

Universidad Autónoma de Madrid

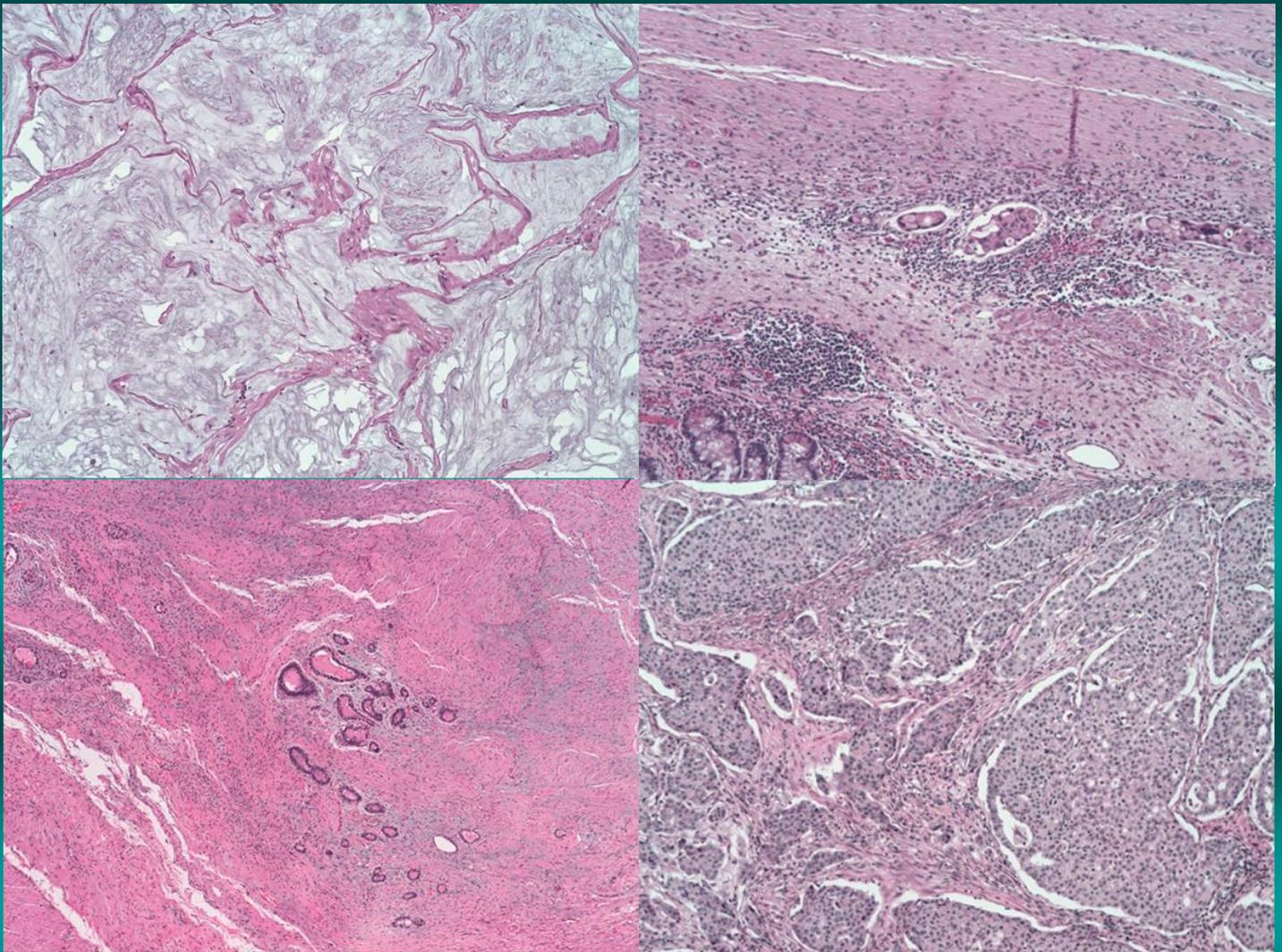
Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



Tesis doctoral

Factores predictores del grado de regresión tumoral en los tumores gástricos localmente avanzados



María Luisa Sánchez de Molina Rampérez

2018

Universidad Autónoma de Madrid



Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Factores predictores del grado de regresión tumoral en los tumores gástricos localmente avanzados

Tesis doctoral

María Luisa Sánchez de Molina Rampérez

Directores:

Peter Vorwald Wolfgang

María Jesús Fernández Aceñero

Los resultados presentados en esta tesis han dado lugar a las siguientes publicaciones y comunicaciones científicas:

PUBLICACIÓN:

Sánchez de Molina ML, Díaz del Arco C, Vorwald P, García-Olmo D, Estrada L, Fernández-Aceñero MJ. Histopathological factors predicting response to neoadjuvant therapy in gastric carcinoma. Clin Transl Oncol. June 2017. 20(2):253-257.

