

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández

TESIS DOCTORAL

Evaluación de la aplicación del tratamiento
perioperatorio MAGIC en los pacientes con
carcinoma gástrico y de la unión esófago -
gástrica en nuestro medio.

Fernando Mingol Navarro

San Juan de Alicante 2017

La Dra. Susana Jiménez Moreno, Directora del Departamento de Patología y Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

CERTIFICA:

Que, D. FERNANDO MINGOL NAVARRO ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada: "EVALUACIÓN DE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO PERIOPERATORIO MAGIC EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA GÁSTRICO Y DE LA UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA EN NUESTRO MEDIO" cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo de forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en Sant Joan d'Alacant, a doce de junio de dos mil diecisiete.

Profa. S. Jiménez Moreno

Los doctores D. Francisco Javier Lacueva Gómez, D. Javier Gallego Plazas
y D. Rafael Calpena Rico,

CERTIFICAN:

Que el estudio de investigación clínica "Evaluación de la aplicación del tratamiento perioperatorio MAGIC en los pacientes con carcinoma gástrico y de la unión esófago-gástrica en nuestro medio", realizado por D. FERNANDO MINGOL NAVARRO, ha sido llevado a cabo bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Lo que certifican en Sant Joan d'Alacant, a nueve de junio de dos mil diecisiete.

Prof. F.J. Lacueva Gómez

Dr. J. Gallego Plazas

Prof. R. Calpena Rico

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han hecho posible que este trabajo vea la luz, especialmente:

Al Dr. Javier Lacueva, director de esta tesis doctoral, sin su esfuerzo y colaboración este trabajo no hubiera salido adelante y también por su amistad mucho más importante que este trabajo.

Al Dr. Javier Gallego, director de esta tesis, por su colaboración y disposición para realizar este trabajo y por todos sus conocimientos en el campo de la Oncología.

Al Dr. Rafael Calpena, director de esta tesis, por el día en que confió en mí para que formara parte de su Servicio de Cirugía, en el que progresé como Cirujano y como persona.

Al Dr. De Juan por ser mi maestro en la cirugía, siempre le estaré agradecido.

A mi Padre por que desde el balcón de la gloria seguro que se sentirá feliz por su hijo.

A mi Madre por su cariño, amor y por estar ahí siempre a mi lado.

A mis hermanos Jose, Juan y Santi por ser mis incondicionales hermanos.

A mi mujer Amparo por su ayuda, por su apoyo y por su paciencia conmigo.

Y a mis dos hijas Ana y Laura por que, por muy cansado que este, siempre me sacan una sonrisa y gracias a ellas he sabido lo que es el amor incondicional.





Para Amparo, Ana y Laura

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA	3
1.1.1. Variaciones geográficas	4
1.2. FACTORES DE RIESGO	7
1.3. HISTOPATOLOGÍA.....	9
1.3.1 Lesiones precursoras en el carcinoma gástrico.....	10
1.3.2 Morfología.	11
1.3.3 Clasificación microscópica.	12
1.3.4 Clasificación molecular.....	14
1.4 DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA DE LOCALIZACIÓN GÁSTRICA Y DEL DE LA UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA (UEG)	15
1.5 ESTADIFICACIÓN	18
1.5.1. Sistemas de clasificación por estadios	22
1.5.2. Clasificación TNM	23
1.6 TRATAMIENTO.....	28
1.6.1 Cirugía	28
1.6.1.1 Resección endoscópica	29
1.6.1.2 Linfadenectomía.....	31
1.6.2 Quimioterapia y quimiorradioterapia	40
1.6.2.1 Quimioterapia intravenosa	46
1.6.2.2 Quimiorradioterapia.....	47
1.6.2.3 Quimioterapia intraperitoneal	50
1.6.2.3 Mecanismos moleculares implicados en la quimiorresistencia ...	52
1.7 RECIDIVA DEL CANCER GÁSTRICO.....	54
1.8 SUPERVIVENCIA	56
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
2.1 JUSTIFICACIÓN	61
2.2 HIPÓTESIS.	62
2.3 OBJETIVOS.....	62
III. PACIENTES Y MÉTODOS	65
3.1 PACIENTES.....	67
3.1.1. Criterios de inclusión	67
3.1.2. Criterios de exclusión.....	67
3.2 MÉTODO	68

3.2.1 Diseño.....	68
3.2.2 Variables	68
3.2.3 Evaluación preoperatoria	72
3.2.4 Tratamiento preoperatorio. Quimioterapia	73
3.2.5 Tratamiento quirúrgico	73
3.2.6 Postoperatorio inmediato.	74
3.2.7 Estudio histopatológico	75
3.2.8 Tratamiento postoperatorio.....	76
3.2.9 Seguimiento.	76
3.2.10 Morbi-mortalidad postoperatoria	77
3.2.11 Análisis estadístico.....	77
IV. RESULTADOS	79
4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	81
4.2 LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	81
4.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y DE ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA	82
4.4 TRATAMIENTO PERIOPERATORIO	83
4.4.1 Quimioterapia neoadyuvante.....	83
4.4.2 Quimioterapia adyuvante	84
4.5 CIRUGÍA.....	86
4.6 MORBI-MORTALIDAD POSTOPERATORIA.....	88
4.7 ANATOMÍA PATOLÓGICA	89
4.8 RECIDIVA	94
4.9 SUPERVIVENCIA.	94
4.10 ANÁLISIS UNIVARIANTE	97
4.11 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.	101
V. DISCUSIÓN	103
5.1 SITUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS ADENOCARCINOMA GÁSTRICOS Y DE LA UEG, ANTES DE LA INSTAURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES Y PERIOPERATORIOS	105
5.2 FACTIBILIDAD E IMPLANTACIÓN DEL ESQUEMA MAGIC DE TRATAMIENTO PERIOPERATORIO EN LOS ADENOCARCINOMA GÁSTRICOS Y DE LA UEG	107
5.3 TOXICIDAD Y CUMPLIMIENTO DEL ESQUEMA MAGIC DE TRATAMIENTO PERIOPERATORIO	111
5.4 TASA DE RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA TRAS LA FASE DE QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA	114
5.5 CALIDAD DE LA CIRUGÍA REALIZADA	116

5.5.1 Radicalidad y linfadenectomía	116
5.5.2 Morbilidad y mortalidad postoperatoria.	121
5.6 EFECTIVIDAD DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO PERIOPERATORIO MAGIC EN LOS ADENOCARCINOMA GÁSTRICOS Y DE LA UEG.	123
5.7 OTRAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS A LA CIRUGÍA. TRATAMIENTOS ADYUVANTES.....	129
5.8 LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO.....	132
5.9 PERSPECTIVAS FUTURAS. ESTUDIOS EN CURSO	133
VI. CONCLUSIONES.....	137
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	141
VIII. ANEXO.	177
8.1 Artículo BMC surgery:	179





I. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Cerca de un millón de casos nuevos de cáncer gástrico son diagnosticados en el mundo cada año provocando más de 700.000 muertes. De estos 140.000 son diagnosticados en Europa con 107.000 muertes al año (Smyth y cols., 2016). Así, el cáncer gástrico constituye la segunda causa de muerte en el mundo después del cáncer de pulmón (Kodera y cols., 2003; Wang y cols., 2012).

Se ha detectado un descenso en la incidencia del cáncer gástrico en las últimas décadas (Zhu y Sonnenberg, 2012; de Martel y cols., 2013). El descenso en la mortalidad global se debe al descenso de la incidencia, ya que las tasas de supervivencia a 5 años no han variado (Zhu y Sonnenberg, 2012). Parte de este descenso es debido al reconocimiento de ciertos factores de riesgo como el *Helicobacter pylori*, factores dietéticos y ambientales (Matysiak-Budnik y Megraud, 2006). El descenso de la incidencia se observó primero en los países de baja incidencia como EE.UU., donde comenzó en 1930, mientras que el descenso en países de alta incidencia como Japón ha sido más lenta, al igual que en Inglaterra donde se empezó a observar a partir de 1996 (Fitzsimmons y cols., 2007). En China este descenso es menos acentuado que en otros países, contrastando con un incremento en la incidencia en ancianos y en jóvenes (Jemal y cols., 2006). Una hipótesis para explicar esta reducción de la incidencia de cáncer gástrico es la mejora en el almacenamiento de los alimentos reduciendo la sal utilizada para su preservación y previniendo la contaminación bacteriana y fúngica. Además, el uso de los frigoríficos permite

una mejor conservación de alimentos frescos, haciendo más fácil una dieta rica en antioxidantes (Coggon y cols., 1989; La Vecchia y cols., 1990).

En cambio se ha observado un aumento de la incidencia del cáncer de la unión esofagogástrica (UEG) y en el estómago proximal, especialmente en hombres blancos jóvenes menores de 40 años, sobrepasando la tasa de cualquier otro cáncer, incluidos el de pulmón y el melanoma (Gore y cols., 1997).

1.1.1. Variaciones geográficas

La incidencia del cáncer gástrico varía en las distintas zonas del mundo. Es más alta en Asia oriental, Europa oriental, y en países latinoamericanos. Sin embargo es menor en los EE.UU. y en Europa Occidental. En Japón continúa siendo el tumor más frecuente en ambos sexos, constituyendo el 20-30% de los nuevos diagnósticos de cáncer. Las menores tasas de incidencia se sitúan en la India, Tailandia, y en algunos países africanos. El 70% de los cánceres gástricos aparecen en países en vías de desarrollo (Jemal y cols., 2011). La incidencia del cáncer gástrico en Europa es de 20-30 casos por 100.000 habitantes, con importantes diferencias entre países y regiones (Allgayer y cols., 1997). En el estudio EUROCORE 5 se estudió la supervivencia del cáncer de esófago y estómago en diferentes países de Europa para ver las diferencias que existían. La supervivencia a 1 y 5 años del cáncer de esófago fue del 40% y del 12%, peores en los países del este. En cuanto a los cánceres gástricos la supervivencia a los 5 años fue del 25%, siendo peor en Irlanda y Reino Unido

(17%) y en Europa oriental del 19%, mientras que en los países del sur de Europa la supervivencia alcanzó el 30%. Este estudio evidencia la gran variabilidad existente dentro de Europa en cuanto a supervivencia del cáncer de esófago y de estómago. (Anderson y cols., 2015)

Actualmente, la incidencia del cáncer de esófago en España ronda el 1% mientras que la del cáncer de estómago está en el 3,6% (Galceran, 2014). Ha habido una clara disminución de la incidencia del cáncer gástrico tanto en España como en la Comunidad Valenciana y un ligero repunte del cáncer de la UEG. La incidencia del cáncer gástrico en la Comunidad Valenciana es de 18 por 100.000 habitantes en hombres y de 9.4 casos por 100.000 habitantes en mujeres (Plan de Cáncer Comunidad Valenciana 2015). La mortalidad del cáncer gástrico en España presenta un patrón bien definido, con menor riesgo en las provincias costeras del Mediterráneo. La variabilidad en la distribución geográfica se explica por la distinta alimentación en las diferentes zonas, sobre todo en lo relativo a ingesta de aceite, verdura y frutas (Corella y cols., 1996).

Existen diferencias sustanciales en la incidencia a nivel mundial entre los diferentes grupos étnicos de la misma región. En el grupo de mayor incidencia se encuentran los coreanos, japoneses, nativos de Alaska, vietnamitas y hawaianos. En un segundo grupo se encuentran los hispanos blancos, africanos y chinos, siendo el grupo de menor incidencia el de los filipinos y caucásicos (Miller y cols., 1996). El riesgo de cáncer gástrico es mayor en los estratos socioeconómicos bajos, en la población de raza negra, y parece algo mayor en parientes de primer grado de pacientes con cáncer gástrico (Gore, 1997). En

cuanto a la distribución por sexo, en la mayoría de las series es más frecuente en hombres que en mujeres con una proporción 2:1. Suele diagnosticarse en pacientes mayores de 50 años, con un crecimiento gradual de su incidencia hasta la séptima década de la vida donde alcanza un pico. Solo afecta en el 2-9% a los pacientes menores de 40 años, siendo muy raro en personas más jóvenes (Gore, 1997).

El riesgo del cáncer gástrico varía lentamente en poblaciones que se mueven de zonas de alta incidencia a otras con baja incidencia, hasta equipararlo al existente en el nuevo entorno. Estudios de japoneses que migraron a EE.UU. han confirmado que la exposición precoz a los factores ambientales tiene una importante influencia en la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico. En las siguientes generaciones nacidas en EE.UU. la mortalidad descendió hasta equipararse a los rangos de los estadounidenses blancos (Haenszel y Kurihara 1968). Se realizaron estudios en la década de los 70 en inmigrantes polacos donde se vio que la incidencia se igualaba con la población originaria del país (Staszewski y cols., 1979). En estudios epidemiológicos recientes llevados a cabo en Suecia se ha visto que el riesgo de cáncer de estómago (no de la UEG) aumentó sólo entre los inmigrantes de segunda generación nacidos en el extranjero. Una posible explicación es que estos inmigrantes estuvieran infectados por *Helicobacter pylori* antes de la inmigración (Mousavi y cols., 2012).

1.2. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo del cáncer gástrico más relevantes reseñados en la literatura, se comentan a continuación.

- a) Sal y comidas ahumadas: diferentes estudios demuestran que el riesgo de cáncer gástrico aumenta con el alto consumo de sal y de productos conservados en sal, como salazones de pescado, carne curada y verduras saladas (Park y cols., 2011).
- b) Componentes nitrogenados: Los componentes nitrogenados se generan después del consumo de nitratos, que son componentes naturales de la comida, como vegetales, patatas, carnes ahumadas y son usados como aditivos en quesos y carnes curadas. Los nitratos son transformados en nitritos en caso de existir un microambiente rico en flora bacteriana y posteriormente, se combinarían con amidas y aminas formando compuestos nitrosados, nitrosaminas y nitrisamidas, que han demostrado tener un potencial carcinógeno (Correa, 1982).
- c) Bajo consumo de frutas y vegetales: el consumo de frutas y vegetales parece ser un factor protector para el cáncer gástrico. Esto parece debido a su contenido en vitamina C, que reduce la formación de componentes nitrogenados carcinogénicos. Los vegetales cocinados no muestran el mismo efecto protector (Park y cols., 2011; Zhang y cols., 2013).

-
- d) Obesidad: el aumento del índice de masa corporal (IMC) parece relacionado con el aumento del riesgo de cáncer gástrico. La asociación es más fuerte a mayor IMC (Yang y cols., 2009).
- e) Tabaco: El tabaco aumenta el riesgo de cáncer gástrico, con un RR de 1.53, siendo mayor en varones. Alrededor del 20% de los cánceres gástricos son atribuidos al tabaco (Ladeiras-Lopes y cols., 2008).
- f) *Helicobacter pylori*: la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera al *Helicobacter pylori* como un carcinógeno tipo I, ya que es la causa más común de gastritis, produciendo inflamación de la mucosa gástrica y como resultado atrofia y metaplasia intestinal, lesión precursora del cáncer gástrico (Matysiak-Budnik y Megraud, 2006). Cuando la infección por *Helicobacter pylori* afecta al antro origina normalmente una gastritis hipersecretora responsable de úlceras duodenales. Sin embargo, cuando la infección afecta al cuerpo gástrico puede originar una gastritis crónica atrófica e hipoclorhidria secundaria, aumentando así el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico (Ohba y cols., 2016). Sólo una pequeña proporción de pacientes infectados presentan cáncer gástrico, por lo que deben existir otros factores genéticos y ambientales que intervengan en la patogénesis del tumor (Correa, 1982; Cheng y cols., 2016).
- g) Nivel socioeconómico: el bajo nivel socioeconómico se asocia a mayor riesgo de padecer cáncer gástrico (Park y cols., 2011; Bonequi y cols., 2013).

h) Cirugía gástrica: la cirugía gástrica aumenta el riesgo de padecer cáncer gástrico. Este riesgo puede manifestarse 15 o 20 años después de la cirugía. El procedimiento Billroth II conlleva mayor riesgo que el Billroth I. La verdadera causa es desconocida, aunque parece ser debido a la acción del reflujo biliar y pancreático sobre la mucosa gástrica o la presencia de gastritis atrófica (Ohira y cols., 2016).

1.3. HISTOPATOLOGÍA

El 95% de las neoplasias malignas del estómago son adenocarcinomas, y tan solo el 5% corresponden a otros tumores como linfomas, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoides, y carcinomas escamosos.

Existen dos tipos de cáncer gástrico con comportamiento biológico diferente: el carcinoma gástrico precoz y el carcinoma invasor. El cáncer gástrico precoz se define como aquel limitado a la mucosa y submucosa gástrica, independientemente de la afectación linfática. Aunque el término sugiere una lesión temprana y asintomática, estas lesiones pueden ser grandes, sintomáticas, con afectación ganglionar y frecuentemente multicéntricos. En Japón, el 30% de los carcinomas gástricos son precoces, debido a los programas de screening que se llevan a cabo allí, ya que poseen una alta incidencia de esta enfermedad. Sin embargo en países occidentales solo representan el 10-15% de los carcinomas gástricos, ya que los pacientes se diagnostican cuando son sintomáticos.

1.3.1 Lesiones precursoras en el carcinoma gástrico

A continuación, se describen las lesiones precursoras del cáncer gástrico tipo intestinal. La gastritis crónica atrófica se acompaña de pérdida de las células parietales gástricas y como consecuencia de una reducción de la producción de ácido gástrico (aclorhidria o hipoclorhidria) con una reducción de los niveles de ácido ascórbico luminal, y un aumento compensatorio de la gastrina sérica, que es un potente inductor de la proliferación de las células epiteliales gástricas. De la misma forma que sucede en las cirugías resectivas gástricas, especialmente después de una reconstrucción Bilroth II, se desencadena una hipoclorhidria y por lo tanto una hipergastrinemia. Esto produce un aumento del pH gástrico, lo que permite la colonización de bacterias capaces de convertir los nitratos de la dieta en potentes productos mutagénicos, los componentes nitrosos. Además existe una pérdida de las células endocrinas gástricas que normalmente secretan factores de crecimiento celular (Shikata y cols., 2006). Las poblaciones con alta incidencia de gastritis atrófica tienen también una alta incidencia de carcinoma gástrico tanto cardial como no cardial (Genta, 1998).

La metaplasia intestinal es el tipo más común en el estómago y es un proceso de adaptación al medio celular. Puede ocurrir como consecuencia de la infección por *Helicobacter pylori* y el reflujo biliar, y puede ser inducido experimentalmente por la radiación. La metaplasia intestinal es más frecuente en países con alta incidencia de cáncer gástrico (Watanabe, 1978; Sobala y cols., 1993).

La prevalencia de la displasia gástrica varía entre un 0.5% y un 3.75% en países occidentales y entre un 9-20% en países con alto índice de cáncer gástrico como pueden ser Colombia o China. La progresión de la displasia de alto grado a carcinoma ocurre entre el 60-85% mientras que la displasia de bajo grado tiene mucho menos riesgo de transformación, oscilando entre un 3-9%. También los pacientes con displasia tienen hasta un 30% de riesgo de tener cáncer sincrónico en otra localización del estómago. (Sung, 2016; Lage y cols., 2016).

El carcinoma gástrico se origina por una acumulación secuencial de alteraciones genéticas y moleculares, pero el mecanismo de su carcinogénesis es complejo y no está bien establecido (Yasui y cols., 2011; Baniak y cols., 2016).

1.3.2 Morfología.

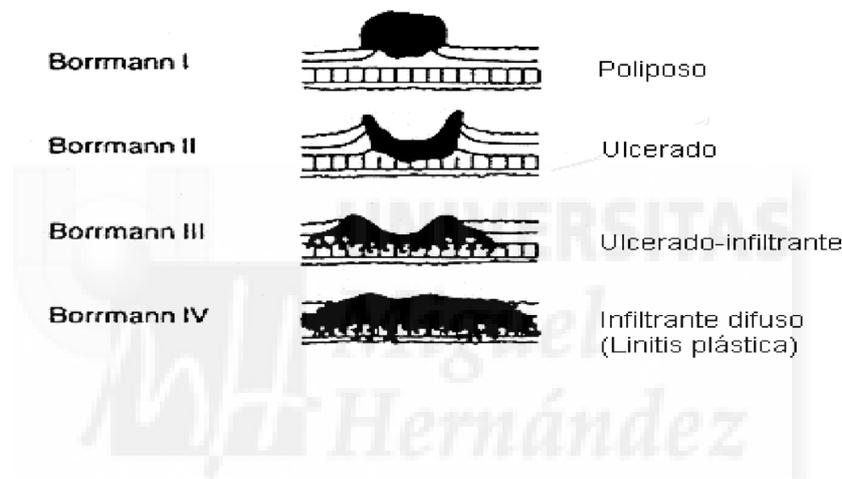
El adenocarcinoma es un tumor de estirpe epitelial originado en las células mucosas de las glándulas gástricas y puede manifestarse bajo distintas características morfológicas:

- Ulcerado: es el tipo más frecuente. Se describe como una masa indurada que contiene una zona ulcerada. La superficie del tumor puede ser elevada, plana o deprimida, con pérdida de los pliegues.
- Polipoide o exofítico: se presenta como una masa que se proyecta en la luz gástrica, pudiendo estar la superficie ulcerada o no.

—Infiltrante: Es el menos común. Se caracteriza por el engrosamiento de la pared gástrica que esta extensamente infiltrada por células tumorales. Algunos de estos tumores pueden causar una importante reacción desmoplásica produciendo la llamada linitis plástica.

La clasificación de Borrmann (Figura 1.1) distingue 4 grupos según su aspecto macroscópico (Pan y cols., 2013).

Figura 1.1 Clasificación de Borrmann



1.3.3 Clasificación microscópica.

Existen muchas clasificaciones, siendo la clasificación de Lauren la más usada en los países occidentales (Lauren, 1965). De acuerdo con ella se distinguen tres tipos histológicos de adenocarcinomas: el intestinal, el difuso y el mixto.

—Tipo intestinal: en estos adenocarcinomas las células malignas se disponen formando estructuras ganglionares con células de aspecto intestinal, en muchos casos mantienen el borde en cepillo y la secreción de mucina. Se asocian a gastritis crónica y metaplasia intestinal.

Presenta un alto número de mitosis. Se localizan preferentemente en el tercio distal del estómago y suelen tener una fase precancerosa prolongada. Este tipo histológico predomina en las áreas geográficas de alta incidencia del cáncer gástrico (Davis, 1994), siendo más común en varones de edad avanzada, y está más vinculado a los factores ambientales relacionados con el cáncer gástrico. En este tipo se incluyen el papilar, el tubular y el mucinoso.

—Tipo difuso: corresponde a tumores con pérdida completa de la estructura glandular. En ellos las células tumorales aparecen aisladas o formando pequeños grupos, en este grupo se incluyen el de células en anillo de sello y el poco cohesivo. El más característico es el de células en anillo de sello, que se caracterizan por tener el citoplasma lleno de moco con el núcleo desplazado a la periferia. Presenta pocas mitosis. A medida que crece produce un engrosamiento de la pared gástrica, formando masas mal definidas, pudiendo dar lugar a la llamada linitis plástica. Es el tipo predominante en las zonas de baja incidencia de cáncer gástrico y tiene peor pronóstico que el tipo intestinal (Boland, 1994). Tiene preferencia por la localización cardinal y afecta frecuentemente a personas más jóvenes, con igualdad en ambos sexos.

Existen otros patrones de crecimiento como el coloide, el anaplásico de células pequeñas, el medular y el papilar. En el 20% de los adenocarcinomas gástricos es imposible identificar el tipo histológico. Éstos suelen corresponder a adenocarcinomas indiferenciados, formados por células poco secretoras, de

escaso citoplasma y pequeño tamaño, con núcleo redondo hipercromático. Muchos de estos tumores contienen células neuroendocrinas.

1.3.4 Clasificación molecular

En 2014, el Cancer Genome Atlas ha propuesto otra nueva clasificación basada en la biología molecular, en la que se han caracterizado cuatro subgrupos de adenocarcinomas gástricos (Kato e Ishikawa, 2017; Liu y Meltzer, 2017):

El primer grupo está constituido por tumores virus Epstein-Barr (EBV) - positivo, que presentan mutaciones PIK3CA, hipermetilación de ADN y la amplificación de JAK2, PD-L1 y PD-L2. Se distribuyen por todo el estómago, aunque más frecuentemente se localizan en el fundus y el cuerpo gástrico.

El segundo subgrupo incluye tumores con inestabilidad de microsatélites. Presentan mutaciones somáticas e hipermetilación de genes reparadores (MLH1).

El tercer subgrupo se ha denominado como genómicamente estable. Estos tumores contienen mutaciones somáticas en el gen CDH1. La mayoría son del tipo difuso y albergaron mutaciones en el gen RHOA.

Finalmente, el cuarto subgrupo, incluye a los tumores cromosómicamente inestables. Las mutaciones TP53 son frecuentes, muestran una aneuploidía marcada y contienen amplificación de los receptores de la tirosin quinasa, VEGFA y mediadores del ciclo celular (CCNE1, CCND1 y CDK6). La mayoría son

del tipo intestinal y se localizan con mayor frecuencia en el cardias. (Bass y cols., 2014)

1.4 DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA DE LOCALIZACIÓN GÁSTRICA Y DEL DE LA UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA (UEG)

La endoscopia digestiva alta es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico del carcinoma gástrico, permitiéndonos determinar la localización de la lesión y la toma de biopsias. El uso precoz de la endoscopia digestiva alta ante pacientes con síntomas vagos está asociado a una alta tasa de detección de cáncer precoz. La toma de una biopsia simple tiene una sensibilidad del 70% para el diagnóstico, pero con una toma de 7 biopsias en los bordes de la úlcera la sensibilidad aumenta hasta el 98% (Graham y cols., 1982). El diagnóstico por endoscopia de los tumores de localización gástrica que forman linitis plástica es difícil, ya que el tumor crece en la submucosa y en la muscular propia y las biopsias de la mucosa, pueden suponer un falso negativo. La poca distensibilidad gástrica debe hacer sospecharla.

Los límites entre el esófago y el estómago constituyen un punto de controversia entre la visión anatómica, radiológica y funcional. El esfínter esofágico inferior se extiende de 3 a 5 cms. y solo es localizable por manometría, mientras que la línea Z (transición entre la mucosa esofágica y gástrica) se encuentra a un nivel variable. La ubicación de la delimitación exacta requeriría la disección de la pared esofágica para encontrar el límite proximal de la mucosa oxíntica gástrica (Chandrasoma, 2005; Chandrasoma, 2006). El área proximal correspondiente al esófago, está formado por epitelio

escamoso en las personas sanas o por epitelio columnar metaplásico (oxíntico-cardial ó cardial-intestinal) en algunos pacientes con reflujo gastro-esofágico (Chandrasoma, 2007).

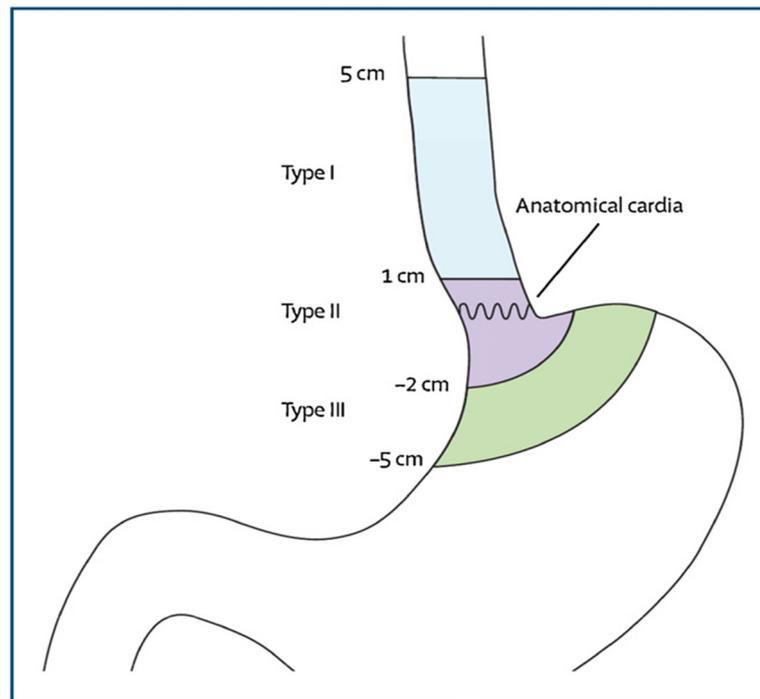
En Occidente, la incidencia del adenocarcinoma del estómago proximal y la UEG continúa aumentando. El procedimiento quirúrgico óptimo para el tratamiento de estos tumores continúa siendo controvertida. Para superar estos problemas, se describió los adenocarcinomas de la UEG como tumores que tienen su centro a 5 cm proximal y distal de la cardias anatómico y se han diferenciado las siguientes tres entidades tumorales distintas dentro de esa área (Figura 1.2) (Siewert y Stein, 1998).

Tipo I: Adenocarcinoma del esófago distal que generalmente surge de un área con metaplasia intestinal especializada del esófago (es decir, esófago de Barrett) y que puede infiltrar la unión esofagogástrica proximalmente.

Tipo II: Adenocarcinoma del cardias que surge del epitelio cardial o segmentos cortos con metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica. Esta entidad también se refiere a menudo como el "carcinoma de la unión".

Tipo III: Adenocarcinoma gástrico subcardial que infiltra la unión esofagogástrica y el esófago distal desde abajo.

Figura 1.2 Clasificación de los tumores de la UEG según Siewert y Stein (1998)



La definición exacta de los carcinomas de la UEG continúa siendo controvertida. En la actualidad la clasificación TNM 7ª edición de la UICC consideran a los tumores de la UEG como tumores del esófago. La clasificación de los tumores I y II según Siewert y Stein puede variar tras la realización de la endoscopia hasta en la mitad de los casos tras realizar el estudio histopatológico (Omloo y cols., 2007).

El tratamiento quirúrgico también es controvertido, especialmente en lo que hace referencia a los adenocarcinomas de tipo II. Mientras algunos cirujanos propugnan la gastrectomía total extendida (Stein y Siewert, 2003), otros consideran que es más apropiada la realización de una esofagectomía parcial y gastrectomía proximal transtorácica o transhiatal (Mariette y cols., 2011; Gronnier y cols., 2012).

1.5 ESTADIFICACIÓN

Antes de la aparición del tratamiento neoadyuvante o perioperatorio del cáncer gástrico, la estadificación se basaba fundamentalmente en la tomografía axial computarizada (TAC) para descartar metástasis y/o infiltración de órganos vecinos. Con la necesidad de seleccionar adecuadamente a pacientes para el tratamiento neoadyuvante o perioperatorio, ante pacientes con enfermedad localmente avanzada sin enfermedad a distancia, y con enfermedad resecable con intención curativa, se han introducido nuevas técnicas de imagen como la ecoendoscopia, con mayor sensibilidad para conocer la estadificación de la afectación de la pared (cT) y la afectación ganglionar (cN), y la laparoscopia de estadificación para descartar enfermedad peritoneal.

— *TAC tóraco-abdomino-pélvico:*

Aunque la TAC convencional no es la mejor prueba para valorar la invasión tumoral de la pared gástrica en profundidad (transmural); nos permite valorar las metástasis a distancia, la infiltración de órganos vecinos y la presencia de ascitis cuando no es mínima. También puede detectar la presencia de ganglios patológicos. Finalmente, puede detectar la carcinomatosis peritoneal aunque con una sensibilidad baja si no es extensa. En consecuencia, la TAC con frecuencia subestima la enfermedad, debido a que pueden existir metástasis indetectables radiológicamente en hígado y peritoneo (Kim y cols., 2009; Abdalla y cols., 2004). Actualmente, la TAC multidetectora acompañado de una buena

preparación gástrica (realizando distensión gástrica adecuada) puede alcanzar una sensibilidad para la cT cercana al 89% (Yang y cols., 2007).

— *Ecoendoscopia:*

Tiene mayor precisión en la evaluación de la profundidad de la invasión de la pared gástrica del tumor (uT), que varía entre el 57% y el 92% según las series. En un meta-análisis mostró una sensibilidad y especificidad para la T1 del 88,1% y 100% para la T2 del 82,3% y 95,6% para la T3 del 89,7% y 94,7% y para la T4 del 99,2% y del 96,7% (Puli y cols., 2008). Depende también del tipo de ecoendoscopia utilizado, las frecuencias ecográficas, y la situación del tumor (más difícil en los tumores con afectación concéntrica del antro gástrico). Los factores que mas influyen en la precisión de la ecoendoscopia son las lesiones ulceradas que son sobreestadificadas por la ecoendoscopia por la inflamación y la fibrosis asociada a estas lesiones. Las lesiones deprimidas también dificultan la estadificación. Finalmente, la diferenciación entre T2 y T3 puede ser difícil con la ecoendoscopia (Nagler y cols., 2011; Cardoso y cols., 2012).

La sensibilidad para detectar la afectación ganglionar (uN) es menor que en la estadificación de la uT y oscila en las series publicadas entre un 55%-87% y también está influenciada por la localización de las adenopatías, siendo mas sensible para detectar las adenopatías de la curvatura menor y perigástricas, y menor en otras localizaciones. Tiene la ventaja que es posible realizar biopsias de los ganglios para determinar su afectación, si

hay dudas en la imagen ecográfica (Nagler y cols., 2011; Cardoso y cols., 2012).

También es útil en el diagnóstico de mínima cantidad de líquido libre que puede no diagnosticarse mediante TAC y que en ocasiones es un signo indirecto de carcinomatosis peritoneal. Su detección por la ecoendoscopia podría obligar a realizar una laparoscopia exploradora para descartar carcinomatosis.

— *Laparoscopia de estadificación:*

Es una prueba invasiva que nos permite visualizar la superficie hepática, el peritoneo, los ganglios linfáticos regionales y además permite la toma de biopsias de lesiones sospechosas, pudiendo identificarse lesiones metastásicas ocultas radiológicamente y la realización de una citología mediante lavado peritoneal. Tras la laparoscopia estadificadora se han llegado a detectar carcinomatosis peritoneal hasta en el 20-30% de los carcinomas gástricos con TAC sin signos de afectación peritoneal, en pacientes que habían sido considerados potencialmente resecables con intención curativa (Burbidge y cols., 2013; Muntean y cols., 2009; Asensio y cols., 1997). La última guía de práctica clínica de la ESMO (Smyth y cols., 2016) recomienda realizarla en los carcinomas cT3-T4 / N+, si bien existe controversia en este punto.

— *Citología lavado peritoneal:*

Uno de los patrones de recidiva más frecuente del cáncer gástrico es la carcinomatosis peritoneal, producida por la exfoliación de células

tumorales desde la invasión de la serosa por el tumor y la presencia de células tumorales libres en la cavidad peritoneal. A partir de la invasión de la muscularis mucosa el porcentaje de pacientes con citología positiva se incrementa proporcionalmente a la profundidad de invasión de la pared gástrica, especialmente cuando la serosa está afectada (Bando y cols., 2003). La citología peritoneal positiva también se relaciona con la afectación de los ganglios linfáticos (Suzuki y cols., 1999; Zheng y cols., 2003). Estas células tumorales libres pueden ser detectadas con la realización de una citología del líquido del lavado peritoneal, aunque la sensibilidad de esta prueba es menor del 25% (Bonenkamp y cols., 1996; Suzuki y cols., 1999; Bando y cols., 1999). El tipo histológico que mejor se correlaciona con la citología peritoneal positiva es el difuso o los indiferenciados (Suzuki y cols., 1999).

