar como método estándar dado el alto número de falsos negativos²⁶⁹.

En cuanto a la N del TNM, debido a que un 30% de los pacientes de nuestro estudio se quedaban sin poder estadiar porque no se habían obtenido 15 ganglios, hemos creado otra variable calculando el estadio en el que el número mínimo de ganglios analizados ha sido 10 (estadio con 10 ganglios como mínimo). De esta forma, en el estadio con 10 ganglios, el porcentaje de los no estadiados baja (x) al 18.2%. En ambos estadios (con 15 ganglios y con 10 ganglios obtenidos como mínimo) aproximadamente más del 40% de los pacientes han presentado un estadio igual o mayor de III. En el análisis del estadio real (con 15 ganglios como mínimo) parece que hay una tendencia a tumores con estadios mayores a lo largo de los periodos, siendo estadísticamente significativo. Sin embargo, en el estadio no real (con 10 ganglios como mínimo), aunque la tendencia se mantiene igual, se pierde la significación estadística. En conjunto, nos parece que tiene más valor el estadio no real porque incluye a más pacientes y refleja la realidad más correctamente. Pero a pesar de todo ello, podemos concluir que la mayoría de los tumores que tratamos son tumores avanzados, como ocurre en otros países de occidente. A diferencia de nuestro estudio, en países orientales como en Japón, donde el cáncer gástrico es una enfermedad endémica, se han desarrollado programas de screening para detección precoz de tumores gástricos²⁷⁰ y, de esta manera, consiguen que el 50% de los tumores gástricos sean diagnosticados de forma precoz.

La media de ganglios obtenidos ha aumentado durante los periodos, siendo estadísticamente significativo. Desde 16,95 ganglios de media en el periodo 1 a 23.10 ganglios de media en el periodo 3. Además, a lo largo de los periodos, la obtención de más de 15 ganglios ha aumentado un 45%. Todo ello, puede deberse a que en el periodo 1 se han realizado más linfadenectomías del primer nivel ganglionar que linfadenectomías D1+ (62.4% frente al 22.6%) y a medida que han ido pasando los años, se ha introducido más la linfadenectomía D1+ (36.8% frente a 48.2%), ampliando la linfadenectomía al segundo nivel ganglionar (al territorio vascular gástrico), siendo esta diferencia estadísticamente significativo. Las linfadenectomías menores al D1 se han mantenido alrededor del 1.4% en los tres periodos y las linfadenectomías no realizadas en torno a un 15%, también sin variación.

Por otro lado, hemos observado que la media de los ganglios positivos obtenidos no varía a lo largo de los periodos (media de 4.45 ganglios positivos). Es decir, aunque hemos realizado mayores linfadenectomías y resecado más número de ganglios a lo largo de los periodos, no ha tenido influencia en el número de ganglios positivos obtenidos. Sin embargo, como el coeficiente de correlación de Spearman es de 0.27, podemos decir que observamos una correlación positiva débil entre el número de ganglios totales y el número de ganglios positivos obtenidos. También hemos querido averiguar si esta correlación varía cuando se obtienen más o menos número de ganglios totales y hemos visto que, cuando se obtienen menos de 15 ganglios la correlación también existe y es estadísticamente significativa y más potente que cuando obtenemos más de 15 ganglios.

Además, hemos tenido la curiosidad de analizar si realmente la supervivencia dentro de cada grupo del TNM era el mismo, dependiendo de si el subgrupo presentaba ganglios positivos o negativos. Es decir, hemos querido comprobar, por ejemplo, dentro del grupo IIA, si tenía mejor supervivencia el subgrupo con ganglios negativos comparado con el subgrupo con ganglios positivos. Tras el análisis de supervivencia realizado en los grupos IB, IIA y IIB, hemos observado que no existen diferencias entre los subgrupos de cada grupo, coincidiendo completamente con lo que observa el TNM. Aunque la supervivencia de cada uno de estos grupos resulta ligeramente superior en nuestro estudio comparado con los datos de supervivencia de la TNM, no podemos sacar ninguna conclusión a este respecto, dado que nuestra número de casos no alcanza los 50 en ninguno de los grupos, mientras que en la TNM, en cada grupo se incluyen más de 1000 casos.

Como clasificación, sabemos que el estadio TNM tiene sus limitaciones. Por ejemplo, en los casos de una disección insuficiente de ganglios, se produce un estadio N menor al correcto. Y, al contrario, tras una disección extensa con una gran cantidad de ganglios, aumenta la probabilidad de encontrar más ganglios positivos, y por tanto, aumenta el estadio N. Es decir, se produce un efecto de la migración del estadio y se conoce como el fenómeno de Will Rogers²⁷¹. Una forma para evitar este efecto es calculando la razón de ganglios afectados por tumor por el número de ganglios totales obtenidos en la linfadenectomía. Aunque todavía no existe un consenso en el punto de

corte a tomar en cuenta en esta razón, Kim et al.²⁷² dicen que el punto de corte mayor de 0.25 se asocia a mayor probabilidad para presentar peor pronóstico. Nosotros también hemos querido analizar esta ratio en nuestro trabajo. Además, como ya se ha comentado anteriormente, en nuestro estudio un 28% de los pacientes no se han podido estadiar por no obtener el número mínimo de ganglios exigidos por la TNM. Tras estudiar la ratio entre los ganglios positivos y los ganglios totales, hemos visto que casi en la mitad de los pacientes (43.8%) no hay ningún ganglio positivo, alrededor del 20% de los pacientes han presentado de 0 a un 20% de ganglios positivos, el 17% entre el 20% y el 50% de ganglios afectados y el 20% de los pacientes han presentado más del 50% de los ganglios afectados de tumor.

Otra de las limitaciones de la clasificación TNM de la 7ª edición es que no diferencia aquellos tumores que han recibido tratamiento neoadyuvante de los tumores que lo han recibido. Es decir, se incluyen en el mismo grupo el pT2N0M0 y el ypT2N0M0. La octava edición de la clasificación TNM sí que toma en consideración este aspecto. En nuestro estudio sólo el 4.5% de los pacientes han recibido tratamiento neoadyuvante y por este motivo, hemos preferido utilizar el estadiaje de la 7ª edición, ya que de lo contrario sería difícil concluir nada con tan baja potencia estadística.

A la hora de recoger las complicaciones postoperatorias hemos utilizado dos métodos diferentes. Por un lado se han contabilizado cada una de las distintas complicaciones, aunque un mismo paciente haya podido sufrir una o varias de las mismas, mientras que por otro lado hemos utilizado la clasificación de Cavien-Dindo, que recoge la complicación más grave en un paciente, independientemente si ha tenido una o varias complicaciones. Por ello, los resultados obtenidos han de interpretarse con cuidado. En general, podemos decir que las complicaciones postoperatorias han disminuido desde el periodo 1 al periodo 3 (43% vs 26.4%), sin embargo observamos que el número de fístulas esofagoyeyunales ha aumentado a lo largo del tiempo. En este punto, hemos de tener en cuenta que a lo largo de los periodos hemos realizado menos gastrectomías totales, por tanto, menos anastomosis esofagoyeyunales, y sin embargo, las fístulas han aumentado. Pero por otro lado, ha disminuido la mortalidad postoperatoria a lo largo de los periodos, como veremos más adelante. El hecho de que hayamos reintervenido a más pacientes a lo largo de los años (del 3.7% en el periodo 1

hasta un 9.3% en el periodo 3), aunque la reintervención no solamente se deba a la fístula, puede que indique haber diagnosticado y tratado antes la complicación, evitando así un acontecimiento fatal. La fístula del muñón duodenal puede tener lugar tanto en las gastrectomías totales como en las subtotales, pero su incidencia es baja (4.1%), aunque ligeramente superior a lo que se publica en la literatura (3%)²⁷³, y se ha mantenido sin variación a lo largo del tiempo. Otras fístulas como la pancreática (con una incidencia del 4%-6% según algunos estudios^{274,275,276,277}) y la gastroyeyunal han sido todavía menos frecuentes en nuestro estudio (2.7%).

Si nos detenemos en la clasificación del Clavien Dindo, también observamos diferencias estadísticamente significativas a lo largo de los periodos. En general, disminuyen las complicaciones postoperatorias a lo largo de los periodos disminuyendo la mortalidad postoperatoria pero a expensas de aumentar las complicaciones postoperatorias leves-moderadas (Clavien Dindo I, II y III). En nuestro estudio presentamos una tasa de complicaciones del 30%, que se asemeja a lo publicado por los estudios occidentales (9-46%)^{115,175,278}. Sin embargo, si comparamos con lo que publican las series japonesas (15% al 25%)^{279,280,281,282}, tenemos una alta tasa de complicaciones.

Los motivos por lo que se producen las complicaciones postoperatorias varían desde la mala condición preoperatoria del paciente, el tratamiento neoadyuvante recibido, la técnica quirúrgica, la experiencia del equipo quirúrgico,... Por ejemplo, Shin et al.²⁸³ publicaron que la edad avanzada (más de 70 años) y el IMC (índice de masa corporal) son factores de riesgo independientes para presentar complicaciones postoperatorias en el cáncer gástrico. Otros estudios^{284,285} encuentran que las comorbilidades producen un riesgo independiente en las complicaciones postoperatorias y otros publican la gran influencia del grado ASA en las complicaciones postoperatorias^{281,286,287}. Sin embargo, Shin et al.²⁸³ dicen que el número de comorbilidades no influye en el resultado postoperatorio. En nuestro estudio, como hemos visto anteriormente, no existen diferencias entre los tres periodos en cuanto al grado ASA, por lo que no lo podemos atribuir a ello. Por otro lado, existen numerosos estudios que recomiendan una cirugía limitada en pacientes mayores^{284,288,289} para evitar complicaciones postoperatorias. Katai et al.²⁹⁰ publican diferencias estadísticamente significativas en la morbimortalidad postoperatoria cuando se

comparan pacientes jóvenes y mayores tras haberles realizado una gastrectomía total por cáncer gástrico. Además, esta diferencia entre pacientes de distinta edad no se observa si se realiza una gastrectomía parcial. Por otro lado, Lee et al.²⁸¹ dicen que la edad avanzada (mayores de 60 años) y la gastrectomía total son factores de riesgo independientes en las complicaciones tras una gastrectomía (OR 1.97, 95% IC 1.24-3.14). Sabemos, por otra parte, la importancia que tiene una buena nutrición preoperatoria de los pacientes que van a ser gastrectomizados. Nosotros no hemos analizado el estado nutricional preoperatoria de los pacientes pero varios estudios^{291,292} dicen que la malnutrición aumenta la incidencia de las complicaciones postoperatorias y por ello, se recomiendan diferentes tipos de nutrición preoperatoria a los pacientes que van a ser intervenidos de gastrectomía, que varían desde batidos hiperprotéicos a nutrición parenteral, dependiendo de su grado de desnutrición²⁹³. Finalmente, varios estudios relacionan la anemia con el aumento de la morbilidad en pacientes que van a ser intervenidos de una cirugía mayor^{60,61,62,63}. Una corrección preoperatoria de la misma disminuiría dicha morbilidad.