PUBLICACIÓN:

Fernández-Aceñero MJ, Sánchez de Molina ML, Caso A, Vorwald P, García Olmo D, Palomar J, Estrada L, and Díaz del Arco C. CDX2 expression can predict response to neoadjuvant therapy in gastric carcinoma. Rom J Morphol Embryol 2017, 58(4):in press

COMUNICACIÓN:

Factores predictores del índice de regresión tumoral en tumores gástricos localmente avanzados. Comunicación XXIV Reunión nacional de la ISDE. Junio 2015.

COMUNICACIÓN:

Factores histopatológicos predictores de la respuesta a la terapia neoadyuvante en el carcinoma gástrico. XXIII Congreso Nacional SEC, SEAP-IAP, SEPAF. Valencia Mayo 2017.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las neoplasias gástricas son el quinto tumor más frecuente en Europa. Producen un gran número de muertes, dado que la mayoría de los pacientes presentan enfermedad sistémica y tumores localmente avanzados en el momento del diagnóstico. Además se describe un alto porcentaje de recidivas tras el tratamiento (40-60% a los 2 años). Por lo tanto, son tumores de mal pronóstico, con porcentajes de supervivencia a los 5 años del 7%.

La quimioterapia neoadyuvante se indica en pacientes con tumores gástricos localmente avanzados (T3-T4N+/-M0 o T2 con factores de alto riesgo). En dos estudios multicéntricos randomizados se ha demostrado un incremento de supervivencia a los 5 años del 13% de los pacientes tratados con neoadyuvancia frente a los tratados directamente con cirugía, por lo que la neoadyuvancia se ha implantado de forma rutinaria en el esquema terapéutico de estos pacientes.

Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante no está exenta de toxicidad (40% de reacciones adversas, incluida la muerte). Además hay un porcentaje de pacientes que no responden a esta terapia (20%), lo que retrasa el tratamiento quirúrgico ante una quimioterapia no eficaz, pudiendo comprometer la resecabilidad del tumor y por tanto la supervivencia del paciente.

En la actualidad, hay dos formas de evaluar la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante. Subjetivamente mediante pruebas radiológicas y factores clínicos, y objetivamente mediante el grado de regresión tumoral (GRT), que evalúa el porcentaje de tumor residual tras la neoadyuvancia, constatándose como un importante factor pronóstico de la enfermedad. En los últimos estudios se demuestra que la supervivencia media a los cinco años se duplica en los pacientes con índice de regresión tumoral favorable frente a la de los pacientes con GRT desfavorable (129 vs 62 meses).

Se sabe que los pacientes con cáncer colorrectal que no responden al tratamiento neoadyuvante, no lo hacen tampoco al tratamiento adyuvante. En analogía a esto, conocer la respuesta tumoral de los pacientes con tumores gástricos localmente avanzados tras neoadyuvancia, nos ayudaría a seleccionar a aquellos pacientes en los que deberíamos plantearnos el cambio en las estrategias terapéuticas tras la cirugía.

Una de las líneas de investigación abierta a día de hoy más importantes en el ámbito de las neoplasias gástricas es identificar factores que permitan seleccionar a los pacientes que respondan a la neoadyuvancia. Hay múltiples estudios que intentan identificar biomarcadores que predigan esta respuesta sin clara evidencia y son pocos los factores predictores demostrados. Parece que los pacientes con tumores de tipo histológico intestinal (clasificación de Laurén), de bajo grado (bien o moderadamente diferenciados), y de localización proximal son los que mejor respuesta tumoral presentan.