La positividad del lavado peritoneal es un factor de pronóstico infausto incluso en ausencia de carcinomatosis y es considerado como M1 a partir de la 7ª edición del TNM de la UICC.

Las técnicas de imagen actuales, siguen presentando dificultades para el diagnóstico de la enfermedad peritoneal macroscópica y microscópica. Actualmente, se recomienda la realización de la laparoscopia combinada con la citología del lavado peritoneal para realizar una correcta estadificación preoperatoria de la enfermedad, sobre todo en casos con probable invasión de la serosa gástrica y ganglios patológicos (Bentrem y cols., 2005; Smyth y cols., 2016; NCCN 2013).

— *Tomografía emisora de positrones (PET).*

La FDG-PET solo tiene un papel en la estadificación del cáncer gástrico y de la UEG, en la detección de metástasis a distancia en casos con TAC sospechosos de enfermedad a distancia o de enfermedad ganglionar a distancia en tumores de esófago y de la UEG. En el cáncer gástrico varía mucho la especificidad de la PET sobre todo según los tipos histológicos, siendo muy poco sensible en los carcinomas difusos con células en anillo de sello. (Coupe y cols., 2014; Dai y cols., 2016)

En cuanto al seguimiento, la FDG PET parece muy eficaz en la discriminación de recidiva en aquellos pacientes en los que había sospecha. Cualquier hallazgo positivo en pacientes postoperatorios con cáncer gástrico que pudiera llevar a un cambio clínicamente significativo en el manejo del paciente, debe ser confirmado por un examen histopatológico debido al riesgo de resultados falsos positivos (Li y cols., 2016).

1.5.1. Sistemas de clasificación por estadios

Existen dos importantes sistemas de estadificación del carcinoma gástrico que se diferencian fundamentalmente en la forma de estadificación ganglionar. La clasificación Japonesa (JRSGC), más elaborada, se basa fundamentalmente en la localización anatómica y las estaciones ganglionares (Japanese Gastric Cancer Association, 1998). La otra clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) es la más

frecuentemente utilizada en Occidente y tiene en cuenta únicamente el número de ganglios. La clasificación TNM constituye el principal método de clasificación de la extensión de la enfermedad y del pronóstico del enfermo de cáncer. Está basada en la descripción de la afectación transmural del tumor (T), el número de ganglios metastatizados (N) y las metástasis a distancia o en el peritoneo (M).

Actualmente, están en vigor una nueva revisión de la Japanese Classification for Gastric Cancer y de la Treatment Guidelines (Japanese Gastric Cancer Association, 2010) y la 7ª edición del TNM (UICC/AJCC, 2009). Una de las modificaciones más importantes es la simplificación y redefinición de los tipos de linfadenectomías D1 y D2 y la adopción de un criterio numérico para valorar el grado de afectación ganglionar de la clasificación japonesa, en lugar de la localización de los ganglios afectados en función de la localización del tumor primario.

1.5.2. Clasificación TNM

Existen varias ediciones de la clasificación TNM. Desde 2002, la 6ª edición ya no consideraba la proximidad de los ganglios al tumor sino el número de ganglios metastatizados para la estadificación pN. Este cambio marcaba un carácter diferencial con la clasificación japonesa que tenía en cuenta la localización de los ganglios en las distintas estaciones para la clasificación TNM. La clasificación TNM UICC 7ª edición publicada en 2009 estableció que:

-
- Los tumores de la UEG o los tumores de cardias a 5 cms. de la UEG que se extienden hacia el esófago, fueran clasificados como en el cáncer de esófago. Los tumores de la UEG sin afectación del esófago que se extienden hacia el estómago, son clasificados como tumores gástricos.
 - Se recomendaba extirpar al menos 16 ganglios para realizar un correcto estadiaje (de los pN3b).
 - La T experimentaba cambios respecto de la 6ª edición
 - Tx: Tumor primario no evaluables
 - T0: No evidencia de tumor primario
 - Tis: Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.
 - T1: Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa.
 - T1a: Tumor que invade la lámina propia o muscular de la mucosa.
 - T1b: Tumor que invade la submucosa
 - T2: Tumor que invade la muscular propia
 - T3: Tumor que penetra el tejido conectivo subseroso sin invasión al peritoneo visceral o estructuras adyacentes (previamente T2b)
 - T4: Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes
 - T4a: Tumor que invade la serosa (previamente T3)
 - T4b: Tumor que invade estructuras adyacentes

—La N también se modificó de forma que:

- N1: 1 ó 2 ganglios positivos (previamente de 1 a 6 ganglios positivos)
- N2: 3 a 6 ganglios positivos (previamente de 7 a 15 ganglios positivos)
- N3:
 - N3a: 7 a 15 ganglios positivos (previamente más de 15 ganglios positivos)
 - N3b: más de 15 ganglios positivos.

—La citología peritoneal positiva se considera M1

Diversos estudios han demostrado que el sistema de clasificación TNM de la 7ª edición es superior a la 6ª edición, en base a la capacidad de discriminar y valorar el pronóstico (Wang y cols., 2011; Rausei y cols., 2011; Deng y cols., 2011).

Ya en la 5ª edición se requerían al menos 15 ganglios analizados para poder clasificar un tumor gástrico como pN0. Sin embargo, en algunas series mostraban que el 51% de las linfadenectomías D1 y en el 19% de las linfadenectomías D2 no se alcanzaba este número de ganglios en el estudio histopatológico (Kranenberg y cols., 2001). Esto dió lugar a un gran número de pacientes clasificados como pNx. Posteriormente, algunos autores propusieron reducir el número mínimo de ganglios a 10 (Ichikura y cols., 2003). Ya en la 6ª edición publicada en 2002 se especificaba que se debía utilizar la designación de pN0 si todos los ganglios analizados eran negativos, a pesar de que el

número de ganglios analizados no alcanzase el mínimo. Se establecía así, que el número de ganglios era solo criterio de calidad de la técnica quirúrgica y de la disección histológica.

La base para establecer el número mínimo de ganglios se encuentra en los estudios de Hermanek y Wagner, ambos de 1991. En el trabajo de Wagner se realizó una disección de los niveles ganglionares establecidos por la JRSGC en 30 cadáveres. Se encontraron entre 17 y 44 ganglios, con una media de 27 y establecieron esas cifras como valores de referencia. Hay que tener en cuenta que en este estudio se emplearon técnicas de disolución de la grasa que hacían detectables hasta los ganglios menores de 1 mm. (Wagner y cols., 1991). Otros autores han demostrado que este tipo de técnicas identifica el doble de ganglios, encuentra ganglios más pequeños y cambia el estadio ganglionar en el 29% de los casos (Candela y cols., 1990).

Otros estudios muestran que a mayor número de ganglios examinados existe mayor incidencia de casos pN1 y mayor tasa de supervivencia a 5 años (Siewert y cols., 1993; Yoo y cols., 1999). Estos autores establecieron en 26 el número de ganglios para una linfadenectomía radical.

Recientemente, ha cobrado importancia la clasificación según la ratio ganglionar obtenida por la proporción de ganglios positivos respecto del total de ganglios analizados. Este método ha sido el más usado para minimizar la migración de estadio. Debido a que el número de ganglios positivos es una variable continua, la definición de los puntos de corte varía mucho de unos autores a otros. Algunos estudios muestran que es más fiable que la

consideración exclusiva del número de ganglios positivos en la discriminación del pronóstico (Rodríguez-Santiago y cols., 2005; Marchet y cols., 2007; Wang y cols., 2012), pero este sistema no es capaz de diferenciar distintos grupos pronósticos entre los tumores pN0 que están presentes del 36% al 46% en las series occidentales (Siewert y cols., 1998; Cuschieri y cols., 1999; Bonenkamp y cols., 1999; Kooby y cols., 2003).

Últimamente, se ha utilizado el logaritmo ODDS de ganglios (LODDS), un nuevo sistema que valora la posibilidad de que un ganglio sea positivo y la probabilidad de que un ganglio sea negativo cuando un ganglio es analizado. Este sistema puede discriminar el pronóstico en los tumores pN0 y los pN positivos y parece ser más fiable que la clasificación pN y la ratio ganglionar en los pacientes con cáncer gástrico cuando hay un número insuficiente (<15) de ganglios analizados (Sun y cols., 2010; Wang y cols., 2013; Calero y cols., 2015).

1.6 TRATAMIENTO

1.6.1 Cirugía

Actualmente, el tratamiento con intención curativa en el cáncer gástrico pivota sobre la cirugía radical.

Para conseguir una resección con radicalidad R0, la localización del tumor establece el tipo de resección a realizar. Si la lesión afecta a los 2/3 proximales del estómago o difusamente es necesario efectuar una gastrectomía total. Si la lesión compromete exclusivamente al antro gástrico, se prefiere la realización de una gastrectomía subtotal, dejando siempre un margen adecuado que depende del tipo histológico, siendo suficiente con 5 cm para el tipo intestinal y entre 8 cm para el difuso, ya que se ha demostrado que ofrece una supervivencia similar a la gastrectomía total y se relaciona con una menor morbilidad (Bozzetti y cols., 1999).

En cuanto al cáncer de la UEG el tratamiento quirúrgico depende de la localización según la clasificación de Siewert. En los tipo I el tratamiento quirúrgico mas adecuado es la esofagectomía parcial con abordaje abdominal y torácico con la linfadenectomía abdominal D2 modificada mas la linfadenectomía infracarinal y mediastínica. En los tipo Siewert III el tratamiento consiste en una gastrectomía total y resección del esófago abdominal con linfadenectomía D2. En los carcinomas Siewert del tipo II el tratamiento es mas controvertido habiéndose propuesto distintos abordajes, desde la gastrectomía total y la resección del esófago abdominal por vía

abdominal o la resección parcial del esófago y gastrectomía proximal por vía transtorácica o transhiatal (Mariette y cols., 2011; Gronnier y cols., 2012). Es importante tener en cuenta que la diseminación ganglionar en los carcinoma de la UEG tipo II es fundamentalmente a nivel paracardial derecho e izquierdo con un 67.8% y un 56.9% respectivamente y a nivel de la curvatura menor gástrica con un 72.6%, siendo muy poco frecuente la diseminación a los ganglios infracarinales en un 2.1% (Stein y cols., 2003).

En el cáncer gástrico se consideran como criterios de irreseccabilidad la existencia de metástasis a distancia o peritoneales, la infiltración pancreática importante (Sasako, 2000; Saka y cols., 2011) o la afectación u oclusión de la arteria hepática o del tronco celiaco. Recientemente, se considera que la resección curativa puede ser posible en pacientes seleccionados con carcinomatosis muy localizadas (índice de carcinomatosis peritoneal bajo), incluyendo la citorreducción completa y la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) (Glehen y cols., 2010).

1.6.1.1 Resección endoscópica

En Japón la resección endoscópica, tanto la resección mucosa como la submucosa, se han convertido en una técnica habitual, dada el gran número de pacientes con early cáncer que son diagnosticados en este país. La experiencia de los grupos japoneses ha demostrado que es una técnica segura y curativa en pacientes seleccionados (Kobayashi y cols., 2003; Sasako, 2000; Yao y cols., 2013).

La actual indicación de la resección endoscópica para pacientes con early cancer es: cáncer de tipo diferenciado sin evidencia de invasión linfovascular, incluyendo:

- cáncer de la mucosa sin ulceración, independientemente del tamaño del tumor.
- cáncer de la mucosa con ulceración, de menos de 3 cm de diámetro
- cáncer invasor submucoso de menos de 3 cm de tamaño con mínima invasión de la muscularis mucosa de hasta 500 μm

En estos casos, los resultados de supervivencia a 5 años comparados con la cirugía son similares (Nakahara y cols., 2004; Ko y cols., 2016).

Hoy en día, también existe la disección endoscópica submucosa (EDS) que permite una resección en bloque superior que en la resección mucosa. La EDS es ahora ampliamente reconocida como una buena técnica para tratar a los pacientes con neoplasias superficiales y que permite la resección completa en bloque de las lesiones, independientemente de su tamaño y localización. Con los avances técnicos de la EDS en la última década y con el aumento del número de endoscopistas experimentados, se ha utilizado en la resección endoscópica de capas más profundas que la capa submucosa. Un avance tan importante en la EDS tiene un gran impacto en el manejo del tumor submucoso gástrico (Rizvi y cols., 2017).

Con este tipo de resección las indicaciones son:

- Tumores confinados a la mucosa. Penetración en submucosa menor a 0,5 mm.
- Diámetro inferior a 3 cm.
- Morfología elevada
- Morfología deprimida pero sin signos de ulceración presente o pasada.
- Tumores bien diferenciados.
- Ausencia de invasión linfática y vascular.

La resección no curativa se define como la presencia de márgenes positivos de resección lateral o vertical. La invasión submucosa y linfovascular, o la histología indiferenciada conlleva un alto riesgo de recidiva o de metástasis en los ganglios linfáticos. Conceptualmente, los pacientes con resección incompleta después de la EDS deben ser tratados mediante gastrectomía con linfadenectomía D2 (Ko y cols., 2016). Estos criterios son muy útiles en los países asiáticos, pero el número de pacientes que cumplen estos criterios en los países occidentales es muy bajo.

1.6.1.2 Linfadenectomía

En ausencia de diseminación peritoneal o a distancia, el pronóstico sigue siendo pobre cuando existe invasión de los ganglios linfáticos, incluso cuando se consigue una resección quirúrgica R0 con linfadenectomía extendida. La diseminación linfática es una de las vías más importantes de diseminación del cáncer gástrico y la linfadenectomía forma parte integral de su tratamiento

quirúrgico con intención curativa. Además, es necesaria para definir de forma precisa el estadio de la enfermedad. Cuando se realiza de forma rutinaria, la linfadenectomía D2 con preservación esplénica y de la cola de páncreas, es una cirugía segura y mejora la calidad de la estadificación (Roukos, 2000). La realización de linfadenectomías D2 conduce a una migración a estadios más avanzados (efecto Will Rogers) en aproximadamente el 30% de los pacientes, debido al mayor número de ganglios analizados (Bunt y cols., 1995; Harrison y cols., 1998).

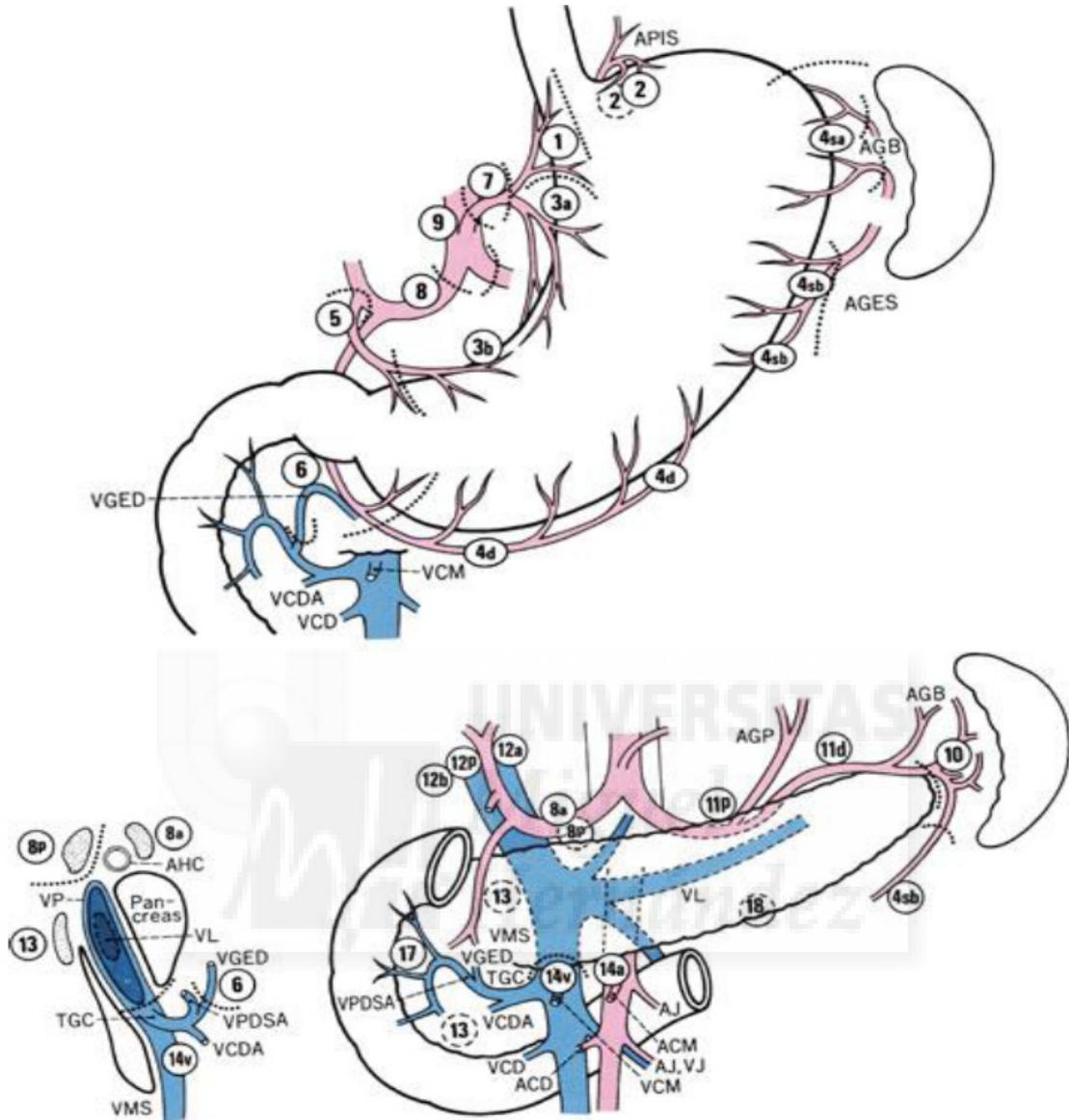
En los años 60, los cirujanos japoneses desarrollaron un complejo sistema de clasificación de los ganglios regionales y un método de disección sistemático conocido como D2, con el que comunicaron tasas de supervivencia muy superiores a las occidentales (Maruyama, 1987). El sistema de clasificación de la localización de los ganglios linfáticos, así como la extensión de su disección, está basado en las reglas generales para el estudio del cáncer gástrico de la JRSJC (Kajitani, 1981). Los ganglios regionales se numeran del 1 al 16, dependiendo de su localización y se agrupan en tres compartimentos (Figura 1.3). Además, los investigadores del Centro Nacional de Cáncer de Tokyo elaboraron un programa informático para conocer la probabilidad de afectación ganglionar en cada estación dependiendo de las características del tumor (Kampschoer y cols., 1989; Bollschweiler y cols., 1992). Este programa calcula la probabilidad de encontrar ganglios positivos en las 16 estaciones ganglionares, y así conocer la suma de probabilidades (en porcentaje) de encontrar ganglios positivos en las diferentes regiones que han quedado sin disecar en la cirugía, determinadas por las variables: edad, sexo, tipo de tumor

según la clasificación de Borrmann, mayor tamaño tumoral medido desde la superficie de la luz, localización el tumor, profundidad e histología. A esto se le denominó índice de Maruyama que muestra una fuerte correlación con la supervivencia (Hundahl y cols., 2002; Peeters y cols., 2005).

El 90% de los cánceres gástricos avanzados presentan afectación ganglionar. Inicialmente se ven afectados los ganglios regionales, pero la red linfática intramural puede ser la responsable de la afectación ganglionar a distancia (Gore, 1997). Existen metástasis "saltonas", es decir, en el compartimento 2 sin estar afectado el compartimento 1 en aproximadamente el 10% de los casos (Hiratsuka y cols., 2002; Kitagawa y cols., 2002).



Figura 1.3 Grupos ganglionares. Tomado de la Japanese Gastric Cancer Association, 3ª edición inglesa 2011



- Grupo 1: ganglios paracardiales derechos
- Grupo 2: ganglios paracardiales izquierdos
- Grupo 3: ganglios a lo largo de la curvatura menor
- Grupo 4: ganglios a lo largo de la curvatura mayor
 - 4sa: vasos cortos
 - 4sb: vasos gastroepiploicos
 - 4d: vasos gastroepiploicos derechos
- Grupo 5: suprapilórico
- Grupo 6: infrapilórico
- Grupo 7: a lo largo de la arteria gástrica izquierda
- Grupo 8: A lo largo de la arteria hepática común.
 - 8a: grupo antero-superior
 - 8b: grupo posterior
- Grupo 9: alrededor del tronco celíaco
- Grupo 10: hilio esplénico
- Grupo 11: a lo largo de la arteria esplénica
 - 11p: a lo largo de la arteria esplénica proximal
 - 11d: a lo largo de la arteria esplénica distal
- Grupo 12: en el ligamento hepatoduodenal
- Grupo 13: retropancreáticos
- Grupo 14: a lo largo de la raíz de la mesentérica superior

Así, la resección del cáncer gástrico se clasifica de acuerdo con la disección linfática, según la categoría D (Japanese Gastric Cancer Association, 2011) en:

- D0: linfadenectomía menor a D1
- D1: linfadenectomía de grupos 1-7
- D1+: Linfadenectomía D1 + 8a, 10, 11p
- D2: linfadenectomía D1 + 8a, 10, 11p, 11d, 12

El tipo de linfadenectomía a realizar ha sido motivo de controversia durante más de tres décadas. Desde finales de la década de los 70, las linfadenectomías extendidas (D2 o D3) fueron sistemáticamente realizadas por cirujanos japoneses en resecciones de cáncer gástrico, con excelentes resultados. Posteriormente, esta actitud también se generalizó entre los cirujanos asiáticos, obteniendo tasas de supervivencia a 5 años similares. Algunos estudios occidentales no aleatorizados mostraron muy buenos resultados en cuanto a la supervivencia con la realización de la linfadenectomía D2 (Sue-Ling y cols.; 1993, Pacelli y cols., 1993). Pero esta estrategia no estaba respaldada por estudios basados en la evidencia, por lo que en Europa se realizaron varios ensayos clínicos para intentar esclarecer el beneficio de una linfadenectomía radical frente a una linfadenectomía menor que era el procedimiento estándar en Europa.

Se desarrollaron tres ensayos prospectivos, uno no aleatorizado y dos aleatorizados, que incluyeron un número suficiente de pacientes para responder si la resección de estaciones ganglionares pertenecientes al primer y segundo

nivel (linfadenectomía extendida D2) disminuía las recurrencias y mejoraba la supervivencia, sin añadir mayor morbilidad, en comparación con la resección de las estaciones ganglionares del primer nivel exclusivamente (D1). Mientras que el estudio alemán (Siewert y cols., 1998) no encontró diferencias significativas entre ambos procedimientos en términos de morbimortalidad, los ensayos aleatorizados MRC (Cuschieri y cols., 1999) y holandés (Bonenkamp y cols., 1999) coincidieron en mostrar que los pacientes asignados al brazo de linfadenectomía D2 tenían una morbilidad significativamente mayor y una mortalidad dos veces mayor que el grupo de linfadenectomía D1. Es importante resaltar que esta morbilidad y mortalidad postoperatoria estuvo fuertemente asociada a las resecciones pancreáticas (67% y 29%) y esplénicas (66% y 36%) frecuentemente realizadas en los grupos de linfadenectomía D2 en ambos estudios. En el ensayo alemán, se detectó una mejora significativa en las tasas de supervivencia a 5 años en el grupo de linfadenectomía D2, restringido a los pacientes con tumores en estadios II y IIIA, aunque las tasas de supervivencia fueron inferiores a las referidas en los estudios asiáticos. Sorprendentemente, la mejora de la supervivencia observada en estos estadios TNM se limitó sólo a los subgrupos pN0 o pN1, lo que sugiere un límite para esta estrategia. Por el contrario, no se encontraron beneficios en las tasas de supervivencia a cinco años en ninguno de los dos ensayos clínicos, aunque su efecto beneficioso podría haber sido enmascarado por el impacto negativo de la mortalidad pancreático-esplenectomía asociada.

Cuando se diseñaron estos ensayos, se consideró que las resecciones pancreato-esplénicas eran necesarias para resecar las estaciones de ganglios linfáticos a lo largo de la arteria esplénica y en el hilio esplénico, para lograr una linfadenectomía D2 en tumores localizados en la pared posterior del cuerpo gástrico o en su tercio superior. Posteriormente, algunos hechos han modificado este concepto de linfadenectomía extendida D2, permitiendo evitar las resecciones pancreato-esplénicas en muchos de estos pacientes. En primer lugar, la 13ª edición de la clasificación japonesa del carcinoma gástrico publicada en 1998 indicó que sólo era necesario resecar los ganglios linfáticos a lo largo de la arteria esplénica proximal en las linfadenectomías D2 cuando el tumor se localizaba en el cuerpo gástrico. Además, indicaba la técnica de preservar el páncreas que permitía la extirpación de los ganglios linfáticos a lo largo de la arteria esplénica distal sin resección de la cola del páncreas. Finalmente, aunque los ganglios linfáticos en el hilio esplénico pueden albergar metástasis en un 30% de los casos de carcinoma del tercio proximal, la esplenectomía no parece aumentar la supervivencia. En este sentido, el ensayo clínico realizado por Csendes y cols. (2002) mostró que la esplenectomía no mejoró la supervivencia en estos pacientes e incluso se asoció a una mayor incidencia de sepsis. Muy recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico JCOG 0110 que fue diseñado para clarificar el papel de la linfadenectomía D2 con esplenectomía en los carcinomas del 1/3 proximal, observándose que aumenta la morbilidad sin mejorar la supervivencia (Sano y cols., 2017).

En estudios posteriores llevados a cabo en centros occidentales especializados en los que se abandonó la pancreato-esplenectomía de forma sistemática, la morbimortalidad con la realización de linfadenectomía D2 modificada no fue significativamente superior a la D1 con cifras más parecidas a las japonesas, y este es el concepto actual en Occidente (Edwards y cols., 2004; Degiuli y cols., 2004; Ohno y cols., 2003; Kasakura y cols., 2000; McCulloch 2002; Kappas y cols., 2004). A pesar de que no se ha demostrado el beneficio de la linfadenectomía radical, está recomendada en la última guía de práctica clínica de la ESMO, pero sin resección de la cola de páncreas ni esplenectomía (Smyth y cols., 2016). La realización de esplenectomía y de pancreatectomía distal solo estaría indicada en el caso de infiltración locorregional, o cuando existen adenopatías en el hilio esplénico y a lo largo de los vasos esplénicos que no puedan ser resecaos de otra forma, sin presencia de carcinomatosis ni enfermedad a distancia.

Un factor que también influye en la morbi-mortalidad postoperatoria es el volumen de resecciones gástricas y esofágicas anuales que se realizan en cada centro. En aquellos hospitales con mayor volumen de esofagectomías / año se ha visto que por lo general disminuye la morbilidad y mortalidad postoperatoria (Birkmeyer y cols. 2002, Metger y cols., 2004), lo que ha llevado ha algunos países europeos a la centralización del carcinoma del esófago (Dikken y cols., 2013; Coupland y cols., 2013). Al contrario que en los de localización esofágica, en los carcinomas gástricos no existe unanimidad en las conclusiones de los estudios sobre la disminución de la mortalidad postoperatoria y su relación con el volumen de casos anual operados por centro. Sin embargo, la mortalidad

superior al 5% reportada por varios registros o estudios multicéntricos de países de Europa occidental está muy lejos del 1% mostradas por estudios japoneses (Kodera y cols., 2005). En el Reino Unido y en Dinamarca, donde se ha desarrollado un proceso de centralización también en el carcinoma gástrico, la mortalidad postoperatoria por carcinoma gástrico ha descendido notablemente hasta el 2.2% y 2.4% (Jensen y cols., 2010; Coupland y cols., 2013).

1.6.2 Quimioterapia y quimiorradioterapia

Tras un tratamiento quirúrgico radical los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, que son la mayoría de los que se diagnostican en nuestro medio, continúan teniendo alto riesgo de recidiva local y sistémica. Por ello, es necesario añadir un tratamiento complementario para intentar aumentar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad. A continuación, se mencionan las características de los quimioterápicos históricamente utilizados en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado (Chabner y cols., 2012).

— 5-Fluorouracilo (5-FU)

Es un antagonista de las pirimidinas. Los antagonistas de la pirimidinas actúan para bloquear la síntesis de los nucleótidos que contienen pirimidinas (C y T en ADN; C y U en el ARN). Los fármacos de pirimidinas usados para bloquear la construcción de estos nucleótidos tienen estructuras que son parecidas al compuesto natural. Al actuar como "señuelos", estos fármacos pueden prevenir la producción de los

nucleótidos finales. Pueden ejercer sus efectos durante etapas diferentes en ese curso y pueden inhibir directamente algunas enzimas cruciales. Los antagonistas de pirimidinas también pueden ser incorporados dentro de la cadena creciente de ADN y llevar a la terminación del proceso.

Además de sus efectos en la síntesis de ADN, los antagonistas de las pirimidinas bloquean la función del uracilo. El 5-FU es capaz de bloquear la síntesis de moléculas de ARN formadas en el proceso de transcripción, induciendo la muerte celular. Se ha demostrado que también afecta el procesamiento de otras formas de ARN como el ARN ribosomal, ARN de transferencia, y el ARN nuclear.

Una forma final en la cual el 5-FU podría inhibir el crecimiento celular es por medio de su capacidad de prevenir la síntesis de nucleótidos de timina a partir de nucleótidos de uracilo.

También existe una forma oral del 5-FU, la capecitabina, que es un antimetabolito que es convertido a 5-FU en el organismo, y que inhibe la división celular e interfiere con el procesamiento del ARN y las proteínas. Al ser una forma oral, es más fácil de administrar y es mejor tolerada por el paciente y se ha demostrado que su acción no es inferior al 5-FU, que es de administración intravenosa, en el control de la enfermedad avanzada (Cunningham cols., 2008).

— *S1.*

Es una sustancia oral que resulta de la combinación activa de Tegafur (un profármaco que es convertido en el hepatocito mediante el citocromo P4502A6 (CYP2A6) en 5-FU), Gimeracil (un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa, que degrada el 5-FU), y Oteracil (que inhibe la fosforilación del 5-FU en el tracto gastrointestinal, reduciendo así los efectos tóxicos intestinales del 5-FU). (Sakuramoto y cols., 2007)

En cuanto a su uso en Europa y EE.UU., se ha visto que la metabolización es diferente en los pacientes occidentales que en los asiáticos. La dosis tolerada media para los pacientes occidentales fue menor que en los pacientes asiáticos, ya que en los pacientes occidentales mostraron más actividad de CYP2A6 en la conversión de 5-FU consiguiendo una mayor biodisponibilidad que en los pacientes asiáticos (Chhetri y cols., 2016).

— *Doxorubicina y Epirubicina*

Son agentes genotóxicos del grupo de los inhibidores de enzimas, que afectan a los ácidos nucleicos alterando sus funciones. Estos fármacos pueden unirse directamente al ADN o pueden dañar el ADN indirectamente al afectar las enzimas involucradas en su replicación. Las células en división rápida son particularmente sensibles a los agentes genotóxicos porque éstas sintetizan ADN nuevo activamente. Si el ADN ha sido dañado lo suficiente, la célula pasa a apoptosis.

La Doxorubicina es una antraciclina que ejerce sus efectos sobre las células cancerosas por medio de dos mecanismos diferentes:

- a) intercalación: se encaja entre las bases de ADN y bloquea su síntesis y su transcripción.
- b) inhibición de las enzimas: inhibe la enzima la topoisomereasa II. Esto lleva a la rotura del ADN genómico.

Ambos mecanismos resultan en la disrupción del ADN que termina en la muerte celular.

La Epirubicina es otro derivado antraciclina con actividad similar. También se intercala en el ADN e interfiere con procesos celulares.

— *Methotrexate*

Es un antifolato. Inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR), una enzima involucrada en la formación de nucleótidos. Cuando ésta enzima está bloqueada, no se pueden formar los nucleótidos, interrumpiendo la replicación del ADN y la división celular.

— *Platinos*

Son agentes alquilantes. Funcionan por tres mecanismos diferentes, que llegan al mismo resultado mediante la interrupción de la función del ADN y consecuente muerte celular.

Mediante un primer mecanismo se unen grupos alquilo (compuestos de carbono pequeños) a bases del ADN. Esta alteración resulta en la fragmentación del ADN por enzimas de reparación en un intento por reemplazar las bases alquiladas. Las bases alquiladas impiden la síntesis de ADN y la transcripción de ARN.

Un segundo mecanismo por el cual los agentes alquilantes causan daño al ADN es la formación de puentes cruzados, enlaces entre átomos en el ADN. En este proceso, dos bases se vinculan entre ellas por un agente alquilante que tiene dos sitios de unión de ADN. Estos puentes pueden ser formados dentro de una sola molécula de ADN o formar un puente cruzado que conecta dos moléculas de ADN diferentes. Los enlaces cruzados impiden que el ADN sea separado para la síntesis o la transcripción.

El tercer mecanismo de acción es inducir la unión de los nucleótidos equivocados, causando mutaciones.

Los platinos más utilizados en el cáncer gástrico son:

- a) Oxaliplatino: previene la replicación y la transcripción del ADN al causar puentes cruzados entre las bases de ADN.
- b) Cisplatino: crea ADN fragmentado, impide la síntesis de ADN a través de entrecruzamiento de ADN, y crea mutaciones en los nucleótidos.

— *Irinotecan*

Es un alcaloide citotóxico. Pertenece al grupo de las camptotecinas que son agentes antineoplásicos que inhiben a la enzima topoisomerasa I, una enzima nuclear que mitiga la tensión torsional en el DNA superenrollado durante la replicación y la transcripción. La camptotecina fue aislada del árbol chino *Camptotheca acuminata* en 1966 y se demostró que tenía actividad antitumoral en los sistemas animales. Se utiliza en esquemas de tratamiento del cáncer gástrico metastásico.

— *Docetaxel*

Es un antineoplásico que pertenece al grupo de los taxanos. Estimula el ensamblaje de tubulina en microtúbulos estables inhibiendo su polimerización, lo que conduce a un marcado descenso de tubulina libre. *In vitro*, altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis y en la interfase celular. Se utiliza en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

— *Terapias diana. Trastuzumab*

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen específicamente y se unen a antígenos del organismo. El Trastuzumab se une selectivamente al receptor de tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 se sobrexprende en la superficie de algunas células cancerosas y

estimula la proliferación de éstas células. Cuando el Trastuzumab se une al HER2 inhibe la proliferación de éstas células.

1.6.2.1 Quimioterapia intravenosa

Existen varios ensayos que han comparado el tratamiento quimioterápico administrado tanto de forma neoadyuvante o perioperatorio como adyuvante, con la cirugía como tratamiento único.