El tratamiento neoadyuvante también puede influir en el aumento de las complicaciones postoperatorias. En este estudio no se ha analizado si la neoadyuvancia tiene relación con las complicaciones postoperatorias debido a que son muy pocos los pacientes que han recibido dicho tratamiento (4.5% de los pacientes) y los periodos no son comparables con tan pocos casos. Llama la atención que en el estudio de Nelen²⁸⁶, los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante presentan menor tasa de complicaciones postoperatorias (OR 0.76, 95%IC 0.61-0.94) y menor tasa de mortalidad postoperatoria (OR 0.57, 95%IC 0.36-0.90), siendo estadísticamente significativo. Viendo los resultados de este estudio parece que el tratamiento neoadyuvante ejerce un efecto protector en cuanto a las complicaciones postoperatorias pero ha de tenerse en cuenta que los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante son los que mejor condición física tienen. Tampoco el ensayo MAGIC¹⁷⁵ observa diferencias significativas en cuanto a las complicaciones postoperatorias (45.7% vs 45.3%) ni en cuanto a la mortalidad postoperatoria (5.6% vs 5.9%) entre los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante y los que no la reciben. Por otra parte, un estudio estadounidense muestra que los hospitales con alto volumen de patología presentan menor número de

complicaciones²⁹⁴, sin embargo, otros²⁹⁵ refieren que no sólo importa el volumen de gastrectomías realizadas en la unidad de cáncer gástrico sino también el número de gastrectomías realizadas por cirujano (se recomienda realizar un mínimo de entre 15-20 anuales por cirujano). En nuestro caso, la cirugía ha sido realizada siempre por el mismo equipo de cuatro cirujanos con una ratio de 10.4 gastrectomías/cirujano/año. No debemos olvidar que, a parte de las habilidades quirúrgicas, existen otros factores que reducen la tasa de morbilidad postoperatoria en hospitales de alto volumen, tales como los cuidados postoperatorios y un equipo multidisciplinar habituado a tratar esta patología junto con la morbilidad que le acompaña.

La mortalidad analizada globalmente disminuye a lo largo de los períodos. Esta mortalidad general, lo hemos dividido en tres variables: mortalidad postoperatoria, mortalidad debido a la enfermedad y mortalidad por otros motivos no relacionados con la enfermedad. La mortalidad postoperatoria en nuestro estudio se encuentra en torno al 6%. Estudios occidentales^{296,297} han demostrado que la mortalidad postoperatoria a 30 días varía desde 3.7% a 12.8% entre los pacientes con cáncer gástrico y nosotros estaríamos en ese rango, mientras que los asiáticos^{298,299,300,301} publican tasas de mortalidad postoperatoria del 0.4% y 1.1%. Sin embargo, observamos que en nuestra casuística la mortalidad postoperatoria disminuye casi un 70% a lo largo de los periodos (de un 12% a un 3.65%). Como nos ha llamado mucho la atención este dato, hemos analizado la mortalidad postoperatoria de forma independiente. En el análisis univariado vemos diferencias a lo largo de los periodos, en la edad, en la resección ganglionar, en la fístula postoperatoria, en la reintervención y en el estadio tumoral (teniendo en cuenta el estadiaje con mínimo de 10 ganglios obtenidos). Al analizar estas variables en el análisis multivariado, observamos que realizar una linfadenectomía D1+ provoca menor mortalidad postoperatoria respecto a realizar una linfadenectomía menor o igual a la D1 o no realizar una linfadenectomía, siendo estadísticamente significativo. A primera vista, este resultado sorprende, dado que a mayor linfadenectomía se espera mayor morbilidad. Puede ser que la indicación de realizar una mayor linfadenectomía la hayamos realizado en aquellos pacientes con menos comorbilidades y por tanto, éstos tendrían menos riesgo de complicarse en el postoperatorio, aunque el grado ASA, ligeramente significativo en el análisis univariable,

no lo es en el multivariable. También puede deberse a que los pacientes en los que no se haya realizado ninguna linfadenectomía (aquí se incluyen todos los tumores irresecables) presenten un estadio más avanzado de la enfermedad, con la mayor fragilidad y la inmunodepresión que esto supone en el paciente, y esto pudiera provocar más complicaciones postoperatorias y finalmente mayor mortalidad. Otro de los factores que influyen de forma independiente en la mortalidad postoperatoria en nuestro estudio es haber tenido o no una fístula postoperatoria. Tener una fístula postoperatoria incrementa 7.2 veces más el riesgo de morir en el postoperatorio comparado con los pacientes que no han tenido fístula. Y lo mismo ocurre con la reintervención. En nuestro estudio, reintervenir a un paciente ha ocasionado 13.2 veces más riesgo de morir en el postoperatorio comparado con aquellos que no se han reintervenido. En algunos estudios^{302,303} asocian la fístula postoperatoria a más del 50% de las causas de mortalidad postoperatoria tras una gastrectomía.

En la literatura, algunos trabajos obsevan que el grado ASA III también está relacionado con mayor mortalidad postoperatoria^{301,304} pero en nuestro estudio no se ha visto relación entre estas dos variables. Aunque nosotros no observamos relación entre la edad y la mortalidad postoperatoria, un estudio nacional realizado en Alemania observa la influencia de la edad en la mortalidad postoperatoria a 30 días en la cirugía gastrointestinal. Éste dice que los pacientes mayores de 75 años presentan mayor riesgo de mortalidad a 30 días (OR 2.94) comparado con los pacientes menores de 65 años³⁰⁵. Otros^{306,307} en cambio, concluyen que la cirugía del cáncer gástrico en personas mayores puede realizarse con una mortalidad postoperatoria baja a 30 días (con una tasa del 8%), y con una tasa de morbilidad y supervivencia parecidas a las tasas obtenidas en pacientes jóvenes. A parte del grado ASA y la edad, el tipo de resección puede jugar un papel importante en la mortalidad postoperatoria. Nelen et al.²⁸⁶ observan mayor riesgo de morbilidad (OR 1.95) y de mortalidad (OR 1.84), estadísticamente significativo al realizar una gastrectomía total, si se compara con la gastrectomía parcial. Y por último, hacer mención en el volumen de pacientes que se operan en el hospital como factor influyente en la mortalidad postoperatoria. Un metaanálisis de 22 estudios que analiza la morbilidad en hospitales de gran volumen comparado con hospitales de pequeño volumen, observa que la morbilidad no difiere mucho entre ambos (19%-46.5%

en hospitales de gran volumen vs 19%-43% en hospitales de pequeño volumen), sin embargo, la mortalidad es menor en hospitales de gran volumen (OR 0.73)³⁰⁸. En la actualidad no existe un número concreto de cirugías gástricas a partir del cual un hospital se considera grande o pequeño. Sin embargo, Coburn¹⁹⁴ dice que un hospital es pequeño o muy pequeño si se realizan 5 o menos gastrectomías al año. También aboga a que la cirugía gástrica se debería realizar en centros que tengan suficiente soporte para prevenir o manejar las complicaciones postoperatorias (como por ejemplo, acceso a la radiología intervencionista, la Unidad de Cuidados Intensivos, endoscopia avanzada,...)¹⁹⁴.

Para terminar con el capítulo de la mortalidad, querría hacer una pequeña mención a la mortalidad debido a la enfermedad y a la mortalidad debido a otros motivos. La primera, disminuye del primer periodo al tercero (62.4% vs 42.5%). Hemos de decir que, es lógico que sea así, porque los pacientes del periodo 1 han tenido más tiempo de seguimiento que los del periodo 3 (10-14 años de seguimiento frente a 1-5 años de seguimiento) y las recidivas y la mortalidad estarían recogidas en más pacientes del periodo 1 que del periodo 3. La mortalidad por otros motivos se mantiene más o menos constante en torno al 5.7% en todos los periodos.

Al analizar la estancia media hospitalaria, solamente encontramos dos variables que influyen como factor independiente en la misma. Por un lado el abordaje quirúrgico y por otro, la resección ganglionar. Observamos que operar a un paciente por cirugía mínimamente invasiva disminuye la estancia media en tres días si lo comparamos con los pacientes operados por cirugía abierta y se acerca a lo que se publica en la literatura (3.6 días de estancia media menos en los pacientes con neoplasia gástrica operados por laparoscopia)²³⁵. En cuanto a la resección ganglionar, en nuestro estudio vemos que realizar una linfadenectomía, bien sea menor a la D1 o una D1+, aumenta la estancia media hospitalaria en dos días si comparamos con los pacientes en los que no se hace ninguna linfadenectomía. Tiene sentido que tengamos estos resultados porque en el grupo de no linfadenectomía se encuentran los pacientes en los que el tumor no era resecable o pacientes con carcinomatosis peritoneal y en estos casos, en muchos, no se ha realizado ningún acto quirúrgico, siendo la estancia hospitalaria menor a dos días. Por otro lado, los pacientes con menos linfadenectomía han presentado mayor

mortalidad postoperatoria y puede que esto influya en la disminución de la estancia media hospitalaria.

La tasa de reingresos ha aumentado a lo largo de los periodos (1.5% en el periodo 1 y 10.4% en el periodo 3). A veces, el aumento de la tasa de reingresos suele deberse a la disminución de la estancia media postoperatoria pero en nuestro estudio no se da el caso. Las náuseas y los vómitos han sido el motivo más frecuente de reingreso hospitalario (1.8%) y la segunda causa más frecuente ha sido la fiebre (1.2%). Un estudio prospectivo chino³⁰⁹ que analiza 376 gastrectomías por tumores gástricos precoces y avanzados, presenta una tasa de reingreso a los 30 días del 7.2%. Este estudio observa que la malnutrición preoperatoria es un factor de riesgo independiente de reingreso, siendo las complicaciones gastrointestinales (retraso de vaciamiento gástrico, diarrea, hemorragia digestiva,...) y las infecciones postoperatorias (infección de herida quirúrgica, neumonía, fiebre) las causas más comunes de reingreso.

Parece que existe una tendencia a la mejora de la supervivencia global en el cáncer gástrico en el mundo. Un estudio europeo (EUROCARE-5) muestra que entre 1999-2007 la supervivencia a 5 años aumenta ligeramente de 23% a 25% en pacientes con cáncer gástrico³¹⁰. Otro estadounidense³¹¹ de más de 150.000 pacientes encuentra un ligero aumento en la supervivencia a 5 años de 26% en 2001-2003 a 29% en 2004-2009. Y otro estudio coreano³¹² refleja un incremento en la supervivencia a 5 años de 43% en 1993-1995 a 74% en 2010-2014 en su país. En nuestro estudio, también observamos una ligera mejoría de la supervivencia global a lo largo del tiempo. En el análisis multivariado de la supervivencia observamos que los pacientes del periodo 2 y 3 tienen menor mortalidad que los pacientes del periodo 1, siendo ambos estadísticamente significativos. Uno de los motivos de esta mejoría en la supervivencia podría ser la disminución de la mortalidad postoperatoria a lo largo de los periodos.

Por otro lado, observamos que el sexo es un factor independiente en la supervivencia global. La mortalidad de las mujeres es menor que la de los hombres. Aunque sabemos que la incidencia del cáncer gástrico es mayor en los hombres, podría haber un factor hormonal protector en la mujer que además influye también en la supervivencia. En cuanto a la edad, vemos que a mayor edad del paciente aumenta la

mortalidad y, siguiendo en esta línea, los ASA III-IV, que normalmente son los pacientes mayores (presentando más comorbilidades a mayor edad), también presentan más mortalidad que los ASA I-II. Asimismo, Saito et al.³¹³ publican que los pacientes mayores tienen peor pronóstico porque se les realiza una linfadenectomía más limitada y presentan menor tolerancia a la quimioterapia. Además, Asplund et al.³¹⁴ dicen que la localización tumoral, el estadio tumoral avanzado, la edad avanzada y tener más comorbilidades son factores de peor pronóstico. Sin embargo, otros estudios³¹⁵ publican resultados en el que los pacientes jóvenes tienen peor pronóstico debido al comportamiento biológico e histológico más agresivo del tumor si se comparan con los pacientes mayores.