Encontrar factores predictores del grado de regresión tumoral que nos ayuden a la selección de los pacientes que se beneficien de un esquema terapéutico con quimioterapia neoadyuvante, frente a los que lo hagan directamente de la cirugía, nos ayudaría a mejorar las estrategias terapéuticas, con el fin de mejorar la morbimortalidad de estos pacientes con tan malas expectativas hoy en día.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es la historia de un largo camino personal, donde se han cruzado numerosas personas que me han impulsado hasta el resultado final, a los que no quiero dejar de nombrar.

Gracias a mis padres: Luis y Carmen, porque ser como son, me han hecho la persona que soy. Sin pertenecer a la ciencia me han inculcado la importancia del saber y el valor de la inquietud científica. Y en su inmensa generosidad me han cedido todo su tiempo y medios, para llegar hasta aquí.

A mi familia inclusive Carlos y Edurne, pero en especial a mi hermana Carmen, mi sobrina Yaiza y por supuesto Dani, a los que les he robado el tiempo impreso en estas hojas, y que tan fácil me lo han puesto cada uno de los días, son los verdaderos mercedores de este reconocimiento.

A mis amigos, que han entendido siempre mis ausencias sin dejar de estar ahí para todo: Miriam, Carlos, Jose, Maite, Oscar, Irene, Leti, Ana, Laura, Silvia, Rebeca y todo Castillejo, de vuestro abandono: estas metas.

A mis Residentes mayores y los pequeños, que me han enseñado tanto y han sido cómplices de los buenos y malos momentos que conlleva tanto trabajo y esfuerzo: María, Carlos, Elisa, Belén, Santi, Delia, Adela, Rafa, Carla, Irene, Josera, Pilar, Arsenio, Javi, Siyu, Miguel Ángel.

A todos mis padres quirúrgicos de la FJD, externos, y HUIE, a los que les debo ser la cirujana que soy, pero en particular a: Alfredo, Agustín, Ángel, Alfonso, Ana, Antonio, Isabel, Auxi, Sonia, Mariano, Joaquín, Enriqueta, María, Laura (investigación), Ismael, Salva, Héctor y Damián. Y en especial a Santos por ser uno de los últimos impulsores en este largo camino, y darme todo tipo de facilidades para conseguirlo.

A los profesionales de especialidades amigas que me han permitido llevar a cabo este proyecto, en especial a la Dra. Cazorla y la Dra. Chao.

Y por último pero no menos importantes a mis codirectores:

Peter Vorwald, por su generosidad al cederme su idea, bases de datos, conocimiento, por su tiempo, y sobre todo, gracias a su buen hacer, minuciosidad y meticulosidad característica, sin duda imprescindible para sacar adelante un trabajo como este.

M^aJesús Fernández Aceñero, por sus ánimos incesantes, apoyo, horas de trabajo analizando muestras y resultados, por su paciencia y por su tiempo dedicado, sin ella, este trabajo no hubiera visto la luz.

La finalidad no es un fin en sí mismo,
sino más bien,
el comienzo del mecanismo de un cambio.

D.H.

ÍNDICE

Introducción	1
1. Historia	3
2. Epidemiología	5
3. Factores de riesgo y predisponentes	11
3.1 Helicobacter pylori	12
3.2 Obesidad	13
3.3 Enfermedad por reflujo gastroesofágico	13
3.4 Dieta	13
3.5 Fármacos y ejercicio físico	14
3.6 Factores predisponentes	14
3.7 Factores hereditarios	15
3.7.1 Cáncer gástrico hereditario de tipo difuso	15
3.7.2. Síndromes hereditarios:	16
3.7.2.1. Síndrome de Lynch	16
3.7.2.2. Síndrome de poliposis juvenil	16
3.7.2.3. Síndrome de Peutz-Jeghers	16
3.7.2.4. Polimorfismos genómicos de un solo nucleótido	16
4. Clasificación de los tumores gástricos	18
4.1. Localización	18
4.2. Morfología del tumor	21
4.3. Histología	23
4.4. Extensión	25
5. Diagnóstico	31
5.1 Clínica	31
5.2 Pruebas diagnósticas y complementarias	32
5.2.1 Analítica	32
5.2.2 Radiología y pruebas complementarias	33
5.3 Algoritmo diagnóstico propuesto	35
6. Tratamiento	37
6.1 Cirugía	37
6.1.1 Resección endoscópica del cáncer gástrico	41