El ensayo clínico MAGIC, demostró un aumento significativo en la supervivencia a los 5 años 36.3% (IC: 29.5% - 43.0%) vs 23% (IC: 16.6% - 29.4%) en los pacientes tratados con un esquema perioperatorio de Epirubicina Cisplatino y 5-FU (ECF), respecto de los tratados exclusivamente con cirugía (Cunningham y cols., 2006). El ECX es el mismo esquema en el que se sustituye el 5-FU por Capecitabina (Xeloda). En el esquema EOX el cisplatino es sustituido por Oxaliplatino. (Cunningham y cols., 2008).

El estudio francés multicentrico FNCLCC-FFCD (ACCORD) que comparaba la cirugía sola con un esquema de quimioterapia perioperatoria de Cisplatino y 5-FU, también observó un aumento significativo de la supervivencia a 5 años de un 38% (IC: 29% - 47%) frente a un 24% (IC: 17% - 33%) en los pacientes tratados solo con cirugía (Ychou y cols., 2011).

Sin embargo, en otro estudio multicéntrico alemán que comparaba un esquema de quimioterapia neoadyuvante basado también en Cisplatino y 5-FU

sólo se mostró un aumento significativo de las resecciones R0, pero no se observó un beneficio en la supervivencia (Schuhmacher y cols., 2010).

En un estudio aleatorizado fase III realizado en Japón comparando la administración de S1 como quimioterapia adyuvante con la realización de cirugía exclusivamente, se observó un aumento de la supervivencia a 5 años de un 71.7% (IC: 67.8% - 75.7%) en los pacientes con quimioterapia adyuvante frente a un 61.1% (CI: 56.8% - 65.3%) del grupo tratado solo con cirugía (Sakuramoto y cols., 2007; Sasako y cols., 2011).

En otro estudio multicéntrico aleatorizado fase III (CLASSIC) realizado en Asia que comparaba la administración de tratamiento adyuvante basado en un esquema de Capecitabina y Oxaliplatino con cirugía sola, se apreció un aumento de la supervivencia a los 5 años del 68% (IC: 63% - 73%) frente al 53% (IC: 47% - 58%) del grupo tratado solo con cirugía (Noh y cols., 2014).

Como muestran todos estos estudios la administración de quimioterapia tanto neoadyuvante como adyuvante aumenta la supervivencia en el cáncer gástrico en los estadios localmente avanzados, por lo que la quimioterapia debe formar parte del tratamiento multimodal del cáncer gástrico en este escenario.

1.6.2.2 Quimiorradioterapia

En pacientes con afectación ganglionar puede considerarse la opción terapéutica de la quimiorradioterapia postoperatoria. En el ensayo multicéntrico fase III (SWOG Intergroup study 0116) que comparó la quimiorradioterapia

adyuvante a la cirugía con la realización exclusiva de cirugía, se observó una mejora significativa de la supervivencia en el grupo tratado con quimiorradioterapia adyuvante (Macdonald y cols., 2001). Tras un seguimiento medio de 5 años la supervivencia media fue de 36 meses para el grupo que recibió quimiorradioterapia adyuvante, en comparación con los 27 meses del grupo que solo fue tratado con cirugía (HR 1.35; IC 95%: 1.09-1.66). Este estudio ha sido muy criticado por déficits metodológicos, ya que al 54% de los pacientes se les realizó una cirugía subóptima con una linfadenectomía D0 y un 36% de los pacientes del grupo tratado con adyuvancia no completó el tratamiento (Manterola y cols., 2006). Una actualización del análisis del estudio SWOG INT 0116 publicada en el año 2012 confirmó los resultados anteriores excepto en el subgrupo de carcinomas de tipo difuso que apenas se beneficiaron del tratamiento adyuvante (Smalley y cols., 2011).

En el estudio fase III ARTIST, se comparó la administración de quimioterapia adyuvante con 6 ciclos de Capecitabina y Cisplatino, con el tratamiento mediante un esquema de Capecitabina y Cisplatino y 45 Gy de radioterapia. A todos los pacientes se les realizó una linfadenectomía D2 en este estudio. En un análisis por subgrupos se objetivó un beneficio de la quimiorradioterapia en los pacientes con ganglios positivos y en los de tipo intestinal (Park y cols., 2015). Actualmente, está en curso el estudio multicéntrico ARTIST 2 con el objetivo de comparar las estrategias de tratamiento adyuvante.

En un estudio multicéntrico fase II la administración preoperatoria de 5-FU, Leucovorín y Cisplatino concurrentemente con 45 Gy de radioterapia consiguió un 77% de resecciones R0 y un 26% de respuestas patológicas completas (Ajani y cols., 2006). En un estudio holandés fase I/II que evaluó la administración de Carboplatino y Paclitaxel y radioterapia concurrente se obtuvieron resultados similares (Tripp y cols., 2014). Sin embargo, no existen estudios fase III que demuestren un beneficio de este esquema de tratamiento en las tasas de resecciones R0 y en la supervivencia (Newton y cols., 2015)

En 2015 aparecieron los resultados de un ensayo clínico randomizado realizado en Holanda (CROSS) sobre tratamiento de cáncer de esófago y de la UEG localmente avanzado resecable tanto epidermoide como adenocarcinoma, basado en un esquema de quimiorradioterapia neoadyuvante seguido de cirugía comparado con cirugía sola. El tratamiento neoadyuvante constaba de Carboplatino y Paclitaxel intravenoso con radioterapia concurrente (41.4 Gy) seguido de cirugía. La mediana de supervivencia global de los pacientes con carcinoma de células escamosas fue de 81.6 (CI: 47.2 – 116.0) meses en el grupo de quimiorradioterapia neoadyuvante más cirugía y 21.1 (CI: 15.4 – 26.7) meses en la cirugía sola, mientras que en los pacientes con adenocarcinomas, fue de 43.2 (CI: 24.9 – 61.4) meses en el grupo de quimiorradioterapia neoadyuvante más cirugía y de 27.1 (CI: 13.0 – 41.2) meses en el grupo de cirugía sola, demostrando un claro beneficio a favor de la quimiorradioterapia neoadyuvante (Shapiro y cols., 2015).

Recientemente, se han presentado en el congreso de la ASCO en 2016 los resultados del estudio randomizado fase III CRITICS, en el que se comparaba un esquema de quimiorradioterapia adyuvante *vs* quimioterapia adyuvante en pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante y posteriormente realizado cirugía radical, con linfadenectomía D1+ en el 87% de las resecciones. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 5 años entre los 2 tipos de tratamiento (40.9% *vs* 40.8%) con una mediana de seguimiento de 4.2 años (Verheij y cols., 2016).

1.6.2.3 Quimioterapia intraperitoneal

En el momento del diagnóstico el 15-25% de los carcinomas gástricos tienen carcinomatosis peritoneal. La diseminación peritoneal ocurre a lo largo de la evolución de la enfermedad en aproximadamente la mitad de los carcinomas que afectan a la serosa. Su tratamiento con quimioterapia sistémica es paliativo (Glehen y cols., 2010, Elias y cols., 2014, Coccolini y cols., 2015).

La nueva estrategia de administración de la quimioterapia por vía intraperitoneal, opcionalmente con hipertemia, aporta la ventaja de que los fármacos pueden alcanzar una concentración en la superficie peritoneal muy superior a la que se consigue infundiéndola por vía intravenosa, con baja concentración sistémica. Esta estrategia pretende producir una mayor citotoxicidad del fármaco sobre las células neoplásicas exfoliadas en la cavidad peritoneal, responsables de la carcinomatosis peritoneal durante el

seguimiento, sobre todo en los tumores con afectación de la serosa (González Moreno y Sugarbaker, 2000).

Un primer ensayo clínico del Austrian Working Group for Surgical Oncology finalizó antes de tiempo, debido a que el grupo de quimioterapia intraperitoneal tenía mayor tasa de complicaciones postoperatorias (35% vs 16% en el grupo control) y mortalidad postoperatoria (11% vs 2%), sin beneficio en la supervivencia global, ni en el intervalo libre de enfermedad (Rosen y cols., 1998). Sin embargo, en Japón se han realizado estudios en fase III con resultados que sugieren un aumento de la supervivencia en los pacientes a los que se les administró quimioterapia intraperitoneal adyuvante (Hagiwara y cols., 1992; Hamazoe y cols., 1994; Fujimoto y cols., 1997; Yonemura y cols., 1992). En Corea se realizó un estudio liderado por Sugarbaker comparando la administración de quimioterapia intraoperatoria tras la resección vs la resección exclusiva, que mostró un aumento de la supervivencia en el grupo tratado con quimioterapia intraperitoneal en los pacientes con tumores en estadio III y IV (Yu y cols.; 1998; Yu y cols., 2001).

En un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado observó que en los carcinomas gástricos con citología positiva para células tumorales en el líquido peritoneal, pero sin carcinomatosis peritoneal evidente, el lavado abundante con 10 litros de suero fisiológico y la administración de quimioterapia intraperitoneal aumentaba la supervivencia a 5 años (Kuramoto y cols., 2009).

La nueva estrategia de citorreducción y quimioterapia intraoperatoria peritoneal hipertérmica (HIPEC) ha sido evaluada por el registro francés con una supervivencia a los 5 años del 14%. Este tratamiento solo parece que puede ser efectivo en pacientes seleccionados con PCI<10 (Glehen y cols., 2010; Coccolini y cols., 2015). Actualmente, está en marcha el ensayo clínico multicéntrico GASTRICHIP, cuyo objetivo es evaluar la eficacia de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal con oxaliplatino en paciente con cáncer gástrico que afectan a la serosa y/o afectación ganglionar y/o citología positiva en el lavado peritoneal, tratados con quimioterapia perioperatoria sistémica y una gastrectomía con linfadenectomía con intención curativa (Glehen y cols., 2014).

1.6.2.3 Mecanismos moleculares implicados en la quimiorresistencia

Algunas alteraciones genéticas condicionan una disminución de la respuesta de estos tumores a la quimioterapia. Entre ellas, el fenómeno de resistencia multidroga (MDR) asociado a la expresión de los genes MDR-1 y MRP, responsables de codificar las proteínas glicoproteína-P y MRP respectivamente. Pertenecen a la familia de proteínas transportadoras de membrana ABC cuya función es la de mantener la concentración de droga intracelular a niveles bajos. Además de conferir el fenotipo de resistencia multidroga a las células neoplásicas *in vivo* e *in vitro*, se ha visto que la glicoproteína-P está presente en muchos tejidos normales. La expresión de estas proteínas puede alterar la actividad citotóxica de antraciclinas, alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos entre otras. Tanto glicoproteína-P

como MRP se expresan con frecuencia en la mucosa gástrica neoplásica y normal (Lacueva y cols., 2000; Lacueva y cols., 2005).

El gen p53 está localizado en la región 13.1 del brazo corto del cromosoma 17 y pertenece al grupo de genes supresores. La forma nativa de p53 induce p1, deteniendo el ciclo celular en G1 e impidiendo la progresión a la fase S. Además induce la apoptosis celular tras el daño al DNA (Fung y cols., 1995). Las mutaciones de p53 pueden determinar quimiorresistencia a fármacos como el 5-FU, Doxorrubicina y Etopósido y puede estar asociada a la expresión del gen de resistencia multidroga (Lacueva y cols., 2001), todos ellos incluidos con frecuencia en los esquemas terapéuticos habituales. En este sentido, algunos estudios clínicos han demostrado una peor respuesta a la quimioterapia en aquellos tumores que presentaban mutación de p53 (Cascinu y cols., 1998), aunque no existe consenso con respecto a su influencia en el pronóstico de esta neoplasia.

La sobreexpresión de la proteína timidilato sintetasa está asociada a la resistencia a 5-FU (Lenz y cols., 1995). Asimismo, la sobreexpresión de la proteína ERCC1 forma parte de un complejo que realiza funciones de reparación del DNA y en particular de las lesiones producidas por el Cisplatino. Finalmente, las alteraciones de la expresión de los genes hMLH1, hMSH2 y hMSH6 pueden alterar también la actividad citotóxica de Cisplatino (Metzger y cols., 1998).

1.7 RECIDIVA DEL CANCER GÁSTRICO

Distintos estudios llevados a cabo en países occidentales demuestran que alrededor del 60% de estos pacientes son diagnosticados en estadio III o IV (Bonenkamp y cols., 1999; Siewert y cols., 1993).

Ya se ha comentado en apartados anteriores la recidiva ganglionar y peritoneal. El hallazgo exclusivo de metástasis a distancia ocurre en el 25-37% de los enfermos con recidiva (Averbach y cols., 1996, Böhner y cols., 2000; Schwarz y cols., 2002). El patrón de recidiva parece depender del tipo histológico siendo más frecuente las metástasis hepáticas con el tipo intestinal y la diseminación peritoneal con el carcinoma difuso (Roviello y cols., 2003; Gore 1997; Averbach y cols., 1996). Sin embargo, los porcentajes referidos en la bibliografía varían dependiendo de si la recidiva se diagnosticó mediante reintervención quirúrgica, hallazgos clínicos o radiológicos o autopsias.

La recidiva aparece tras la resección del tumor primario durante los primeros 2-3 años en el 70-90% de los casos, y durante el tercer a quinto año en un tercio de los enfermos (De Manzoni y cols., 2003; Shchpotin y cols., 1995). La recidiva locorregional o a distancia puede aparecer transcurridos los 5 años de la resección, pero es un hecho muy infrecuente (Siewert y cols., 1998). Se considera que el principal factor pronóstico de la recidiva temprana es la afectación ganglionar (Sakar y cols., 2004). Puede ser sintomática o asintomática cuando se diagnostica por técnicas de imagen o por marcadores tumorales (Böhner y cols., 2000; Kodera y cols., 2003).

Los protocolos de seguimiento normalmente tienen como objetivo detectar la recidiva en fases asintomáticas en que puedan ser potencialmente curables. Sin embargo, todavía en la mayoría de los casos de carcinoma gástrico la recidiva solo puede recibir tratamiento con intención paliativa. Entre las exploraciones más utilizadas se encuentran la TAC y la determinación de marcadores tumorales (CEA, CA 19.9 o CA125) (Takahashi y cols., 2003; Marrelli y cols., 2001). La TAC abdominal helicoidal es la exploración complementaria más utilizada en el seguimiento. Es bastante sensible para detectar recidiva locorregional, adenopatías metastásicas mayores de 0.8-1 cm, carcinomatosis en el epiplon mayor, ascitis y metástasis hepáticas. Sin embargo, su sensibilidad es baja para detectar las metástasis focales, las adenopatías metastásicas de pequeño tamaño y la carcinomatosis peritoneal miliar (Kim y cols., 2002).

La PET-FDG detecta lesiones metastásicas por el aumento de la actividad metabólica, aunque tiene un elevado porcentaje de falsos positivos (De Potter y cols., 2002; Lee y cols. 2015). Además, se ha observado que carece de utilidad cuando se evalúan neoplasias gástricas de tipo histológico difuso con células en anillo de sello, debido a la poca avidéz que presenta el moco citoplasmático por la fluorodesoxiglucosa (Stahl y cols., 2001).

La resecabilidad de la recidiva y su morbimortalidad postoperatoria es elevada. No es posible la reexcisión debido a la extensión a órganos adyacentes en el 77% de los casos. En los casos en que la recidiva se localiza en la anastomosis se debe intentar la cirugía de rescate siempre que las pruebas

diagnósticas descarten la invasión de órganos vecinos o enfermedad a distancia (Kyong Na y cols., 2017). La resección de las metástasis hepáticas es controvertido y solo se plantea en pacientes seleccionados con metástasis solitarias pequeñas (Sakamoto y cols., 2003). En los casos de ictericia obstructiva por recidiva local y buen estado general, la quimiorradioterapia puede ofrecer una paliación satisfactoria, con una supervivencia media de 14 meses (Miceli y cols., 2014).

1.8 SUPERVIVENCIA

La supervivencia de los pacientes tratados únicamente con cirugía y linfadenectomía extendida (D2) es baja. A continuación, se muestran las supervivencias a 5 años por estadios en series asiáticas y europeas en la tabla 1.1. No obstante, estas supervivencias no son del todo comparables ya que la estadificación asiática y occidental no es totalmente coincidente.

Tabla 1.1 Comparativa por estadios en series asiáticas y europeas

	Maruyama 1987 (JRSGC)	Kim 1999 (SNUH)	Siewert y cols. 1998 (GCCSG)	Bonenkamp y cols. 1999 (DGCG)
IA	100	92.9	85.7	81
IB	89.9	84.2	68.7	61
II	71.7	69.3	55.2	42
IIIA	47.9	45.8	38.4	28
IIIB	28.8	29.6	17.5	13
IV	11.5	9.2	16.1	--

En cuanto a la supervivencia global en los estudios en los que se ha utilizado tratamiento perioperatorio o adyuvante no se dispone de supervivencias ajustadas por estadios y solo se aportan supervivencias globales actuariales a 5 años que son inferiores al 40% en los ensayos clínicos europeos occidentales (Cunningham y cols., 2006; Ychou y cols., 2011) y alrededor del 70% en los ensayos clínicos asiáticos con los tratamientos adyuvantes (Sasako y cols., 2011; Noh y cols., 2014).

Los principales factores relacionados con la supervivencia son:

- Estadío TNM. Las supervivencias por estadios tras resección R0 se muestran en la tabla.
- Resección con radicalidad R0 (Siewert y cols., 2000).
- Afectación ganglionar Las metástasis ganglionares se presentan de forma unánime como el factor pronóstico independiente más importante (Yokota y cols., 2004; Nakamura y cols., 1992; Bollschweiler y cols., 1993; Siewert y cols., 2000). Así, cuando se estadifica correctamente la categoría N tras la realización de una linfadenectomía D2, la supervivencia a los 5 años para los N1 es del 53% y para los N2 del 26% (Noguchi y cols., 1989).
- Respuesta a la quimioterapia. Varios estudios coinciden en que la regresión completa o subtotal, pero no la regresión parcial, se asocia con mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad (Ajani y cols., 2006; Becker y cols., 2011; Ott y cols., 2013; Smyth y cols., 2016).



II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

Hasta muy recientemente el esquema de quimioterapia perioperatoria ECF/X ha sido considerado el tratamiento perioperatorio de referencia para el carcinoma gástrico resecable con estadios Ib o superior no metastásico en Europa. Sin embargo, sólo existe un ensayo clínico (MAGIC) utilizando este esquema de quimioterapia perioperatoria que muestra un aumento significativo de la supervivencia respecto de los pacientes tratados solo con cirugía (36% vs 23%) (Cunningham y cols., 2006). Este estudio que precisó la participación de más de 50 instituciones y 8 años de período de reclutamiento, no está exento de críticas metodológicas. No incluía la ecoendoscopia en el proceso de estadificación, ni evaluaba inicialmente la respuesta tumoral tras la fase de neoadyuvancia. Posteriormente, se han publicado escasas series monocéntricas analizando los resultados de este mismo esquema tratamiento en las que un elevado porcentaje de los carcinomas incluidos están localizados en la UEG.

Resulta por ello justificado, la evaluación de indicadores de resultado clínico en nuestro medio en pacientes con carcinoma gástrico tratados con esta estrategia en dos centros con el mismo protocolo de quimioterapia perioperatoria ECF/X y quirúrgico y que comparten el mismo Servicio de Oncología Médica, para evaluar si los resultados del ensayo clínico (MAGIC) son reproducibles en nuestro entorno.

2.2 HIPÓTESIS.

El tratamiento perioperatorio con el esquema ECF/X (MAGIC) en pacientes con carcinoma gástrico en nuestro medio:

- consigue una supervivencia específica a 5 años alrededor del 35%.
- permite una resecabilidad R0 en más del 70% de los pacientes.

2.3 OBJETIVOS

Objetivos generales:

1. Evaluar la efectividad del esquema de quimioterapia ECF/X perioperatoria en los carcinomas gástricos y de la UEG resecables, con estadio II o superior tras el estudio de extensión.
2. Evaluar la morbimortalidad en las fases de neoadyuvancia, operatoria y adyuvante y la supervivencia global y específica.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la supervivencia global y específica y los factores que pueden condicionarla.
2. Analizar la morbimortalidad de la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante.
3. Analizar la resecabilidad y la morbimortalidad quirúrgica.
4. Evaluar la efectividad de la quimioterapia neoadyuvante mediante el análisis del grado de regresión histopatológico.

5. Analizar la utilidad de la ecoendoscopia para descartar la enfermedad peritoneal de inicio.





III. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 PACIENTES

3.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados por biopsia tras gastroscopia de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastro-esofágica (UEG) resecable con estadificación clínica II o III tras TAC y ecoendoscopia, que firmaron el consentimiento informado y que iniciaron tratamiento perioperatorio con el esquema ECF/X en los hospitales General Universitario de Elche (HGUE) y Vega Baja (HVB).

3.1.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes estadificados clínicamente en estadios I o IV en el preoperatorio.
- Pacientes con comorbilidad que contraindicaba la administración del esquema ECF/X de quimioterapia.
- Pacientes con enfermedad obstructiva o sangrante.
- Pacientes con otra neoplasia concurrente.
- Pacientes con enfermedad irresecable.

3.2 MÉTODO

3.2.1 Diseño

Estudio retrospectivo mediante muestreo consecutivo de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico y de la UEG resecable y tratados mediante el esquema de quimioterapia ECF/X perioperatoria en dos hospitales públicos de la Comunidad Valenciana, el HGUE y el HVB. El período de inclusión fue desde marzo de 2006 a diciembre de 2012.

Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes. El estudio obtuvo la aprobación del Comité de Ética y de Ensayos Clínicos del HGUE.

3.2.2 Variables

Se recogieron las variables demográficas, clínicas, e histopatológicas siguientes:

- Hospital de origen: General Universitario de Elche (HGUE) y Vega Baja (HVB)
- Edad: ≤ 70 y > 70 años
- Sexo: varón, mujer
- Localización del tumor por gastroscopia: UEG, fundus o cuerpo, antro
- Ecoendoscopia (USE): clasificación según afectación de mucosa y submucosa (uT1), muscular (uT2), subserosa (uT3) y afectación de serosa o estructuras adyacentes (uT4)
- Laparoscopia de estadificación

- Cumplimentación del tratamiento neoadyuvante ECF/X, número de ciclos, retrasos, reducción de dosis
- Morbilidad del tratamiento neoadyuvante: toxicidad hematológica y no hematológica
- Tipo de resección: esofagectomía (Ivor Lewis o transhiatal) o gastrectomía (subtotal o total)
- Radicalidad de la resección de resección: R0, R1, R2
- Extensión de la linfadenectomía fijada por el cirujano: D1, D1+ ó superior
- Morbilidad y mortalidad postoperatoria: Se consideraron los grados II, IIIa, IIIb, IVa, IVb y V de la clasificación de Dindo Clavien (Dindo y cols. 2004). También se consideraron complicaciones médicas y quirúrgicas específicas
- Tipo histológico: intestinal, difuso, mixto
- Tamaño de tumor
- Bordes de resección
- Grado de diferenciación: bien diferenciado, moderadamente diferenciado, indiferenciado
- Profundidad de invasión transmural (pT): clasificación TNM UICC 7ª edición 2009 (Tabla 3.1)
- Número total de ganglios analizados
- Número de ganglios positivos (pN): clasificación TNM UICC 7ª edición 2009 (Tabla 3.1)

-
- Grado de regresión tumoral según la clasificación de Becker (Becker y cols., 2003). Regresión completa (grado 1a) o subtotal con <10 % de tumor residual (grado 1b) fueron considerados como respuesta mayor. La regresión parcial con 10– 50 % tumor residual (grado 2), o con más del 50 % de tumor o sin ningún signo de respuesta (grado 3) fue clasificada como respuesta menor
 - Citología lavado peritoneal: presencia o ausencia de células neoplásicas
 - Estadificación según la clasificación TNM UICC 7ª edición, 2009 (Tabla 3.2)
 - Morbilidad del tratamiento adyuvante (toxicidad hematológica y no hematológica)
 - Cumplimentación del tratamiento adyuvante, número de ciclos, retrasos, reducción de dosis
 - Recidiva: locorregional, carcinomatosis peritoneal, a distancia o mixta
 - Supervivencia general en meses
 - Supervivencia específica en meses

Tabla 3.1 Clasificación pTNM de la International Union Against Cancer (UICC) para el carcinoma de estómago. 7ª edición, 2009

pT	<p>Tx – Tumor primario no evaluables</p> <p>T0 – No evidencia de tumor primario</p> <p>Tis – Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.</p> <p>T1 – Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa.</p> <p>T1a – Tumor que invade la lámina propia o muscular de la mucosa.</p> <p>T1b – Tumor que invade la submucosa</p> <p>T2 – Tumor que invade la muscularis propia – sin extensión a los ligamentos gastrohepáticos, gastrocolónicos, epiplón mayor ni epiplón menor.</p> <p>T3 – Tumor que invade la subserosa</p> <p>T4 – Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes</p> <p>T4a – Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral)</p> <p>T4b – Tumor que invade estructuras adyacentes</p>
pN	<p>N0 – No metástasis en ganglios regionales independientemente del número de ganglios resecados.</p> <p>N1 – Metástasis en 1 ó 2 ganglios regionales</p> <p>N2 – Metástasis de 3 a 6 ganglios regionales</p> <p>N3 – Metástasis en 7 ó más ganglios regionales</p> <p>N3a – Metástasis en 7 a 15 ganglios regionales</p> <p>N3b – Metástasis en 16 ó más ganglios regionales</p>
pM	<p>M0 – No metástasis a distancia</p> <p>M1 – Metástasis a distancia</p>

Tabla 3.2 Estadificación TNM de la International Union Against Cancer (UICC) para el carcinoma de estómago. 7ª edición, 2009

Estadio 0 – Tis N0 M0
Estadio IA – T1 N0 M0
Estadio IB – T2 N0 M0; T1 N1 M0
Estadios IIA – T3 N0 M0; T2 N1 M0; T1 N2 M0
Estadio IIB – T4a N0 M0; T3 N1 M0; T2 N2 M0; T1 N3 M0
Estadio IIIA – T4a N1 M0; T3 N2 M0; T2 N3 M0
Estadio IIIB – T4b N0 M0; T4b N1 M0; T4a N2 M0; T3 N3 M0
Estadio IIIC – T4b N2 M0; T4b N3 M0; T4a N3 M0
Estadio IV – Cualquier T Cualquier N M1

3.2.3 Evaluación preoperatoria

Se realizó endoscopia digestiva alta con biopsia del tumor, analítica con hemograma, estudio de coagulación, bioquímica: urea, creatinina, sodio, potasio, AST, ALT, FA gGT y marcadores tumorales (CEA, CA19.9, CA 125) y TAC tóraco-abdomino-pélvica en todos los pacientes.

A partir de 2008, se recomendó la realización de ecoendoscopia en el estudio de extensión preoperatoria. En aquellos pacientes en que la ecoendoscopia detectó invasión de la serosa y ganglios patológicos o se detectó ascitis, fueron propuestos para laparoscopia estadificadora para descartar afectación peritoneal.

La laparoscopia exploradora también se indicó en aquellos pacientes con tumores que en el TAC mostraban signos de afectación de estructuras vecinas o con varias adenopatías patológicas o en los que existían dudas sobre la existencia de carcinomatosis peritoneal.

3.2.4 Tratamiento preoperatorio. Quimioterapia

El esquema utilizado consistió en la administración de 3 ciclos preoperatorios de una combinación de Epirubicina (E) (50 mg/m²) y Cisplatino (C) (60 mg/m²), ambos en infusión intravenosa el día 1, junto con Fluorouracilo (F) (200 mg/m²) en infusión intravenosa continua diaria durante 21 días o Capecitabina (X) dos veces al día (625 mg/m²) durante 21 días (esquema ECF/X).

Se registró la incidencia de toxicidad hematológica y no hematológica, si hubo retrasos o reducción de las dosis y si se completó la administración de los 3 ciclos preoperatorios de quimioterapia. Posteriormente, a la finalización de la quimioterapia neoadyuvante se realizó un análisis con marcadores tumorales y una TAC tóraco-abdomino-pélvica para descartar progresión que condicionara la resecabilidad con intención curativa.

3.2.5 Tratamiento quirúrgico

Tras la administración de la quimioterapia preoperatoria se realizó una gastrectomía total o subtotal en los pacientes con carcinomas gástricos o tipo III de la UEG según la clasificación de Siewert o una esofagectomía en los casos de tumores de la UEG tipo I o II. Como norma, se realizó una gastrectomía subtotal en los tumores del tercio inferior del estómago. Se ajustaron los límites de la resección con un margen de seguridad mínimo de 5 cms. Se realizó una gastrectomía total en los tumores de tercio medio y superior del estómago. El restablecimiento de la continuidad digestiva se realizó

mediante la interposición de un asa en Y de Roux. La anastomosis esófago-yeyunal se realizó de forma mecánica y la gastro-yeyunal y la yeyuno-yeyunal de forma manual. Ninguno de los procedimientos resectivos se realizaron a través de laparoscopia ni toracoscopia.

Se realizó una linfadenectomía D1, que incluye las estaciones linfáticas perigástricas (1-6) o una linfadenectomía D1+ ó D2 modificada, que incluyó además las estaciones 7, 8, 9 y 11p (Figura 1). No se llevó a cabo la resección de la cola pancreática o esplenectomía salvo que se sospechara invasión tumoral. En los adenocarcinomas de la UGE Siewert I y II se realizó además la linfadenectomía de los ganglios periesofágicos e infracarinales. La realización de la linfadenectomía D1 o D1+ ó superior dependió del criterio del cirujano.

3.2.6 Postoperatorio inmediato.

Salvo complicaciones inmediatas tras la cirugía, los pacientes estuvieron habitualmente 1-2 días en la Unidad de Reanimación y posteriormente fueron trasladados a la planta de hospitalización. Durante ese período no se disponía de Unidad de Cuidados Intermedios. En las gastrectomías subtotales se inició tolerancia por vía oral a partir del tercer día y en las gastrectomías totales a partir del 5º día. En las gastrectomías totales se realizó tránsito con gastrografía antes de iniciar la ingesta por vía oral. Los antibióticos se suspendieron al tercer día. Se siguió una pauta de Bemiparina sódica subcutánea (Hibor®) 3.500 UI/0,2 ml ó Enoxaparina sódica subcutánea (Clexane®) 40 mg/0,4 ml, 4.000 UI) hasta completar 1 mes de profilaxis.

3.2.7 Estudio histopatológico

Las piezas reseçadas se remitieron al Servicio de Anatomía Patológica. Se recogieron las variables que se muestran en la tabla 3.3.

Tabla 3. 3 Datos histopatológicos extraídos de las piezas de cáncer gástrico

1	Tamaño del tumor en cms.
2	Localización del tumor
3	Infiltración de la pared (pT)
4	Grado de diferenciación: bien, moderadamente o pobremente diferenciado/indiferenciado
5	Tipo histológico: intestinal, difuso (con o sin presencia células anillo de sello), mixto
6	Bordes de resección: afectación o no
7	Número de ganglios resecados
8	Número de ganglios metastatizados (pN)
9	Grado de regresión tumoral según la clasificación de Becker: <ul style="list-style-type: none"> Con respuesta mayor y siempre que no hubiera afectación ganglionar <ul style="list-style-type: none"> grado 1a: regresión completa grado 1b: regresión subtotal (<10% de células tumorales) Con respuesta menor: <ul style="list-style-type: none"> grado 2: regresión parcial (10-50% de tumor residual) grado 3: regresión mínima (>50% de tumor residual) o sin hallazgos de regresión
10	Citología lavado peritoneal: hallazgo o no de células neoplásicas
11	Estadificación. La estadificación tumoral se realizó de acuerdo con clasificación TNM de la International Union Against Cancer (UICC) 7ª edición, que se detalla en la tabla 3.2.

3.2.8 Tratamiento postoperatorio.

Tras la resección quirúrgica el esquema utilizado consistió en la misma pauta que la administrada en el preoperatorio con 3 ciclos de Epirrubicina (E) (50 mg/m²) y Cisplatino (C) (60 mg/m²), ambos en infusión intravenosa el día 1, junto con Fluorouracilo (F) (200 mg/m²) en infusión intravenosa continua diaria durante 21 días o Capecitabina (X) dos veces al día (625 mg/m²) durante 21 días (esquema ECF ó ECX).

Se registró la incidencia de toxicidad hematológica y no hematológica y si se completó la administración de los 3 ciclos tras la resección quirúrgica o si hubieron retrasos o disminución de la dosis de quimioterápicos.

3.2.9 Seguimiento.

El seguimiento tras la finalización del tratamiento consistió en una anamnesis y analítica sanguínea incluyendo marcadores tumorales (CEA, CA 19.9 y CA 125) cada 3 meses durante los dos primeros años tras la cirugía y cada seis meses a partir de los dos años, hasta los 5 años desde la intervención. Se realizó una TAC cada 6 meses durante los dos primeros años tras la cirugía y posteriormente, una anual o ante la aparición de signos o síntomas sospechosos de recidiva.

Se tuvo en cuenta solo la primera localización de la recidiva diagnosticada, que fue clasificada como locorregional, carcinomatosis peritoneal, a distancia o combinada. Se consideró recidiva locorregional aquella que se produjo en la

anastomosis, o en el lecho tumoral, o en el área de drenaje linfático gástrico. Se consideró carcinomatosis peritoneal la referida por signos del TAC o por la objetivación de nódulos peritoneales en una segunda laparotomía. Se consideró metástasis a distancia aquellas producidas por vía sanguínea o linfática a distancia.

3.2.10 Morbi-mortalidad postoperatoria

La morbilidad postoperatoria fue dividida en complicaciones quirúrgicas y médicas. Posteriormente, se siguió la gradación de severidad propuesta por la clasificación de Dindo-Clavien (Dindo y cols., 2003).

La mortalidad se ha dividido en mortalidad postoperatoria, sobrevenida en el primer mes tras la cirugía, y mortalidad durante el seguimiento. De esta última, se consideró si se produjo por progresión de la enfermedad tumoral o por otra causa distinta.

3.2.11 Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa STATA para Windows v12. Los valores medios se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana con el rango.

Para el análisis univariante se usó el test de Fisher, el test de T-Student, el test de ANOVA, y el coeficiente de correlación de Spearman.

El análisis de supervivencia se consideró desde la fecha de la cirugía hasta el día del fallecimiento relacionado con la neoplasia (supervivencia específica) o con cualquier causa (supervivencia global) y el último día de seguimiento en los pacientes que no fallecieron. El análisis de la supervivencia se realizó en meses mediante el método de Kaplan-Meier y se utilizó el test Log-Rank, para estimar las diferencias en la supervivencia global y la supervivencia específica de enfermedad. El análisis multivariante fue realizado mediante el test de regresión de Cox, los factores pronósticos fueron comparados mediante el hazard ratio (HR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para identificar factores de riesgo independientes y para controlar posibles sesgos en los pacientes diagnosticado como M1 a lo largo del tratamiento preoperatorio o en la intervención quirúrgica se realizó una regresión de Cox estratificada por ypM.