Otros aspectos a tener en cuenta en la supervivencia global son la radicalidad del tumor, el ratio ganglios positivos/ganglios totales y la localización del mismo. Observamos que cuando dejamos tumor microscópico y/o macroscópico en el lecho quirúrgico, aumenta la mortalidad si lo comparamos con los tumores resecados completamente. Viendo los resultados, es lógico pensar que dejando tumor en la cirugía, la supervivencia empeora en comparación a la cirugía con resección completa del tumor. Por otro lado, múltiples estudios muestran cómo aumenta la supervivencia en aquellos pacientes en los que se ha realizado una linfadenectomía D2 si se compara con pacientes en los que se ha realizado una linfadenectomía D1^{114,316,317,318,319}. En nuestro análisis, observamos también que los pacientes con linfadenectomía D1+ presentan mejor supervivencia que los que los pacientes con una linfadenectomía menor, aunque no alcanza la significación estadística. Sin embargo sí lo hace la ratio ganglios positivos/ganglios totales. A mayor ratio peor supervivencia, es decir, cuanto mayor sea el porcentaje de ganglios afectos, menor es la supervivencia. En este sentido, coincidimos con el trabajo de Marín Córdova et al.³²⁰ en el que dicen que la razón ganglionar metastásica constituye un sistema predictor de sobrevida actuarial a 5 años coherente en comparación con el estado ganglionar regional (N) del sistema de clasificación de la Unión Internacional Contra el Cancer. Otros estudios^{321,322} sugieren que la resección y el análisis de más de 16 ganglios linfáticos podría mejorar la supervivencia y aumentaría la exactitud en el estadiaje reduciendo el infraestadiaje. Y, en cuanto a la localización tumoral, decir que en el estudio observamos que los tumores

del fundus presentan mayor mortalidad que los tumores del antro. Estudios^{310,323,324,325} que analizan la localización tumoral y la supervivencia observan mayor supervivencia para el adenocarcinoma de no-cardias comparado con el adenocarcinoma de cardias pero no difieren si el tumor está en fundus o en antro gástrico. Otros²³³ encuentran correlación entre la localización tumoral y el pronóstico de los pacientes, mostrando un peor pronóstico en los pacientes con tumores proximales que en aquellos que presentan un tumor en tercio distal gástrico. En esta línea, un estudio chino publicado recientemente, muestra que la supervivencia a 5 años es mejor en pacientes con tumores distales (51%) que en los pacientes con tumores proximales (28%)³²⁶. Sin embargo, otros estudios no encuentran ninguna relación entre el pronóstico y la localización del tumor gástrico³²⁷.

Ni la histología tumoral ni el grado de diferenciación influyen en la supervivencia en nuestro estudio. Sí lo hacen, en cambio, el estadio (con mínimo de 10 ganglios obtenidos) y el tratamiento complementario recibido. En cuanto al estadiaje, se cumple lo esperado, es decir, a mayor estadiaje peor supervivencia, que coincide con lo publicado por la AJCC. Las complicaciones postoperatorias también pueden jugar un papel importante en la supervivencia. Nosotros vemos que en nuestro estudio, tener una fístula en el postoperatorio presenta más mortalidad que si no se tiene ninguna fístula. Y vemos también que, los pacientes que han recibido tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia presentan mejor supervivencia global que los que no han recibido tratamiento, no habiendo ningún otro tratamiento complementario que influya como factor independiente en la supervivencia global.

Debido a la gran tasa de recurrencia locorregional y diseminación a distancia, el tratamiento adyuvante se hace mandatorio en el cáncer gástrico³²⁸. En nuestro estudio el 44.2% de los pacientes han recibido algún tratamiento complementario a la cirugía. La mayoría (55.8%), por tanto, sólo ha sido tratada quirúrgicamente, bien porque el estadio tumoral no ha requerido más tratamiento, bien porque el performance status del paciente no lo permitía o simplemente porque el paciente se ha negado a recibir más tratamiento. Además, vemos que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento complementario recibido por los pacientes durante los tres periodos. La tendencia ha sido cada vez a recibir más tratamiento complementario

(38.8% en el periodo 1 y 48.7% en el periodo 3). Asimismo, mientras que en el primer periodo el 66,8% de los pacientes que recibían tratamiento complementario eran tratados con quimiorradioterapia postoperatoria (según el esquema MacDonald)¹⁶³, sólo el 3.9% recibían tratamiento quimioterápico perioperatorio (esquema MAGIC modificado). Sin embargo, en el periodo 3, el tratamiento adyuvante quimiorradioterápico decrece hasta el 48.9% de los casos mientras que aumenta el tratamiento perioperatorio hasta el 17% de los casos, en los pacientes que recibían tratamiento además de la cirugía. El tratamiento complementario paliativo permanece estable alrededor del 25% en los tres periodos. Cuando en el año 2001 se publicó el estudio norteamericano Intergroup 0116¹⁶³ fue criticado porque en más de la mitad de los pacientes operados no se realizó ninguna linfadenectomía (D0) y la quimiorradioterapia podía complementar la deficiente cirugía realizada. Posteriormente, la publicación del estudio europeo del tratamiento del cáncer gástrico con quimioterapia perioperatoria el año 2006¹⁷⁵ dio otro giro en el tratamiento complementario, pero sólo el 42% de los pacientes completaron el tratamiento perioperatorio. Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no hemos analizado el porcentaje de pacientes que terminan completamente el tratamiento complementario a la cirugía. A día de hoy no se ha establecido un protocolo estándar de adyuvancia en el cáncer gástrico y por ello, existen diferentes regímenes dependiendo del país en que se trate la enfermedad. A grandes rasgos, en Estados Unidos generalmente se recomienda la quimiorradioterapia postoperatoria, en Europa la quimioterapia perioperatoria y en Asia la quimioterapia postoperatoria. En nuestro caso, observamos que cada vez tendemos más al protocolo europeo.

Alrededor del 40% de los pacientes presentan recidiva tumoral al finalizar el seguimiento de este estudio, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos. En la literatura, la tasa de recurrencia en el cáncer gástrico varía del 60% al 72%³²⁹. Nosotros, para analizar la recidiva tumoral, hemos dividido en dos grupos a los pacientes que han presentado la recurrencia: los que recidivan locorregionalmente (alrededor del 30%) y los que presentan metástasis a distancia (el 70%). En el primer periodo, ha habido más recidiva locorregional (41.2%) si comparamos con los periodos 2 y 3 (28.4% y 26.1%, respectivamente), pero no es estadísticamente significativo.

Observamos también que el 25% de los pacientes recidivan el primer año. Las causas de la recurrencia pueden ser varios, como por ejemplo, el estadio tumoral³³⁰, la histología del tumor, la afectación linfovascular,... En un estudio de Corea del Sur, donde analizan 1299 pacientes gastrectomizados por neoplasia gástrica³³¹ y donde los pacientes que son estadio II o más reciben tratamiento adyuvante con inmunoterapia, observan que de todos los pacientes, el 20.5% presenta recidiva tumoral y de éstos, casi el 70% recidiva en los primeros dos años (siendo la mayoría por diseminación hematológica y peritoneal). En este estudio surcoreano, las recidivas que se presentan posteriores a los 5 años de la cirugía, se manifiestan sobretodo como recidiva locorregional. También señalan que los pacientes jóvenes y los que presentan gran tamaño tumoral son los que recidivan mayoritariamente. En otro estudio, Akturk et al.³³² observan que el 34% de los casos de los tipos difusos recidivan en el peritoneo mientras que sólo el 9% de los tipos intestinales lo hace. Por otro lado, se ha visto que la localización tumoral influye en la recidiva, siendo el adenocarcinoma de cardias un factor pronóstico independiente de recidiva³³³. Además, comentar también el estudio de Hyung et al.³³⁴, donde analizaron 280 pacientes gastrectomizados por tumor gástrico avanzado sin ningún ganglio linfático positivo. Los pacientes con invasión linfovascular presentaron una tasa de recidiva del 26.8% mientras que en los que no presentaban invasión linfovascular la tasa de recidiva fue del 13.5%. Y por último, parece que la malnutrición juega un papel importante en la recurrencia de la enfermedad. Diversos estudios^{335,336} observan que la malnutrición postoperatoria en los pacientes gastrectomizados puede producir una atenuación del sistema inmune, conllevando a un aumento de recurrencia tumoral, enfermedades infecciosas y muerte.

En el análisis univariado de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) vemos que destacan el abordaje de la cirugía, la radicalidad (R0 vs R1), la localización tumoral, la histología del tumor, el grado de diferenciación celular del tumor, el estadio (con 10 ganglios como mínimo) y el tratamiento complementario recibido. Sin embargo, en el análisis multivariado observamos que el periodo, la localización tumoral, el estadio con 10 ganglios y el tratamiento complementario son las variables que logran la significación estadística. El periodo 2 presenta mejor SLE respecto al periodo 1, no ocurriendo lo mismo con el periodo 3. En nuestro trabajo, la linfadenectomía realizada no influye en

la SLE aunque otros autores³³⁶ dicen que la SLE mejora significativamente a medida que se obtiene mayor número de ganglios linfáticos, sobretodo si se obtienen más de 15 ganglios, y concluye que deberían obtenerse como mínimo 16 ganglios. En cuanto a la localización tumoral observamos que, si el tumor engloba todo el estómago, la SLE disminuye drásticamente (OR 31.144), y tiene sentido, porque estos tumores suelen ser las linitis plásticas, los cuales presentan un pronóstico pésimo. En el estadio, vemos también que a mayor estadiaje, menor SLE, observando un gradiente a medida que aumenta el estadio. Y por último, en cuanto al tratamiento complementario y la SLE, observamos diferencias estadísticamente significativas pero lo único destacable es que los pacientes que han recibido tratamiento paliativo o los que han recibido tratamientos fuera de los estándares, presentan peor SLE que los que no han recibido ningún tratamiento. En este contexto hemos de señalar que en el grupo de los pacientes que no han recibido ningún tratamiento, se encuentran los que mejor resultado anatomopatológico han presentado tras la cirugía (no hay indicación de tratamiento complementario) pero también aquellos pacientes que, habiendo indicación de recibir tratamiento, se ha decidido no hacerlo, bien porque han presentado un postoperatorio muy complicado y no presentaban condiciones para ser tratados o, simplemente porque los pacientes se han negado.

Como hemos visto, existe gran variabilidad en el enfoque terapéutico y quirúrgico de esta enfermedad. Con motivo de intentar minimizar esta variabilidad y mejorar los resultados globales, se está impulsando la centralización de la patología en determinados hospitales. Algunos países como Dinamarca, que han abogado por la centralización, observan que ésta disminuye la tasa de dehiscencia anastomótica, la mortalidad a los 30 días y el porcentaje de pacientes con menos de 15 ganglios³³⁸ en su país. En Suecia por ejemplo, de 20 centros dedicados a la cirugía del carcinoma gástrico del cardias en 2007 pasaron a 6 centros hospitalarios en 2016 y de más de 50 centros en 2007 para el carcinoma de no-cardias a 15 centros en 2016³¹⁸. A nivel nacional, en Cataluña, ya se ha centralizado la patología gástrica junto a otras patologías de 69 a 17 hospitales³³⁹ pero en nuestra comunidad todavía no hemos dado claramente ese paso. No obstante, es difícil de determinar el mínimo número de casos que han de tratarse en el hospital. Asimismo, existen otros factores que también juegan un papel importante,

como por ejemplo, el cumplimiento de los requisitos de estructura, procesos y resultados³⁴⁰.

En nuestro trabajo encontramos muchas limitaciones. La más importante es que se trata de un estudio retrospectivo y toda la base de datos se basa en informes redactados (estén o no completos). En el momento en que haya faltado algún dato ha sido difícil recuperarlo. Por otro lado, al ser el cáncer gástrico una patología que abarca múltiples especialidades, hemos de reconocer que hemos hecho hincapié sobretodo en la parte quirúrgica. No hemos recogido el estado nutricional de los pacientes, tampoco hemos recogido si los tratamientos complementarios recibidos por los pacientes han sido completados o no, y si éstos han sido el motivo de algún éxitus. Podríamos haber diferenciado y tenido en cuenta, también, la mortalidad a 60 días y a 90 días en el postoperatorio. De todos modos, creemos que este trabajo es una buena fotografía de lo que se ha hecho en nuestra unidad en los últimos años y estamos seguros de que nos puede ayudar a cambiar dogmas y conceptos adquiridos por influencia de otros especialistas de nuestro entorno o fuera del mismo. Una visión hacia atrás nos puede ayudar mucho a mejorar el tratamiento de nuestros futuros pacientes.

En resumen, el cáncer gástrico es una enfermedad con mal pronóstico pero en nuestro estudio observamos que a lo largo de los años 2003-2016 en el Hospital Universitario Donostia hemos aumentado la supervivencia de esta enfermedad.