6.1.2 Tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico.....	42
6.1.2.1 Criterios de irresecabilidad con intención curativa.....	43
6.1.2.2 Extensión de la cirugía.....	43
6.1.2.3 Linfadenectomía.....	44
6.1.2.4 Abordaje mínimamente invasivo.....	53
6.1.2.5 Cirugía paliativa.....	53
6.1.2.6 Algoritmo de manejo quirúrgico del cáncer gástrico según la JGCA(2014).....	54
6.2 Tratamiento quimioterápico y quimioradioterapéutico.....	55
6.2.1 Quimioterapia adyuvante.....	55
6.2.2 Radioquimioterapia adyuvante.....	56
6.2.3 Quimioterapia perioperatoria.....	57
6.2.4 Radioquimioterapia neoadyuvante.....	59
6.2.5 Tratamiento con anticuerpos monoclonales.....	61
6.3 Planificación del tratamiento.....	63
7. Respuesta tumoral.....	65
7.1 Respuesta clínica.....	65
7.2 Respuesta histopatológica.....	66
8. Futuro del cáncer gástrico.....	73
Material y Métodos	77
1. Hipótesis.....	79
2. Objetivos.....	79
2.1. Objetivo principal.....	79
2.2. Objetivos específicos.....	79
3. Metodología.....	80

3.1. Diseño de estudio.....	80
3.2. Periodo de estudio.....	80
3.3. Población de estudio.....	80
3.3.1. Criterios de inclusión.....	80
3.3.2. Criterios de exclusión.....	80
4. Muestra.....	81
4.1. Tamaño muestral.....	81
4.2. Método de muestreo.....	81
5. Análisis estadísticos.....	85
5.1- Análisis descriptivo de la serie presentada.....	85
5.2-Estudio de la concordancia entre las escalas empleadas para medir el grado de regresión tumoral: Becker y Ryan.....	85
5.3- Análisis univariable de asociación entre las variables recogidas y las escalas de gradación de la regresión tumoral: Ryan y Becker.....	85
5.4- Análisis univariable de supervivencia.....	86
6. Aspectos éticos/confidencialidad de los datos.....	86
Resultados	89
1. Estadística descriptiva.....	91
1.1. Variables clínicas.....	91
1.2 Variables radiológicas y de pruebas diagnósticas.....	93
1.2.1 Variables endoscópicas.....	93
1.2.2. Variables radiológicas.....	95
1.2.3. Laparoscopia exploradora.....	96
1.3. Variables de tratamiento neoadyuvante.....	96
1.4. Variables quirúrgicas.....	97

1.5. Variables anatomopatológicas.....	98
1.5.1 Localización.....	98
1.5.2. Histología.....	99
1.5.3 Grado de diferenciación.....	101
1.5.4. Invasión vascular, linfática y perineural.....	101
1.5.5. Clasificación pTN 7ª edición.....	101
1.5.6. Márgenes de resección.....	103
1.6 Variables Inmunohistoquímicas.....	103
1.7. Variables por centro hospitalario.....	103
1.8. Clasificaciones del Grado de Respuesta Tumoral.....	105
1.8.1. Clasificación de Ryan.....	105
1.8.2. Clasificación de Becker.....	106
1.9. Tipo de respuesta.....	107
1.10. Seguimiento.....	107
2. Estudio de la concordancia entre los sistemas de medida de la regresión tumoral Becker y Ryan.....	108
3. Análisis de factores predictores del grado de regresión tumoral.....	109
3.1. Factores asociados al grado de regresión de Ryan.....	109
3.1.1. Factores analíticos.....	109
3.1.2. Factores propios del tumor (radiológicos, quirúrgicos y anatomopatológicos).....	109
3.1.3. Factores derivados del estudio IHQ.....	112
3.2. Factores asociados al grado de regresión de Becker.....	113
3.2.1. Factores analíticos.....	113
3.2.2. Factores radiológicos y pruebas complementarias.....	113