Las curvas de supervivencia específica y de supervivencia global se compararon mediante el test Log-Rank por pares. Como nivel de significación estadística se aceptó un valor de $p < 0.05$.



IV. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Se incluyeron un total de 53 pacientes en el estudio. Treinta y nueve fueron tratados en el Hospital General Universitario de Elche y 14 en el Hospital Vega Baja de Orihuela. El tratamiento perioperatorio ECF/X fue administrado por el mismo Servicio de Oncología Médica en sus hospitales de origen. Las características clínicas de los pacientes se detallan en la tabla 4.1. Cuarenta y cuatro (83%) pacientes presentaron carcinomas localizados en el estómago y 9 (17%) pacientes en la UEG.

La mediana de edad fue de 64 (38-78) años. Dieciséis (30,2%) pacientes eran mayores de 70 años. Aproximadamente, 2/3 (67,9%) de los pacientes eran varones (Tabla 4.1).

4.2 LOCALIZACIÓN TUMORAL.

Nueve pacientes presentaron carcinomas localizados en la UEG y 44 estaban localizados en el estómago (Tabla 4.1).

Tabla 4.1 Características demográficas y localización tumoral

Pacientes		N= 53
Edad		62.3 (\pm 11.307)
		N (%)
Sexo	Varón	36 (67.9)
	Mujer	17 (32.1)
		N (%)
Localización tumoral	UEG	9 (17)
	Fundus/cuerpo	20 (37.7)
	Antral	22 (41.5)
	Linitis	2 (3.8)

4.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y DE ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA

Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante biopsia tras endoscopia, que confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma. Tras endoscopia los 9 carcinomas de la UEG fueron clasificados como Siewert tipo I: 1 paciente; Siewert tipo II: 6 pacientes; Siewert tipo III: 2 pacientes.

Para el estudio de extensión se realizó TAC tóraco-abdomino-pélvico a todos los pacientes, que descartó enfermedad a distancia o enfermedad localmente avanzada irresecable. Se realizó ecoendoscopia a 32 pacientes (60.4%) que fueron estadificados según se muestra en la tabla 4.2.

A 8 (15.1%) pacientes en función de los hallazgos del TAC y de la USE (invasión de la serosa y ganglios patológicos, o presencia de ascitis) se les realizó laparoscopia para descartar la existencia de carcinomatosis. En 2 pacientes se realizó tras finalizar la neoadyuvancia. También se realizó a 5 pacientes a los que se les detectó una lámina de ascitis (uT3N1, uT4N0, y uT4N1 en 3 casos).

Tabla 4.2 Estadificación uTN por ecoendoscopia

uTN	N (%)
uT2N1	4 (12.5)
uT3N0	1 (3.1)
uT3N1	3 (9.4)
uT4N0	7 (21.9)
uT4N1	12 (37.5)
uT4N2	4 (12.5)
uTxN1	1 (3.1)

Tabla 4.3 Laparoscopia. Estadificación por ecoendoscopia

Ecoendoscopia	Laparoscopia. Hallazgos
no	no carcinomatosis
no	T4Nx. CLP +
uT3N1 ascitis	no carcinomatosis
uT4N0 ascitis	no carcinomatosis
uT4N1 ascitis	no carcinomatosis
uT4N1 ascitis	no carcinomatosis
uT4N1 ascitis	no carcinomatosis
uT4aN2	no carcinomatosis

4.4 TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

4.4.1 Quimioterapia neoadyuvante

En 45 (84.9%) pacientes se pudieron completar los 3 ciclos preoperatorios (Tabla 4.2). En 7 (13.2%) pacientes hubo retraso en la administración de algún ciclo.

Diez (18.9%) pacientes desarrollaron toxicidad hematológica grado 3-4 que obligó en 6 de ellos a retrasar algún ciclo de quimioterapia y en 2 (3,8%) de ellos fue necesario suspender la administración de la quimioterapia.

Nueve (17%) pacientes presentaron toxicidad no hematológica grado 3-4 que forzó a suspender la administración de 1 ó 2 ciclos de quimioterapia en 7 (13.2%), y uno de ellos también desarrolló concurrentemente toxicidad hematológica. Un paciente murió por tromboembolismo durante esta fase de

tratamiento (1.9%). En 2 (3.8%) casos se retrasó la administración de algún ciclo de quimioterapia.

4.4.2 Quimioterapia adyuvante

Treinta y seis (67.9%) pacientes iniciaron y recibieron los 3 ciclos de quimioterapia postoperatorio y fueron estos pacientes los que completaron todo el esquema terapéutico (Tabla 4.4).

De estos pacientes, 11 (31.4%) presentaron toxicidad hematológica que solo originó retraso en la administración de algún ciclo de quimioterapia.

Solo 2 pacientes desarrollaron toxicidad no hematológica grado 3-4 que también obligó a retrasar la administración de algún ciclo de quimioterapia.

En total, hubo 16 (44.4%) pacientes que sufrieron retraso en la administración de algún ciclo.

Tabla 4.4 Quimioterapia perioperatoria. Cumplimentación (3 ciclos)

	Pacientes= 53
Inician quimioterapia ECF/X preoperatoria	53 (100%)
Finalizan 3 ciclos quimioterapia preoperatoria	45 (84.9%)
Inician quimioterapia ECF/X postoperatoria	36 (67.9%)
Finalizan 3 ciclos quimioterapia ECF/X postoperatoria	36 (67.9%)

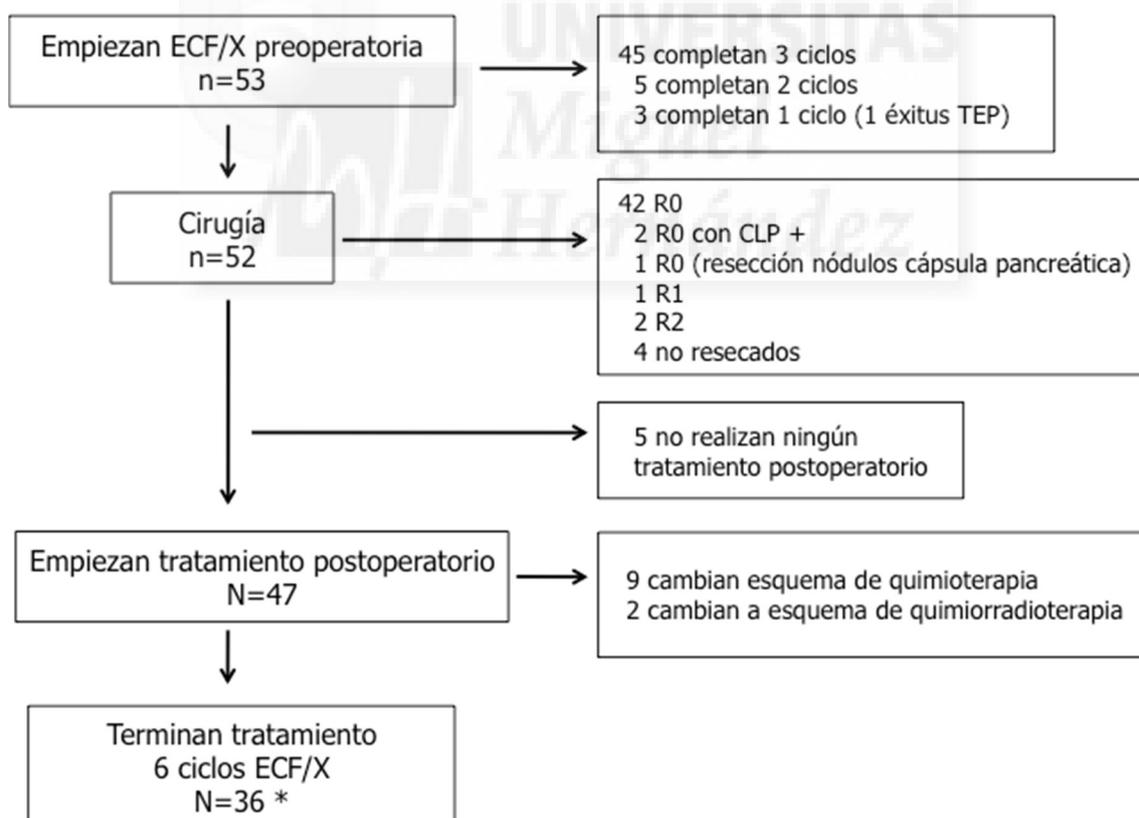
En 9 (17%) pacientes se cambió el esquema de quimioterapia postoperatoria ECF/X por un esquema con Docetaxel, Cisplatino y Fluorouracilo (DCF). En 2 (3.8%) pacientes se cambió por un tratamiento adyuvante con

quimiorradioterapia, siguiendo el esquema de Macdonald. Las razones para cambiar de esquema terapéutico fueron la no consecución de una resección R0 o la evidencia de enfermedad avanzada tras el estudio histopatológico en 6 pacientes, la toxicidad en 2 pacientes, y la preferencia del paciente en 1 caso.

A 5 (9.4%) pacientes no se les pautó ningún tratamiento complementario en el postoperatorio.

En la figura 4.1 se muestra el diagrama de flujo del tratamiento realizado en todos los pacientes.

Figura 4.1 Diagrama de flujo del tratamiento realizado en todos los pacientes



* Todos con resección R0 excepto 1 paciente con resección R1

4.5 CIRUGÍA.

Se intervinieron 52 pacientes (98.1%). Un paciente no llegó a intervención quirúrgica por fallecer debido a tromboembolismo pulmonar durante el tratamiento neoadyuvante. En 4 (7,5%) pacientes se descubrió carcinomatosis peritoneal, infiltración pancreática o metástasis hepática en el momento de la cirugía, lo que motivó que no se realizara la resección (Figura 4.1, Tabla 4.5).

En 48 (90.6%) pacientes se pudo realizar la resección:

- 6 esofaguectomias parciales (5 vía transtorácica Ivor Lewis y 1 vía transhiatal)
- 33 gastrectomias totales
- 9 gastrectomias subtotales

Se consiguió realizar inicialmente una resección R0 en 45 pacientes. Sin embargo, en 1 paciente se resecó parte de la cápsula pancreática al existir escasos nódulos y en 2 pacientes se encontraron células malignas en el lavado peritoneal diferido, por lo que la resección R0 se consiguió finalmente en 42 (79,2%) pacientes.

En un paciente se detectó un margen proximal positivo (R1) con algunos nódulos peritoneales en la superficie del páncreas (ypM1) que fueron resecados en su totalidad.

En 2 pacientes se realizó una resección R2. Uno de ellos recibió 1 solo ciclo de quimioterapia preoperatoria y también presentaba nódulos en la

superficie pancreática (ypM1). Los hallazgos durante la laparotomía de los pacientes ypM1 están detallados en la tabla 4.5.

En 10 pacientes (20.8% de los resecaos) se realizó una linfadenectomía D1 y en 38 (79.2%) una D1+. Hubo una asociación significativa con la edad ($p= 0,042$). Esta significación estadística desapareció si se consideró únicamente el grupo de carcinomas de localización gástrica.

Tabla 4.5 Estadificación preoperatoria tras ecoendoscopia y laparoscopia estadificadora en los pacientes pM1

Caso	Ecoendoscopia	Laparoscopia	Radicalidad	Hallazgos intraoperatorios
#2	no realizada	no realizada	R0	ypT4aN2. GRT 3. CLP+
#6	no realizada	no realizada	no resección	Carcinomatosis.
#7	uT4aN0	no realizada	R2	ypT3N3b. GRT 3. Adenopatías patológicas residuales. Nódulos + en la cápsula pancreática
#11	no realizada	no realizada	R0	ypT3N3a. GRT 3. Nódulos + en la cápsula pancreática
#14	no realizada	Si. Sin hallazgos	R1	ypT4aN3a. GRT 3. Margen +. Nódulos + en la cápsula pancreática
#31	no realizada	no realizada	R0	ypT4aN3a. GRT 3. CLP+
#35	uT4aN2	no realizada	no resección	Metástasis hepáticas
#38	uT4aN0	no realizada	no resección	Infiltración pancreática. Nódulos + en mesocolon. CLP+
#49	uT4aN0	no realizada	R2	ypT4aN3a. GRT 3. Carcinomatosis.
#51	uT4aN1	Si. Tras NAC. Infiltración pancreática. Metástasis hepáticas. CLP+	no resección	

GRT: Grado regresión tumoral. CLP: citología lavado peritoneal. NAC: neoadyuvancia

4.6 MORBI-MORTALIDAD POSTOPERATORIA

La mortalidad debida al tratamiento fue del 1.9%, en un paciente que desarrolló un tromboembolismo pulmonar tras el primer ciclo de quimioterapia perioperatoria.

No se registró ningún éxitus postoperatorio. La morbilidad postoperatoria fue del 19.2%, pero solo el 9.6% correspondió a grados III-IV de la clasificación de Dindo-Clavien. No se reintervino quirúrgicamente a ningún paciente. El detalle de las complicaciones se muestra en la tabla 4.6.

Tabla 4.6 Morbilidad del tratamiento quirúrgico

Complicación		Causa	Tratamiento
Quirúrgica	DC IVa = 2	Hemotórax. Insuficiencia respiratoria. Fístula esófagocólica. Insuficiencia respiratoria	Drenaje percutáneo. REA Drenaje percutáneo. REA
	DC IIIa = 3	Fístula muñón duodenal Derrame pleural Fístula muñón duodenal	Drenaje percutáneo. NPT. Antib. Drenaje percutáneo. NPT. Antib.
	DC II = 2	Fístula esófago-yeyunal Ileo prolongado	NPT. Antib. NPT.
Médica	DC II = 3	Neumonía Neumonía Insuficiencia cardiaca por FA	Antb. Antb. Antiarrítmicos

DC: clasificación Dindo-Clavien; REA: Unidad de Reanimación. NPT: nutrición parenteral total. Antib.: antibioticoterapia

4.7 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características histopatológicas están detalladas en la tabla 4.7. Venticuatro (50%) carcinomas fueron estadificados como pT4. La mediana y el rango de ganglios analizados fue 14.5 (10-21.75). En 31 (64.6%) de los carcinomas resecaados se encontraron ganglios positivos.

Tabla 4.7 Estudio anatomopatológico

		N (%)
Resección	R0	42 (79.2)
	No resección ó resección R1/R2 ó ypM1	11 (20.8)
Tipo histológico	Intestinal	22 (45.8)
	Difuso con/sin células anillo de sello	15 (31.3)
	Regresión completa o subtotal	11 (22.9)
Grado de diferenciación	Bien ó moderadamente diferenciado	14 (29.2)
	Pobrementemente diferenciado ó indiferenciado	23 (47.9)
	Regresión completa o subtotal	11 (22.9)
ypT	T0-2	16 (33.3)
	T3-4	32 (66.7)
ypN	N0	17 (35.4)
	N1	8 (16.7)
	N2-3	23 (47.9)
ypM	M0	42 (79.2)
	M1	10 (18.9)
	No evaluado por éxitus preoperatorio	1 (1.9%)
Número de ganglios analizados	media (desviación estándar)	16.79 (\pm 9.6)
	<15 (N y %)	25 (52.1)
	\geq 16 (N y %)	23 (47.9)
Grado de regresión tumoral tras neoadyuvancia	1a-b*	9 (17.3)
	2-3	43 (82.7)

Otros 2 carcinomas presentaron regresión completa solo en el tumor pero tenían metástasis ganglionar

En la tabla 4.8 se muestra el pT y pN de los 9 carcinomas de la UEG según la 7ª edición de la clasificación TNM.

Tabla 4.8 Clasificación pTN de los carcinomas de la UEG

	pN0	pN1	pN3	Total
pT2	3	1	-	4
pT3	-	-	1	1
pT4a	-	2	-	2
pT4b	-	-	2	2
Total	3	3	3	9

A continuación, se muestra la clasificación pT y pN de los carcinomas gástricos según la 6ª y la 7ª edición (Tablas 4.9 y 4.10).

Tabla 4.9 Clasificación pT de los carcinomas de localización. Gástrica resecados según la 6ª y 7ª edición.

	pT 6ª edición N (%)	pT 7ª edición N (%)
pT0	3 (7.7)	3 (7.7)
pT1	5 (12.8)	-
pT1a	-	-
pT1b	-	5 (12.8)
pT2		4 (10.3)
pT2a	4 (10.3)	-
pT2b	7 (17.9)	-
pT3	20 (51.3)	7 (17.9)
pT4	-	-
pT4a	-	20 (51.3)
pT4b	-	-
Total	39 (100)	39 (100)

Infiltración pared en la 6ª edición TNM: pT1: mucosa y submucosa; pT2a: muscular propia; pT2b: subserosa; pT3: serosa.

Tabla 4.10 Clasificación pN de los carcinomas de localización. Gástrica resecados según la 6ª y 7ª edición.

	pN 6ª edición N (%)	pN 7ª edición N (%)
pN0	14 (35.9)	14 (35.9)
pN1	15 (38.5)	5 (12.8)
pN2	8 (20.5)	10 (25.6)
pN3	2 (5.1)	-
pN3a	-	8 (20.5)
pN3b	-	2 (5.1)
Total	39 (100)	39 (100)

Afectación ganglionar en la 6ª edición TNM:
pN1: 1-6; pN2: 7-15; pN3: >16

No se encontró una asociación significativa entre el número de ganglios resecados y el tipo de linfadenectomía. Tampoco se encontró una correlación significativa entre el número de ganglios resecados y la edad.

En 9 (17%) carcinomas se observó una respuesta mayor tras la quimioterapia preoperatoria, 2 con regresión completa y 7 con regresión subtotal (Tabla 4.9). Otros 2 carcinomas que mostraron signos de regresión completa y subtotal tenían ganglios positivos, por lo que fueron clasificados como tumores con respuesta menor (Tabla 4.12). En los otros 31 carcinomas con resección R0 sólo se observó una regresión parcial o ningún signo de regresión (Tabla 4.12).

Entre los tumores en los que la resección fue R0 y que fueron clasificados como con respuesta menor a la quimioterapia, 4 carcinomas se clasificaron como estadio I (estadio IA: 1; estadio IB: 3), si bien 2 de ellos habían sido clasificados como estadio IIA y IIIB por ecoendoscopia, antes de la administración de la quimioterapia preoperatoria.

Tabla 4.11 Pacientes con resección R0 y con respuesta mayor tras la quimioterapia

CASO	LOCALIZACIÓN	ECOENDOSCOPIA	ypTN	GRT	RECIDIVA
#3	Gástrico (A)	no realizada	pT0N0	1a	Éxito al 5° mes. Hematoma subdural
#8	UEG SWT-I	uT3N1	pT2N0	1b	no
#15	Gástrico (C)	uT2N1	pT1b	1b	no
#16	UEG SWT-II	uT4N0	pT2N0	1b	Local. Peritoneal
#25	Gástrico (F)	uT2N1	pT1bN0	1b	Pleura. Peritoneal
#26	Gástrico (C)	uT4N1	pT0N0	1a	no
#27	Gástrico (C)	uT4N1	pT2N0	1b	no
#37	Gástrico (A)	uT4N1	pT4aN0	1b	Éxito al 9° mes por cardiopatía
#45	Gástrico (A)	no realizada	pT4aN0	1b	Regional. Peritoneal

(A): Antro, (C): Cuerpo, (F): Fundus. SWT: Siewert
 Ecoendoscopia: uT1: mucosa o submucosa; uT2: muscular; uT3: subserosa; uT4: serosa
 GRT: regresión tumoral; 1a: completa; 1b: subtotal

Tabla 4.12 Pacientes con resección R0 y con respuesta menor o sin respuesta tras la quimioterapia

CASO	LOCALIZACIÓN	ECOENDOSCOPIA	ypTNM	GRT	RECIDIVA
#1	Gástrico (F)	no realizada	T1bN1	3	Locorregional. Cerebro
#4	Gástrico (C)	no realizada	T3N3a	3*	Peritoneal
#9	UEG SWT-II	no realizada	T2N0	2	Locorregional
#10	Gástrico (C)	no realizada	T4aN0	3	Locorregional
#12	UEG SWT-III	no realizada	T4bN3b	3	Hígado. Suprarrenal
#13	Gástrico (C)	uT4aN0	T3N0	3	no
#17	Gástrico (C)	no realizada	T4aN0	3	no
#18	Gástrico (L)	uT4aN1	T0N3b	1a*	Pleura
#19	Gástrico (F)	uT2N1	T2N2	3	no
#20	UEG SWT-II	uT4N1	T2N1	2	no. Éxito 52° mes cáncer renal

CASO	LOCALIZACIÓN	ECOENDOSCOPIA	ypTNM	GRT	RECIDIVA
#21	Gástrico (A)	uTxN1	T4aN2	2	Locorregional
#22	Gástrico (C)	uT4N1	T3N2	3	Locorregional
#23	Gástrico (A)	uT4N2	T4aN3a	3	Peritoneal
#24	Gástrico (C)	no realizada	T3N2	2	Peritoneal. Pleura. Hueso
#28	Gástrico (A)	uT4N0	T4aN2	3*	Pulmón
#29	Gástrico (C)	uT4N0	T4aN0	3*	Hígado
#30	Gástrico (C)	uT4N1	T4aN2	3*	Peritoneal
#32	Gástrico (A)	uT3N0	T1bN0	3*	no
#33	Gástrico (L)	uT3N1	T3N1	2	Peritoneal. Pleura
#34	Gástrico (A)	uT4N2	T2N0	3*	no
#36	Gástrico (A)	uT4N2	T4aN2	3	Hígado
#39	Gástrico (A)	uT3N1	T2N1	3	Locorregional
#40	Gástrico (A)	no realizada	T4aN0	3*	no
#41	UEG SWT-II	no realizada	T4aN1	3	no
#42	Gástrico (A)	uT4N1	T3N3a	3	Hueso
#43	UEG SWT-II	uT4N1	T4bN1	3	Locorregional
#44	Gástrico (A)	uT4N1	T4aN3a	3	Locorregional
#46	Gástrico (A)	uT2N1	T1bN1	1b*	Hígado. Pulmón
#47	Gástrico (C)	no realizada	T4aN3a	3*	Locorregional
#48	Gástrico (C)	no realizada	T4aN1	3	Pulmón
#50	Gástrico (A)	no realizada	T4aN2	3	Peritoneal
#52	UEG SWT-III	no realizada	T4bN3	3	Peritoneal
#53	Gástrico (C)	uT4N1	T4aN2	2	no

(A): Antro, (C): Cuerpo, (F): Fundus, (L): Linitis
 Ecoendoscopia. uT1: mucosa o submucosa; uT2: muscular; uT3: subserosa; uT4: serosa
 GRT: regresión tumoral; 2: parcial, 3: mínima, 3*: sin regresión, 1a* and 1b*: completa y subtotal pero con ganglios metastatizados

Se realizó citología de lavado peritoneal en 36 (67.9%) pacientes, siendo positiva en 4 (11.1%) de ellos (Tabla 4.5).

Cinco (21.7%) de los 23 pacientes estadificados como uT4 antes de la cirugía, fueron estadificados como pM1 durante la laparotomía.

4.8 RECIDIVA

Las localizaciones de las recidivas en los pacientes tras resección R0 se muestran en las tablas 4.11 y 4.12. La recidiva locorregional en 11 (26.2%) pacientes y peritoneal en 10 (23.8%) pacientes fueron las más frecuentes. La recidiva a distancia se produjo en 8 (19%) pacientes de forma exclusiva y en otros 4 (28.6%) asociada a localización locorregional o peritoneal.

4.9 SUPERVIVENCIA.

La mediana de seguimiento de la serie fue de 20 (rango intercuartil 25-75%: 11-54) meses y la mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 72 (rango intercuartil 25-75%: 64-112) meses. La supervivencia actuarial global y la supervivencia actuarial específica a los 5 años fue del 25% (mediana 20, IC 95% 6.4-33.4) y del 28% (mediana 25, IC 95% 5.5-44.5) respectivamente (Figuras 4.2 y 4.3).

De los 9 pacientes en los que se consiguió una resección R0 con regresión tumoral completa o subtotal (grado 1a y 1b de la clasificación de Becker), 3 (33.3%) pacientes murieron tras recidiva y progresión de la enfermedad, 4

pacientes estaban libres de enfermedad tras más de 3 años de seguimiento (44.4%) y 2 pacientes murieron durante el primer año por hematoma subdural (5º mes) y cardiomiopatía (9º mes).

De los 33 pacientes en los que se consiguió una resección R0, pero que tras estudio histopatológico de la pieza solo se observó una regresión tumoral menor (parcial, mínima o ninguna, grados 2 y 3 de Becker), 24 (72.7%) recidivaron, 9 (27.3%) siguen libres de enfermedad. Un paciente falleció a los 53 meses debido a la progresión de un cáncer renal intercurrente.

Figura 4.2 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de la serie

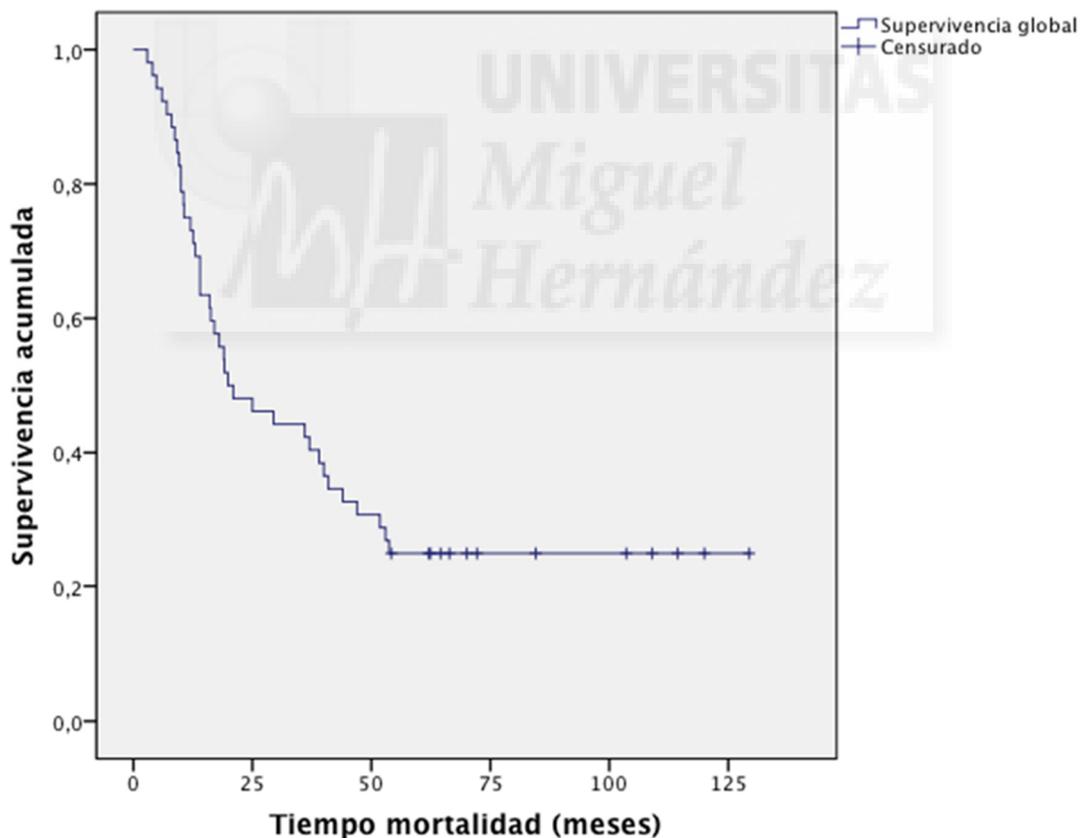


Figura 4.3 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia específica de la serie

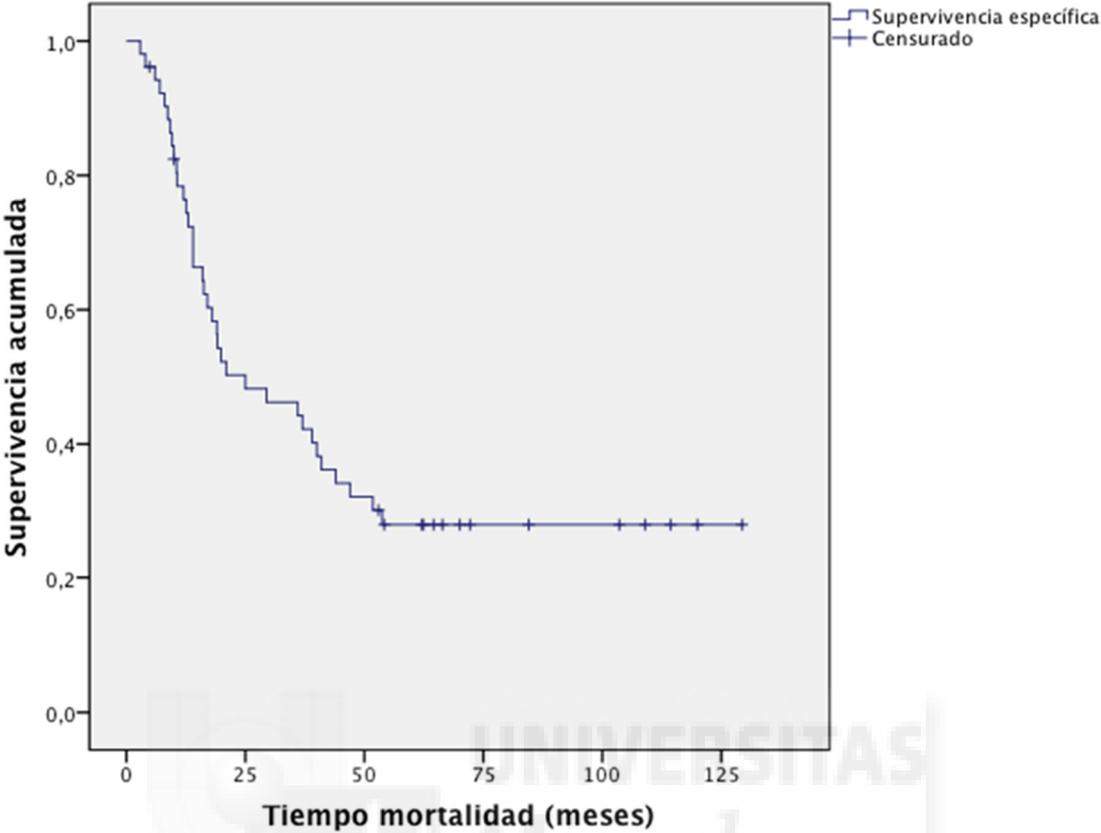
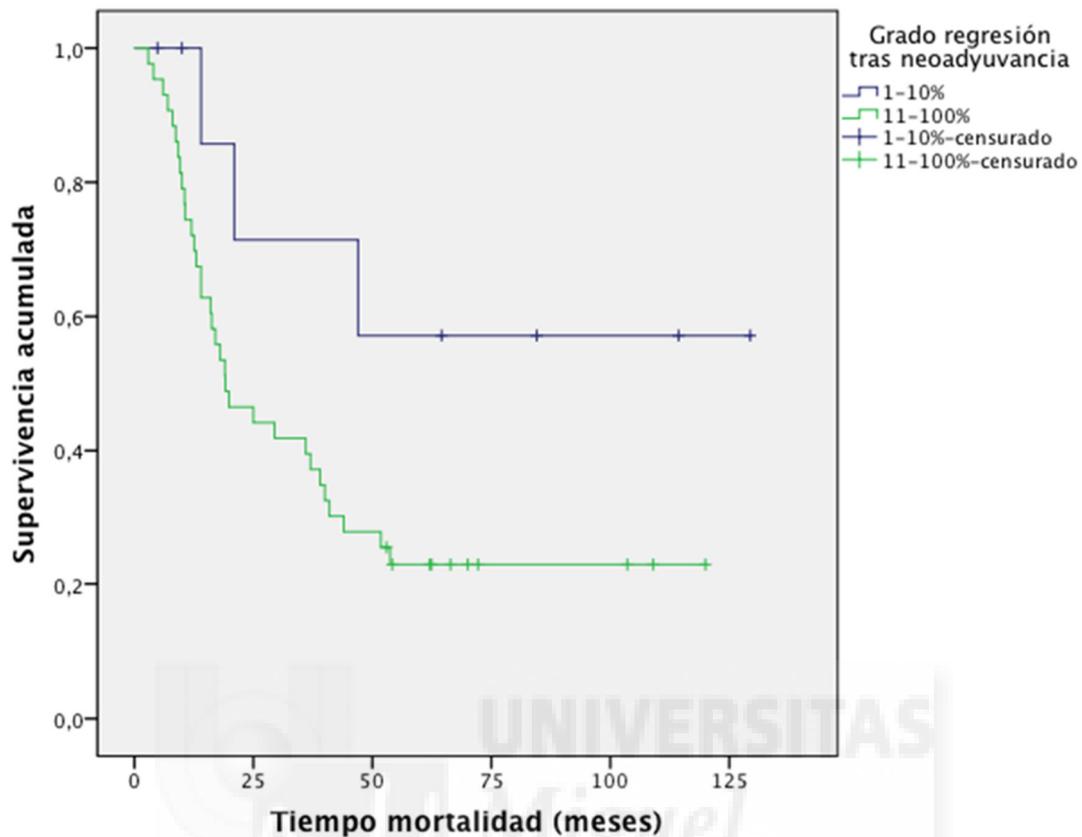


Figura 4.4 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia específica en función de la respuesta mayor y menor a la quimioterapia neoadyuvante



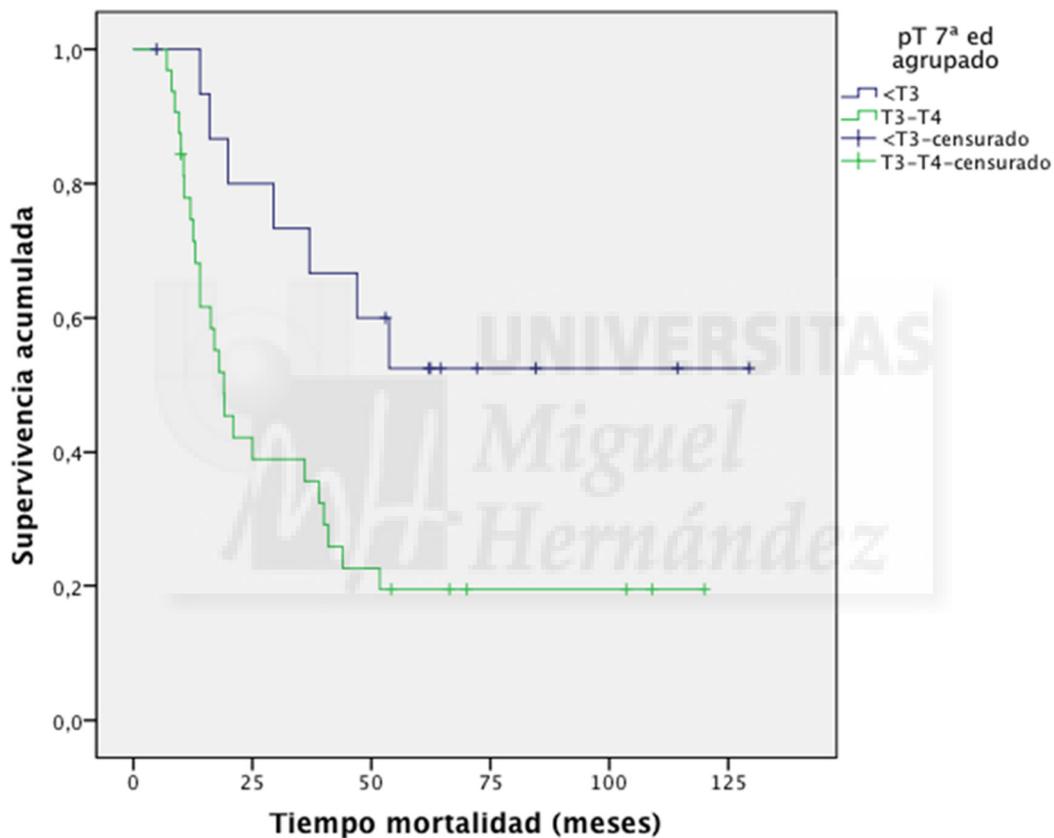
La supervivencia actuarial específica a los 5 años fue del 57% en los pacientes con grado de regresión mayor y del 23% (mediana 19, IC95%: 8.9-29.4) en los pacientes con grado de regresión menor (figura 4.4). la diferencia en la supervivencia de los dos grupos estuvo cerca de la significación estadística ($p=0.068$).