VII.CONCLUSIONES

1. La supervivencia global en el cáncer gástrico ha aumentado a lo largo de los años (del 2003 al 2016) en el HUD.
2. La supervivencia global ha incrementado en las mujeres más que en los hombres, en menores de 65 años y en los pacientes que han recibido tratamiento complementario con quimiorradioterapia adyuvante. Sin embargo, la supervivencia global ha sido peor en los pacientes que eran ASA III-IV, en los que han presentado una fístula postoperatoria, en los tumores no resecados completamente, en tumores del fundus gástrico y en los pacientes con un mayor estadiaje tumoral.
3. La ratio de ganglios positivos/ganglios totales obtenidos en la resección quirúrgica influye en la supervivencia global. A mayor ratio, peor supervivencia.
4. El abordaje quirúrgico (laparotomía o laparoscopia) no influye en la supervivencia global.
5. La mortalidad postoperatoria ha disminuido a lo largo de los periodos.
6. La reintervención quirúrgica y presentar una fístula postoperatoria aumentan la mortalidad postoperatoria. Sin embargo, a mayor linfadenectomía menor mortalidad postoperatoria.
7. La localización tumoral, el estadio y el tratamiento complementario influyen en la supervivencia libre de enfermedad.

VIII.BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. ARCI: OMS; <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. El cáncer en el país vasco. Incidencia, mortalidad, supervivencia y evolución temporal. 978-84-457-3091-1 Octubre 2010. <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteca>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) Depósito Legal: M-2399-2016 © 2016.
5. European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients (EUROCARE) [Internet]. Roma, Italia: Istituto Superiore di Sanità. Istituto Nazionale Tumori, 2014. <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>
6. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.
7. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research (AICR). Continuous update project. Colorectal cancer report 2010 summary. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer [Internet]. AICR; 2011. http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/CUP_CRC_summary_2011.pdf.
8. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1994. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, No. 61) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487782/>
9. Ramirez Ramos A, Sanchez Sanchez R. Helicobacter pylori y cáncer gástrico. *Rev. Gastroenterol.* 2008;28(3):258-266.
10. Pignatelli B, Bancel B, Estève J, et al. Inducible nitric oxide synthase, antioxidant enzymes and Helicobacter pylori infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur J Cancer Prev.*1998;7(6):439-447. doi: 10.1097/00008469-199812000-00003.
11. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: 2007. Washington DC. <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/4841/1/4841.pdf>
12. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1599-1600. doi:10.1016/s1470-2045(15)00444-1.
13. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2013;24(3):609-617. doi: 10.1093/annonc/mds244.
14. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008;19(7):689-701. doi: 10.1007/s10552-008-9132-y.
15. Ma K, Baloch Z, He TT, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2017;23:238-246. doi: 10.12659/msm.899423.
16. Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J.* 2003;79(931):252-258. doi: 10.1136/pmj.79.931.252.
17. Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Pathol Int.* 2010;60(5):337-350. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02533.x.
18. Takeno S, Hashimoto T, Maki K, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13734-13740. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13734.
19. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med.* 1990;150(10): 2022-2026. doi:10.1001/archinte.1990.00390210024007.

20. Safatle-Ribeiro A, Ribeiro U, Reynolds JC. Gastric stump cancer. *Dig Dis*. 1998;6:159-168. doi:10.1590/S0004-28032001000400004.
21. Lagergren J, Lindam A, Mason RM. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *Int J Cancer*. 2012;131(6):E1048-E1052. doi: 10.1002/ijc.27614.
22. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):757-766. doi: 10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002.
23. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(11):1280-1285. doi: 10.1093/aje/kwq299.
24. Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375-382. doi: 10.1111/apt.12177.
25. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*. 1993 ;71(3):745-750. doi: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3<745::aid-cnrc2820710316>3.0.co;2-1.
26. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med*. 1996;335:242-249. doi: 10.1056/NEJM199607253350404.
27. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e60-e70. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2.
28. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-374. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103094.
29. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*. 2012;61(9):774-779. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348.
30. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int*. 2013;385132. doi: 10.1155/2013/385132.
31. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(22):1680-1687. doi: 10.1093/jnci/94.22.1680.
32. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006;51(7):618-624. doi: 10.1007/s10038-006-0405-6.
33. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:312-327. doi: 10.1097/01.cej.0000236255.95769.22.
34. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3):559S-569S. doi: 10.1093/ajcn/78.3.559S.
35. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(18): 2952-2957. doi: 10.1200/JCO.2009.26.0695.
36. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2010;172(12):1384-1393. doi: 10.1093/aje/kwq321.
37. Fenoglio-Preiser N, Muñoz F, Carneiro S.M et al. WHO Classification of Tumors of the Digestive System 4th edn. *International Agency for Research on Cancer*. 2010: 37-52.

38. Laureán P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31.
39. Hamilton SR, Aaltonen LA. Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics, International Agency for Research on Cancer, Lyon (FR) 2000. <https://www.patologi.com/who%20mage.pdf>
40. Yasui W, Sentani K, Motoshita J, et al. Molecular pathobiology of gastric cancer. *Scand J Surg.* 2006; 95(4):225-231. doi: 10.1177/145749690609500403.
41. Leal M, Lima E, Silva P, et al. Promoter hypermethylation of CDH1, FHIT, MTAP and PLAGL1 in gastric adenocarcinoma in individuals from Northern Brazil. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2568-2574. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2568.
42. Bass AJ, et al. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513:202-209. doi:10.1038/nature13480.
43. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College Surgeons. *Ann Surg.*1993;218(5):583-592. doi: 10.1097/00000658-199321850-00002.
44. Suh YS, Yang HK. Screening and early detection of gastric cancer: east versus west. *Surg Clin North Am.* 2015;95(5):1053-1066. doi: 10.1016/j.suc.2015.05.012.
45. Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer.* 2014;17(1):26-33. doi 10.1007/s10120-013-0259-5.
46. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(suppl_6):S3–S43. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x.
47. Borrmann R. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. In: von Henke F, Lubarch O, editors. IV/erster Teil. Berlin: *Julius Springer Verlag*;1926:864-871.
48. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998;85(11):1457-1459. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x.
49. Lerut T, Stordeur S, Verleye L, et al. *Clinical Practice Guidelines:Upper Gastrointestinal Cancer—Update.* Report 179A. Brussels, (B): Belgian Health Care Knowledge Centre. 2012. <https://kce.fgov.be/en/update-of-the-national-guideline-on-upper-gastrointestinal-cancer>
50. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2):CD009944. doi: 10.1002/14651858.CD009944.pub2.
51. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, et al. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol.* 2000;10(12):1877-1885. doi: 10.1007/s0033000000537.
52. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(4):525-529. doi: 10.1007/s00259-001-0743-8.
53. Fencel P, Belohlavek O, Harustiak T, et al. FDG-PET/CT lymph node staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with adenocarcinoma of the esophageal-gastric junction. *Abdom Radiol.* 2016;41(11):2089-2094. doi: 10.1007/s00261-016-0820-x.
54. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, 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(suppl 1):S38–S47. doi: 10.1007/s10120-011-0047-z.
55. Hoskovec D, Varga J, Dytrych P. Peritoneal lavage examination as a prognostic tool in cases of gastric cancer. *Arch Med Sci.* 2017;13(3):612-616. doi: 10.5114/aoms.2016.64044.
56. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition.* 2017;36:623–650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.

57. Gillis C, Carli F. Promoting perioperative metabolic and nutritional care. *Anesthesiology*. 2015;123: 1455–1472. doi: 10.1097/ALN.0000000000000795.
58. Amrock LG, Deiner S. Perioperative frailty. *Int Anesthesiol Clin*. 2014;52(4):26–41. doi: 10.1097/AIA.0000000000000026.
59. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2016;103(5):572–580. doi: 10.1002/bjs.10075.
60. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378(9800):1396–1407. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61381-0.
61. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*. 2014;113(3):416–423. doi: 10.1093/bja/aeu098.
62. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*. 2015;102(11):1314–1324. doi: 10.1002/bjs.9861.
63. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, et al. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK – the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia*. 2016;71:627–635. doi:10.1111/anae.13423.
64. Munting K, Klein A. Optimisation of pre-operative anaemia in patients before elective major surgery-why, who, when and how? *Anaesthesia*. 2019;74(1):49-57. doi: 10.1111/anae.14466.
65. Cata JP, Lasala J, Pratt G, et al. Association between perioperative blood transfusions and clinical outcomes in patients undergoing bladder cancer surgery: a systematic review and meta-analysis study. *J Blood Transfus*. 2016;2016:9876394. doi: 10.1155/2016/9876394.
66. Li SL, Ye Y, Yuan XH. Association between allogeneic or autologous blood transfusion and survival in patients after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0171081. doi: 10.1371/journal.pone.0171081.
67. Wilson MJ, van Haaren M, Harlaar JJ, et al. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2017;26(1):96–104. doi: 10.1016/j.suronc.2017.01.005.
68. Agnes A, Lirosi MC, Panunzi S, et al. The prognostic role of perioperative allogeneic blood transfusions in gastric cancer patients undergoing curative resection: a systematic review and meta-analysis of nonrandomized, adjusted studies. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(4):404–419. doi: 10.1016/j.ejso.2018.01.006.
69. Liu L, Wang Z, Jiang S, et al. Perioperative allogeneic blood transfusion is associated with worse clinical outcomes for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64261. doi: 10.1371/journal.pone.0064261.
70. Lyu X, Qiao W, Li D, Leng Y. Impact of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in patients with colorectal liver metastasis after hepatectomy: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(25):41740–41748. doi: 10.18632/oncotarget.16771.
71. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, et al. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg*. 2012;147(1):49–55. doi: 10.1001/archsurg.2011.790.
72. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the perioperative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72:233–247. doi: 10.1111/anae.13773.
73. National Institute for Health and Clinical Excellence. Blood transfusion. NICE guideline [NG24]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24>.
74. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative patient blood management to improve outcomes. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;127(5):1211-1220. doi: 10.1213/ANE.0000000000002549.

75. Von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: an introduction. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9(Suppl 2):S35-S38. doi: 10.1016/j.ejon.2005.09.001.
76. Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F, et al. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011;2(1):27-35. doi: 10.1007/s13539-011-0022-x.
77. Fujiya K, Kawamura T, Omae K, et al. Impact of malnutrition after gastrectomy for gastric cancer on long-term survival. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(4):974-983. doi: 10.1245/s10434-018-6342-8.
78. Rey Ferro M, Castano R, Orozco O, et al. Nutritional and immunological evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition.* 1997;13(10):878-881. doi: 10.1016/s0899-9007(97)00269-4.
79. Schiesser M, Kirchhoff P, Muller MK, et al. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Surgery.* 2009;145(5):519-526. doi: 10.1016/j.surg.2009.02.001.
80. Fujiya K, Tokunaga M, Mori K, et al. Long-term survival in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications after curative gastrectomy for gastric cancer: a propensity score matching analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(Suppl 5):809-816. doi: 10.1245/s10434-016-5577-5.
81. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. ESPEN endorsed recommendations: Diagnostic criteria for malnutrition -an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335-340.
82. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(3):275-283. doi: 10.1177/0148607112440285.
83. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study G. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med.* 1991;325(8):525-532. doi: 10.1056/NEJM199108223250801.
84. Buzby GP, Knox LS, Crosby LO, et al. Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(Suppl 2):366-381. doi: 10.1093/ajcn/47.2.366.
85. Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, et al. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(Suppl 2):357-365. doi: 10.1093/ajcn/47.2.357.
86. Levett DZ, Grocott MP. Cardiopulmonary exercise testing, prehabilitation, and enhanced recovery after surgery (ERAS). *Can J Anaesth.* 2015;62(2):131-142. doi: 10.1007/s12630-014-0307-6.
87. Charlson M, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):73-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
88. Armitage JN, van der Meulen JH. Identifying co-morbidity in surgical patients using administrative data with the Royal College of Surgeons Charlson Score. *Br J Surg.* 2010;97(5):772-781. doi: 10.1002/bjs.6930.
89. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017;20(1):1-19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
90. Cho KB, Jeon WJ, Kim JJ. Worldwide experiences of endoscopic submucosal dissection: not just Eastern acrobatics. *World J Gastroenterol.* 2011;17(21):2611-2617. doi: 10.3748/wjg.v17.i21.2611.
91. Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electro-surgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc.* 1999;50(4):560-563. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70084-2.