3.2.3. Factores propios del tumor.....	115
3.2.4. Resultados de los marcadores IHQ.....	116
3.3 Factores asociados al grado de regresión de Becker ampliado.....	117
3.3.1. Factores analíticos.....	117
3.3.2. Factores radiológicos y pruebas complementarias.....	118
3.3.3. Factores propios del tumor.....	119
3.3.4. Resultados de los marcadores IHQ.....	120
3.4 Seguimiento: éxitos y recidiva.....	121
4. Análisis de supervivencia.....	122
4.1. Clasificación de Ryan.....	122
4.2. Clasificación de Becker.....	124
4.3. Clasificación de Ryan ampliado.....	126
4.4. Clasificación de Becker ampliada.....	127
Discusión	131
Conclusiones	145
Bibliografía	149
Anexos	169

Anexo 1. Artículo: Sánchez de Molina ML, Díaz del Arco C, Vorwald P, García-Olmo D, Estrada L, Fernández-Aceñero MJ. Histopathological factors predicting response to neoadjuvant therapy in gastric carcinoma. Clin Transl Oncol. June 2017. 20(2):253-257.

Anexo 2. Artículo: Fernández-Aceñero MJ, Sánchez de Molina ML, Caso A, Vorwald P, García Olmo D, Palomar J, Estrada L, and Díaz del Arco C. CDX2 expression can predict response to neoadjuvant therapy in gastric carcinoma. Aceptado pendiente de publicación Rom J Morphol Embryol.

Anexo 3. Documento de aceptación del Comité de ética de la Fundación Jiménez Díaz.

Figuras:

Figura 1. Árbol genealógico de la enfermedad gástrica de Napoleón Bonaparte. Tomada de: Sokoloff, B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. *Am. J. Surg.* 1938; 40: 673–8.

Figura 2. Napoleón Bonaparte. (¿Dolor ulceroso?) Tomada de: Santoro, E. The history of gastric cancer: legends and chronicles *Gastric Cancer* 2005; 8: 71.

Figura 3. Datos publicados por la Red Española de Registro de Cáncer 2015. Tasa ajustada por sexo y comunidad autónoma.

Figura 4. Datos publicados por la Red Española de Registro de Cáncer 2015. Riesgo acumulado por sexo y comunidad autónoma

Figura 5. Datos publicados por la Red Española de Registro de Cáncer 2015. Número de defunciones por sexo y comunidad autónoma.

Figura 6. Datos publicados por la Red Española de Registro de Cáncer 2015. Número de defunciones por sexo y comunidad autónoma.

Figura 7. División anatómica del estómago. Tomada de *Fisiología Digestiva: Anatomía del estómago*. Tanner596b.jpg

Figura 8. Clasificación de Siewert. Tomada de Rodríguez R, et al. Neoplasias de la unión esofagogástrica: presentación de tres casos. 2015:219-224.

Figura 9. Clasificación japonesa de carcinoma gástrico. Tomada de *Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition* Japanese Gastric Cancer Association. 2011.

Figura 10. Clasificación de Borrmann. Tomada de *Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition* Japanese Gastric Cancer Association. 2011.

Figura 11. Capas gástricas. Tomado de Julio Sepúlveda Saavedra. *Texto Atlas de histología. Biología celular y tisular*. 2ª edición.

Figura 12. Infiltración pared gástrica pT. Tomada de American Joint Committee of Cancer. 2017. MB Amin et al. *AJCC Cancer staging manual*. Eighth Edition.

Figura 13. Compartimento ganglionar gástrico 1. Tomada de Songun I, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 439–49.

Figura 14. Compartimento 2 y 3. Tomada de Songun I, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 439–49.

Figura 15. Estaciones linfáticas en el cáncer gástrico. Tomada de Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition Japanese Gastric Cancer Association. 2011.

Figura 16. Linfadenectomía en la gastrectomía total. Tomada de Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017; 20: 1-19.

Figura 17. Linfadenectomía en la gastrectomía subtotal. Tomada de Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer.

Figura 18. Linfadenectomía preservando píloro. Tomada de Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017; 20: 1-19.

Figura 19. Linfadenectomía en la gastrectomía total. Tomada de Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017; 20: 1-19.

Figura 20. Algoritmo de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (JCGA) sobre el tipo de linfadenectomía a realizar en los tumores gástricos de la UEG. Tomada de Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017; 20: 1-19.

Figura 21. Algoritmo de manejo quirúrgico de cáncer gástrico según la JGCA 2014. Tomada de Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017; 20: 1-19.