4.10 ANÁLISIS UNIVARIANTE

Tras el análisis univariante, las siguientes variables mostraron diferencias significativas en relación a la supervivencia específica a los 5 años:

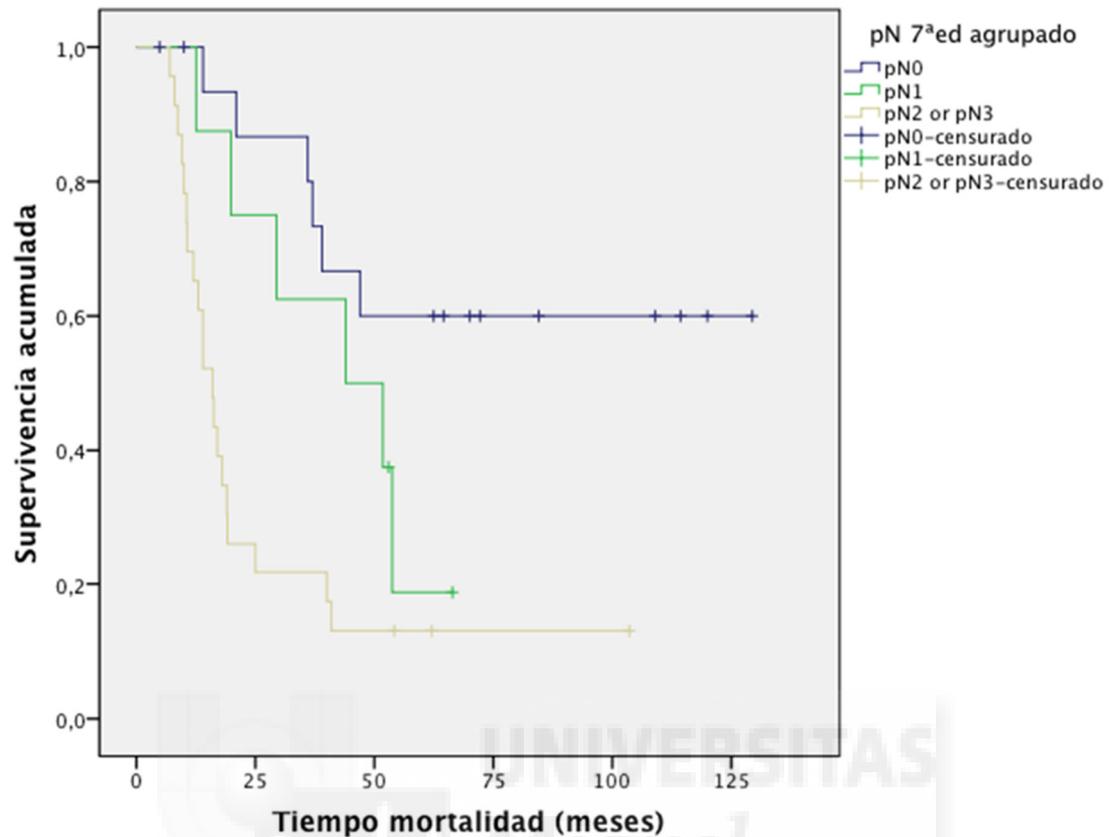
- El nivel de invasión de la pared (ypT0-2 vs ypT3-4) ($p < 0.01$).
- El grado de afectación ganglionar ($p < 0.0001$).
- La aparición de metastasis a distancia (ypM0 vs. ypM1) ($p < 0.001$).
- El haber completado el tratamiento perioperatorio completo ($p < 0.0001$).

Figura 4.5 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia específica en función de la pT



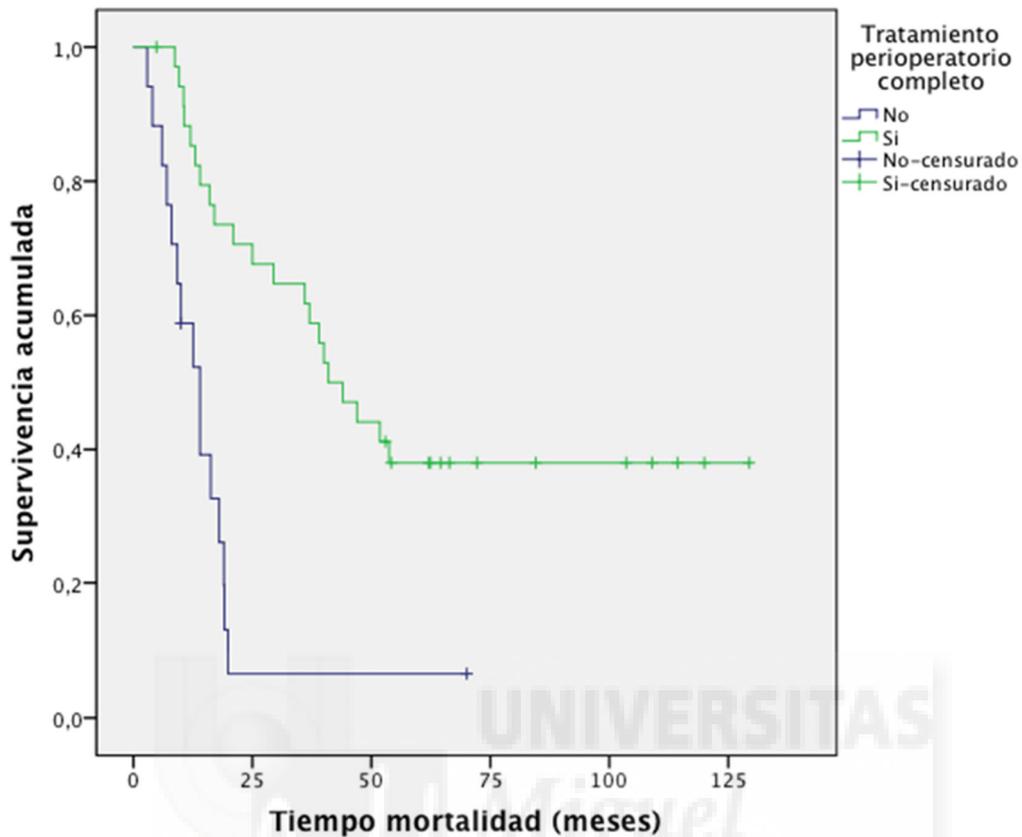
La supervivencia actuarial específica a los 5 años fue del 53% en los pacientes con tumores $< pT3$ y del 20% (mediana 19, IC 95%: 14-24) en los pacientes con tumores $pT3-pT4$ (Figura 4.5). La diferencia en la supervivencia en los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0.01$)

Figura 4.6 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia específica en función de la pN



La supervivencia actuarial específica a los 5 años fue del 60% en los pacientes con tumores pN0, del 19% (mediana 44, IC 95%: 13-75) en los pacientes con tumores N1 y del 13% (mediana 16, IC 95%: 12-20) en los pacientes con tumores N2-N3 (figura 4.6). La diferencia en la supervivencia fue estadísticamente significativa ($p=0.0001$)

Figura 4.7 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia específica tras haber cumplido o no el tratamiento perioperatorio completo



La supervivencia actuarial específica a los 5 años en los pacientes que completaron el tratamiento perioperatorio fue del 38% (mediana 41, IC95%: 30-52) y del 7% (mediana 14, IC95%: 9-19) en los pacientes que no lo completaron (figura 4.7). La diferencia en la supervivencia fue estadísticamente significativa ($p= 0.0001$).

4.11 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

El análisis multivariante se realizó tras estratificación por ypM incluyendo las variables administración completa del tratamiento perioperatorio, invasión de la pared clasificada como ypT3-T4 versus ypT2-T1, y número de ganglios positivos con significación estadística tras el estudio univariante. También se incluyó la variable regresión mayor o menor tras la quimioterapia neoadyuvante y una variable de factor de interacción compuesto por la administración completa del tratamiento perioperatorio, la ypT y el número de ganglios positivos (Tabla 4.13). Sólo la administración completa del tratamiento perioperatorio alcanzó la significación estadística (HR: 0.25; 95% CI: 0.08 – 0.79; $p= 0.019$) identificándose como el único factor independiente en relación a la supervivencia específica a los 5 años. Sin embargo, los tumores ypT3-T4 con más de 4 ganglios positivos no se beneficiaban de éste aumento de supervivencia, incluso cuando habían recibido el tratamiento perioperatorio completo (HR: 1.16; 95% CI: 1.02 – 1.32; $p= 0.029$).

Tabla 4.13 Análisis multivariante estratificado por ypM

	HR (IC 95%)	p
Tratamiento perioperatorio completo (si/no)	0.25 (0.08-0.79)	0.019
Número de ganglios positivos	1.02 (0.93-1.13)	0.653
ypT3-4 vs ypT1-2	1.34 (0.42-4.30)	0.622
Regresión mayor vs menor tras neoadyuvancia	0.91 (0.21-3.94)	0.900
Factor de interacción: Tratamiento perioperatorio completado · ypT3-4 · ypN > 4	1.16 (1.02-1.32)	0.029

HR: Hazard Ratio. IC: intervalo de confianza. NAC: quimioterapia neoadyuvante. Factor de interacción: pacientes con carcinomas ypT3-4 y más de 4 ganglios positivos, que completaron el tratamiento perioperatorio



V. DISCUSIÓN

5.1 SITUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS ADENOCARCINOMA GÁSTRICOS Y DE LA UEG, ANTES DE LA INSTAURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES Y PERIOPERATORIOS

Desde el final de la década de los 70, las linfadenectomías extendidas (D2 ó D3) se realizaban de forma sistemática en Japón y en otros centros asiáticos, con resultados mucho mejores en cuanto a la supervivencia a largo plazo en comparación con las obtenidas en centros occidentales, donde la realización de linfadenectomías D1 era lo más habitual (Maruyama y cols., 1987; Kim 1999; Lee y cols., 1999; Wanebo y cols., 1992). Sin embargo, este posible beneficio en la supervivencia debido a la realización de linfadenectomías extendidas no estaba sustentado en estudios con nivel de evidencia alto y se especuló que la diferencia de resultados podía ser debido a la estadificación más fiable de las series orientales y el consiguiente efecto Will Rogers (De Manzoni y cols., 2002).

Es por ello, que se realizaron 3 estudios prospectivos multicéntricos europeos (Siewert y cols., 1998; Cuschieri y cols., 1999; Bonenkamp y cols., 1999), los 2 últimos aleatorizados, que comparaban la realización de las linfadenectomías D1 y D2 en pacientes operados con intención curativa. Sin embargo, estos estudios no aportaron evidencia clara sobre qué tipo de linfadenectomía realizar. Los resultados mostraron que en el más favorable de los supuestos, la linfadenectomía de las estaciones ganglionares de 1º y 2º nivel aportaban un aumento de la supervivencia solo en los estadios II y IIIa (Siewert y cols., 1998), lo que no fue corroborado por los dos ensayos aleatorizados. Los resultados de los 2 estudios aleatorizados fueron muy

criticados por el elevado número de hospitales participantes, algunos de ellos con baja casuística, y por la alta mortalidad postoperatoria en el grupo donde se realizaba la linfadenectomía D2 (10% y 13%).

A partir de este momento, muchos clínicos opinaron que los esfuerzos debían centrarse en la implementación de tratamientos complementarios. En este período, apareció el resultado del estudio aleatorizado SWOG-9008/INT0116 (Macdonald y cols., 2001), que mostraba que la adición de quimiorradioterapia adyuvante a la cirugía producía un aumento significativo en la supervivencia media a largo plazo (36 *vs* 27 meses). Este esquema de tratamiento fue rápidamente incorporado en muchos centros en Norte América y en Europa occidental, aunque pronto se subrayaron las deficiencias metodológicas de este estudio, especialmente en lo referente al tipo de linfadenectomías realizadas (54% de los pacientes con una linfadenectomía inferior a la D1), y que en 2/3 de los pacientes no se pudo completar el esquema de radioterapia que se les había fijado. Así, aunque sigue recomendado por las guías de práctica clínica de la European Society of Medical Oncology (ESMO) (Smyth y cols., 2016) y la National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org), el esquema propuesto por Macdonald solo se mantiene como estándar en USA.

En los pacientes de nuestro medio, tras un periodo en el que se realizaron linfadenectomías D1 por la influencia de los resultados de los ensayos aleatorizados ingles y holandés, se reinstauró la realización de linfadenectomías D1+ o D2 modificadas con preservación pancreato-esplénica. Por otra parte, la

administración del esquema de Macdonald contó siempre con escasa aceptación por parte de los Servicios de Cirugía debido a las deficiencias metodológicas mencionadas anteriormente, especialmente en lo referente a la realización de una cirugía subóptima.

5.2 FACTIBILIDAD E IMPLANTACIÓN DEL ESQUEMA MAGIC DE TRATAMIENTO PERIOPERATORIO EN LOS ADENOCARCINOMA GÁSTRICOS Y DE LA UEG

Previo a la publicación del ensayo MAGIC, que comparaba la administración peroperatoria de Epirubicina, Cisplatino y 5-FU o Capecitabina (ECF/X), algunos estudios con un número limitado de pacientes sugerían que el tratamiento neoadyuvante, específicamente en aquellos en los que se lograba una respuesta completa, podía aumentar la supervivencia (Ajani y cols., 2005; Ajani y cols., 2006). Sin embargo, no es hasta la publicación del ensayo clínico MAGIC, donde se demostró un aumento significativo en la supervivencia a los 5 años (36% vs 23%) en los pacientes tratados con un esquema peroperatorio, respecto de los tratados exclusivamente con cirugía (Cunningham y cols., 2006), en que el tratamiento neoadyuvante o peroperatorio se populariza, especialmente en centros de Europa occidental.

Los hospitales HGUE y HVB incorporaron el esquema de tratamiento peroperatorio MAGIC en su protocolo de tratamiento del carcinoma gástrico y de la UEG, tras la presentación de los resultados de este ensayo en el congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2005 y antes de su publicación en julio de 2006 (Cunningham y cols., 2006). Los motivos que nos

llevaron a su incorporación eran los malos resultados en la supervivencia a los 5 años obtenidos en los estudios europeos con la cirugía como tratamiento exclusivo, incluso con la realización de linfadenectomías D2 como se ha discutido en el apartado anterior, y las importantes dudas metodológicas que nos suscitaba el estudio SWOG-9008/INT0116 y la interpretación de sus resultados.

También el tratamiento perioperatorio nos generaba preocupación, especialmente en lo concerniente a la repercusión que podía tener la demora de la resección quirúrgica sobre la consecución de resecciones R0, que sigue constituyendo la base para una curación potencial en estos pacientes, y sobre la morbi-mortalidad postoperatoria. Estos dos puntos se discutirán en apartados posteriores.

Es importante incidir en la baja aplicabilidad que tiene este esquema de tratamiento perioperatorio en lo referente al reclutamiento de pacientes. El mismo ensayo clínico MAGIC muestra que fue preciso la participación de más de 50 instituciones (45 de ellas del Reino Unido) y 8 años de período de reclutamiento (1994 a 2002) para alcanzar el número de pacientes suficiente (250) en cada brazo. Paralelamente, el ensayo clínico fase III y multicéntrico ACCORD que comparaba un esquema de tratamiento perioperatorio mediante 5-FU y Cisplatino frente a la cirugía exclusiva (Ychou y cols., 2011) fue desarrollado por la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) y la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). En éste estudio participaron 28 centros franceses, pudiendo aleatorizar solo a un

total de 224 pacientes también durante un período de 8 años (1995 a 2003), motivo por el que este estudio se tuvo que cerrar prematuramente. Un tercer ensayo aleatorizado y multicéntrico alemán, llevado a cabo en el seno de la EORTC, que comparaba un esquema de tratamiento neoadyuvante mediante Cisplatino, Folínico y 5-FU frente a la cirugía como tratamiento único (Schuhmacher y cols., 2010), solo consiguió aleatorizar a un total de 144 pacientes durante un período de 5 años y también tuvo que cerrarse prematuramente por déficit de reclutamiento.

En el HGUE durante el mismo período 21 pacientes fueron tratados con cirugía y quimiorradioterapia postoperatoria y 58 pacientes con cirugía o con cirugía y quimioterapia adyuvante (García-Catalá 2016), y sólo 39 (33%) de los pacientes con carcinoma gástrico en este período fueron tratados con el esquema MAGIC de quimioterapia perioperatoria. Hemos querido subrayar esta dificultad para el reclutamiento de pacientes con carcinoma gástrico y de la UEG para la administración de tratamientos neoadyuvantes o perioperatorios, ya que nuestro estudio incluye solamente 53 pacientes, lo que constituye su principal limitación. Sin embargo, en nuestro estudio participaron solo 2 centros que comparten el mismo servicio clínico de Oncología Médica, y todos los pacientes fueron operados por un número limitado de cirujanos, lo que contribuye a minimizar la variabilidad, y con un período de inclusión inferior a 7 años.

Se han publicado algunas otras series monocéntricas que recogen un limitado número de casos tratados con el esquema perioperatorio MAGIC. El

estudio de Reece-Smith y cols. (2012) analizó una serie de 100 pacientes con carcinomas en el 1/3 inferior de esófago, de la UEG y de estómago, en el que solo 32 carcinomas eran de localización gástrica. Otro estudio retrospectivo (Mirza y cols., 2013), también británico, analizó 66 pacientes de los cuales en 42 (64%) el tumor estaba localizado en la UEG. Un estudio noruego (Bringeland y cols., 2014), que analizó un período de 5 años incluyó 90 pacientes y finalmente un estudio irlandés (Mongan y cols., 2014) llevado a cabo en un centro con alta casuística de cáncer esófago-gástrico analizó 59 pacientes recogidos en 5 años de los cuales 2/3 tercios estaban localizados en la UEG y 1/3 en el estómago.

Es en los países de Europa occidental donde la administración de tratamientos perioperatorios o neoadyuvantes a pacientes con carcinoma gástrico o de la UEG ha tenido su mayor implantación. No obstante, en un estudio reciente de registros poblacionales dentro del proyecto European Registration of Cancer Care (EURECCA) que recogió datos de 5 países europeos occidentales, la quimioterapia perioperatoria o neoadyuvante solo fue administrada en alrededor de 1/3 de los pacientes, excepto en Holanda donde formó parte del tratamiento en el 51% de ellos (Messaguer y cols., 2016). En un estudio poblacional que se está llevando a cabo en hospitales de la Comunidad Valenciana, menos de una cuarta parte de los pacientes con carcinoma gástrico recibieron quimioterapia perioperatoria o neoadyuvante, lo que muestra la escasa implantación en nuestro ámbito (Escrig y cols., en prensa).

5.3 TOXICIDAD Y CUMPLIMIENTO DEL ESQUEMA MAGIC DE TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

Un factor limitante para el tratamiento perioperatorio quimioterápico es la aparición de toxicidad, que puede obligar a disminuir la dosis, o a retrasar, o a suspender el tratamiento. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que completaron los 3 ciclos preoperatorios (84,9%) fue elevado. El porcentaje de pacientes que completaron los 3 ciclos preoperatorios en el ensayo clínico MAGIC (Cunningham y cols., 2006) fue ligeramente superior (90.7%). La cumplimentación de los 3 ciclos preoperatorios en otras series no multicéntricas osciló entre el 79-86.7%. Solo en la serie de Manchester éste porcentaje disminuyó al 37.9%. Podemos concluir que el grado de cumplimentación de los 3 ciclos preoperatorios es mayoritariamente elevado (Tabla 5.1).

Tabla 5.1 Cumplimentación del esquema de tratamiento perioperatorio ECF/X en los diferentes estudios

	Inician QMT preoperatoria	Finalizan QMT preoperatoria	Inician QMT postoperatoria	Finalizan QMT postoperatoria
Elche y Vega Baja	53 (100%)	45 (84.9%)	36 (67.9%)	36 (67.9%)
MAGIC	237 (100%)	215 (90.7%)	137 (57.8%)	104 (43.9%)
Nottingham	100 (100%)	79 (79%)		21 (21%)
Trondheim	90 (100%)	78 (86.7%)	54 (60%)	40 (44.4%)
Manchester	66 (100%)	25 (37.9%)	31 (47%)	11 (16.7%)
Dublin	59 (100%)	51 (86.4%)	30 (50.8%)	26 (44.1%)

QMT: quimioterapia

La aparición de toxicidad hematológica y no hematológica en 8 pacientes, en 1 de ellos causando el éxitus tras embolia pulmonar, impidieron el cumplimiento de los 3 ciclos preoperatorios. Es importante subrayar la aparición

de eventos que conllevan éxitos con este tratamiento. En la serie de Nottingham (Reece-Smith y cols. 2012) 3 pacientes fallecieron durante la fase de neoadyuvancia por enfermedad tromboembólica y otro por causa relacionada con la quimioterapia que no especifican, en total un 4% de mortalidad atribuible a este tratamiento. También en la serie de Trondheim (Bringeland y cols., 2014) aparecieron eventos tromboembólicos en 6 (6.7%) pacientes. En el ensayo clínico MAGIC se refieren 2 fallecimientos por cardiopatía durante los 2 meses de haber iniciado el tratamiento y otros 10 pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento por toxicidad severa (5.1%). En la serie de Dublín (Mongan y cols., 2015), 1 (1.7%) paciente falleció por sepsis no neutropénica.

El cumplimiento de los 3 ciclos postoperatorios fue muy bueno en nuestra serie (67.9%), muy por encima de la media de las series comentadas previamente (Tabla 5.1). La aparición de toxicidad hematológica fue frecuente (30.6%), pero ningún paciente tuvo que abandonar la quimioterapia postoperatoria. Sin embargo, es reseñable que 16 (44%) pacientes sufrieron retrasos en la administración de algún ciclo, mayoritariamente por toxicidad hematológica.

Nueve (17%) pacientes fueron cambiados a otro régimen de quimioterapia, y 2 (3.8%) pacientes comenzaron un esquema Macdonald de quimiorradioterapia. Cinco (9.4%) pacientes no se sometieron a ningún tratamiento postoperatorio.

En el ensayo clínico MAGIC no hubo un aumento en la incidencia de toxicidad grado 3-4 durante los 3 ciclos postoperatorios. Sin embargo en la serie de Trondheim una cuarta parte de los pacientes tuvieron que abandonar la quimioterapia postoperatoria por efectos adversos severos. En las series de Nottingham y de Manchester apenas se comenta la morbilidad de la quimioterapia postoperatoria, pero el bajísimo porcentaje de pacientes que completaron los 3 ciclos (16.7% – 21%) es bastante elocuente. Tampoco se detalla la toxicidad postoperatoria en la serie de Dublín. En resumen, el grado de cumplimentación del tratamiento postoperatorio es bajo y es un dato importante por lo que se comentará posteriormente en el apartado de supervivencia.

A continuación, en la tabla 5.2 se muestra el grado de cumplimentación de quimioterapia perioperatoria en el ensayo clínico francés (Ychou y cols. 2011) y de quimioterapia neoadyuvante en el ensayo clínico alemán (Schuhmacher y cols. 2010).

Tabla 5.2 Comparación de la cumplimentación del esquema de tratamiento perioperatorio ECF/X con otros esquemas de quimioterapia perioperatoria o neoadyuvante

	Inician QMT preoperatoria	Finalizan QMT preoperatoria	Inician QMT postoperatoria	Finalizan QMT postoperatoria
Elche y Vega Baja	53 (100%)	45 (84%)	36(67.9%)	36(67.9%)
MAGIC	237 (100%)	215 (90.7%)	137 (57.8%)	104 (43.9%)
ACCORD	109 (100%)	98 (90%)*	54 (49.5%)	41 (37.6%)
EORTC	69 (100%)	45 (65.2%)#		

QMT: quimioterapia. * ACCORD (Cisplatino y 5-FU): 13 (15.8%)* pacientes recibieron 3 ciclos en el preoperatorio. # EORTC (Cisplatino, Folínico y 5-FU): solo se administraban 2 ciclos preoperatorios

En el ensayo clínico ACCORD el 8.3% de los pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento por toxicidad. Hubo un caso de mortalidad por fallo renal y el grado de toxicidad 3-4 fue del 38%. En el ensayo de la EORTC el 11.6% de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento por toxicidad, en un 8.7% de los casos fue necesaria la disminución de la dosis y no hubo fallecimientos relacionados con la quimioterapia.

5.4 TASA DE RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA TRAS LA FASE DE QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

Existe poca información acerca del grado de regresión causado por el esquema ECF/X en el carcinoma gástrico tras la fase de neoadyuvancia (Fareed y cols., 2009; Mongan y cols., 2015). Estos 2 estudios utilizaron la clasificación de Mandard (Mandard y cols., 1994) para evaluar el grado de respuesta. En esta clasificación, el grado 1 representa la respuesta completa con ausencia de células cancerosas y el grado 2 representa la presencia de escasas células tumorales dispersas en medio de la fibrosis. En estos 2 trabajos se consideró también como una buena respuesta el grado 3 que representa la presencia de un mayor número de células tumorales que en el grado 2, pero donde la fibrosis predomina. El grado de respuesta 1 se observó en el 4.4% - 8% y el grado de respuesta 2 en el 11% en ambos estudios. Estos 2 grados se corresponden con la regresión completa y subtotal de la clasificación de Becker que hemos utilizado en nuestro estudio (3.8% y 13.5% respectivamente) y que hemos calificado como respuesta mayor (17.3%). Así, la respuesta mayor en nuestro estudio fue muy parecida a la de estos 2 estudios (15.4% y 19%) y

confirma que la administración de ECF/X tiene un máximo de respuesta mayor del 20%. Este hecho es importante, ya que parece observarse solo un beneficio en la supervivencia de los pacientes con carcinoma gástrico cuando existe una respuesta mayor, con menos del 10% de tumor residual (Ott y cols., 2013).

Muy recientemente se ha publicado el análisis del grado de regresión tumoral de los pacientes del estudio MAGIC (Smyth y cols., 2016). El grado de regresión tumoral también se evaluó siguiendo la clasificación de Mandard y el 8.5% mostraron un grado 1 y el 18% un grado 2. Estos porcentajes son ligeramente superiores a los observados en nuestro estudio.

Este porcentaje relativamente bajo de respondedores mayores, también se ha observado tras la administración de otros esquemas de quimioterapia o quimiorradioterapia (Ajani y cols., 2006; Becker y cols., 2011; Wang y cols., 2012).

Es importante subrayar, que la regresión completa o subtotal en algunos carcinomas puede coincidir con la detección de metástasis ganglionares, como ocurrió en 2 pacientes de nuestro estudio. Este hallazgo, también ha sido referido en otros estudios (Ott y cols., 2013). En este estudio, la respuesta tumoral mayor también se constató tras la comparación de la afectación en profundidad de la pared gástrica mediante los hallazgos de la ecoendoscopia y del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

En nuestra serie, la regresión tumoral tras neoadyuvancia fue mínima o ausente en el 67% de los pacientes, superior al 54% que se observó en el estudio de Nottingham (Reece-Smith y cols., 2012), aunque en esta serie solo

1/3 de los carcinomas eran de localización gástrica. En la serie de Dublín (Mongan y cols., 2015) se observó una regresión mínima o nula en 2/3 de los carcinomas. Este hecho lleva a la reflexión de que un elevado porcentaje de pacientes con un grado de regresión tumoral menor o ausente, pueden estar sometidos a un riesgo de desarrollar micrometástasis o carcinomatosis peritoneal durante los 3 meses de tratamiento neoadyuvante. En un estudio realizado en pacientes con carcinomas gástricos avanzados con una laparoscopia de estadificación previa, a los que se realizó una segunda laparoscopia tras quimioterapia neoadyuvante (Cisplatino, Folínico y 5-FU), se detectó células neoplásicas en el lavado peritoneal en el 24% de los mismos (Lorenzen y cols., 2010), lo que confirma que este riesgo es real.

5.5 CALIDAD DE LA CIRUGÍA REALIZADA

5.5.1 Radicalidad y linfadenectomía

En nuestro estudio, todos los pacientes excepto uno que falleció durante la fase de neoadyuvancia fueron intervenidos quirúrgicamente y se consiguió realizar inicialmente una resección R0 en 44 pacientes. Sin embargo, en 2 de estos pacientes se encontraron células malignas en el estudio diferido del lavado peritoneal, por lo que la resección R0 se consiguió finalmente en 42 (79,2%) pacientes. Tanto el porcentaje de pacientes que llegaron a la cirugía, como el de pacientes en los que se alcanzó una resección R0 fue muy alto, como puede observarse en la tabla comparativa 5.3. En el ensayo clínico MAGIC, el porcentaje de cumplimentación del tratamiento preoperatorio fue

más alto (90.7%). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que llegaron a la cirugía fue menor, y lo que es más importante, la radicalidad R0 de la resección solo se consiguió en el 69.3% de los pacientes, un 10% menor que en nuestra serie. Excepto en la serie de Manchester, la radicalidad R0 conseguida en nuestro estudio fue mayor que en el resto de series analizadas (Tabla 5.3). Si atendemos al porcentaje de radicalidad R0 obtenido en nuestros pacientes podemos concluir que la fase de neoadyuvancia del esquema de tratamiento perioperatorio ECF/X no comprometió el porcentaje de radicalidad R0 obtenido en nuestra serie. Sin embargo, los porcentajes bajos obtenidos en el ensayo MAGIC y en la serie de Dublín son preocupantes, ya que la obtención de una resección R0 es crucial y condiciona una curación potencial. En este sentido, es interesante reseñar que la radicalidad R0 obtenida en los ensayos clínicos ACCORD y EORTC, con otro protocolo de quimioterapia perioperatoria o neoadyuvante, consiguió una radicalidad R0 superior (Tabla 5.3).

Tabla 5.3 Comparativa de la cirugía realizada en los estudios con tratamiento perioperatorio MAGIC y otros esquemas de quimioterapia

	Cirugía N (%)	Radicalidad R0 N (%)	Nº de ganglios (mediana)
MAGIC	229 (91.6)	169 (69.3)	-
Nottingham	81 (81)	76 (76)	-
Trondheim	79 (88)	67 (74.4)	16
Manchester	66 (100)	53 (80.3)	-
Dublín	52 (88.1)	32 (54.2)	-
Elche y Vega Baja	52 (98)	42 (79.2)	15
ACCORD	109 (96.5)	95 (87.2)	19
EORTC	70 (97.2)	59 (81.9)	31

La gastrectomía total fue la resección más frecuente en los tumores de localización gástrica (78.6%). La gastrectomía total también fue más frecuente en el ensayo clínico MAGIC (61.4%), en la serie de Trondheim (59.3%) y en la de Dublín (porcentaje no especificado).

Merece la pena detenerse en el análisis de los 6 pacientes a los que se les diagnosticó una carcinomatosis peritoneal en el momento de la laparotomía (Tabla 4.4). La realización de laparoscopia estadificadora fue muy restrictiva durante el estudio, básicamente a cuando se detectó invasión de la serosa y ganglios patológicos y sólo se había realizado a 1 (tras la neoadyuvancia por sospecha de progresión) de los 4 pacientes a los que no se pudo realizar la resección. Dos de ellos no tenían tampoco ecoendoscopia y en los otros 4 la ecoendoscopia mostraba afectación de serosa, 3 de ellos sin ganglios patológicos. Los 2 pacientes donde la radicalidad de la resección fue R2, tenían ecoendoscopia (uT4N0). Hubo un paciente con laparoscopia estadificadora sin hallazgos de carcinomatosis ni infiltración pancreática que sin embargo, tras la quimioterapia preoperatoria se detectó escasos nódulos en la superficie pancreática que se extirparon, pero la resección fue finalmente R1 por afectación microscópica del margen proximal (Tabla 4.4).

La última guía de práctica clínica del cáncer gástrico de la ESMO (Smyth y cols., 2016) propone la realización de laparoscopia estadificadora en los estadios IB-III, aunque especifica que tiene mayor beneficio en los uT3-T4 (afectación de subserosa y serosa). Esta propuesta está sustentada en estudios con un nivel de evidencia III (estudios de cohortes prospectivos) y grado de

recomendación B por eficacia marcada o moderada con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado. En un estudio llevado a cabo en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Power y cols., 2009) en 68 pacientes diagnosticados de carcinoma gástrico etiquetados como de alto riesgo por afectación de serosa o estructuras adyacentes y/o ganglios patológicos tras la ecoendoscopia, se estudió su correlación con el hallazgo de carcinomatosis en la laparoscopia estadificadora. Se encontró enfermedad pM1 en 17 pacientes: 11 con afectación de serosa y ganglios patológicos, 4 con afectación de serosa sin ganglios patológicos y 2 con afectación hasta subserosa y ganglios patológicos, lo que correspondió a un rendimiento del 25% global, fundamentalmente a expensas de los tumores con afectación de serosa y ganglios positivos.

Si este criterio de selección (uT4N+ ó uT4N- ó N+) lo utilizamos en los pacientes de nuestra serie, observamos que 31 de los 32 pacientes a los que se realizó ecoendoscopia cumplirían con el criterio de realizar una laparoscopia exploradora (Tablas 4.3, 4.7 y 4.8). Sin embargo, se encontró enfermedad pM1 tras la laparotomía o laparoscopia solo en 5 (16.1%) pacientes (2 pacientes uT4N+ y 3 pacientes uT4N- pero en los que se encontraron más de 7 ganglios positivos tras el estudio histopatológico en 2 de ellos) (Tabla 4.4). Estos hallazgos sugieren, que al menos en nuestro medio, deberíamos seleccionar más a los pacientes propuestos para laparoscopia, quizá incluyendo solo a los carcinomas uT4N+ y a los uT4N- pero con afectación extensa de la serosa. En nuestra serie, a todos los pacientes con tumores que no mostraban afectación de serosa por ecoendoscopia, aunque se les hubiera detectado ganglios

patológicos, se les pudo realizar una resección R0. Finalmente, la realización de laparoscopia estadificadora tras la detección de una lámina de ascitis no fue de utilidad para seleccionar pacientes, ya que no demostró enfermedad pM1 en ninguno de los 5 casos.