92. Gotoda T. A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection procedure for early gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(7 Suppl 1):S71-S73. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00251-x.
93. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2020. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10120-020-01042-y.pdf> doi: org/10.1007/s10120-020-01042-y.
94. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Version 1. 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
95. Billroth T. Offenes Schreiben an Herrn Dr. L. Wittelshofer. *Wien Med Wschr.* 1881;31:161-165.
96. von Hacker VR: Zur Kasuistik und Statistik der Magenresektionen und Gastroenterostomien. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.* 1885;14(2):62-71.
97. Roux C. De la gastro entérostomie. *Revue de Chirurgie.* 1893;13:402-403.
98. Osugi H, Fukuhara K, Takada N, et al. Reconstructive procedure after distal gastrectomy to prevent remnant gastritis. *Hepatogastroenterology.* 2004;51(58):1215–1218.
99. Shinoto K, Ochiai T, Suzuki T, et al. Effectiveness of Roux-en Y reconstruction after distal gastrectomy based on an assessment of biliary kinetics. *Surg Today.* 2003;33(3):169–177. doi: 10.1007/s005950300039.
100. Nunobe S, Sasako M, Saka M, et al. Billroth 1 versus Roux-en-Y reconstructions: a quality-of-life survey at 5 years. *Int J Clin Oncol.* 2007;12(6):433–439. doi: 10.1007/s10147-007-0706-6.
101. Harrison L, Karpeh M, Brennan M. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery.* 1998;123(2):127-130.
102. Merendino K A, Dillard D H. The concept of sphincter substitution by an interposed jejunal segment for anatomic and physiologic abnormalities at the esophagogastric junction. *Ann Surg.* 1955;142(3):486-509. doi: 10.1097/00000658-195509000-00015.
103. Kuroda S, Nishizaki M, Kikuchi S. Double-flap technique as an antireflux procedure in esophagogastrectomy after proximal gastrectomy. *J Am Coll Surg.* 2016;223(2):e7-e13. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.04.041.
104. Maki T, Shiratori T, Sugawara K, et al. Pylorus-preserving gastrectomy as an improved operation for gastric ulcer. *Surgery.* 1967;61(6):838–845.
105. Imada T, Rino Y, Takahashi M, Suzuki M, et al. Postoperative functional evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer compared with conventional distal gastrectomy. *Surgery.* 1998;123(2):165–170.
106. Park J, Lee HJ, Jung HC, et al. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World J Surg.* 2008;32(6):1029–1036. doi: 10.1007/s00268-007-9441-4.
107. Nishikawa K, Kawahara H, Yumiba T, et al. Functional characteristics of the pylorus in patients undergoing pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Surgery.* 2002;131(6):613–624. doi: 10.1067/msy.2002.124630.
108. Takana K, Ebihara Y, Kurashima Y, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with oblique jejuno-gastrectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(6):995–1002. doi: 10.1007/s00423-017-1587-4.
109. Liu B, Liu Y, Liu J, et al. Comparison of hand-sewn and stapled anastomoses in surgeries of gastrointestinal tumors based on clinical practice of China. *World J Surg Oncol.* 2014;12:292:1-6. doi: 10.1186/1477-7819-12-292.
110. Bangaru H, Veitla RM, Pigilam M, et al. Comparative study between staplers and conventional (hand-sewn) anastomosis in gastrointestinal surgery. *Indian J Surg.* 2012;74(6):462–467. doi: 10.1007/s12262-012-0450-7.
111. Chandramohan SM, Gajbhiye RN, Agwarwal A, et al. A randomized study comparing outcomes of stapled and hand-sutured anastomoses in patients undergoing open

- gastrointestinal surgery. *Indian J Surg.* 2013;75(4):311–316. doi 10.1007/s12262-012-0496-6.
112. Markar SR, Karthikesalingam A, Vyas S, et al. Hand-sewn versus stapled oesophago-gastric anastomosis: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(5):876–884. doi: 10.1007/s11605-011-1426-9.
 113. 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(28):7114-7124. doi: 10.1200/JCO.2005.14.621.
 114. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-449. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
 115. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet.* 1996;347(9007):995–999. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90144-0.
 116. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015, Issue 8. Art.No.:CD001964. doi: 10.1002/14651858.CD001964.pub4.
 117. Rausei S, Ruspi L, Rosa F, et al. Extended lymphadenectomy in elderly and/or highly co-morbid gastric cancer patients: A retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(12):1881-1889. doi: 10.1016/j.ejso.2016.05.003.
 118. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2767-2773. doi: 10.1200/JCO.2004.10.184.
 119. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(5):453-462. doi: 10.1056/NEJMoa0707035.
 120. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(5):584-591. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.020.
 121. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. American College of Surgeons. 2016: 99-105. <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/Cancer-Staging-Forms.aspx>
 122. Coburn N, Cosby R, Klein L, et al Staging and surgical approaches in gastric cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2017;24(5):324-331. doi: 10.3747/co.24.3736. Epub 2017 Oct 25.
 123. Kulig J, Sierzega M, Kolodziejczyk, et al. Ratio of metastatic to resected lymph nodes for prediction of survival in patients with inadequately staged gastric cancer. *Br J Surg.* 2009;96(8):910-918. doi: 10.1002/bjs.6653.
 124. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, et al. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2011;14;17(46):5123-5130. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5123.
 125. Kim MC, Kim KH, Kim HH, et al. Comparison of laparoscopy-assisted by conventional open distal gastrectomy and extraperigastric lymph node dissection in early gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91(1):90-94. doi: 10.1002/jso.20271.
 126. Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, et al. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Five years' experience. *Surgery.* 2005;137(3):317-322. doi: 10.1016/j.surg.2004.10.012.
 127. Chen K, Xu XW, Zhang RC, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopy-assisted and open total gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(32):5365-5376. doi: 10.3748/wjg.v19.i32.5365.

128. Inaki N, Etoh T, Ohyama T, et al. A multi-institutional, prospective, phase ii feasibility study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901). *World J Surg.* 2015;39(11):2734-2741. doi: 10.1007/s00268-015-3160-z.
129. Hur H, Lee HY, Lee HJ, et al. Efficacy of laparoscopic subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric cancer: the protocol of the KLASS-02 multicenter randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer.* 2015;15:355. doi: 10.1186/s12885-015-1365-z.
130. Haverkamp L, Brenkman HJ, Seesing MF, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). *BMC Cancer.* 2015;15:556 doi: 10.1186/s12885-015-1551-z.
131. Yu J, Huang C, Su Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer. The CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(20):1983-1992. doi:10.1001/jama.2019.5359.
132. Stratatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Surgical techniques, open versus minimally invasive gastrectomy after chemotherapy (STOMACH trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:123. doi 10.1186/s13063-015-0638-9.
133. Shen WS, Xi HQ, Chen L, et al. A meta-analysis of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc.* 2014;28(10):2795-2802. doi: 10.1007/s00464-014-3547-1.
134. Tokunaga M, Sugisawa N, Kondo J, et al. Early phase II study of robot-assisted distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2014;17(3):542-547. doi: 10.1007/s10120-013-0293-3.
135. Obama K, Kim YM, Kang DR, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer.* 2018;21:285-295. doi: 10.1007/s10120-017-0740-7.
136. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol.* 1994; 10:12-20. doi: 10.1002/ssu.2980100105.
137. Park DJ, Kim KH, Park YD, et al. Risk factors for gallstone formation after surgery for gastric Cancer. *J Gastric Cancer.* 2016;16(2):98-104. doi: 10.5230/jgc.2016.16.2.98.
138. Liang TJ, Liu SI, Chen YC, et al. Gastric Cancer. Analysis of gallstone disease after gastric cancer surgery. *Gastric Cancer.* 2017;20(5):895-903. doi: 10.1007/s10120-017-0698-5.
139. Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al. Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JVOG1001): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(7):460-468. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30090-6.
140. Dann GC, Squires MH 3rd, Postlewait LM, 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(2):195-202. doi: 10.1002/jso.23983.
141. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, et al. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery.* 2002; 131(4):401-407. doi: 10.1067/msy.2002.121891.
142. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, et al. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg.* 1991;126(3):359-364. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410270105017.
143. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, et al. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on long term survival. *J Am Coll Surg.* 1997;185(2):177-184.
144. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Ann Surg.* 2017;265(2):277-283. doi: 10.1097/SLA.0000000000001814.

145. Rudloff U. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:447-459. doi: 10.2147/CEG.S163227.
146. Bardram L, Hansen TV, Gerdes AM, et al. Prophylactic total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer: identification of two novel CDH1 gene mutations—a clinical observational study. *Fam Cancer.* 2014;13(2):231-242. doi: 10.1007/s10689-013-9698-8.
147. Ding J, Sun B, Song P, et al. The application of enhanced recovery after surgery (ERAS)/fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(43):75699-75711. doi: 10.18632/oncotarget.18581.
148. Aoyama T, Yoshikawa T, Sato T, et al. Equivalent feasibility and safety of perioperative care by ERAS in open and laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer: a single-institution ancillary study using the patient cohort enrolled in the JCOG0912 phase III trial. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):617-623. doi: 10.1007/s10120-018-0873-3.
149. Tu RH, Lin JX, Zheng CH, et al. Development of a nomogram for predicting the risk of anastomotic leakage after a gastrectomy for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(2):485-492. doi: 10.1016/j.ejso.2016.11.022.
150. Sturecker B, Chopra S, Heilmann AC, et al. Routine radiologic contrast agent examination after gastrectomy for gastric cancer is not useful. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(5):801-806. doi: 10.1007/s11605-017-3384-3.
151. Martin AN, Das D, Turrentine FE, et al. Morbidity and mortality after gastrectomy: identification of modifiable risk factors. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(9):1554-1564. doi: 10.1007/s11605-016-3195-y.
152. Claasen YHM, Hartgrink HH, Dikken JL, et al. Surgical morbidity and mortality after neoadjuvant chemotherapy in the CRITICS gastric cancer trial. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(5):613-619. doi: 10.1016/j.ejso.2018.02.004.
153. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of surgery. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-213. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
154. Slankamenac K, Graf R, Barkun J. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg.* 2013;258(1):1-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318296c732.
155. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 1991;78(3):355-360. doi: 10.1002/bjs.1800780327.
156. Lang H, Piso P, Stukenborg C, et al. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(2):168-171. doi: 10.1053/ejso.1999.0764.
157. Smith JW, Shiu MH, Kelsey L, et al. Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Arch Surg.* 1991;126(12):1469-1473. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410360039007.
158. Tamames S, Tamames S, Martinez C, et al. Complicaciones de la cirugía del estómago. *Cir Esp.* 2001;69(3):235-242. doi: 10.1016/S0009-739X(01)71734-4.
159. Francillon J, Baudet B, Tissot E et al. Complications post-opératoires précoces propres aux gastrectomies partielles. Désunions d'anastomoses exceptées. *Chirurgie.* 1976;102(6):377-389.
160. Aguayo JL, Munitiz V. Secuelas de la cirugía gástrica. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Esofagogástrica. Madrid: Aran. 489-502.
161. Herrera M, Zárate X, Gil A. Complicaciones posteriores a derivación gastroyeyunal en Y de Roux. *Revi Gastroenterol Mex.* 2010;Supl.2(75):35-39.
162. Liu D, Lu M, Li J, et al. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):305. doi: 10.1186/s12957-016-1042-y.

163. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-730. doi: 10.1056/NEJMoa010187.
164. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, 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(15):256s.
165. Lee J, Lim do H, Kim S, 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(3):268-273. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953.
166. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3130-3136. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3930.
167. Park SH, Lee SJ, Kim ST et al. Multicenter phase III of adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors 2 (ARTIST 2). *J Clin Oncol.* 2017;33 (Suppl).
168. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;31(5):CD008107. doi: 10.1002/14651858.CD008107.pub2.
169. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer.* 1999;35(7):1059-1964. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00076-3.
170. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9813):315-321. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
171. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4387-4393. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
172. Kodaera Z, Yoshida K, Kochi Y, et al. A randomized phase III study comparing S1 plus docetaxel with S-1 alone as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer (JACCRO GC-07 trial) 2018 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):4007-4007. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4007.
173. Verheij M, Jansen E, Cats A, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study (abstract). *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):4000-4000. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4000.
174. Jiang L, Lin RJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol.* 2015;111(3):277-284. doi: 10.1002/jso.23795. doi: 10.1002/jso.23795.
175. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
176. Ychou M, Boige V, Pignon JP, 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(13):1715-1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
177. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction

- adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
178. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, 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(35):5210-5218. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6114.
 179. Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest*. 2014;32(6):272-284. doi: 10.3109/07357907.2014.911877.
 180. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, 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(6):851-856. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
 181. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-2084. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
 182. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: a randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2252-2258. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.
 183. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(5):929-934. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00280-6.
 184. Chia C.S., You B., Decullier E, et al. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is cure a possibility? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1971-1979. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3.
 185. Coccolini F, Cotte E, Clehen O, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):12-26. doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.019.
 186. Bonnot PE, Piessen G, Pocard M, et al. CYTO-CHIP: Cytoreductive surgery versus cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: A propensity-score analysis from BIG RENAPE and FREGAT working groups. *J Clin Oncol*. 2018;36(4_suppl):8-8. doi: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.8.
 187. Calvo FA, Sole CV, Obregón R, et al. Intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma: topography of locoregional recurrences and long-term outcomes. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(6):443-449. doi: 10.1007/s12094-012-0949-1.
 188. Zhang Q, Tey J, Peng L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with or without intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2012;102(1):51-55. doi: 10.1016/j.radonc.2011.10.008.
 189. Gao P, Tsai C, Yang Y, et al. Intraoperative radiotherapy in gastric and esophageal cancer: meta-analysis of long-term outcomes and complications. *Minerva Med*. 2017;108(1):74-83. doi: 10.23736/S0026-4806.16.04628-0.
 190. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):357-370. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8.
 191. Sakamoto J, Teramukai S, Nakazato H, et al. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 for patients with curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally

- randomized controlled clinical trials. *J Immunother.* 2002;25(5):405-412. doi: 10.1097/00002371-200209000-00004.
192. Oba K, Teramukai S, Kobayashi M, et al. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curative resections of gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(6):905-911. doi: 10.1007/s00262-006-0248-1.
 193. zum Buschenfelde CM, Hermann K, Schuster T, et al. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant chemoradiotherapy of adenocarcinoma of esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med.* 2011;52(8):1189-1196. doi: 10.2967/jnumed.110.085803.
 194. Coburn NG, Lourenco LG, Rossi SE, et al. Management of gastric cancer in Ontario. *J Surg Oncol.* 2010;102(1):54-63. doi: 10.1002/jso.21561.
 195. Kwok PY, Chung CS, Griffin SM. Devine exclusion for unresectable carcinoma of the stomach. *Br J Surg.* 1991;78(6):684-685. doi: 10.1002/bjs.1800780616.
 196. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(5_suppl):v38-v49.
 197. Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2010;376(9742):687-697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
 198. Liang Y, Ding X, Wang X, et al. Prognostic value of surgical margin status in gastric cancer patients. *ANZ J Surg.* 2015;85(9):678-684. doi: 10.1111/ans.12515. Epub 2014 Jan 20.
 199. Aurello P, Magistri P, Nigri G, et al. Surgical management of microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management. *Anticancer Res.* 2014;34(11):6283-6288.
 200. Zu H, Wang F, Ma Y, et al. Stage-stratified analysis of prognostic significance of tumor size in patients with gastric cancer. *PLoS One.* 2013;8(1):e54502. doi: 10.1371/journal.pone.0054502.
 201. Pacelli F, Papa V, Caprino P, et al. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg.* 2001;67(7):697-703.
 202. Zu H, Wang H, Li C, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(9):5692-5700.
 203. De Franco L, Marrelli D, Voglino C, et al. Prognostic value of perineural invasion in resected gastric cancer patients according to Lauren histotype. *Pathol Oncol Res.* 2018;24(2):393-400. doi: 10.1007/s12253-017-0257-8.
 204. Aurello P, Berardi G, Tierno SM, et al. Influence of perineural invasion in predicting overall survival and diseases-free survival in patients with locally advanced gastric cancer. *Am J Surg.* 2017;213(4):748-753. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.05.022.
 205. Migita K, Takayama T, Saeki K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2647-2654. doi: 10.1245/s10434-013-2926-5.
 206. Seo JY, Jin EH, Jo HJ, et al. Clinicopathologic and molecular features associated with patient age in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(22):6905-6913. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6905.
 207. Jeuck TLA, Wittekind C. Gastric carcinoma: stage migration by immunohistochemically detected lymph node micrometastases. *Gastric Cancer.* 2015;18(1):100-108. doi: 10.1007/s10120-014-0352-4.
 208. Xiao J, He X, Wang Z, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 and prognosis of patients with gastric cancer. *Tumour Biol.* 2014;35(2):1331-1334. doi: 10.1007/s13277-013-1177-1.
 209. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2010;13(3):170-176. doi: 10.1007/s10120-010-0554-3.
 210. Graziosi L, Marino E, De Angelis V, et al. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer. *Am J Surg.* 2015;209(2):333-337. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.06.014.

211. Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):448-454. doi: 10.1245/s10434-009-0772-2.
212. Song J, Lee HJ, Cho GS, et al. Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1,417 patients. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1777-1786. doi: 10.1245/s10434-010-0932-4.
213. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2004;240(5):808-816. doi: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15.
214. Lee JH, Kim HI, Kim MG, et al. Recurrence of gastric cancer in patients who are disease-free for more than 5 years after primary resection. *Surg* 2016;159(4):1090-1098. doi: 10.1016/j.surg.2015.11.002.
215. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014;136:E359-E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
216. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classification: A study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239-243. doi: 10.1097/00000542-197810000-00003.
217. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-1474. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
218. Washington K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3077-3079. doi: 10.1245/s10434-010-1362-z.
219. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer*. 2005;113(3):456-463. doi: 10.1002/ijc.20616.
220. Zamani N, Hajifaraji M, Malekshah AF, et al. A case-control study of the relationship between gastric cancer and meat consumption in Iran. *Arch Iran Med* (2013);1(6)6:324-329.
221. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, et al. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(3):591-603. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.3.591.
222. Riley R, Holman C, Fletcher D. Inter-rater reliability of the ASA physical status classification in a sample of anaesthetists in Western Australia. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42(5):614-618. doi: 10.1177/0310057X1404200511.
223. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth*. 2014;113(3):424-432. doi: 10.1093/bja/aeu100.
224. Msika S, Tazi MA, Benhamiche AM, et al. Population-based study of diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer. *Br J Surg*. 1997;84(10):1474-1478. doi: 10.1111/j.1365-2168.1997.02797.x.
225. Ajani JA, Mansfield PF, Ota DM. Potentially resectable gastric carcinoma: current approaches to staging and preoperative therapy. *World J Surg*. 1995;19(2):216-220. doi: 10.1007/bf00308629.
226. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107.
227. Norouzinia M, Asadzadeh H, Shalmani HM, et al. Clinical and histological indicators of proximal and distal gastric cancer in eight provinces of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5677-5679. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.11.5677.
228. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2016;388(10060):2654-2664. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3.
229. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):689-701. doi: 10.1007/s10552-008-9132-y.

230. Zali H, Rezaei-Tavirani M, Azodi M. Gastric cancer: prevention, risk factors and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2011;4(4):175–185.
231. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):219–240. doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.003.
232. Indicadores clave Sistema Nacional de Salud. <http://inclasns.msssi.es/main.html>
233. Pinto-De-Sousa J, David L, Seixas M, et al. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinomas from the cardia, fundus/ body and antrum. *Dig Surg*. 2001;18(2):102–110. doi: 10.1159/000050109.
234. Zeng YK, Yang ZL, Peng JS, et al. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials. *Ann Surg*. 2012;256(1):39–52. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182583e2e.
235. Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg*. 2012;255(3):446–456. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824682f4.
236. Kunisaki C, Makino H, Yamamoto N, et al. Learning curve for laparoscopy-assisted distal gastrectomy with regional lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2008;18(3):236–241. doi: 10.1097/SLE.0b013e31816aa13f.
237. Adachi Y, Suematsu T, Shiraishi N, et al. Quality of life after laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Ann Surg*. 1999;229(1):49–54. doi: 10.1097/00000658-199901000-00006.
238. Mochiki E, Nakabayashi T, Kamimura H, et al. Gastrointestinal recovery and outcome after laparoscopy-assisted versus conventional open distal gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg*. 2002;26(9):1145–1149. doi: 10.1007/s00268-002-6286-8.
239. Kawamura H, Okada K, Isizu H, et al. Laparoscopic gastrectomy for early gastric cancer targeting as a less invasive procedure. *Surg Endosc*. 2008;22(1):81–85. doi: 10.1007/s00464-007-9373-y.
240. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, et al. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery*. 2002;13(1 Suppl):S306–S311. doi: 10.1067/msy.2002.120115.
241. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2005;241(2):232–237. doi: 10.1097/01.sla.0000151892.35922.f2.
242. Kim YW, Baik YH, Yun YH, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2008;248(5):721–727. doi: 10.1097/SLA.0b013e318185e62e.
243. Kim HH, Hyung WG, Cho GS, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report—a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg*. 2010;251(3):417–420. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181cc8f6b.
244. Yamashita K, Sakuramoto S, Kikuchi S, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for early gastric cancer in Japan: long-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surg Today*. 2016;46(6):741–749. doi: 10.1007/s00595-015-1221-4.
245. Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1350–1357. doi: 10.1200/JCO.2015.63.7215.
246. Martin R, Jaques D, Brennan M, et al. Extended local resection for advanced gastric cancer. Increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg*. 2002;236(2):159–165. doi: 10.1097/00000658-200208000-00003.
247. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345(8952):745–748. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90637-1.

248. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, et al. Total gastrectomy with simultaneous pancreaticosplenectomy or splenectomy in patients with advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer*. 1999;79(11-12):1789–1793. doi: 10.1038/sj.bjc.6690285.
249. 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(5):559-563. doi: 10.1002/bjs.5353.
250. Montesani C, D'Amato A, Santella S, et al. Billroth I versus Billroth II versus Roux-en-Y after subtotal gastrectomy. Prospective [correction of prespective] randomized study. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(47):1469–1473.
251. Hell E, Miller KA, Moorehead MK, et al. Evaluation of health status and quality of life after bariatric surgery: comparison of standard Roux-en-Y gastric bypass, vertical banded gastroplasty and laparoscopic adjustable silicone gastric banding. *Obes Surg*. 2000;10(3):214–219. doi: 10.1381/096089200321643485.
252. Mathias JR, Fernandez A, Sninsky CA, et al. Nausea, vomiting, and abdominal pain after Roux-en-Y anastomosis: motility of the jejunal limb. *Gastroenterology*. 1985;88:101–107. doi: 10.1016/s0016-5085(85)80140-2.
253. Woodward A, Sillin LF, Wojtowycz AR, et al. Gastric stasis of solids after Roux gastrectomy: is the jejunal transection important? *J Surg Res*. 1993;55(3):317–322. doi: 10.1006/jsre.1993.1148.
254. Cai Z, Zhou Y, Wang C, et al. Optimal reconstruction methods after distal gastrectomy for gastric cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(20);1-9. doi: 10.1097/MD.00000000000010823.
255. Squires MH 3rd, Kooby DA, Poultsides GA, et al. Is it time to abandon the 5-cm margin rule during resection of distal gastric adenocarcinoma? A multi-institution study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1243–1251. doi: 10.1245/s10434-014-4138-z.
256. Lee CM, Jee YS, Lee JH, et al. Length of negative resection margin does not affect local recurrence and survival in the patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10518-10524. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10518.
257. Henson D, Dittus C, Younes M. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000. Increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(7):765-770. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<765:DTITIA>2.0.CO;2.
258. Muñoz N, Connelly R. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. *Int J Cancer*. 1971;8(1):158–164. doi: 10.1002/ijc.2910080119.
259. Bouvier AM, Esteve J, Mitry E, Clinard F, et al. Trends in gastric cancer incidence in a well-defined French population by time period and birth cohort. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11(3):221–227. doi: 10.1097/00008469-200206000-00005.
260. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975–1989. *Br J Cancer*. 2001;84(3):400–405. doi: 10.1054/bjoc.2000.1602.
261. Ooi CH, Ivanova T, Wu J, et al. Oncogenic pathway combinations predict clinical prognosis in gastric cancer. *PLoS Genet*. 2009;5(10):1-13. doi: 10.1371/journal.pgen.1000676.
262. Shah M, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: A new paradigm. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2693-2701. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2203.
263. Deng N, Goh L, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 2012;61(5):673-684. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301839.
264. Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, et al. Gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(4):378-409. doi: 10.6004/jnccn.2010.0030.
265. Hölscher AH, Drebber U, Mönig SP, et al. Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Ann Surg*. 2009;250(5):791-797. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bdd3e4.