Figura 22. Grados de respuesta tumoral en tumores gástricos. 1. Respuesta completa. 2 Respuesta subtotal. 3 Respuesta menor. 4 Ausencia de respuesta. Ceditas por Fernández Aceñero, MJ.

Figura 23. Principales características de los subtipos moleculares gástricos. Tomada de AJ Bass et al. Nature 2014; 513, 202-9.

Figura 24. Principales características del cáncer gástrico según la clasificación molecular. Tomada de Chan BA, et al. Improving Outcomes in Resectable Gastric Cancer: A Review of Current and Future Strategies. Comment in Oncology (Williston Park). 2016 Jul;30(7): 635-45.

Tablas:

Tabla 1. Sexo desglosado por hospital.

Tabla 2. Antecedentes personales y comorbilidades.

Tabla 3. Marcadores tumorales y de estado nutricional.

Tabla 4. Categoría uT en la estadificación ecoendoscópica preneoadyuvante.

Tabla 5. Localización tumoral endoscópica.

Tabla 6. Categoría cT según hallazgos del TC.

Tabla 7. Categoría cN según hallazgos en el TC.

Tabla 8. Protocolo de quimioterapia neoadyuvante.

Tabla 9. Complicaciones médico/quirúrgicas.

Tabla 10. Localización tumoral.

Tabla 11. Tipos histológicos según la clasificación de la OMS.

Tabla 12. Clasificación de Laurén.

Tabla 13. Grado de diferenciación tumoral.

Tabla 14. Categoría ypT.

Tabla 15. Categoría ypN.

Tabla 16. Variables principales desglosadas por hospital.

Tabla 17. GRT según la clasificación de Ryan.

Tabla 18. GRT según la clasificación de Becker.

Tabla 19. Grado de regresión tumoral según la escala Becker y Ryan

Tabla 20. Características clínicas, radiológicas, quirúrgicas, endoscópicas e histopatológicas según GRT de Ryan.

Tabla 21. Características histopatológicas en función del GRT de la clasificación de Ryan.

Tabla 22. Características inmunohistoquímicas en función del GRT según la clasificación de Ryan.

Tabla 23. Características clínicas, radiológicas, quirúrgicas, endoscópicas e histopatológicas según el GRT y la clasificación de Becker.

Tabla 24. Características histopatológicas en función del GRT según la clasificación de Becker.

Tabla 25. Marcadores inmunohistoquímicos en función del GRT según la clasificación de Becker.

Tabla 26. GRT según la clasificación de Becker “ampliada”.

Tabla 27. Características clínicas, radiológicas, quirúrgicas, endoscópicas e histopatológicas según el GRT según la clasificación de Becker “ampliada”.

Tabla 28. Características histopatológicas según el GRT y la clasificación de Becker “ampliada”.

Tabla 29. Características inmunohistoquímicas en función del GRT según la clasificación de Becker “ampliada”.

Tabla 30. Curva de Kaplan-Meier de ILP respecto al GRT y la clasificación de Ryan

Tabla 31. Curva de Kaplan-Meier de SG respecto al GRT según la clasificación de Ryan

Tabla 32. Seguimiento en relación al GRT según la clasificación de Ryan,

Tabla 33. Curva de Kaplan-Meier de ILP respecto al GRT según la clasificación de Becker.

Tabla 34. Curva de Kaplan-Meier de SG respecto al GRT según la clasificación de Becker.

Tabla 35. Seguimiento en relación al GRT según la clasificación de Becker.

Tabla 36. Curva de Kaplan-Meier de ILP respecto al GRT de la clasificación de Ryan ampliada.

Tabla 37. Curva de Kaplan-Meier de SG respecto al GRT de la clasificación de Ryan ampliado.

Tabla 38. Curva de Kaplan-Meier de ILP respecto al GRT de la clasificación de Becker ampliada.

Tabla 39. Curva de Kaplan-Meier de SG respecto al GRT de la clasificación de Becker ampliada.

Tabla 40. Seguimiento ajustado en función del GRT de la clasificación de Becker.

Tabla 41. Comparativa del GRT según la clasificación de Becker de nuestra tesis y el artículo principal.¹⁵⁶

Acrónimos:

5-FU: fluoruracilo

ACTS-GC: Stomach Cancer Adjuvant Multi-Institutional Group Trial.