En 10 pacientes se realizó una linfadenectomía D1 y en 38 una D1+. A pesar de que la linfadenectomía D1+ se realizó según el criterio del cirujano en el 79.1% de los enfermos, solo se analizaron más de 15 ganglios en el 47.4% de ellos. Este hecho pudiera estar influenciado por la administración de quimioterapia preoperatoria, pero también por la exhaustividad en la detección de ganglios por el patólogo o porque la extensión de la linfadenectomía no fue la explicitada por los cirujanos. Sin embargo, la media de ganglios analizados en los países occidentales continúa estando alejado del porcentaje de pacientes con más de 15 ganglios analizados en los países asiáticos. En estudios sobre registros europeos y estadounidenses el análisis de más de 15 ganglios solo se consiguió en menos de 1/3 de los pacientes, aunque hubo diferencias sustanciales entre hospitales (Bouvier y cols., 2002; Mullaney y cols., 2002; Smith y cols., 2005). Un estudio más reciente llevado a cabo en centros estadounidenses (Dubecz y cols., 2013) mostró que el porcentaje de casos con más de 15 ganglios analizados había ascendido en la última década, pero que todavía permanecía por debajo del 50%. En un registro de cáncer esófago-gástrico llevado a cabo recientemente en hospitales públicos de la Comunidad Valenciana muestra que en el período de 2013-2014 se analizaron más de 15 ganglios en el 60% de los pacientes (Escrig y cols., en prensa).

5.5.2 Morbilidad y mortalidad postoperatoria.

La mortalidad debida al tratamiento perioperatorio fue del 1.9%, debida a un paciente que desarrolló un tromboembolismo pulmonar tras el primer ciclo de quimioterapia preoperatoria. Los resultados de morbilidad (19.2%) y de mortalidad postoperatoria a los 30 y 90 días (0%) de nuestra serie fueron realmente muy buenos. En el estudio de Trondheim tampoco hubo mortalidad postoperatoria y en las series de Nottingham y Dublín la mortalidad postoperatoria fue 2.5% y 2.1% respectivamente. Sin embargo, hay que subrayar que la mortalidad postoperatoria en el ensayo clínico MAGIC fue la más alta de todas (5.6%), notablemente superior a la de nuestro estudio. Ello es explicable por el carácter multicéntrico del estudio, en el que pudieron haber participado centros con escaso volumen de resecciones / año. También pudo influir, que durante el período del estudio las linfadenectomías D2 en los tumores de cuerpo y fundus gástrico (46% de las gastrectomías realizadas) incluían la resección de cola de páncreas y bazo, hecho constatado que aumentaba la morbimortalidad (Cuschieri y cols., 1999; Bonenkamp y cols., 1999).

La morbilidad global de nuestro estudio (19.2%) también fue muy baja. Atendiendo a la severidad de la morbilidad solo hubo 5 pacientes con Dindo-Clavien III-IV (9.6%). Cabe subrayar que aunque hubo 4 (7.7%) fístulas digestivas no hubo que reintervenir a ningún paciente. En este sentido, en nuestra experiencia la adición de la quimioterapia ECF/X en el preoperatorio no parece comprometer la seguridad del paciente en lo que hace referencia a

estos indicadores de resultado. La morbilidad en la serie de Trondheim y en el ensayo clínico MAGIC fueron muy superiores (49% y 45.7% respectivamente). En nuestra serie no se recogieron complicaciones con un grado bajo de severidad como flebitis, infecciones de herida o atelectasias que pueden explicar parcialmente esta diferencia. En el ensayo clínico MAGIC no se detallan las morbilidades. En la serie de Trondheim hubo solo 3 dehiscencias anastomóticas (3.8%) pero 11 (13.9%) reintervenciones. En la serie de Dublín 9 (19%) pacientes tuvieron complicaciones grado III-IV de la clasificación de Dindo-Clavien.

La mortalidad postoperatoria en el grupo de pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante en el ensayo clínico ACCORD fue del 4.6%, cercana a la del estudio MAGIC, sobre la que se pueden repetir los mismos argumentos expuestos previamente en relación al estudio MAGIC. Sin embargo, la morbilidad postoperatoria (25.7%) fue netamente inferior. Los resultados del ensayo clínico EORTC alemán con una mortalidad postoperatoria del 4.3% y una morbilidad del 27.1% fueron prácticamente superponibles a los del ensayo clínico ACCORD francés.

5.6 EFECTIVIDAD DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO PERIOPERATORIO MAGIC EN LOS ADENOCARCINOMA GÁSTRICOS Y DE LA UEG.

En nuestra serie, la supervivencia actuarial global y específica a los 5 años fue del 25% y del 28% respectivamente. La cumplimentación de todo el tratamiento perioperatorio, incluyendo una resección R0, fue el único factor independiente tras el estudio multivariante, que se asoció con un aumento significativo de la supervivencia específica. Sin embargo, el efecto beneficioso del tratamiento perioperatorio completo desapareció en aquellos pacientes con tumores infiltrando más allá de la subserosa y con más de 4 adenopatías metastásicas. Estos hallazgos sugieren que el beneficio del esquema de tratamiento perioperatorio ECF/X sobre la supervivencia a largo plazo es, en nuestro medio, limitado. En otro estudio monocéntrico, llevado a cabo con carcinomas gástricos y de la UEG, también se observó que el aumento significativo de la supervivencia se focalizaba en aquellos pacientes que habían completado todo el tratamiento perioperatorio y que el hallazgo de adenopatías metastásicas se asociaba a una peor supervivencia (Mirza y cols., 2012). Como aspectos diferenciales de este estudio, el 64% de los carcinomas estaban localizados en la UEG y solo se consiguió la administración de 6 ciclos en el 17% de los pacientes.

En el ensayo clínico MAGIC, la supervivencia actuarial a los 5 años fue del 36% en el grupo con tratamiento perioperatorio vs el 23% del grupo con cirugía únicamente. Comparativamente, la supervivencia de nuestros enfermos fue muy similar a la del grupo control tratado solo con cirugía y netamente inferior a la del grupo intervención, tratado con el esquema perioperatorio de

quimioterapia. Al buscar hechos diferenciales encontramos que los datos demográficos de nuestro estudio difieren de los del estudio MAGIC. Así, el porcentaje de pacientes mayores de 70 años fue mayor en nuestro estudio (30.2% *vs* 20.4%). Así mismo, en nuestra serie hubo un menor porcentaje de varones (67.9% *vs* 82%). Por otra parte, las diferencias entre las supervivencias de los dos estudios no es explicable inicialmente por los hallazgos histopatológicos, ya que el porcentaje de tumores que afectaban la serosa o más allá de la serosa (51.3% y 48.3%) y con adenopatías negativas (35.9% y 31.1%) fueron similares. Sin embargo, en nuestro estudio el porcentaje de pacientes pN2-3 según la pTNM 6ª edición (25.6%) fue casi el doble que en los pacientes del grupo con tratamiento perioperatorio del estudio MAGIC (15.6%), lo que pudo repercutir en la diferencia de supervivencia observada.

A continuación se muestran en las tablas 5.4 y 5.5 los pTN comparativos de nuestra serie y la del estudio MAGIC.

Tabla 5.4 Comparativa de la pT con el estudio MAGIC

	HGU Elche y H Vega Baja (6ª edición)	MAGIC
pT0	3 (7.7%)	
pT1	5 (12.8%)	27 (15.7%)
pT2a	4 (10.3%)	62 (36%)
pT2b	7 (17.9%)	
pT3	20 (51.3%)	75 (43.6%)
pT4		8 (4.7%)

En el estudio MAGIC no se diferencia entre los pT2

Tabla 5.5 Comparativa de la pN con el estudio MAGIC

	HGU Elche y H Vega Baja 6ª edición	MAGIC
pN0	14 (35.9%)	42 (31.1%)
pN1	15 (38.5%)	72 (53%)
pN2	8 (20.5%)	19 (14.1%)
pN3	2 (5.1%)	2 (1.5%)

Es interesante analizar los resultados del tratamiento perioperatorio MAGIC en otros 2 estudios monocéntricos y no randomizados. El primero de ellos (Reece-Smith y cols., 2012) solo muestra la supervivencia a los 2 años (53%), que es similar a la del ensayo MAGIC. Sin embargo, solo el 32% de los carcinomas estaban localizados en el estómago y en estos pacientes solo el 18% fueron clasificados como pN2-3. La publicación de la serie noruega (Bringeland y cols., 2014) comparó 2 grupos de pacientes tratados en 2 períodos consecutivos de 5 y 4 años, el primero de ellos solo con cirugía y el segundo con tratamiento perioperatorio ECF/X. El 35% de los carcinomas estaban localizados en la UEG. La supervivencia actuarial a los 5 años fue del 41.7% en el grupo con tratamiento perioperatorio, ligeramente superior a la obtenida en el estudio MAGIC. Sin embargo, esta supervivencia fue similar a la del grupo tratado solo con cirugía en el primer período (40.7%). De nuevo, el porcentaje de pacientes pN2-3 (pTNM 7ª edición) en esta serie (30%), fue inferior al nuestro (51.3%).

A continuación, analizaremos los 2 ensayos clínicos multicéntricos que compararon un esquema de quimioterapia perioperatoria (Ychou y cols., 2011) y de quimioterapia neoadyuvante (Schuhmacher y cols., 2010) con la cirugía

como tratamiento único. En el ensayo aleatorizado multicéntrico francés, el tratamiento perioperatorio estaba basado en Cisplatino y 5-FU. Sólo en el 25% de los casos de este grupo de pacientes, los carcinomas estaban localizados en el estómago (13% en esófago inferior y el 62% en la UEG). La supervivencia actuarial a los 5 años fue del 38% en el grupo tratado con quimioterapia perioperatoria, significativamente superior a la del grupo tratado solo con cirugía (24%), siendo estas cifras muy similares a las obtenidas en el estudio MAGIC. El porcentaje de pacientes estadificados como pN positivos en este grupo (67%) fue significativamente inferior al grupo de pacientes tratado solo con cirugía (80%), y similar al de nuestra serie (65%).

En el ensayo aleatorizado multicéntrico alemán, el tratamiento neoadyuvante estaba basado en Cisplatino, Folínico y 5-FU. En el 51% de los casos, los carcinomas estaban localizados en la UEG o el fundus. La supervivencia actuarial a los 5 años fue del 39% en el grupo tratado con quimioterapia neoadyuvante y cirugía, muy similar a la obtenida en el estudio MAGIC, pero no difirió significativamente de la del grupo tratado solo con cirugía. El porcentaje de pacientes estadificados pN2-3 (pTNM 6ª edición) en este grupo (18%) fue significativamente inferior al grupo de pacientes tratado solo con cirugía (32%), e inferior al de nuestra serie (26%).

En nuestro estudio, solo se observó una regresión completa o subtotal del tumor tras la quimioterapia preoperatoria en el 17% de los carcinomas. Estos pacientes mostraron una tendencia a una mayor supervivencia en el análisis univariante. El estudio de Becker y cols. (2011) que analizó el grado de

regresión tumoral en 480 gastrectomías tras quimioterapia neoadyuvante basada en Cisplatino mostró que únicamente la regresión completa o la subtotal y no la regresión parcial se asociaba a una mayor supervivencia a largo plazo, y es por este motivo que en nuestro estudio agrupamos el grado de regresión en estos dos grupos. Este estudio también mostró una asociación significativa entre un mayor grado de regresión tumoral con el tipo histológico intestinal y un mayor grado de diferenciación. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en la supervivencia específica entre los tipos histológicos intestinal y difuso. La efectividad de la quimioterapia preoperatoria en los carcinomas gástricos de tipo difuso con células en anillo de sello ha sido cuestionada por el grupo FREGAT, en un estudio multicéntrico donde la supervivencia de los pacientes con carcinomas en anillo de sello fue inferior en el grupo con tratamiento perioperatorio (Messaguer y cols., 2011). A destacar en este estudio, que la resección R0 solo se consiguió en 2/3 de los pacientes. En otro estudio multicéntrico alemán (Heger y cols., 2014), se constató que en los pacientes con carcinomas en anillo de sello, el grado de respuesta tumoral (1a y 1b de Becker) fue menos frecuente (16% vs 29%) y la mediana de supervivencia significativamente peor.

En el ensayo clínico MAGIC el grado de respuesta a la quimioterapia preoperatoria y su influencia en la supervivencia no ha sido comunicado hasta muy recientemente (Smyth y cols., 2016). Los carcinomas gástricos se clasificaron según la clasificación de Mandard, agrupando los grados 1 y 2 (regresión completa y fibrosis con algunas células tumorales) y los 3, 4 y 5 (regresión parcial hasta nula) al comprobar que los pacientes con carcinomas

que tenían grados 1 y 2 de regresión tenían una supervivencia similar y los pacientes con carcinomas que tenían grados 3-5 de regresión tumoral también tenían una supervivencia similar. Los hallazgos más importantes fueron que los pacientes con carcinomas que tenían grados 1 (8.5%) y 2 (18%) de regresión tumoral tuvieron una supervivencia significativamente mejor que los pacientes con carcinomas que mostraban grados 3-5 de regresión tumoral, pero que esta significación estadística se perdía en el estudio multivariante en el que solo la existencia de ganglios metastásicos era el único factor predictivo independiente en la supervivencia global. Además las curvas de supervivencia de los pacientes con carcinomas que tenían grados 1 y 2 de regresión tumoral, con y sin ganglios metastatizados eran claramente diferenciadas. En la serie de Dublín (Mongan y cols., 2015) el 19% de los pacientes mostraron una regresión completa o subtotal, y la existencia de una respuesta parcial, mínima o nula se asoció a una peor supervivencia.

El análisis crítico del ensayo clínico MAGIC, y colateralmente también del ensayo clínico ACCORD, pone a la luz que existen defectos o sesgos en relación a la selección de pacientes (en el estudio MAGIC hubo una diferencia significativamente mayor de pacientes pT1 y pT2, así como de pN0 y pN1 en el grupo de tratamiento perioperatorio), cambios en el protocolo y en el cumplimiento en el tratamiento del grupo intervención (42%), calidad de la cirugía (el 57% con una linfadenectomía D1+ ó D2 modificada) y en el análisis de los resultados (la diferencia significativa entre los 2 grupos se sustenta en la muy baja supervivencia obtenida en el grupo control tratado solo con cirugía y claramente inferior a las referidas en otros estudios (Bringeland y cols., 2014).

Por otra parte, la evaluación crítica del ensayo clínico ACCORD muestra que el efecto de la quimioterapia solo fue significativo en los pacientes con carcinomas localizados en la UEG (Bauer y cols., 2014). En consecuencia, como proponen Bauer y cols. ninguno de estos dos ensayos clínicos justifican una recomendación fuerte para la indicación del tratamiento perioperatorio con estos esquemas de quimioterapia en el carcinoma gástrico y esto debería reflejarse en las guías de práctica clínica europeas.

5.7 OTRAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS A LA CIRUGÍA. TRATAMIENTOS ADYUVANTES.

El estudio aleatorizado SWOG-9008/INT0116 (Macdonald y cols., 2001), ya ha sido comentado en el apartado 5.1 y su esquema de quimiorradioterapia adyuvante continúa siendo el estándar en USA. Una actualización de este estudio tras 10 años de seguimiento mostró que este esquema de quimiorradioterapia adyuvante proporcionaba un aumento en la supervivencia global y en la supervivencia libre de recaída (Smalley y cols., 2012). Este beneficio desaparecía en el subgrupo de pacientes a los que se les había realizado una linfadenectomía D2 y en los pacientes con carcinomas del tipo difuso. Como ya se ha referido previamente, a 2 pacientes de nuestro estudio se les aplicó este esquema de quimiorradioterapia en el postoperatorio. Paralelamente, la aplicación de este esquema de tratamiento en el HGUE no fue excepcional durante el período de nuestro estudio y se administró a 21 (17.8%) pacientes (García Catalá, 2016).

En los países asiáticos, la estrategia de tratamiento ha sido distinta y fundamentalmente se han seguido las directrices de las guías de tratamiento de la Japanese Gastric Cancer Association, especialmente en lo que hace referencia al tipo de linfadenectomías realizadas (D2 como mínimo). En estos países ha marcado la pauta el ensayo clínico Adjuvant Chemotherapy trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) llevado a cabo en 109 centros de Japón durante un período de 3 años, en el que se comparó un grupo de pacientes a los que se realizó una resección R0 con otro grupo al que se añadió un tratamiento adyuvante con S-1 (Sakuramoto y cols., 2007). El S-1 es una combinación de tegafur (prodroga que es convertida por las células en fluoracilo), gimeracil (un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa), y oteracil (un inhibidor de la fosforilación del fluoracilo en el tubo digestivo). Este estudio detectó un aumento en la supervivencia a los 3 años (10%) del grupo de pacientes tratado con quimioterapia adyuvante. Este beneficio en la supervivencia se ha mantenido a los 5 años (71.7% versus 61.1%) (Sasako y cols., 2011). Hay algunos puntos de este estudio que merecen ser enfatizados, como que al 94% de los pacientes de ambos grupos del ensayo se les realizó una linfadenectomía D2. Esto es importante, ya que garantizó una estadificación patológica precisa y permitió verificar que ambos grupos eran comparables. Por otra parte, al analizar las localizaciones de recidiva, el porcentaje de pacientes con metástasis a distancia (hematógenas) fue similar en ambos grupos, pero la recidiva peritoneal fue menor en el grupo tratado con adyuvancia. Sin embargo, la recidiva peritoneal fue diagnosticada por TAC, que

es una prueba de imagen con baja sensibilidad para diagnosticar las recidivas peritoneales.

En un meta-análisis sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante que incluyó ensayos clínicos que comparaban quimioterapia adyuvante tras cirugía curativa *vs* cirugía exclusivamente con enfermos reclutados hasta 2004, se encontró un beneficio del 6% en la supervivencia de los pacientes tratados con adyuvancia (Paoletti y cols., 2010).

Recientemente, se han publicado los resultados del ensayo clínico fase 3 CLASSIC, llevado a cabo en 35 centros asiáticos, fundamentalmente de Corea del Sur, con un período de reclutamiento de 3 años, que es el otro estudio aleatorizado importante que ha investigado la efectividad de la quimioterapia adyuvante (Capecitabina VO y Oxaliplatino IV) tras una resección D2 en comparación con la cirugía como tratamiento exclusivo (Noh y cols., 2014). La supervivencia estimada a los 5 años fue del 78% en el grupo con tratamiento adyuvante y del 69% en el grupo con cirugía exclusiva.

Los resultados más recientes de la quimiorradioterapia adyuvante provienen de 2 ensayos clínicos, uno asiático y otro europeo. El estudio fase III ARTIST que comparaba una estrategia de quimioterapia adyuvante (Capecitabina y Oxaliplatino), frente a una quimiorradioterapia (mismos quimioterápicos en 4 ciclos intercalando radioterapia con 45 Gy) (Lee y cols., 2011), mostró que la adición de radioterapia en el tratamiento adyuvante no aumentaba la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes a los que se había realizado una linfadenectomía D2. Una actualización muy reciente de este

estudio, sugiere que el esquema de radioterapia puede aportar una mayor supervivencia en los pacientes con ganglios positivos o con ratio ganglionar elevada y en el tipo histológico intestinal (Park y cols., 2015). Finalmente, el ensayo clínico CRITICS, cuyos resultados fueron presentados en el congreso de la ASCO en 2016, no ha mostrado un aumento en la supervivencia a 5 años al combinar quimiorradioterapia adyuvante en pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante y cirugía radical con linfadenectomía D1+ (Verheij y cols., 2016).

5.8 LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral analizado. Las dificultades de reclutamiento de pacientes para este tipo de tratamiento ya han sido reflejadas en el apartado 5.2.

Otra limitación reseñable hace referencia a la estadificación preoperatoria ya que solo al 60% de los pacientes se les realizó ecoendoscopia - no estaba disponible en nuestro hospital en los primeros años - y solo al 15% se les practicó una laparoscopia estadificadora, lo que probablemente influyó en la inclusión de algunos pacientes no subsidiarios de este tratamiento perioperatorio y la obtención de unos resultados peores, ya que el análisis se hizo por intención de tratamiento.

Como contrapartida nuestro estudio ofrece como fortalezas que solo participaron 3 cirujanos del HGUE y 2 cirujanos del HVB, 2 equipos de Cirugía y el mismo servicio de Oncología Médica, un período de reclutamiento inferior a 6

años, y un elevado porcentaje de pacientes con carcinomas de localización gástrica (83%). Otro punto importante a considerar, es que no hubo mortalidad postoperatoria y el porcentaje de cumplimiento del tratamiento en nuestra serie fue relativamente alto (68%).

5.9 PERSPECTIVAS FUTURAS. ESTUDIOS EN CURSO

En el estudio MAGIC, referencia en las guías de tratamiento europeas de cáncer gástrico, se consiguió una supervivencia global del 36%, muy baja si se compara con las de estudios asiáticos. Un factor relacionado con la supervivencia es la cumplimentación de todos los ciclos de quimioterapia tanto neoadyuvante como postoperatoria y en este ensayo clínico menos de la mitad de los pacientes llegan a completar los tres ciclos postoperatorios. Uno de los factores importantes que explican esta baja cumplimentación de la quimioterapia postoperatoria es la toxicidad, por lo que es necesario buscar alternativas de quimioterápicos con menor toxicidad y mejor tolerados por los pacientes. En Asia se ha introducido el S1, mejor tolerado y con menos toxicidad (Ajani y cols., 2010), con buenos resultados de supervivencia a largo plazo en estudios asiáticos (Sasako y cols., 2011).

Por otra parte, los casos de carcinoma gástrico difuso con células en anillo de sello presentan una respuesta a la quimioterapia perioperatoria muy baja y un mayor riesgo de carcinomatosis peritoneal (Messaguer y cols., 2011).

Se han planteado en algunos estudios la indicación de cirugía directamente con posterior adyuvancia en este tipo de tumores. Actualmente, el

ensayo clínico multicéntrico PRODIGE-19-FFCD1103-ADCI002 intenta esclarecer esta cuestión, comparando la quimioterapia neoadyuvante y cirugía con cirugía y quimioterapia adyuvante (Piessen y cols., 2013).

La aparición reciente de la nueva clasificación del carcinoma gástrico basada en la biología molecular propugnada por el Cancer Genome Atlas en la que se caracterizan cuatro subgrupos de adenocarcinomas gástricos podría ser de utilidad en un futuro próximo para un tratamiento selectivo. Así, el grupo de tumores virus Epstein-Barr (EBV)-positivo, que presentan mutaciones PIK3CA, podrían ser susceptibles de ser tratados con anticuerpos monoclonales anti PI3KCA. Del mismo modo, el subgrupo de tumores con inestabilidad de microsatélites podrían estar disponibles anticuerpos monoclonales dirigidos contra PI3KCA, ERBB2 (HER2) y EGFR. En definitiva, el desarrollo de estudios sobre perfiles genómicos y epigenómicos serán claves para entender mejor el sustrato molecular del cáncer gástrico y desarrollar terapias diana (Katoh e Ishikawa, 2017; Liu and Meltzer, 2017; Razzak 2014; Yazici y cols 2016; Yashiro y cols 2016; Joo y cols., 2016)

A pesar de los avances en el tratamiento mediante cirugía citorreductora y HIPEC, la curación continúa siendo remota en los pacientes con carcinoma gástrico y carcinomatosis peritoneal. Como ya hemos referido, la tasa de supervivencia a los 5 años del registro francés con este tratamiento fue solo del 14% y la supervivencia media menos de 12 meses (Glehen y cols., 2010). Así mismo, en un ensayo aleatorizado más reciente (Yang y cols., 2011) se obtuvo una mediana de supervivencia significativamente superior en el grupo tratado

con cirugía citorreductora y HIPEC, pero claramente insuficiente. Actualmente, se están ensayando nuevas estrategias terapéuticas con anticuerpo monoclonal trifuncional dirigidos contra antígenos que se expresan muy frecuentemente en las células de cáncer gástrico (Goéré y cols., 2014).





VI. CONCLUSIONES

1. En nuestro medio, la utilización del esquema de quimioterapia ECF/X perioperatorio en el tratamiento del carcinoma gástrico y de la UEG, no ha conllevado un aumento de la supervivencia a 5 años igual o superior al 35%, siendo la supervivencia actuarial global y la específica (25 y 28%) inferior a la obtenida en el ensayo clínico MAGIC.
2. La cumplimentación de todo el tratamiento perioperatorio, incluyendo una resección R0, fue el único factor independiente tras el estudio multivariante que se asoció con un aumento significativo de la supervivencia específica. Sin embargo, este efecto beneficioso desapareció en aquellos pacientes con tumores que infiltraban más allá de la subserosa y con más de 4 adenopatías metastásicas.
3. Se consiguió realizar una resección R0 en el 79,2% de los pacientes. Este porcentaje fue superior al obtenido en el ensayo clínico MAGIC y en la mayoría de las series monocéntricas que siguieron el mismo esquema de tratamiento.
4. La administración de la quimioterapia neoadyuvante no tuvo influencia en la mortalidad postoperatoria, aunque si fue responsable del único éxitus de la serie
5. La morbilidad severa grado III-V en la escala de Dindo-Clavien fue baja (9.6%) por lo que la administración de quimioterapia neoadyuvante no parece aumentar el riesgo operatorio en estos pacientes. Solo aparecieron fístulas digestivas en el 7.7% de los pacientes que no precisaron reintervención.

-
6. Se constató una regresión completa o subtotal del tumor tras la quimioterapia preoperatoria solo en el 17% de los carcinomas. Estos pacientes mostraron una tendencia a una mayor supervivencia, pero sólo en el análisis univariante.





VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Adachi Y, Oshiro T, Okuyama T, Kamakura T, Mori M, Maehara Y., et al. A simple classification of lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 503-507.
2. Abe N, Takeuchi H, Ooki A, Nagao G, Masaki T, Mori T. et al. Recent developments in gastric endoscopic submucosal dissection: Towards the era of endoscopic resection of layers deeper than the submucosa. *Dig Endosc* 2013; 25 (Suppl. 1): 64–70
3. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW, Prognostic factor in gastric cancer *Br J Surg* 1997; 84:1651-1664
4. Aloe S, D'Alessandro R, Spila A, Ferroni P, Basili S, Palmirota R, Carlini M, Graziano F, et al. Prognostic value of serum and tumor tissue CA 72-4 content in gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2003; 18: 21-7.
5. Arak A, Kull K. Factors influencing survival of patients after radical surgery for gastric cancer: a regional study of 406 patients over a 10-years period. *Acta Oncol* 1994; 33: 913-920.
6. Adelstein A M, Staszewaskit J, Aiur C S. cancer mortality in 1970-1972 among polish-born migrants to england and wales *Br J Cancer* 1979 ;40: 464-470.
7. Ajani A A, Winter K, Okawara G S, Donohue J H, Peter W T, Pisters P W T, Crane C H, et al. Phase II Trial of Preoperative Chemoradiation in Patients With Localized Gastric Adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of Combined Modality Therapy and Pathologic Response. *J Clin Oncol* 2006 :3953-3958.
8. Ajani J A, Mansfield P F, Janjan N, Morris J, Pisters P W, Lynch P M, et al. Multi-Institutional Trial of Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Potentially Resectable Gastric Carcinoma. *J Clin Oncol* 2004 22:2774-2780.

-
9. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. *J Clin Oncol* 2010 28:1547-1553
 10. Anderson L A, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin A T, et al. A Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EURO CARE-5 *Eur J Cancer* 2015; 51: 2144– 2157
 11. Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 726-733.
 12. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. The Cancer Genome Atlas Research Network* *Nature* 2014, 513-525
 13. Bauer K, Porzsolt F, Henne-Bruns D. Can Perioperative Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer Be Recommended on the Basis of Current Research? A Critical Analysis. *J Gastric Cancer* 2014;14(1):39-46
 14. Bando E, Kawamura T, Kinoshita K, Takahashi S, Maeda A, Osada S, et al. Magnitude of serosal changes predicts peritoneal recurrence of gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 212-222.
 15. Baniak J, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC, Kanthan R. Gastric biomarkers: a global review. *World J Surg Oncol*. 2016; 14(1):212
 16. Bringeland E A, Wasmuth H H, Fougner R, Mjønes P., Grønbech J.E. Impact of perioperative chemotherapy on oncological outcomes after gastric cancer surgery *Br J Surg* 2014; 101: 1712–1720.
 17. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 347-353.

18. Böhner H, Zimmer T, Hopfenmüller W, Berger G, Buhr HJ. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer. Is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepato-gastroenterology* 2000; 47: 1489-1494.
19. Boku T, Nakane V, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, et al. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990; 17:436-9.
20. Boland CR, Scheiman JM: Tumours of the stomach. En: Yamada T (ed): *Textbook of gastroenterology*, ed 2. Philadelphia, JB Lippincott 1995, pp 1494-1522. *Clin Radiol* 2013; 68(3):251-255.
21. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, et al. Preoperative assessment of lymph in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. *Br J Surg*. 1992; 79(2):156–160.
22. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher A, Sasako M, Kinoshita T, Maryyama K, et al. Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 1993; 71: 2918-2925.
23. Bonenkamp JJ, van de Velde CJH, Kampschoer GHM, Hermans J, Hermanek P, Bemelmans M, et al. Comparision of factors influencing the prognosis of Japanese, German and Dutch gastric cancer patients. *World J Surg* 1993; 17:410-415.
24. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672-674.
25. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908–914.
26. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Wevaart K, Plukker JTM, et al. Randomised comparision of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 966 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-748.

-
27. Bora H, Unsal D, Akmansu M. Results of chemoradiation after curative resection of locally advanced gastric cancer. *Int J Clin Pract.* 2004; 58(5):451-456.
 28. Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roignot P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. *Cancer.* 2002; 94(11):2862–6
 29. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer. Five year survival in multicenter randomized Italian trial. *Ann Surg* 1999; 230: 170-178.
 30. Bozzetti F. Principles of surgical radicality in the treatment of gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 833-854.
 31. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, Shiu MH. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126:359-364.
 32. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Bruijn JA. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995 Jan;13(1):19-25.
 33. Burbidge S, Mahady K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer *Clin Radiol.* 2013 Mar;68(3):251-5.
 34. Burke EC, Karpeh MS Jr, Conlon KC, Brennan MF. Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 411-420
 35. Calero A, Escrig-Sos J, Mingol F, Arroyo A, Martinez-Ramos D, de Juan M, et al. Usefulness of the log odds of positive lymph nodes to predict and discriminate prognosis in gastric carcinomas. *J Gastrointest Surg* 2015;19(5):813-820.
 36. Calpena R, Medrano J, Del Fresno J, Pérez Vázquez MT, Candela F, Pérez Vázquez JL, et al. Factores que influyen en la supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico. *Cir Esp* 1988; 42:560-565.

37. Calpena R, Lacueva FJ, Oliver I, Cansado P, Pérez FA, Costa RD, et al. Estado actual del tratamiento multidisciplinario del cáncer gástrico avanzado *Cir Esp* 2003;74:69-76
38. Candela FC, Urmacher C, Brennam MF. Comparision of the conventional method of lymph node staging with a comprehensive fat-clearing method for gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1990; 66: 1828-1832.
39. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, Sutradhar R, Lourenco LG, Mahar A et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cáncer. *Gastric Cancer*. 2012; 15 Suppl 1:S19-26.
40. Chang DK, Kim JW, Kim BK, Lee KL, Song CS, Han JK, et al. Clinical significance of CT-defined minimal ascites in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6587-6592.
41. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Adenocarcinomas of the Distal Esophagus and "Gastric Cardia" Are Predominantly Esophageal Carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:569-575
42. Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. *Harrison Manual de Oncología* Mcgraw-Hill Interamericana Editores, 2012
43. Cheng XJ, Lin JC, Ping Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2016; 3(1):25-36.
44. Chhetri P, Giri A, Shakya S, Shakya S, Sapkota B, Pramod K. Current Development of Anti-Cancer Drug S-1. *J Clin Diagn Res* 2016; 11:1-5
45. Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1178.
46. Corella D, Cortina P, Guillén M, Gonzalez JI. Dietary habits and geographic variation in stomach cáncer mortality in Spain. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5:249-257

-
47. Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S. Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 62:129.
 48. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F.A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 401–07.
 49. Cunningham D, Allum WH, Stenning Sp, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, et al. MAGIC Trial participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
 50. Cuschieri A, Weeden S, Fielding JJ, Bancewicz J, Craven V, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MCR randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999; 79:1522–1530
 51. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996; 347: 995-999.
 52. Coupe NA, Karikios D, Chong S, Yap J, Ng W, Merrett N, Lin M. Metabolic information on staging FDG-PET-CT as a prognostic tool in the evaluation of 97 patients with gastric cancer. *Ann Nucl Med*. 2014; 28(2):128-35.
 53. Coccolini F, Cotte E, Glehen O, Lotti M, Poiasina A, Catena F. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials *Eur J Surg Onc* 2014; 40: 12-26
 54. Davis GR, Shleisenger MH, Fordtran J (eds): *Neoplasms of the stomach* *Gastroint dis* 1994; 854-874.
 55. Dai T, Popa E, A Shah MA. The role of 18F-FDG PET Imaging in Upper Gastrointestinal Malignancies. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(3):351-64.

56. Da-zhi X, Qi-rong G, Zi-jie L, Zhan Y, Li W, Zhou Z, et al. Positive Lymph Node Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Gastric cancer After D2 Resection Regardless of the Examined Number of Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:319–326
57. De Gara CJ, Hanson J, Hamilton S. A population-based study of tumor-node relationship, resection margins, and surgeon volume on gastric cancer survival. *Am J Surg* 2003; 186(1):23–27.
58. De Manzoni G, Verlato G, Roviello F, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. The new TNM classification of lymph node metastasis minimises stage migration problems in gastric cancer patients *Br J Cancer* 2002; 87: 171 – 174
59. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:525-529.
60. Degiuli M, sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of multicenter phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1727-1732.
61. Deng J, Liang H, Wang D. The feasibility of N stage of the 7th edition TNM for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1805-1806
62. DeMeester SR. Adenocarcinoma of the Esophagus and Cardia: A Review of the Disease and Its Treatment. *Ann Surg Oncol* 2005; 13(1): 12-30
63. Deng JY, Liang H, Sun D, Pan Y, Zhang RP, Wang BG, et al. Outcome in relation to numbers of nodes harvested in lymph node positive gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(8):814–9
64. Deng JY, Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 14:3967-3975
65. Dent DM, Madden MV, Price Sk. Randomised comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 110-112

-
66. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, Kotoh T, Tabara H, Watanabe R, et al. Long-term survival of transmural advanced gastric carcinoma following curative resection: multivariate analysis of prognostic factors. *World J Surg* 2000; 24: 588-594.
 67. Díaz-Plasencia J, Tantaleán E, Guzmán C, Gutierrez W, Urtecho-Vera F, Salinas E. Cáncer gástrico: Diagnóstico y rol de la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico. *Rev Gastroenterol Peru* 1997; 17(1):44-55.
 68. Dings PJ, Elferink MA, Strobbe LJ, de Wilt JH. The prognostic value of lymph node ratio in node-positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(8):2607-2614.
 69. Dubecz A, Solymosi N, Schweigert M, Stadlhuber RJ, Peters JH, Ofner D, et al. Time trends and disparities in lymphadenectomy for gastrointestinal cancer in the United States: a population-based analysis of 326,243 patients. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(4):611-9
 70. Earle CC, Maroun J, Zuraw L; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. *Can J Surg*. 2002; 45: 438-446.
 71. Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DR. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer* 2004; 90: 1888-1892.
 72. Elias D., Goéré D., Dumont F., Honore C., Dartigues P., Stoclin A. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases *Eur J Cancer* 2014; 50, 332– 340
 73. Eisenberg BL. Surgical palliation of upper gastrointestinal cancer. *Curr Probl Cancer* 1996; 19: 338-347.
 74. Hsu JT. Prognostic significance of the number of examined lymph nodes in node-negative gastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(11):1287-93.

75. Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. *Br J Surg* 2007; 94:1162
76. Flejou JF, Gratio V, Muzeau F, Hamelin R. P53 abnormalities in adenocarcinoma of the gastric cardia and antrum. *Mol Pathol* 1999; 52: 263-268.
77. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hiperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79:884-91.
78. Gastric Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V1.2013. www.nccn.org
79. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A 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.
80. García Catalá L. Evolución de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico y tratados con y sin neoadyuvancia. Trabajo de Fin de Máster. Máster Investigación Clínica y Quirúrgica. Universidad Miguel Hernández de Elche. 2016
81. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35
82. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* 2014; 14:183
83. Glehen O, Noel Gilly F, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: A Multi-Institutional Study of 159 Patients Treated by Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2370–2377

-
84. Chang G, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review J Natl Cancer Inst 2007;99: 433 – 41
 85. Giuliani A, Caporale A, Corona M, Di Bari M, Demoro M, Ricciardulli T, et al. Lymphadenectomy in gastric cancer: influence on prognosis of lymph node count. J Exp Clin Cancer Res 2004;23(2):215–24.
 86. Giuliani A, Caporale A, Di Bari M, Demoro M, Gozzo P, Corona M, et al. Maximum gastric cancer diameter as a prognostic indicator: univariate and multivariate analysis. J Exp Clin Cancer Res 2003;22(4):531-538.
 87. Gonda G, Bajtai A, Nagy P, Szanto I, Kiss J. Quantitative analysis of p53 expression and cell proliferation in gastric carcinomas. An immunohistochemical study. Hepato-Gastroenterology 2004;51: 273-276.
 88. Gonzalez Moreno S, Sugarbaker PH. Comprehensive management of resectable gastric cancer: requirement for optimal clearance, containment and perioperative intraperitoneal chemotherapy. Rev Oncol 2000; 3: 129-140.
 89. Gore RM, Gastric cáncer. Clinical y pathologic features. Radiol Clin North Am 1997; 35:295-310
 90. Goéré D, Gras-Chaput N, Aupérin A, Flament C, Mariette C, Glehen O, et al. Treatment of gastric peritoneal carcinomatosis by combining complete surgical resection of lesions and intraperitoneal immunotherapy using catumaxomab. BMC Cancer 2014; 14:148-157
 91. Gronnier C, Piessen G, Mariette C. Diagnosis and treatment of non-metastatic esophagogastric junction adenocarcinoma: What are the current options? J Vis Surg 2012; 149: e23—e33
 92. Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Manella E, Perri P, et al. Tumor-associated glycoprotein-72 serum levels complement carcinoembryonic-antigen levels in monitoring patients with gastrointestinal carcinoma. Cancer 1991; 68: 2443-2450.

93. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-11.
94. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:43
95. Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O, Saway K, Yamaguchi T, Yamane T, et al. Prophylaxis with carbon absorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992; 339:629-31.
96. Hallissey MT, Dunn HA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343:1309-12.
97. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994; 73:2048-52.
98. Harrison LE, Karph MS, Brenan MF. Extended lymphadenectomy is associated with a survival benefit for node-negative gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 126-131.
99. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymphnode dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069–77. 2
100. Haugstvedt TK, Visto A, Eide GE, Soreide O. Norwegian Stomach Cancer Trial. Norwegian multicenter study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric carcinoma. *Br J Sur* 1993;80: 475-478.
101. Herfarth C, Schlag P, Hohenberger P. Surgical strategies in locoregional recurrences of gastrointestinal carcinoma. *World J Surg* 1987; 11: 504-510.

-
102. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. *Cancer Res* 1975; 35:3460.
 103. Huang CH, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Lin BJ, et al. Prognostic Impact Of metastatic Lymph Node ratio on gastric cancer after curative distal gastrectomy. *World J Surg* 2010; 16:2055-2060
 104. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3):278–286
 105. Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, Kawabata T, Sugasawa H, Mochizuki H. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg* 2003; 27(3):330–333
 106. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Tamakuma S. Comparision of the rognostic significance between the number of metastatic lymph node and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1894-1900
 107. Ikeda Y, Saku M, Kawanaka H, Nonaka M, Yoshida K. Features of second primary cancer in patients with gastric cancer. *Oncology* 2003; 65: 113-117.
 108. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, Nakai K, Sato M, Okumura S, et al. Trends in long-term survival following surgery for gastric cancer: a single institution experience. *Oncol Rep* 2004; 11:459-464.
 109. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, Sato M, Kanbara T, Nakai K, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(1):27-34.

110. Jansen M. Stem Cells, Pre-neoplasia, and Early Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 908. Chapter 21. Genomics Study of Gastric Cancer and its Molecular Subtypes. 419-439.
111. Jadvar H, Tatlidil R, Garcia AA, Conti PS. Evaluation of recurrent gastric malignancy with [F-18]-FDG positron emission tomography. *Clin Radiol* 2003; 58: 215-221.
112. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-75
113. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-112
114. Jensen LS, Nielsen H, Mortensen PB, Pilegaard HK, Johnsen SP, Enforcing centralization for gastric cancer in Denmark. *Eur J Surg Onc* 2010; S50eS54
115. Xu J, Bian YH, Jin X, Ca H. Prognostic assessment of different metastatic lymph node staging methods for gastric cancer after D2 resection *World J Gastroenterol* 2013; 19(12): 1975-1983
116. Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Recent updates of precision therapy for gastric cancer: Towards optimal tailored management. *World J Gastroenterol* 2016; 22(19): 4638-4650
117. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996; 25:494-501
118. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS, et al. Accuracy of Determining Nodal Negativity in Colorectal Cancer on the Basis of the Number of Nodes Retrieved on Resection *Ann Surg Oncol* 2003; 10(3):213-218.

-
119. Joypaul BV, Hopwood D, Newman EL, Qureshi S, Grant A, Ogston SA, et al. The prognostic significance of the accumulation of p53 tumour-suppressor gene protein in gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69(5):943-6.
 120. Joypaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995; 169:595-9.
 121. Kato H, Ishikawa S. Genomic pathobiology of gastric carcinoma. *Pathol Int.* 2017; 67(2):63-71
 122. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11:127-139.
 123. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part II. Histological classification of gastric cancer. *Jpn J Surg* 1981;11: 140-145.
 124. Kampschoer GH, Maruyama K, van de Velde CJ, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K. Computer analysis in making preoperative decisions: a rational approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. *Br J Surg* 1989;76(9):905–8.10.
 125. Karpeh MS, Brennan MF. Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5: 650-656.
 126. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, et al: Lymph node staging in gastric cancer: Is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000; 232:362-371
 127. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Kochi M, Kaiga T. Is there a benefit of panceratosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? *Am J Surg* 2000; 179: 237-242.
 128. Kelsen DP. Postoperative adjuvant chemoradiation therapy for patients with resected gastric cancer: intergroup 116. *J Clin Oncol* 2000; 18 (21 Suppl):32s-34s.

129. Kim CY, Yang DH. Adjustment of N stages of gastric cancer by the ratio between the metastatic and examined lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1868-1874
130. Kim KW, Choi BI, Han JK, Kim TK, Kim AY, Lee HJ, et al. Postoperative anatomic and pathologic findings at CT following gastrectomy. *Radiographics* 2002; 22: 323-336.
131. Klein Kranenberg E, Hermans J, van Krieken JHJM, van de Velde CJH. Evaluation of 5th edition of the TNM classification for gastric cancer: improved prognostic value. *Br J Cancer* 2001; 84:64-71
132. Kobayashi T, Kazui T, Kimura T. Surgical local resection for early gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003; 13: 299-303.
133. Kodera Y, Yamamura Y, Ito S, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, et al. Is Borrmann type IV gastric carcinoma a surgical disease? An old problem revisited with reference to the result of peritoneal washing cytology. *J Surg Oncol* 2001; 78: 175-182.
134. Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Mochizuki Y, Fujiwara M, Hibi K, et al. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefits. *Ann Surg Oncol* 2003;10;898-902.
135. Kodera Y, Sasako M, Yamamoto M, Sano T, Nashimoto A, Kurita, et al. Identification of risk factors for the development of complications following extended or superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 1103-9.
136. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, et al. Metastatic gastric lymph node rate is a significant prognostic factor for resectable stage IV stomach cancer. *J Am Coll Surg* 1997; 185:65-69
137. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:41.
138. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003; 237(6):828-35,

-
139. Kulig J, Sierzega M, Kolodziejczyk P, Popiela T. Ratio of metastatic to resected lymph nodes for prediction of survival in patients with inadequately staged gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96(8):910-8
 140. Kunisaki C, Shimada H, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, et al. Yearly alterations in prognostic factors in gastric cancer during the post-operative period. *Anticancer Res* 2004; 24: 377-383.
 141. Kuramoto M., Shimada S., Ikeshima S., Matsuo A., Yagi Y., Matsuda M., et al. Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage as a Standard Prophylactic Strategy for Peritoneal Recurrence in Patients with Gastric Carcinoma. *Ann Surg* 2009 ;250: 242–246.
 142. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62:136.
 143. Lage J, Uedo N, Dinis-Ribeiro M, Yao K. Surveillance of patients with gastric precancerous conditions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 30(6):913-922.
 144. Lacueva FJ, Calpena R, Medrano J, Compan A, Andrada E, Molto M, et al. Follow-up of patients resected for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995; 60:174-9.
 145. Lacueva FJ, Oliver I, Costa D, Calpena R. To perform or not D2 extended lymphadenectomy in patients with gastric cancer in the West. Effectiveness and limits. *Clin Transl Oncol.* 2006;8(3):139-41
 146. Lacueva FJ, Calpena R, Medrano J, Teruel A, Mayol MJ, Graells ML, et al. Changes in P-glycoprotein expression in gastric carcinoma with respect to distant gastric mucosa may be influenced by p53. *Cancer* 2000; 89(1):21-28.
 147. 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; 19:689.

148. Lapierre V, Aupérin A, Tiberghien P. Transfusion-induced immunomodulation following cancer surgery: fact or fiction? *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 573-580.
149. Lee HK, Lee HS, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, et al. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 518-525.
150. Lee HK, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg* 2001; 88(10):1408–12.
151. Lepage C, Sant M, Verdecchia, Forman D, Esteve J, Faivre J. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. *Br J Surg* 2010; 97: 235–239
152. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, Hyung WJ, Park MS, Choi JY, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006; 26:143-156.
153. Liu C, Lu Y, Jun Z, Zhang R, Yao F, Lu P, et al. Impact of total retrieved lymph nodes on staging and survival of patients with gastric cancer invading the subserosa. *Surg Oncol.* 2009;18(4):379–84.
154. Liu H, Deng J, Zhang R, Hao X, Jiao X, Liang H. The RML of lymph node metastasis was superior to the LODDS for evaluating the prognosis of gastric cancer. *Int J Surg* 2013; 11: 419-424
155. Liu X, Meltzer SJ. Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine. *CMHG* 2017; 348-357.
156. Li P, Liu Q, Wang C, Wang T, Liu J, Huang G et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate recurrent gastric cancer after surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med.* 2016; 30(3):179-87.
157. Lo SS, Wu CW, Chi KH, Tseng HS, Shen KH, Hsieh MC, et al. Concomitant chemoradiation treatment in the management of patients with extrahepatic biliary tract recurrence of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 29-34.

-
158. Lordick F., Ott K., Krause B.J., Weber W.A., Becker K., Stein H.J., et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 797–805
159. Lorenzen S, Panzram B, Rosenberg R, Nekarda H, Becker K, Schenk U. Et al. Prognostic Significance of Free Peritoneal Tumor Cells in the Peritoneal Cavity Before and After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Gastric Carcinoma Undergoing Potentially Curative Resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2733–2739
160. Lu YJ, Lin PC, Lin CC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, et al. The impact of the lymph node ratio is greater than traditional lymph node status in stage III colorectal cancer patients. *World J Surg.* 2013; 37(8):1927-33.
161. Macdonald JS. Gastric cancer: New therapeutic options. *N Engl J Med* 2006; 355; 76-77.
162. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or Gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725–730
163. Maduekwe UN, Lauwers GY, Fernandez-Del-Castillo C, Berger DL, Ferguson CM, Rattner DW, et al. New metastatic lymph node ratio system reduces stage migration in patients undergoing D1 lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1267-1277
164. Maehara Y, Orita H, OKuyama T, et al. Predictors of lymph node metastases in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992;79: 245-247.
165. Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, Takahashi I, Korenaga D, Sugimachi K. Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric cancer. Univariate and multivariate analyses. *Cancer* 1991;67: 3006-3009.

166. Maekawa S. Clinicopathological features of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Int Surg* 1995; 80: 200-203.
167. Manterola C, Torres R, Burgos L, et al. Calidad metodológica de un artículo de tratamiento de cáncer gástrico adoptado como protocolo por algunos hospitales chilenos. *Rev Med Chile* 2006; 134: 920-926
168. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg* 2007; 245(4):543-52
169. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol* 2011; 12: 296–305.
170. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Clinical utility of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001; 181:16-9.
171. Martinez-Ramos D, Calero A, Escrig-Sos J, Mingol F, Daroca-Jose JM, Sauri M, et al. Prognosis for gastric carcinomas with an insufficient number of examined negative lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(3):358-365.
172. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph Node Metastases of Gastric Cancer. General Pattern in 1931 Patients. *Ann Surg* 1989; 210:596-602.
173. Maruyama K, The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (Suppl 133): 63-68
174. Matysiak-Budnik T y Megraud F. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42:708-716.

-
175. McColl KE. Helicobacter pylori infection and its role in human disease--an overview. Pharm World Sci 1996 Apr;18(2):49-55.
176. McCulloch P, Nita MF, Kazi H, Gama-Rodriguea J. Técnica de disección de ganglios linfáticos extendida versus limitada para el adenocarcinoma gástrico. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software.
177. McNeer, VandenBerg H Jr, Donn FY, Bowden L. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for cure of cáncer of the stomach. Ann Surg 1951; 134:2-7)
178. Medrano J, Calpena R. Cáncer gástrico. Estado actual. Rhône Poulenc Ed. Madrid 1992. Monografía.
179. Medrano J, Calpena R, Compañ A, Lacueva FJ, Del Fresno J, Pérez Vázquez MT. Variables condicionantes de la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico. Rev Cancer 1996; 10:7-15.
180. Meyer HJ, Jähne J, Eimann A, Pichlmayer R. Surgical therapy of stomach cancer. Indications of splenectomy in gastrectomy. Review. Chirurg 1994; 65: 437-440.
181. Miller BA, Kolonel LN, Berstein L, Young JL, Swanson GM, West D, et al. Racial / ethnic patterns of cancer in the United States 1988-1992. National Cancer Institute. NJH Pub nº 96-4104. Bethesda, MD, 1996.
182. Mine M, Majima S, Harada M and Etani S) End results of gastrectomy for cancer: effect of extensive lymph node dissection. Surgery 1970; 68: 753-758
183. Miralles C, Orea M, España P. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. Ann Surg Oncol 2003; 10: 150-154.
184. Mirza A, Pritchard S, Welch I. The Postoperative Component of MAGIC Chemotherapy Is Associated with Improved Prognosis following Surgical Resection in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas. Int J Surg Oncol 2013; 1-6.

185. Miwa K. Cancer of the stomach in Japan. *Gann Monogr Cancer* 1979; 22: 61–75
186. Maruyama K, Okabayashi K and Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418–426
187. Moller Jensen O, Esteve J, Moller H, Renard H, Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990; 26:1167-1256,
188. Mongan AM, Kalachand R, King S, O'Farrell NJ, Power D, Ravi N, et al. Outcomes in gastric and junctional cancer using neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and radical surgery *Ir. J Med Sci* 2015; 184:417–423
189. Mousavi SM, Hemminki K. Cancer incidence, trends, and survival among immigrants to Sweden: a population-based study. *Eur J Cancer Prev* 2015;24 Suppl 1:S1-S63.
190. Mousavi SM, Sundquist K, Hemminki K. Does the risk of stomach cancer remain among second-generation immigrants in Sweden? *Gastric Cancer*. 2012 Apr;15(2):213-5.
191. Mullaney PJ, Wadley MS, Hyde C, Wyatt J, Lawrence G, Hallissey MT, et al. Appraisal of compliance with the UICC/AJCC staging system in the staging of gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1405-08.
192. Muñoz N, Asvall J. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. *Int J Cancer* 1971; 8:144.
193. Muntean V, Mihailov A, Iancu C, Toganel R, Fabian O, Domsa I, et al. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18(2):189-95.
194. Mullaney PJ, Wadley MS, Hyde C, Wyatt J, Lawrence G, Hallissey T, et al. Appraisal of compliance with the UICC/AJCC staging system in the staging of gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1405-1408.
195. Nagler AK, Aslanian HR, Siddiqui UD. Endoscopic Ultrasound and Gastric Lesions. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(3):215-21.

-
196. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HCh, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1389–96
 197. Nakajima T, Nishi M. Surgery and adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 79–85.
 198. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, Ambrosi A, Mencarelli R, Belluco C et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1077–1085.
 199. Ohno M, Nakamura T, Ajiki T, Horiuchi H, Tabuchi hno M, Nakamura T, et al. Procedure for lymph node dissection around splenic artery in proximal gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1173-1177
 200. Okamoto T, Yamazaki K, Kanbe M, Kodama H, Omi Y, Kawamata A, et al. Probability of axillary lymph node metastasis when sentinel lymph node biopsy is negative in woman with clinically node negative breast cancer: A Bayesian approach. *Breast Cancer* 2005; 12: 203-210.
 201. Ohba R, Iijima K. Pathogenesis and risk factors for gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastrointest Oncol.* 2016; 8(9):663-72.
 202. Okusa T, Nakane Y, Boku T. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. *Surgery* 1990; 170:488-494.
 203. Omloo JM, Van Heijl M, Hoekstra OS, Van Berge MI, Henegouwen M, Van Lanschot JJB, et al. FDG-PET Parameters as Prognostic Factor in Esophageal Cancer Patients: A Review. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:3338–3352

204. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JBF, Reitsma JB, Fockens P, Van Dekken H. Extended Transthoracic Resection Compared With Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Mid/Distal Esophagus Five-Year Survival of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg* 2007; 246: 992–1001
205. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragon-Sanchez R, Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7(3):210–7.3.
206. Ott K, Blank S, Becker K, Langer R, Weichert W, Roth W, et al. Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10 % residual tumor. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398:239–249
207. Pacelli F, Papa V, Caprino O, Sgadari A, Bossola M, Doglietto Gb. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg* 2001; 67: 697-730.
208. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(17):1729-1737
209. Park B, Shin A, Park SK. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22:1497
210. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim K, 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; 33:3130-3136.
211. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancer in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-841

-
212. Peeters KC, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartgrink H, van de Velde CJ. Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1–D2 trial. *World J Surg.* 2005;29(12):1576–84
213. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011; 104:198.
214. Plan Oncologico Comunidad Valenciana 2015 Conselleria de Sanitat
215. Piessen G, Messenger M, Le Malicot K, Robb WB, Di Fiore F, Guilbert M, et al. Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus peri-operative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas - PRODIGE 19 - FFC1103 - ADIC002. *BMC Cancer* 2013; 10:281-290
216. Priolli DG1, Cardinalli IA, Pereira JA, Alfredo CH, Margarido NF, Martinez CA. Metastatic lymph node ratio as an independent prognostic variable in colorectal cancer: study of 113 patients. *Tech Coloproctol* 2009;13(2):113-21.
217. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, Brenner B, Markowitz AJ, Capanu M, et al. Endoscopic Ultrasound Can Improve the Selection for Laparoscopy in Patients with Localized Gastric Cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208:173–178.
218. Puli Sr, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(25):4011-9.
219. Rausei S, Dionigi G, Boni L, Rovera F, Dionigi R. How does the 7th TNM edition fit in gastric cancer management? *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1219-1221 20

220. Razzak M. New molecular classification of gastric adenocarcinoma proposed by The Cancer Genome Atlas. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014; 11, 499
221. Reece-Smith AM, Saha S, Cunnell ML, Hameed K, Bessell EM, Duffy JP, et al. MAGIC in Practice: Experience of Peri-Operative ECF/X Chemotherapy in Gastro-Esophageal Adenocarcinomas. *Journal of Surgical Oncology* 2012; 106:748–752.
222. Rizvi QU, Balachandran A, Koay D, Sharma P, Singh R. Endoscopic Management of Early Esophagogastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017 Apr;26(2):179-191
223. Robbins SL, Cotran RS. *Patología estructural y funcional*. 3ª ed. Ed Interamericana. 1987; 808-816.
224. Robertson CS, Chung SCS, Woods SDS, Griffin SM, Raimes SA, Lau JTF, Li AKC. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 176-182.
225. Roder JD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer* 1998; 82: 621–31.
226. Roder JD, Bottcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ and the German Gastric Cancer Study Group. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993; 72:2089-2097.
227. Rodriguez Santiago JM, Munoz E, Marti M, Quintana S, Veloso E, Marco C. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:59–66
228. Rosen HR, Jatzko G, Repse S, Potrc S, Neudorfer H, Sandbichler P et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon- adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2733-2738.

-
229. Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, Paraschou P, Batsis C, Kappas AM. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of the Japanese-style extensive surgery for Western patients. *Br J Cancer* 2001; 84: 1602-1609.
230. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 243-255.
231. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994; 107:1288.
232. Sainz R, Saperas E, Piqué JM. Enfermedades del estómago y duodeno. En: Farreras P, Rozman C (eds). *Medicina Interna*. Madrid. Ediciones Harcourt SA; 2000:108-117.
233. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *New Engl J Med* 2008; 359: 453–62.
234. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, 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 29:4387-4393.
235. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-20.
236. Shapiro J, Van Lanschot JJ, Hulshof MC, Van Hagen P, Van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1090-8.

237. Scartozzi M, Pistelli M, Bittoni A, Giampieri R, Galizia E, Berardi R, et al. Novel perspectives for the treatment of gastric cancer: from a global approach to a personalized strategy. *Curr Oncol Rep* 2010;12(3):175-85
238. Scartozzi M, Galizia E, Graziano F, Catalano V, Berardi R, Baldelli AM, et al. Over-DI dissection may question the value of radiotherapy as a part of an adjuvant programme in high-risk radically resected gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2005;92(6):1051–1054
239. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28:5210-5218.
240. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196-201.
241. Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years. A review of western and oriental trials. *Cancer* 1999; 86: 1657-1668.
242. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-1018.
243. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. Results of Surgical Therapy Based on Anatomical/Topographic Classification in 1,002 Consecutive Patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353–361.
244. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, MD, Roder JD. Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer. Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228 (4): 449-461

-
245. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection *J Clin Oncol* 2012; 30(19): 2327-33.
246. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of Total Lymph Node Count on Staging and Survival After Gastrectomy for Gastric Cancer: Data From a Large US-Population Database. *J Clin Oncol* 2005; 23:7114-7124.
247. Staszewski J, McCall MG, Stenhouse NS. Cancer mortality in 1962-66 among Polish migrants to Australia. *Br J Cancer* 1971; 25(4):599-610.
248. Smyth EC, Cunningham D. Targeted therapy for gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13(3): 377-89
249. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v38-v49.
250. Smith DD, Nelson RA, Schwarz RE. A comparison of five competing lymph node staging schemes in a cohort of resectable gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 875-882
251. Smith DD, Schwartz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: Data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005; 23:7114-7124.
252. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235-240.
253. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009) TNM classification of malignant tumours, 7th edn. Wiley-Blackwell, New York: pp 73-77
254. Son ST, Hyung WJ, Lee J H, Kim YM, Kim HI, Yeong An J, et al. Clinical Implication of an Insufficient Number of Examined Lymph Nodes After Curative Resection for Gastric Cancer. *Cancer* 2012; 4687-4695

255. Song YX, Gao P, Wang ZN, Tong LL, Xu YY, Sun Z, et al. Which is the most suitable classification for colorectal cancer, log odds, the number or the ratio of positive lymph nodes? *PLoS One*. 2011; 6(12):e28937.
256. Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, Sasako M, Van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11: 439–49
257. Stein HJ, Siewert JR. Surgical Approach to Adenocarcinoma of the Gastric Cardia. *Op T Gen Surg* 2003; 5:14-22
258. Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IC, Dixon MF, Landsdown MRJ, McHahon MJ, Axon ATR. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ* 1993; 307: 591-596.
259. Sun Z, Xu Y, Li DM, Wang ZN, Zhu GL, Huang BJ, et al. Log Odds of Positive Lymph Nodes. A Novel Prognostic Indicator Superior to the Number-Based and the Ratio-Based N Category for Gastric Cancer Patients With R0 Resection. *Cancer* 2010; 116:2571–80
260. Sung JK. Diagnosis and management of gastric displasia. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(2):201-9.
261. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75.
262. Turner T, Vollmer RT. Lymph Nodes in Colorectal CarcinomaThe Poisson Probability Paradigm. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 866-872.
263. Van Cutsem V, Dicato M, Geva R, Arber N, Bang Y, Bernson A, et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 5): 1-9
264. Valenti V., Hernandez-Lizoáin JL, Beorlegui MC, Diaz-Gozalez JA, Rigueira FM, Rodriguez JJ, et al. Morbidity, Mortality, and Pathological Response in Patients With Gastric Cancer Preoperatively Treated With Chemotherapy or Chemoradiotherapy. *J Surg Onc* 2011; 104:124–129

-
265. Verheij M, Jansen E, Cats A, VanGrieken N, Aaronson N, Boot H, 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. *J Clin Oncol* 2016; suppl 34
266. Wagner PK, Ramaswamy A, Rüschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg* 1991; 78(7):825-7.
267. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Stewart AK, Fregmen AM. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 177-184.
268. Wang J, Dang P, Raut CP, Pandalai PK, Maduekwe UN, Rattner DW, et al. Comparison of a lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer. Analysis of 18,043 patients from the SEER database. *Ann Surg* 2012; 255:478-485
269. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(10):1790-1796
270. Wang JY, Huang TJ, Chen FM, Huang CJ, Huang YS, Hsieh JS. A comparative study of pancreatectomy and pancreas-preserving gastrectomy in advanced gastric carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1229-32.
271. Wang W, Sun XW, Li CF, Lv L, Li YF, Chen YB, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC TNM staging system for gastric cancer: results of a Chinese single-institution study of 1,503 patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1060-1067
272. Wang X, Appleby DH, Zhang X, Gan L, Wang JJ, Wan F. Comparison of three lymph node staging schemes for predicting outcome in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2013; 100(4):505-514

273. Watanabe H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796-802
274. Wisberck W M, Becher EM, Rusell AH. Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observation with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol* 1986; 7:13-18.
275. Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1050.
276. Wong KP1, Poon JT, Fan JK, Law WL. Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13(10):1116-22.
277. Wu Cw, Hsieh MC, Lo SS, Tsay SH, Lui WY, P'eng KK. Relation of number of positive lymph node to the prognosis of patients with primary gastric adenocarcinoma. *Gut* 1996; 38: 525-527.
278. Wynder EL, Kemt J, Dungal N, Segi M. An epidemiological investigation of gastric cancer. *Cancer* 1963; 16:1461.
279. Xiao L, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. *World J Surg* 2011;17(46): 5123-5130.
280. Xu D, Huang Y, Geng Q, Guang Y, Li Y, Wang W, et al. Effect of lymph node number on survival of patients with lymph node-negative gastric cancer according to the 7th edition UICC TNM system. *PLoS One* 2012;7 (6): e38681
281. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, Zhou ZW, Chen YB, Sun XW, Chen G, Liu Q. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after D2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 319-326
282. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wang HW, Jia GQ, Bai HL, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867-2873.

-
283. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-81.
284. Yashiro M, Matsuoka T. Fibroblast growth factor receptor signaling as therapeutic targets in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(8): 2415-2423
285. Yazici O, Nahit Sendur MA, Ozdemir N, Aksoy S. Targeted therapies in gastric cancer and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2016; 471-489
286. Yao K, Nagahama T, Matsui T, Iwashita A. Detection and characterization of early gastric cancer for curative endoscopic submucosal dissection. *Dig Endoscop* 2013; 25 (Suppl. 1): 44–54
287. Yonemura Y, Taniguchi K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 775–784. 9.
288. Yoo Ch, Noh Sh, Kim YI, Min JS. Comparison of prognostic significance of nodal staging between old (4th Edition) and new (5th edition) UICC TNM classification for gastric carcinoma. *World J Surg* 1999; 23:492-498.
289. You WC, Blot WJ, Li JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1317
290. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:1715-1721
291. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 559–633
292. Young K., Chau I. Targeted Therapies for Advanced Oesophagogastric Cancer: Recent Progress and Future Directions. *Drugs*. 2016;76(1):13-26

293. Yu W, Choi GS, Whang I, Such IS. Comparision of five systems for staging lymph nodes metastasis in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84: 1305-1309
294. Zhang Z, Xu G, Ma M, et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145:113-118
295. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:804-812





VIII. ANEXO.

8.1 Artículo BMC surgery:

Tumor regression and survival after perioperative MAGIC-style chemotherapy in carcinoma of the stomach and gastroesophageal junction.

Fernando Mingol, Javier Gallego, Albina Orduña, Amparo Martinez-Blasco, Javier Sola-Vera, Pedro Moya, Miguel Angel Morcillo, Juan Antonio Ruiz, Rafael Calpena, and Francisco-Javier Lacueva.

BMC Surgery 2015, 15:66



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Tumor regression and survival after perioperative MAGIC-style chemotherapy in carcinoma of the stomach and gastroesophageal junction

Fernando Mingol¹, Javier Gallego^{2,7}, Albina Orduña³, Amparo Martinez-Blasco¹, Javier Sola-Vera⁴, Pedro Moya¹, Miguel Angel Morcillo⁵, Juan Antonio Ruiz⁶, Rafael Calpena^{1,7} and Francisco-Javier Lacueva^{1,7*}

Abstract

Background: We assessed the effectiveness of perioperative MAGIC-style chemotherapy in our series focused on the tumor regression grade and survival rate.

Methods: We conducted a retrospective study of 53 patients following a perioperative regimen of epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/X). Forty-four (83 %) neoplasias were located in the stomach and 9 (17 %) were located at the esophagogastric junction. Perioperative chemotherapy completion, resection, TNM staging, the tumor regression grade (Becker's classification) and survival were analyzed.

Results: Forty-five patients (85 %) completed the 3 preoperative cycles. R0 resection was achieved in 42 (79 %) patients. Thirty-five (66 %) patients completed the 3 postoperative cycles. Nine carcinomas (17 %) were considered major responders after preoperative chemotherapy. With multivariate analysis, only completion of perioperative chemotherapy (HR: 0.25; 95%CI: 0.08 – 0.79; $p = 0.019$) was identified as an independent prognostic factor for disease-specific survival. However, the protective effect of perioperative therapy was lost in patients with ypT3-4 and more than 4 positive lymph nodes (HR: 1.16; 95%CI: 1.02 – 1.32; $p = 0.029$). The tumor regression grade (major vs minor responders) was at the limit of significance only with univariate analysis. The 5-year overall and disease-specific survival rates were 18 % and 22 % respectively.

Conclusions: The percentage of major responder tumors after preoperative chemotherapy was low. Completion of perioperative ECF/X chemotherapy may benefit patients with gastric carcinomas that do not invade the subserosa with few positive lymph nodes.

Keywords: Gastric cancer, Perioperative chemotherapy, ECF/X regimen, Surgery, Tumor regression, Survival

Background

In Europe, gastric carcinoma patients have an average 5-year survival rate of approximately 30 %, although there is wide variation among and within countries [1]. The prognosis in the absence of peritoneal or distant dissemination continues to be poor when lymph node (LN) invasion exists, even when an R0 surgical resection with extended lymphadenectomy is achieved [2, 3]. The effects of extended D2 lymphadenectomy on disease-free

survival have not been well established in Western countries [4, 5]. However, some current clinical guidelines recommend a spleen and pancreas preserving D2 lymphadenectomy [6, 7].

Different strategies have been developed to improve the poor prognosis associated with radical surgical resection of localized gastric cancer. Adjuvant radiochemotherapy, which improved the median overall survival rates in the INT 0116 prospective randomized clinical trial [8] has been questioned in patients with lymph node negative disease and after D2 lymphadenectomies [9, 10]. Adjuvant chemotherapy has been consistently effective after D2 lymphadenectomies in prospective,

* Correspondence: fj.lacueva@umh.es

¹Surgery Department, Elche University Hospital, Elche, Spain

⁷Pathology and Surgery Department, Miguel Hernandez University of Elche, Elche, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

randomized clinical trials involving only Eastern populations [11, 12]. Thus, perioperative treatment including neoadjuvant chemotherapy (NAC) has emerged as the most attractive approach. In fact, the MAGIC [13] and FNCLCC-FFCD [14] prospective randomized clinical trials have found positive effects of the use of NAC on the curative resection rates, disease-free survival and overall survival.

Nevertheless, little is known about tumor regression after neoadjuvant chemotherapy regimen of epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/X), although partial or minimal regression has been reported in 54 % of gastric carcinomas [15]. Assessment of the histopathological changes after NAC is the best method for evaluating tumor response to chemotherapy [16–18] and recent data have shown that complete or subtotal tumor regressions are the only independent prognostic factors for survival [19].

In this study, we assessed the effectiveness of the MAGIC perioperative chemotherapy regimen by analyzing the tumor regression grade, and survival rate.

Patients and methods

From March 2006 to December 2012 patients with stages II and III gastric and esophagogastric junction (EGJ) carcinomas underwent a perioperative MAGIC regimen chemotherapy at the Elche University Hospital and the Vega Baja Hospital. Patients showing symptoms of outlet obstruction or morbidity that precluded chemotherapy were excluded. The diagnostic and staging workup included an upper endoscopy with biopsy and a CT scan for all patients. After 2008, EUS was usually performed unless carcinomatosis or distant metastases were suspected based on CT scan. Staging laparoscopy was mostly indicated when CT or EUS showed signs of linitis, tumor invasion of adjacent structures or ascitis. Written informed consent was obtained from all patients.