266. Tran T, Worhunsky D, Squires M. Clinicopathological score predicting lymph node metastasis in T1 gastric cancer. *Surgery*. 2018;16(4):3:889-893. doi: 10.1016/j.surg.2017.09.021.
267. Droste K, Bollschweiler E, Waschulzik T, et al. Prediction of lymph node metastasis in gastric cancer patients with neural networks. *Cancer Lett* 1996;10981-2):141-148. doi: 10.1016/S0304-3835(96)04438-2.
268. Bollschweiler EH, Mönig SP, Hensler K, et al. Artificial neural network for prediction of lymph node metastases in gastric cancer: a phase II diagnostic study. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(5):506-511. doi: 10.1245/ASO.2004.04.018.
269. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer*. 2014;17(2):316-323. doi: 10.1007/s10120-013-0285-3.
270. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(4):259–267. doi: 10.1093/jjco/hyn017.
271. Díaz P, Vilela E, Yan E. Fundamentos de la disección ganglionar en cáncer gástrico. Ruiz E (ed). *Cáncer gástrico*. 1ra edición: Lima: Concytec; 2010: 257-270.
272. Kim Y, Park SH, Kim K-M, et al. The influence of metastatic lymph node ratio on the treatment outcomes in the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors (ARTIST) trial: a phase III trial. *J Gastric Cancer*. 2016;16(2):105–110. doi: 10.5230/jgc.2016.16.2.105.
273. Cozzaglio L, Coladonato M, Biffi R, et al. Duodenal fistula after elective gastrectomy for malignant disease: an Italian retrospective multicenter study. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:805-811. doi: 10.1007/s11605-010-1166-2.
274. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol*. 2004;22:2767–73. doi: 10.1200/JCO.2004.10.184.
275. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Operative morbidity and mortality after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer: a prospective randomized trial conducted by Asian surgeons. East Asia Surgical Oncology Group. *Hepatogastroenterology*. 2006;53:389–94.
276. Ichikawa D, Kurioka H, Yamaguchi T, et al. Postoperative complications following gastrectomy for gastric cancer during the last decade. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:613–7.
277. Miki Y, Tokunaga M, Bando E, et al. Evaluation of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy with D2 lymphadenectomy by ISGPF classification. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:1969–76. doi: 10.1007/s11605-011-1628-1.
278. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, 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(11):2069-77. doi: 10.1200/JCO.2004.08.026.
279. Kim W, Kim HH, Han SU, et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy or stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg*. 2016;263(1):28–35. doi: 10.1097/SLA.0000000000001346.
280. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2767–2773. doi: 10.1200/JCO.2004.10.184.
281. Lee KG, Lee HJ, Yang JY, et al. Risk factors associated with complication following gastrectomy for gastric cancer: retrospective analysis of prospectively collected data based on the Clavien–Dindo system. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(7):1269–1277. doi: 10.1007/s11605-014-2525-1.

282. Kim W, Song KY, Lee HJ, et al. The impact of comorbidity on surgical outcomes in laparoscopy-assisted distal gastrectomy: a retrospective analysis of multicenter results. *Ann Surg*. 2008;248(5):793–799. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181887516.
283. Shin HS, Oh SJ, Suh BJ. Factors related to morbidity in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomies. *J Gastric Cancer*. 2014;14(3):173–179. doi: 10.5230/jgc.2014.14.3.173.
284. Saidi RF, Bell JL, Dudrick PS. Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: is there a difference in outcome? *J Surg Res*. 2004;118(1):15–20. doi: 10.1016/S0022-4804(03)00353-6.
285. Gong DJ, Miao CF, Bao Q, et al. Risk factors for operative morbidity and mortality in gastric cancer patients undergoing total gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2008;14(42):6560–6563. doi: 10.3748/wjg.14.6560.
286. Nelen SD, Bosscha K, Lemmens V, et al. Morbidity and mortality according to age following gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2018;105(9):1163-1170. doi: 10.1002/bjs.10836.
287. Solaini L, Ministrini S, Coniglio A, et al. How could we identify the 'old' patient in gastric cancer surgery? A single centre cohort study. *Int J Surg*. 2016;34:174–179. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.09.004.
288. Takama T, Okano K, Kondo A, et al. Predictors of postoperative complications in elderly and oldest old patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):653–661. doi: 10.1007/s10120-014-0387-6.
289. Mita K, Ito H, Hashimoto M, et al. Postoperative complications and survival after gastric cancer surgery in patients older than 80 years of age. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(12):2067–2073. doi: 10.1007/s11605-013-2364-5.
290. Katai H, Sasako M, Sano T, et al. The outcome of surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly. *Jpn J Clin Oncol*. 1998;28(2):112–115. doi: 10.1093/jjco/28.2.112.
291. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, et al. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition*. 2012;28(10):1022–1027. doi: 10.1016/j.nut.2012.01.017.
292. Zhou W, Xu X, Yan J, et al. Nutritional risk is still a clinical predictor of postoperative outcomes in laparoscopic abdominal surgery. *Surg Endosc*. 2013;27(7):2569–2574. doi: 10.1007/s00464-013-2790-1.
293. Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2128–2134. doi: 10.1245/s10434-012-2225-6.
294. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1128–1137. doi: 10.1056/NEJMsa012337.
295. Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). Guidance on minimum surgeon volumes. 2010. http://www.augis.org/wp-content/uploads/2014/05/AUGIS_recommendations_on_Minimum_Volumes.pdf
296. van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH, et al. Influence of comorbidity and age on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):371–380. doi:10.1245/s10434-012-2663-1.
297. Verweij NM, Schiphorst AH, Maas HA, et al. Colorectal cancer resections in the oldest old between 2011 and 2012 in the Netherlands. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1875–1882. doi: 10.1245/s10434-015-5085-z.
298. Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2013;16(1):1–27. doi: 10.1007/s10120-012-0163-4.
299. Suzuki H, Gotoh M, Sugihara K, et al. Nationwide survey and establishment of a clinical database for gastrointestinal surgery in Japan: targeting integration of a cancer registration system and improving the outcome of cancer treatment. *Cancer Sci*. 2011;102(1):226–230. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01749.x.

300. Kurita N, Miyata H, Gotoh M, et al. Risk model for distal gastrectomy when treating gastric cancer on the basis of data from 33,917 Japanese patients collected using a nationwide web-based data entry system. *Ann Surg.* 2015;262(2):295–303. doi: 10.1097/SLA.0000000000001127.
301. Watanabe M, Miyata H, Gotoh M, et al. Total gastrectomy risk model: data from 20,011 Japanese patients in a nationwide internet-based database. *Ann Surg.* 2014;260(6):1034–1039. doi: 10.1097/SLA.0000000000000781.
302. Selby LV, Vertosick EA, Sjoberg DD, et al. Morbidity after total gastrectomy: analysis of 238 patients. *J Am Coll Surg.* 2015;220(5):863–871. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.058.
303. Robb WB, Messenger M, Goere D, et al. Predictive factors of postoperative mortality after junctional and gastric adenocarcinoma resection. *JAMA Surg.* 2013;148(7):624–631. doi: 10.1001/jamasurg.2013.63.
304. Norero E., Vega E, Diaz C, et al. Improvement in postoperative mortality in elective gastrectomy for gastric cancer: Analysis of predictive factors in 1066 patients from single center. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(7):1330-1336. doi: 10.1016/j.ejso.2017.01.004.
305. Busweiler LA, Wijnhoven BP, van Berge Henegouwen MI, et al. Early outcomes from the Dutch upper gastrointestinal cancer audit. *Br J Surg.* 2016;103(13):1855–1863. doi: 10.1002/bjs.10303.
306. Gretschel S, Estevez-Schwarz L, Hünerbein M, et al. Gastric cancer surgery in elderly patients. *World J Surg.* 2006;30(8):1468–1474. doi: 10.1007/s00268-005-0633-5.
307. Saif MW, Makrilia N, Zalonis A, et al. Gastric cancer in the elderly: an overview. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(8):709–717. doi: 10.1016/j.ejso.2010.05.023.
308. Mahar AL, McLeod RS, Kiss A, et al. A systematic review of the effect of institution and surgeon factors on surgical outcomes for gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 2012;214(5):860–868.e12. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.050.
309. Zhuang C, Wang S, Huang D, et al. Risk factor for hospital readmission after radical gastrectomy for gastric cancer: a prospective study. *PLoS Ones.* 2015.10(4):e0125572. doi: 10.1371/journal.pone.0125572.
310. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: results from EURO CARE-5. *Eur J Cancer.* 2015;51(15):2144–2157. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.026.
311. Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, et al. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001–2009): findings from the CONCORD-2 study. *Cancer.* 2017;123(Suppl_24):4994–5013. doi: 10.1002/cncr.30881.
312. Jung KW, Won YJ, Oh CM, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2014. *Cancer Res Treat.* 2017;49(2):292–305. doi: 10.4143/crt.2017.118.
313. Saito H, Osaki T, Murakami D, et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer. *J Surg.* 2006;76(6):458-461. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03756.x.
314. Asplund J, Kauppila J, Mattsson F. Survival trends in gastric adenocarcinoma: a population-based study in Sweden. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(9):2693-2702. doi: 10.1245/s10434-018-6627-y.
315. Park JC, Lee YC, Kim JH, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric patients. *J Surg Oncol.* 2009;99(7):395-401. doi: 10.1002/jso.21281.
316. Deng J, Liang H. Discussion of the applicability of positive lymph node ratio as a proper N-staging for predication the prognosis of gastric cancer after curative surgery plus extended lymphadenectomy. *Ann Surg.* 2012;256(6):e35–e36. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182769545.
317. de Manzoni G, Verlato G, Bencivenga M, et al. Impact of super-extended lymphadenectomy on relapse in advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(4):534–540. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.023.