ACRG: Asian Cancer Research Group

AGITG: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

C20orf54: cromosoma 20 del marco de lectura abierto del gen 54.

CAP-TRG: College of American Pathologists-Tumor regression grade.

CCI: escala de comorbilidad de Charlson.

CDH1: gen de la E-cadherina.

CDX2: factor de transcripción homebox relacionado con Caudal.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

CGA: campo de gran aumento

CIN: inestabilidad cromosómica.

DES: disección endoscópica submucosa.

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

ECX: epirrubicina, cisplatino y capecitabina

EDA: endoscopia digestiva alta.

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment

ERAS: Enhanced Recovery After Surgery.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica.

EOX: epirrubicina, oxaliplatino, capecitabina.

FAK: cinasa de adhesión focal.

FFCD: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.

FJD: Fundación Jiménez Díaz.

FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre la Cancer

FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa

FLT: 18F-fluorotimidina

GRT: grado de respuesta tumoral.

GS: genómicamente estables.

HCSC: Hospital Clínico San Carlos.

HER2: factor de crecimiento epidérmico humano 2.

H. Pylori: Helicobacter Pylori.

HIPEC: cirugía citorreductora con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

HSO: Hospital Severo Ochoa.

IPN: índice pronóstico nutricional.

IL-1: interleucina 1.

ILP: Intervalo libre de progresión.

IMC: índice de masa corporal.

IMS: inestabilidad de microsátélites.

JGC: Japanese gastric cancer treatment guidelines

JCGA: Japanese gastric cáncer Association.

JGCA-TRG: Japanese Gastric Cancer Association-Tumor regresion grade.

JRSGC: Japanese Research Society for Gastric Cancer

MAGIC: Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy.

MNA: escala Mini Nutritional Assessment.

MUC1: gen asociado a la superficie celular.

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool

MST: Malnutrition Screening Tool.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NRS: Nutrition Risk Screening.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PET: tomografía por emisión de positrones.

PF: paclitaxel-fluoruracilo.

pRC: respuesta patológica completa.

pRM: Respuesta menor.

pRP: Respuesta parcial.

pRS: Respuesta patológica subtotal.

PSCA: gen del antígeno de células madre de próstata.

PX: Paclitaxel.

RECIST: criterios de evaluación de respuesta en los tumores sólidos.

RME: resección mucosa endoscópica.

RICA: recuperación intensificada en cirugía abdominal.

SG: Supervivencia global.

SGIE: Saint Gallen International Expert Consensus.

SNAQ: Short Nutritional Assessment Questionnaire.

SNP: polimorfismos genómicos de un solo nucleótido.

SUV: Standardized Uptake Value.

TC: tomografía axial computerizada.

TCGA: The Cancer Genome Atlas.

TMA: micromatriz de tejido tumoral

TNM: tumor-ganglio linfático-metástasis.

ToGA: Trastuzumab for Gastric Cancer

UEG: unión esofagogástrica.

UICC: Unión International para el Control del Cancer Control.

USE: ultrasonografía endoscópica.

VEB: virus de Epstein-Barr.

VEGFA: anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento endotelial vascular A.

VGS-GP: Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente.

VSG: valoración global subjetiva.

XP: capecitabina y cisplatino.

INTRODUCCIÓN

1. Historia

La primera reseña histórica de un cuadro clínico que podemos interpretar como un carcinoma gástrico, aparece descrito en el 1600 A.C. en el Papiro de Ebers. Sin embargo, el término “cáncer” fue empleado por primera vez por Hipócrates en el siglo II. Posteriormente, a finales del siglo XI, Avicena describe en su Enciclopedia médica otro cuadro compatible con esta enfermedad.¹