This study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Elche.

The following clinical variables were analyzed in this study: age, gender, location, completion and morbidity after preoperative chemotherapy, type of gastrectomy or esophagectomy, extent of LN dissection as stated by the surgeon, surgical morbidity and mortality, completion and morbidity of postoperative chemotherapy, recurrence, and overall and specific survival. The histopathological variables analyzed were the depth of invasion (ypT), total and positive LNs retrieved, LN staging (ypN), carcinomatosis, peritoneal lavage cytology, liver metastasis (ypM), histological type, grade, and tumor regression grade according to Becker's classification [17]. Tumors with complete regression (grade 1a) or subtotal (<10 % of residual tumor) regression (grade 1b) were considered major responders. Tumors with partial (10–50 % residual tumor) regression

(grade 2), or with minimal or no regression (>50 % residual tumor) (grade 3) were classified as minor responders. Gastric and EGJ tumors were staged according to the 7th edition International Union Against Cancer (UICC) TNM pathological classification.

Treatment and follow-up

ECF/X regimen chemotherapy was administered for 3 cycles preoperatively and three cycles postoperatively. Each 3-week cycle consisted of epirubicin (E) (50 mg per square meter of body-surface area) by intravenous bolus on day 1, cisplatin (C) (60 mg per square meter) intravenously with hydration on day 1, and fluorouracil (F) (200 mg per square meter) daily for 21 days by continuous intravenous infusion or capecitabine (X) twice a day (625 mg per square meter) for 21 days [20].

After preoperative chemotherapy subtotal or total gastrectomy was undertaken in gastric or type III esophagogastric junction (EGJ) carcinomas. In patients with type I or II EGJ carcinomas, an Ivor Lewis partial esophagectomy was performed. Perigastric lymph node stations (1 to 6) were removed in D1 lymphadenectomies. Additionally, lymph node stations 7, 8a, 9, and 11p were removed in modified D2 lymphadenectomies. Inferior periesophageal and subcarinal lymph nodes were also removed in EGJ type I or II carcinomas. D1 or modified D2 lymphadenectomies were chosen according to the surgeon's criteria.

Routine follow-up examinations consisted of a clinical interview and blood analyses including tumor markers CEA, CA 19.9 and CA125 every 3 months for the first 2 years after surgery and every 6 months thereafter. CT scans were performed every 6 months the first 2 years after surgery and yearly thereafter.

Statistical analysis

A Kaplan Meier survival analysis was performed using a log-rank test to estimate differences in the 5-year disease-specific survival rates. Multivariate survival analysis was performed using a Cox regression model. Prognostic factors were compared using hazard ratios with a 95 % confidence interval. To identify independent risk factors and to control for possible bias from patients diagnosed as M1 over the course of perioperative treatment, a Cox regression analysis (stratified by ypM) was performed. The model included variables identified by univariate survival analysis as more influential. SPSS for Windows version 20 was used for the statistical analysis.

Results

Fifty-three patients were included in the study. The clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. Sixteen patients (30.2 %) were older than 70 years of age. EUS was performed in 32 (60.4 %)

Table 1 Demographics of the series

Patients	N = 53
Age	64 (38–78)
Sex	
Male	36 (67.9 %)
Female	17 (32.1 %)
Tumor location	
EG Junction	9 (17 %)
Upper/Middle third	20 (37.7 %)
Distal	22 (41.5 %)
Linitis	2 (3.8 %)
Three preoperative cycles completed	45 (84.9 %)
Three postoperative cycles completed	35 (66 %)
Resection	
R0	42 (79.2 %)
Unresected or Palliative	11 (20.8 %)
Lauren's histological type	
Intestinal	22 (59.5 %)
Diffuse/Signet ring cell	15 (40.5 %)
Grade	
Well or moderately differentiated	14 (37.8 %)
Poorly differentiated or undifferentiated	23 (62.2 %)
ypT	
T0-2	16 (33.3 %)
T3-4	32 (66.7 %)
ypN	
N0	17 (35.4 %)
N1	8 (16.7 %)
N2-3	23 (47.9 %)
ypM	
M0	42 (80.8 %)
M1	10 (19.2 %)
Lymph nodes analyzed	
< 15	25 (52.1 %)
≥ 16	23 (47.9 %)
Tumor regression grading	
1a-b	9 (17.3 %)
2-3	43 (82.7 %)
Recurrence #	
No	16 (38.1 %)
Yes	26 (61.9 %)

Recurrence #: In R0 and M0 patients

patients and staging laparoscopy in 8 (15.1 %) patients, with 6 laparoscopies occurring after EUS. Neoplasias were located in the stomach in 44 (83 %) cases and at the esophagogastric junction in 9 (17 %) cases.

Perioperative chemotherapy

Forty-five (84.9 %) patients completed the 3 preoperative cycles. Ten (18.9 %) patients developed grade 3 or 4 hematologic toxicity, which delayed the administration of the next chemotherapy cycle in 6 cases and caused early termination of chemotherapy in 2 (3.8 %) patients. One patient died from a pulmonary embolism. Ten (18.9 %) patients developed grade 3 or 4 non-hematologic toxicity, which forced an end to chemotherapy in 7 (13.2 %) cases and delayed administration of the next chemotherapy cycle in 2 patients.

Thirty-five (66 %) patients received the 3 postoperative cycles, and thus, they completed all the perioperative treatment. Eleven of those patients developed hematologic toxicity that caused only a delay in the administration of the next cycle. One patient developed grade 3 or 4 non-hematologic toxicity that caused a delay of the next cycle. Nine (17 %) patients were shifted to another chemotherapy regimen, and 2 (3.8 %) patients started a radiochemotherapy Macdonald's schema. Reasons for changing the chemotherapy regimen were evidence of residual or advanced disease after surgery in 6 patients, toxicity in 2 patients, and patient's preference in one case. In case of advanced or residual disease, all patients were shifted to docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF regimen). Seven (13.2 %) patients did not undergo postoperative treatment.

Surgery

Peritoneal carcinomatosis, pancreatic infiltration or liver metastasis at the time of surgery precluded resection in 4 (7.5 %) patients. Resection was accomplished in 48 patients (90.6 %). Six partial esophagectomies, 9 subtotal gastrectomies and 33 total gastrectomies were performed. An R0 resection was initially obtained in 44 patients, but positive peritoneal lavage cytology was identified postoperatively in 2 of these patients (ypM1); therefore R0 resection was ultimately achieved in 42 (79.2 %) patients. R1 resection was obtained in 1 patient, with a positive proximal margin and several localized peritoneal nodules on the pancreatic surface. R2 resection was performed in 3 patients; one received only a single cycle of preoperative chemotherapy and also showed several localized peritoneal nodules on the pancreatic surface. The laparotomy findings of ypM1 patients are detailed in Table 2.

No significant correlation was found between extent of the lymph node dissection stated by the surgeon and the number of lymph nodes retrieved by the pathologist. Modified D2 lymphadenectomy was more frequently performed than D1 (38 vs 10 patients), but 16 or more lymph nodes were harvested in only 18 of the 38 (47.4 %). Conversely, at least 16 lymph nodes were harvested in 5 of the 10 (50 %) D1 lymphadenectomies

Table 2 Staging procedures and pathologic findings in M1 patients

Patient	USE (uTN)	Staging laparoscopy	Resection	Pathology findings
#2	np	No	R0	ypT4aN2. TR 3. PLC+
#6	np	No	no	Carcinomatosis.
#7	uT4aN0	No	R2	ypT3aN3b. TR 3. Several + nodules on pancreatic surface.
#11	np	No	R2	ypT3aN3a. TR 3. Several + nodules on pancreatic surface.
#14	np	Yes. No findings	R1	ypT4aN3a. TR 3. Margin +. Several + nodules on pancreatic surface.
#31	np	No	R0	ypT4aN3a. TR 3. PLC+
#35	uT4aN2	No	no	Liver metastasis
#38	uT4aN0	No	no	Pancreatic infiltration. Several + nodules on mesocolon. PLC+
#49	uT4aN0	No	R2	ypT4aN3a. TR 3. Carcinomatosis.
#51	uT4aN1	Yes after NAC: Pancreatic infiltration. Liver metastasis	no	PLC+

USE: Ecoendoscopy. uT1: mucosa and submucosa, uT2: muscular, uT3: subserosa, uT4a: serosa, np: not performed
NAC: Neoadjuvant chemotherapy. PLC: peritoneal lavage cytology
TR: tumor regression grade

performed. Ten or more lymph nodes were analyzed in 37 (77.1 %) patients.

The morbidity after resection was 20.8 %. The surgical mortality was 0 %.

Pathological findings

The pathological characteristics of the tumors are detailed in Table 1. Twenty-four (50 %) carcinomas were staged as pT4. The median number and range of the retrieved lymph nodes was 14.5 (5-43). Thirty-one (64.6 %) of the resected specimens had positive lymph nodes.

Nine cases (17 %) were considered major responders after preoperative chemotherapy (2 with complete and 7 with subtotal tumor regression) (Table 3). In addition, 2 patients showed complete or subtotal tumor regression but also had positive lymph nodes and they were classified as minor responders. In 31 (64.6 %) patients minimal or no tumor regression was observed (Tables 2 and 4). Peritoneal lavage cytology was performed in 36 (69 %) patients and was positive in 4 (11.1 %).

The major and minor tumor responders are detailed in Tables 3 and 4. Among patients with R0 resection who were classified as minor responders to chemotherapy, 4 tumors were classified as stage IA (1 patient) and stage IB (3 patients) after the pathological study but 2 of them

Table 3 Patients with R0 resection and major response to chemotherapy

Case	LOCATION	USE (uTN)	ypTN	TR	Recurrence
#3	Gastric (A)	np	pT0N0	1a	Death at 5 th month due to subdural hematoma
#8	GEJ SWT-I	uT3N1	pT2N0	1b	No
#15	Gastric (C)	uT2N1	pT1b	1b	No
#16	GEJ SWT-II	uT4aN0	pT2N0	1b	Local. Peritoneal
#25	Gastric (F)	uT2N1	pT1bN0	1b	Pleura. Peritoneal
#26	Gastric (C)	uT4aN1	pT0N0	1a	No
#27	Gastric (C)	uT4aN1	pT2N0	1b	No
#37	Gastric (A)	uT4aN1	pT4aN0	1b	Death at 9 th month due to cardiopathy
#45	Gastric (A)	np	pT4aN0	1b	Regional. Peritoneal

(A): Antrum, (C): Corpus, (F): Fundus

USE: Ecoendoscopy. uT1: mucosa and submucosa, uT2: muscular, uT3: subserosa, uT4a: serosa, np: not performed
TR: tumor regression, 1a: complete, 1b: subtotal

were classified as stage IIA and IIIB by EUS before the treatment's onset. Five of the 23 (21.7 %) patients staged as uT4 presented with M1 disease at surgery.

Survival analysis

The median follow-up of the series was 19 (3–68) months and the median follow-up of the patients alive was 43 (9–68) months. Seventy-nine percent of patients died or were followed for more than 2 years. The 5-year overall and disease-specific survival rates were 18 % and 22 % respectively (Fig. 1a and b).

After univariate analysis of the 5-year disease-specific survival, the completion of perioperative chemotherapy ($p < 0.001$), completion of NAC ($p < 0.007$), depth of invasion (ypT0-2 vs ypT3-4) ($p < 0.01$), LN staging (ypN0 vs. ypN2-3) ($p < 0.001$), number of positive LNs ($p < 0.001$), and metastasis (ypM0 vs. ypM1) ($p < 0.001$) were shown to be significant (Fig. 2a–c). LN staging (ypN1 vs. ypN2-3) ($p < 0.051$) and tumor regression grade (major vs. minor responders) ($p < 0.051$) were at the limit of significance (Fig. 2c, 2d).

Of the 9 patients with complete or subtotal tumor regression (Becker's grade 1a and 1b), 3 patients died due to recurrence (33.3 %), 4 patients were disease-free after 3 or more years of follow-up (44.4 %), and 2 patients died during early follow-up due to pulmonary thromboembolism (5th month) and cardiomyopathy (9th month). Of the 33 patients in which R0 resection was achieved but partial, minimal or no tumor regression (Becker's grade 2 and 3) was observed, 23 (69.7 %) had recurrence, 10 (30.3 %) were disease-free, and 1 patient died due renal cancer progression. The 5-year disease-specific survival rate of patients with regressions grades 1a and

Table 4 Patients with R0 resection and partial or minor response to chemotherapy

Case	Location	Use (uTN)	ypTNM	TR	Recurrence
#1	Gastric (F)	np	T1bN1	3	Local regional. Brain
#4	Gastric (C)	np	T3N3a	3*	Peritoneal
#9	GEJ SWT-I	np	T2N0	2	Local regional
#10	Gastric (C)	np	T4aN0	3	Local regional
#12	GEJ SWT-III	np	T4bN3b	3	Liver. Adrenal
#13	Gastric (C)	uT4aN0	T3N0	3	No
#17	Gastric (C)	np	T4aN0	3	No
#18	Gastric (L)	uT4aN1	T0N3b	1a*	Pleura
#19	Gastric (F)	uT2N1	T2N2	3	No
#20	GEJ SWT-II	uT4aN1	T2N1	2	No. Death at 52 th month due to renal cancer
#21	Gastric (A)	uTxN1	T4aN2	2	Local regional
#22	Gastric (C)	uT4aN1	T3N2	3	Local regional
#23	Gastric (A)	uT4aN2	T4aN3a	3	Peritoneal
#24	Gastric (C)	np	T3N2	2	Peritoneal. Pleura. Bone
#28	Gastric (A)	uT4aN0	T4aN2	3*	Lung
#29	Gastric (C)	uT4aN0	T4aN0	3*	Liver
#30	Gastric (C)	uT4aN1	T4aN2	3*	Peritoneal
#32	Gastric (A)	uT3N0	T1bN0	3*	No
#33	Gastric (L)	uT3N1	T3N1	2	Peritoneal. Pleura
#34	Gastric (A)	uT4aN2	T2N0	3*	No
#36	Gastric (A)	uT4aN2	T4aN2	3	Liver
#39	Gastric (A)	uT3N1	T2N1	3	No
#40	Gastric (A)	np	T4aN0	3*	No
#41	GEJ SWT-II	np	T4aN1	3	No
#42	Gastric (A)	uT4aN1	T3N3a	3	Bone
#43	GEJ SWT-II	uT4aN1	T4bN1	3	Local regional
#44	Gastric (A)	uT4aN1	T4aN3a	3	Local regional
#46	Gastric (A)	uT2N1	T1bN1	1b*	Liver. Lung
#47	Gastric (C)	np	T4aN3a	3*	Local regional
#48	Gastric (C)	np	T4aN1	3	Lung
#50	Gastric (A)	np	T4aN2	3	Peritoneal
#52	GEJ SWT-III	np	T4bN3	3	Peritoneal
#53	Gastric (C)	uT4aN1	T4aN2	2	No

(A): Antrum, (C): Corpus, (F): Fundus, (L): linitis

USE: Ecoendoscopy. uT1: mucosa and submucosa, uT2: muscular, uT3: subserosa, uT4a: serosa, np: not performed

TR: tumor regression, 2: partial, 3: minimal, 3*: no regression, 1a* and 1b*: complete or subtotal tumor regression but positive lymph nodes

1b was 47.6 %, and was 16.8 % for patients with grades 2 and 3 (Fig. 2d).

A multivariate survival analysis stratified by ypM was performed including the following variables: completed vs. incompleting perioperative chemotherapy, number of positive LNs, ypT3-4 vs. ypT < 3, major vs. minor tumor regression grade, and an interaction factor composed of the completion of perioperative chemotherapy, ypT, and the number of positive LNs (Table 5). Only completion of perioperative chemotherapy (HR: 0.25; 95 % CI: 0.08–

0.79; $p = 0.019$) was identified as an independent prognostic factor for the 5-year disease-specific survival. However, the completion of perioperative chemotherapy, depth of invasion and number of positive LNs were related, and patients with ypT3-4 and more than 4 positive LNs did not show increased survival rates even if they completed perioperative chemotherapy (HR: 1.16; 95 % CI: 1.02–1.32; $p = 0.029$). The 5-year disease-specific survival rate of the patients who completed perioperative chemotherapy was 29.6 % (Fig. 2a).

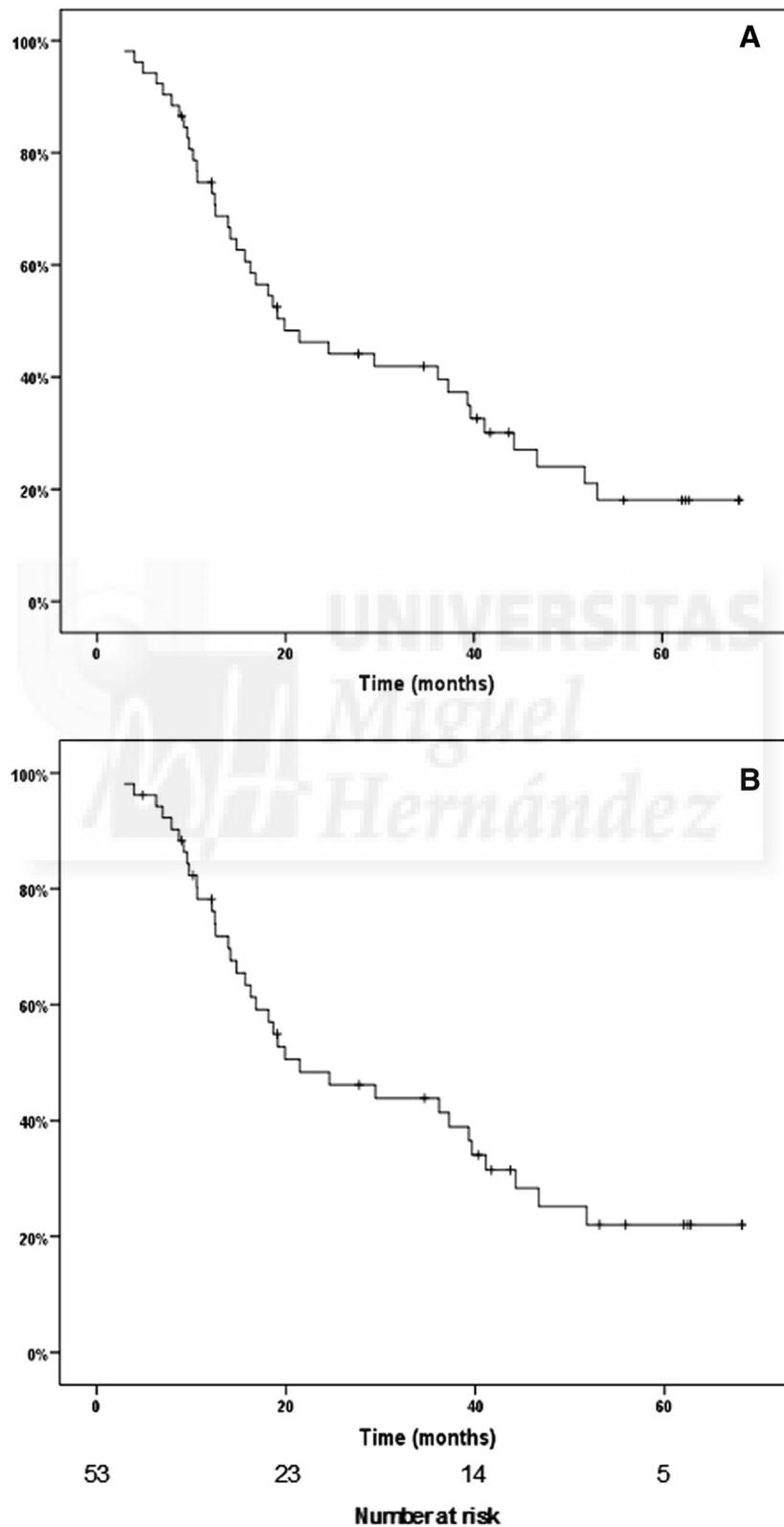


Fig. 1 Kaplan-Meier (a) overall survival and (b) disease-specific survival of the series

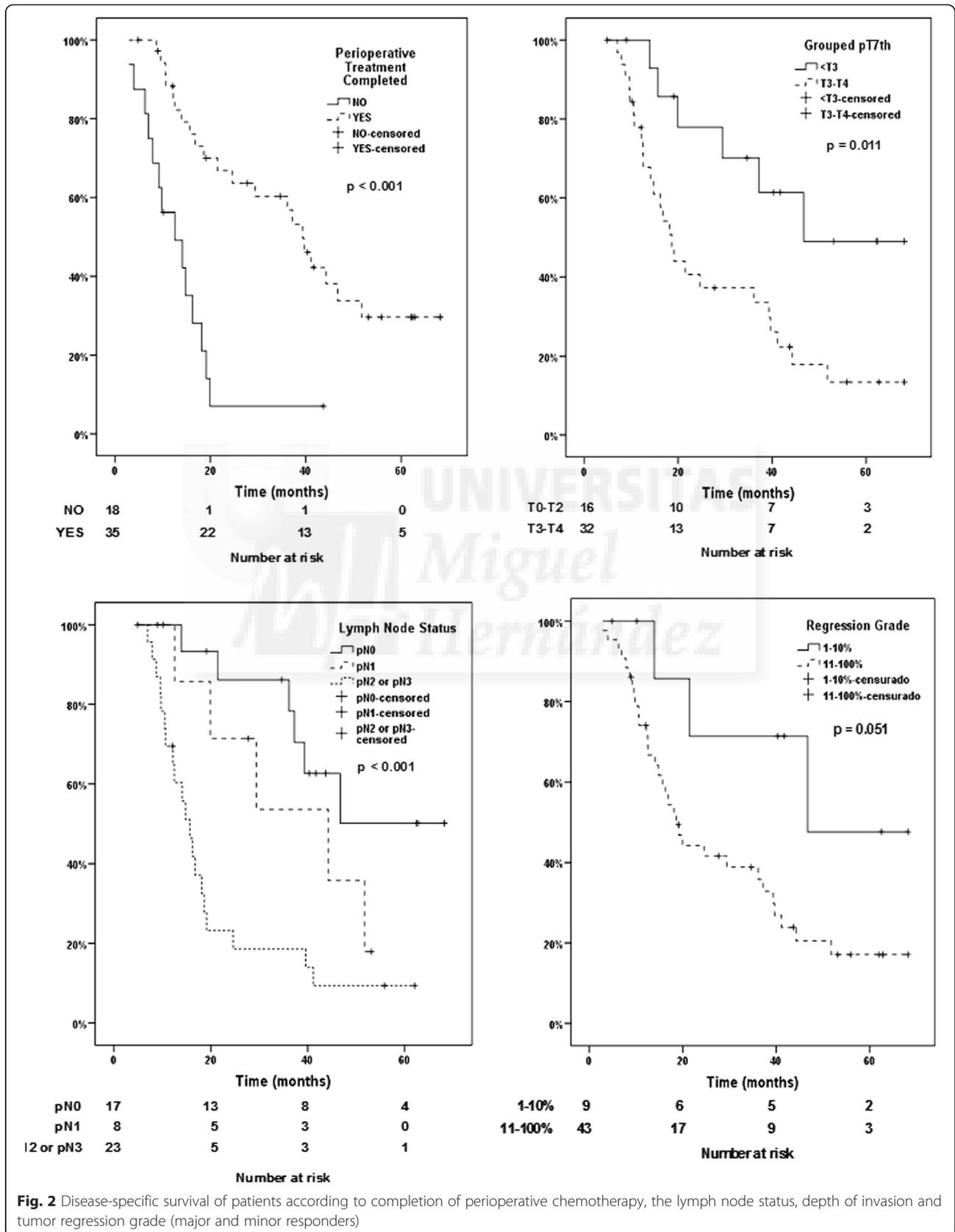


Table 5 Multivariate survival analysis stratified by ypM

	HR (CI 95 %)	P value
Completed perioperative treatment (yes/no)	0.25 (0.08–0.79)	0.019
Number of positive lymph nodes	1.02 (0.93–1.13)	0.653
ypT3-4 vs ypT1-2	1.34 (0.42–4.30)	0.622
Major vs minor regression grade after NAC	0.91 (0.21–3.94)	0.900
Interaction factor: Completed perioperative treatment • ypT3-4 • ypN > 4	1.16 (1.02–1.32)	0.029

Interaction factor: Patients that completed perioperative treatment with ypT3-4 and more than 4 positive lymph nodes

HR: Hazard Ratio

CI: Confidence interval

NAC: Neoadjuvant chemotherapy

Discussion

In this study, a high percentage of patients completed preoperative chemotherapy (85 %), and a high percentage of R0 resection was achieved (79 %). Completion of preoperative chemotherapy was higher in the perioperative-chemotherapy arm of the MAGIC trial (91 %), but R0 resection was achieved in only 69 % of the cases. Additionally, a higher percentage of our patients completed all 3 postoperative cycles (66 %) compared to those in the MAGIC trial (42 %) [13]. In our study, one patient died during the neoadjuvant period due to pulmonary embolism. It has been reported that up to 3 % of lethal thrombo-embolic episodes occur during the preoperative period [15].

Completion of perioperative chemotherapy was the only independent prognostic factor in our study, and it was associated with a significant improvement of the 5-year specific-survival rate of these patients. However, the beneficial effects of perioperative chemotherapy were not observed in patients that had both tumors infiltrating subserosa or beyond and who had more than 4 positive lymph nodes. These data suggest that the impact of the ECF/X regimen on survival is mild. The overall and 5-year disease-specific survival rate of the series was quite poor compared to the 36 % obtained in the perioperative-chemotherapy group of the MAGIC trial, despite the higher percentage of R0 resection achieved in our study. This difference cannot be easily explained by different pathological findings, because the number of patients with tumors reaching the serosa or beyond (50 %), and tumors without lymph node metastasis (35 %) were very similar in this study and the MAGIC trial (48 % and 31 % respectively). Nevertheless, the higher percentage of pN3 tumors found in our study (27 % vs. 16 %) may lead to poorer 5-year survival rates. Finally, a recent study [21] reported a similar overall survival to that achieved in the MAGIC trial but also the percentage of pN2-pN3 was significant lower (29 %) than the shown in our study (48 %).

Little information is available on the tumor regression grade produced by the preoperative ECF/X regimen in

gastric cancer [15, 22]. These reported studies used different classification systems to assess tumor regression, which prevents direct comparisons with our findings. In our study, complete or subtotal regression was only observed in 17 % of carcinomas, but these patients had better 5-year survival rates compared to those with partial or minor tumor regression. This relatively low percentage of major responders has been observed in other gastric cancer studies in which different chemotherapy regimens or radiochemotherapy schemas were preoperatively administered [19, 23, 24]. Notably, patients with subtotal or even complete tumor regression of the primary tumor may also have LN metastasis which occurred in 2 of the patients in this study, a finding that has previously been reported by others [25]. Major tumor regression was consistently supported comparing the uTN to ypTN classifications in this group of carcinomas. Several studies agree that complete or subtotal regression, but not partial regression, is associated with higher disease-free survival rates [19, 24, 25]. In a large series analyzing tumor regression after different neoadjuvant cisplatin-based regimens [19], multivariate analysis identified only complete or subtotal tumor regression and ypN status as independent prognostic factors for survival. Additionally, no difference in the mean survival was identified between patients with partial and minor tumor regression, which is why we combined these patients into one cohort. It must be highlighted that tumor regression was minimal or absent in a large percentage of our patients (67 %). In a similar way, another study of perioperative ECF/X chemotherapy reported less than 50 % tumor regression in 54 % of the cases [15]. This fact suggests that patients with minor or no regression tumors may be at a risk of developing micrometastasis or peritoneal seeding during the neoadjuvant period. In a study of locally advanced gastric carcinomas in which a second laparoscopy was performed after neoadjuvant chemotherapy, free peritoneal tumor cells were detected in 24 % of patients with a previous negative staging laparoscopy, which confirms that the risk is real [26].

It is crucial to identify new biomarkers that predict tumor response or resistance to chemotherapy regimens to avoid the delay of potentially curative surgery in patients with non-responsive tumors [27, 28]. HER2 overexpression showed to be a useful biomarker in inoperable or metastatic gastric and esophagogastric carcinomas for selective treatment with trastuzumab in combination with chemotherapy [29]. On the other hand, ERCC1 nuclear protein expression in clinicopathological studies [30] and leptin expression in *in vitro* studies [31] have been associated with poor pathologic response to platinum-based chemotherapy regimens. Therefore, biomarkers of drug resistance should be included in future clinical trials.

EUS was useful in selecting the patients included in the perioperative MAGIC regimen except in 2 cases. EUS is recommended for workup staging in some clinical guidelines [6, 7], and it is reportedly more accurate in staging T3 and T4 tumors but less reliable for N staging [32]. However, EUS was not useful in appropriately selecting the uT4a tumors that should undergo a staging laparoscopy for detection of carcinomatosis. Thus, 22 % of the uT4a tumors were staged as upM1 after surgery, a result that is similar to the findings reported by other authors [33].

The most important limitation of this study was the relative small sample size. Other studies confirm how difficult it can be to recruit gastric cancer patients for perioperative chemotherapy, which was evident in the two largest studies with patients from 50 and 28 participant centers that required 8 years to close [13, 14]. Another study carried out in one institution assessed the perioperative MAGIC regimen in one hundred gastro-esophageal carcinomas, but only 32 gastric tumors were included [15].

Conclusion

Completion of perioperative ECF/X chemotherapy was an independent prognostic factor for the 5-year disease-specific survival, although higher survival rates were impaired in patients with tumors that were invading the subserosa or beyond and more than 4 positive lymph nodes. A small proportion of patients with gastric carcinomas showed complete or subtotal tumor regression after perioperative ECF/X chemotherapy.

Competing interest

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

MF: participated in the design of the study and its coordination, carried out the surgical treatment, and helped to draft the manuscript. GJ: conceived the study, participated in the design of the study and its coordination, carried out the chemotherapy treatment, and helped to draft the manuscript. OA: participated in the design of the study and carried out the pathological study. M-BA: participated in the design of the study and carried out the surgical treatment. S-VJ: participated in the design of the study and carried out endoscopic ultrasound. MP: participated in the design of the study and its coordination. MMA: participated in the design of the study and its coordination, carried out the surgical treatment. RJA: carried out the pathological study. CR: participated in the design of the study and helped to draft the manuscript. LFJ: conceived the study, carried out the surgical treatment, participated in the design of the study and its coordination, and helped to draft the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript

Acknowledgments

We thank Dr. Javier Escrig-Sos from Castellon University Hospital (Spain) for his statistical advice.

Author details

¹Surgery Department, Elche University Hospital, Elche, Spain. ²Medical Oncology Department, Elche University Hospital and Vega Baja Hospital, Elche, Spain. ³Pathology Department, Elche University Hospital, Elche, Spain. ⁴Gastroenterology Department, Elche University Hospital, Elche, Spain.

⁵Surgery Department, Vega Baja Hospital, Elche, Spain. ⁶Pathology Department, Vega Baja Hospital, Elche, Spain. ⁷Pathology and Surgery Department, Miguel Hernandez University of Elche, Elche, Spain.

Received: 9 August 2014 Accepted: 13 May 2015

Published online: 22 May 2015

References

- Lepage C, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Esteve J, Faivre J. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. *Br J Surg*. 2010;97:235–9.
- Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg*. 1989;210(5):596–602.
- Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JR. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German gastric cancer study. *Ann Surg*. 1998;228(4):449–61.
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypal V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MCR randomized surgical trial. *Br J Cancer*. 1999;79:1522–30.
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439–49.
- Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi57–63.
- Gastric Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V1.2013. www.nccn.org.
- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327–33.
- Shridhar R, Dombi GW, Weber J, Hoffe SE, Meredith K, Konski A. Adjuvant radiation therapy increases overall survival in node-positive gastric cancer patients with aggressive surgical resection and lymph node dissection. A SEER Database Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(3):216–21.
- Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):268–73.
- Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, 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):4387–93.
- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:315–21.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715–21.
- Reece-Smith AM, Saha S, Cunnell ML, Hameed K, Bessell EM, Duffy JP, et al. MAGIC in practice: experience of peri-operative ECF/X chemotherapy in gastro-esophageal adenocarcinomas. *J Surg Oncol*. 2012;106(6):748–52.
- Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Mamay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73:2680–6.
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(7):1521–30.
- Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688–96.
- Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant

- chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg.* 2011;253(5):934–9.
20. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36–46.
 21. Bringeland EA, Wasmuth HH, Fougner R, Mjones P, Gronbech JE. Impact of perioperative chemotherapy on oncological outcomes after gastric cancer surgery. *Br J Surg.* 2014;101:1712–20.
 22. Fareed KR, Ilyas M, Kaye PV, Soomro IN, Lobo DN, Parsons SL, et al. Tumour regression grade (TRG) analyses in patients with resectable gastro-oesophageal adenocarcinomas treated with platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology.* 2009;55:399–406.
 23. Wang LB, Teng RY, Jiang ZN, Hu WX, Dong MJ, Yuan XM, et al. Clinicopathologic variables predicting tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2012;105:293–6.
 24. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol.* 2006;20(24(24)):3953–8.
 25. Ott K, Blank S, Becker K, Langer R, Weichert W, Roth W, et al. Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10 % residual tumor. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(2):239–49.
 26. Lorenzen S, Panzram B, Rosenberg R, Nekarda H, Becker K, Schenk U, et al. Prognostic significance of free peritoneal tumor cells in the peritoneal cavity before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric carcinoma undergoing potentially curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2733–9.
 27. Lacueva FJ, Perez-Ramos M, Soto JL, Oliver I, Andrada E, Medrano J, et al. Multidrug resistance-associated protein (MRP1) gene is strongly expressed in gastric carcinomas. Analysis by immunohistochemistry and real-time quantitative RT-PCR. *Histopathology.* 2005;46(4):389–95.
 28. Okines AFC, Gonzalez de Castro D, Cunningham D, Chau I, Langley RE, Thompson LC, et al. Biomarker analysis in oesophagogastric cancer: Results from the REAL3 and TransMAGIC trials. *Eur J Cancer.* 2013;49:2116–25.
 29. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687–97.
 30. Fareed KR, Al-Attar A, Soomro IN, Kaye PV, Patel J, Lobo DN, et al. Tumour regression and ERCC1 nuclear protein expression predict clinical outcome in patients with gastro-oesophageal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer.* 2010;102:1600–7.
 31. Bain GH, Collie-Duguid E, Murray GI, Gilbert FJ, Denison A, MCKiddie F, et al. Tumour expression of leptin is associated with chemotherapy resistance and therapy-independent prognosis in gastro-oesophageal adenocarcinomas. *Br J Cancer.* 2014;110:1525–34.
 32. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(25):4011–9.
 33. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, Brenner B, Markowitz AJ, Capanu M, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 2009;208(2):173–8.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