318. Galizia G, Lieto E, De Vita F, et al. Modified versus standard D2 lymphadenectomy in total gastrectomy for nonjunctional gastric carcinoma with lymph node metastasis. *Surgery*. 2015;157(2):285–296. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.012.
319. Shirong C, Jianhui C, Chuangqi C, et al. Survival of proper hepatic artery lymph node metastasis in patients with gastric cancer: implications for D2 lymphadenectomy. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118953. doi: 10.1371/journal.pone.0118953.
320. Marín Córdova NE, Yan-Quiroz EF, Dúaz Plasencia J, et al. Significancia pronóstica de la razón ganglionar metastásica en la sobrevida a cinco años luego de gastrectomía curativa por carcinoma gástrico avanzado. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017;37(3):217-224.
321. Chen HN, Chen XZ, Zhang WH, et al. Necessity of harvesting at least 25 lymph nodes in patients with stage N2–N3 resectable gastric cancer: a 10-year, single-institution cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(10):e620. doi: 10.1097/MD.0000000000000620.
322. Kim YI. Does the retrieval of at least 15 lymph nodes confer an improved survival in patients with advanced gastric cancer? *J Gastric Cancer*. 2014;14:111–116. doi: 10.5230/jgc.2014.14.2.111.
323. Zheng L, Wu C, Xi P, et al. The survival and the long-term trends of patients with gastric cancer in Shanghai, China. *BMC Cancer*. 2014;14:300. doi: 10.1186/1471-2407-14-300.
324. Zhao J, Zhao J, Du F, et al. Cardia and non-cardia gastric cancer have similar stage-for-stage prognoses after R0 resection: a large-scale, multicenter study in China. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(4):700–707. doi: 10.1007/s11605-016-3089-z.
325. Dassen AE, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, et al. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population-based study in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2010;46(6):1101–1110. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.013.
326. Xuefeng Y, Fulan H, Chunfeng L, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1037-1044. doi: 10.2147/OTT.S157378.
327. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al. Problem of proximal third gastric carcinoma. *World J Surg*. 1995;19(4):523–531. doi: 10.1007/BF00294713.
328. Kilic L, Ordu C, Yildiz I. Current adjuvant treatment modalities for gastric cancer: from history to the future. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(5):439-449. doi: 10.4251/wjgo.v8.i5.439.
329. Wu C, Lo S, Shen K, et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg*. 2003;27(2):153-158. doi: 10.1007/s00268-002-6279-7.
330. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005;241(1):27-39. doi: 10.1097/01.sla.0000149300.28588.23.
331. Shin C, Lee W, Hong S. Characteristics of gastric cancer recurrence five or more years after curative gastrectomy. *Chin J Cancer Res*. 2016;28(5):503-510. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.05.05.
332. Akturk O, Ulusoy C. Prognosis in the Cancer of the Stomach. Gastric Carcinoma- New Insights into Current Management. 259-269. Doi: 10.5772/52655.
333. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, et al. Distinct recurrence pattern and outcome of adenocarcinoma of the gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach. *World J Surg*. 2006;30(10):1864-1869. doi: 10.1007/s00268-005-0582-z.
334. Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, et al. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(6):562-567. doi: 10.1007/BF02573892.
335. Bourke C, Berkley J, Prendergast A. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends Immunol*. 2016;37(6):386–398. doi: 10.1016/j.it.2016.04.003.
336. Yu W, Seo BY, Chung HY. Postoperative body-weight loss and survival after curative resection for gastric cancer. *Br J Surg*. 2002;89(4):467–470. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02046.x.

337. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer*. 2012;15(suppl_1):S70–S88. doi: 10.1007/s10120-012-0169-y.
338. Jensen LS, Nielsen H, Mortensen PB, et al. Enforcing centralization for gastric cancer in Denmark. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(suppl_1):S50-S54. doi: 10.1016/j.ejso.2010.06.025.
339. Osorio J, Rodriguez-Santiago J, Roig J, et al. Proyectos de estandarización del tratamiento del cáncer de la unión esofagogástrica: centralización, registros y formación. *Cir Esp*. 2019;97(8):470-476. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.03.011.
340. Vonlanthen R, Lodge P, Barkun JS, et al. Toward a consensus on centralization in surgery. *Ann Surg*. 2018;268(5):712-724. doi:10.1097/SLA.0000000000002965.


IX.ANEXOS

ANEXO 1: .CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA INTERVENCIÓN (RESECCIÓN GÁSTRICA).

 Osakidetza <small>DONOSTIALDEA ESI OSI DONOSTIALDEA</small>	1. abizena / 1º apellido		
	2. abizena / 2º apellido		
	Irreña / Nombre	HK zk. / N° HC	
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RESECCIÓN GÁSTRICA	56 urte Adina/Edad	Zerbitzua/Servicio	Ohea/Cama
NOMBRE DEL MÉDICO: EMMA EIZAGUIRRE LETAMENDIA SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA Fecha:			
INFORMACIÓN <ul style="list-style-type: none"> Mediante este procedimiento, se pretende extirpar la parte del estómago enfermo que produce los síntomas y evitar las complicaciones (sangrado, perforación, obstrucción...) Mediante una incisión en el abdomen, se va a extirpar una parte o todo el estómago, según su grado de afectación. Posteriormente se reconstruirá la continuidad del tubo digestivo mediante sutura del esófago o del estómago residual con un asa de intestino delgado. En ocasiones puede ser necesario ampliar la extirpación a otros órganos abdominales como el bazo, cola de páncreas o vesícula biliar. Cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionarle el tratamiento más adecuado. El procedimiento requiere anestesia de cuyos riesgos será informado por el anestesiólogo, y es posible que, durante o después de la intervención, sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados. La realización del procedimiento puede ser firmada con fines científicos o didácticos, salvo que manifieste lo contrario. Se podrá utilizar parte de los tejidos obtenidos con fines científicos, en ningún caso comercial, salvo que manifieste lo contrario. 			
ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO <ul style="list-style-type: none"> En su caso pensamos que no existe una alternativa más eficaz de tratamiento para su enfermedad. 			
RIESGOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO <ul style="list-style-type: none"> A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas como otros específicos del procedimiento, que pueden ser: <ul style="list-style-type: none"> Poco graves y frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> Infección y sangrado de la herida quirúrgica, fiebril, retraso en la recuperación de la motilidad intestinal, vómitos, dolor prolongado en la zona de la operación. Poco frecuentes y graves: <ul style="list-style-type: none"> Dehiscencia de la laparotomía (apertura de la misma), fistula o estenosis por alteración de la cicatrización de la sutura intestinal, alteraciones del estado nutricional que se corrigen habitualmente con suplementos dietéticos, infección o sangrado intraabdominal, obstrucción intestinal, reproducción de la enfermedad Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, y en ocasiones, puede producirse la muerte. 			
RIESGOS PERSONALIZADOS <ul style="list-style-type: none"> Por su situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como 			
DECLARO: Que he sido informado por el médico, de las ventajas e inconvenientes del tratamiento propuesto y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas. En consecuencia: DOY MI CONSENTIMIENTO PARA RESECCIÓN GÁSTRICA		DECLARO: Que he proporcionado la información adecuada al paciente y he dado respuesta a las dudas planteadas.	
Firma del paciente,		Firma del médico responsable,	
Nombre D.N.I.		Nombre	
		Nº de Colegiado	
REPRESENTANTE LEGAL (en caso de incapacidad del paciente): D.Dña. D.N.I. Parentesco (padre, madre, tutor, etc.): Firma:			
He decidido REVOCAR MI ANTERIOR AUTORIZACIÓN			
Firma Paciente Informado		Firma Representante Legal del Paciente	
D/Dña:.....		D.Dña:.....	
DNI:.....		DNI:.....	

CONSENTIMIENTO PARA RESECCIÓN GÁSTRICA 06/ 2300-47

ANEXO 1: .CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA INTERVENCIÓN (RESECCIÓN GÁSTRICA LAPAROSCÓPICA).

 Osakidetza <small>DONOSTIALDEA ESI OSI DONOSTIALDEA</small>	1. abizena / 1º apellido	
	2. abizena / 2º apellido	
	izena / Nombre	HK zk. / N° HC
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RESECCIÓN GÁSTRICA LAPAROSCÓPICA		
Adina/Edad	Zerbitzua/Servicio	Oheal/Cama
NOMBRE DEL MÉDICO: EMMA EIZAGUIRRE LETAMENDIA SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA Fecha:		
INFORMACIÓN <ul style="list-style-type: none"> Mediante este procedimiento, se pretende extirpar la parte del estómago enfermo que produce los síntomas y evitar las complicaciones (sangrado, perforación, obstrucción...). Al operarse por laparoscopia se pretende evitar una incisión mayor. Al realizarse incisiones más pequeñas se disminuye el riesgo de hernias postoperatorias. El dolor postoperatorio generalmente es más leve, la recuperación del tránsito intestinal suele ser más rápida y el periodo de convalecencia postoperatorio suele ser más corto y confortable. Mediante esta técnica, se le va a extirpar una parte o todo el estómago, según su grado de afectación. Posteriormente se reconstruirá la continuidad del tubo digestivo mediante sutura del esófago o del estómago residual con un asa de intestino delgado. En ocasiones puede ser necesario ampliar la extirpación a otros órganos abdominales como el bazo, cola de páncreas o vesícula biliar. La laparoscopia consiste en el abordaje del abdomen mediante la introducción de trócares a través de pequeñas incisiones creando un espacio tras la introducción de gas y operando con un instrumental especial. La técnica quirúrgica no difiere de la habitual. En casos en que técnicamente o por hallazgos intraoperatorios no sea posible concluir la cirugía por esta vía se procederá a la reconversión a cirugía abierta (laparotomía). Cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionarle el tratamiento más adecuado. El procedimiento requiere anestesia de cuyos riesgos será informado por el anestesiólogo, y es posible que, durante o después de la intervención, sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados. La realización del procedimiento puede ser filmado con fines científicos o didácticos, salvo que manifieste lo contrario. Se podrá utilizar parte de los tejidos obtenidos con fines científicos, en ningún caso comercial, salvo que manifieste lo contrario. 		
ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO <ul style="list-style-type: none"> Puede operarse por cirugía abierta pero que, en su caso, no existe una alternativa eficaz a la cirugía. 		
RIESGOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO <p>A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas como otros específicos del procedimiento, que pueden ser:</p> <p>Riesgos poco graves y frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infección y sangrado de la herida quirúrgica, fiebtilis, retraso en la recuperación de la motilidad intestinal, vómitos, dolor prolongado en la zona de la operación. Por la cirugía laparoscópica puede aparecer extensión del gas al tejido subcutáneo u otras zonas y dolores referidos, habitualmente al hombro <p>Riesgos poco frecuentes y graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dehiscencia de la laparotomía (apertura de la misma), fistula o estenosis por alteración de la cicatrización de la sutura intestinal, alteraciones del estado nutricional que se corrigen habitualmente con suplemento dietéticos, infección o sangrado intraabdominal, obstrucción intestinal, reproducción de la enfermedad. Por la cirugía laparoscópica puede haber lesiones vasculares, lesiones de los órganos vecinos, embolia gaseosa y neumotórax. <p>Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, y en ocasiones, puede producirse la muerte.</p>		
RIESGOS PERSONALIZADOS <ul style="list-style-type: none"> Por su situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como 		
DECLARO: Que he sido informado por el médico, de las ventajas e inconvenientes del tratamiento propuesto y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas. En consecuencia: DOY MI CONSENTIMIENTO PARA RESECCIÓN GÁSTRICA LAPAROSCÓPICA Firma del paciente,		DECLARO: Que he proporcionado la información adecuada al paciente y he dado respuesta a las dudas planteadas. Firma del médico responsable, Nombre N° de Colegiado
Nombre D.N.I.		
REPRESENTANTE LEGAL (en caso de incapacidad del paciente): D.Dña. D.N.I. Parentesco (padre, madre, tutor, etc.) Firma		
He decidido REVOCAR MI ANTERIOR AUTORIZACIÓN		
Firma Paciente Informado D.Dña. DNI		Firma Representante Legal del Paciente D.Dña. DNI

CONSENTIMIENTO PARA RESECCIÓN GÁSTRICA LAPAROSCÓPICA 06/ 2300-48

ANEXO 3: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA (HUD) PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DEL CÁNCER GÁSTRICO DEL HUD, DESDE EL AÑO 2003 AL 2016.



Donostia Ospitalea
Hospital Donostia

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. José Ignacio Empananza Knörr, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el Estudio Observacional titulado: *"Evolución del cáncer gástrico en Gipuzkoa desde el año 2003 al 2016"*. Código de Protocolo: EIZ-EVO-2018-01.

Versión Protocolo: 1 de 10 de Enero de 2018

Versión Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 1 de 10 de Enero de 2018

Y que este Comité reunido el día 20/02/2018 (recogido en acta 02/2018) ha decidido Aprobar dicho Estudio y que sea realizado por el siguiente Investigador:

- Emma Eizaguirre Letamendia – Servicio de Cirugía General y Digestivo – Hospital Universitario Donostia

Lo que firmo en San Sebastián, a 20 de Febrero de 2018

Fdo.: José Ignacio Empananza