En el s. XVIII, aunque aún se desconoce la entidad del cáncer gástrico, se comienza a hablar de trastornos gástricos benignos o malignos, y no es hasta 1835 cuando J. Cruveilhier describió las úlceras gástricas, y Bayle en 1839 el cuadro clínico compatible con tumor gástrico por primera vez en la literatura. Esta descripción trata de dar respuesta a la causa de fallecimiento de Napoleón Bonaparte una década antes, en 1821. Dada su preocupación por la posible enfermedad hereditaria, (Figura 1) Napoleón encargó su autopsia. Hoy en día disponemos de tres informes diferentes de ella, el más detallado fue escrito por Antonmarchi, anatomista y patólogo de la Universidad de Pisa, y dice así: “Cerca de la curvatura menor había un área dura, perforada en el centro...al abrir el órgano a lo largo de la curvatura mayor parecía lleno de una cantidad considerable de materias mezcladas con un líquido semejante al sedimento del café. La superficie interna del estómago estaba ocupada por una úlcera cancerosa cuyo centro estaba en la curva menor y las digitaciones se extendieron desde el cardias hasta 1 o 2 centímetros antes del píloro, con un engrosamiento de la pared.” Como vemos, la descripción anatómica, y el cuadro clínico que se recoge en los escritos, se asemeja a lo que hoy conocemos como patología ulcerosa, o un hipotético cáncer gástrico.^{2,3} (Figura 2)

La historia oficial de la cirugía del cáncer gástrico comienza en abril de 1879 gracias a un famoso cirujano Francés: Jules Emile Pean, quien realizó la primera resección gástrica por cáncer, aunque sin éxito dado que el paciente falleció al quinto día postoperatorio. La primera cirugía exitosa la realizó Theodor Billroth en Viena en enero de 1881, realizando una gastrectomía subtotal con una anastomosis gastroduodenal. Es a raíz de ese momento cuando las cirugías se suceden y se ahonda en su conocimiento hasta nuestros días.¹

Son múltiples las personalidades conocidas del siglo pasado que han perdido la vida debido al cáncer gástrico, como el mariscal Joseph Pilsudski, en 1935 el héroe polaco de la Primera Guerra Mundial en 1835, el escritor irlandés James Joyce en 1941, el hijo de Henry Ford en 1943, siendo quizás el más famoso el Papa Juan XXIII quien falleció de un cáncer gástrico distal inoperable en 1963. Incluso se realizó el estudio familiar demostrándose fuerte agregación para el cáncer gástrico en dos generaciones afectando a 7 de los 109 familiares estudiados.⁴ Hoy en día sabemos que es una enfermedad frecuente en la población y con mal pronóstico, de la cual aún nos queda mucho por saber a pesar de los siglos transcurridos.

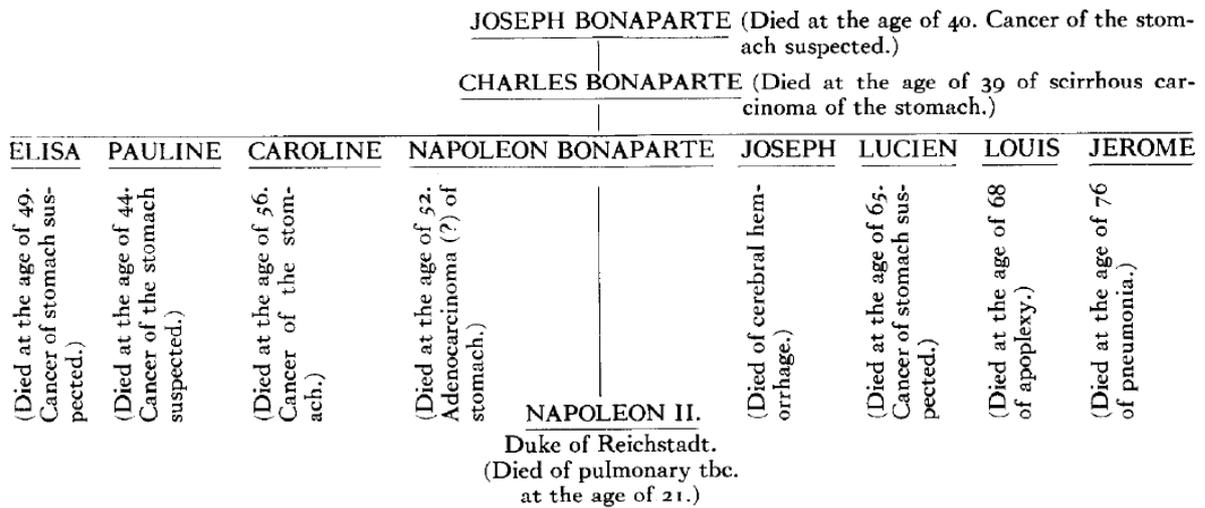


Figura 1. Árbol genealógico de la enfermedad gástrica de Napoleón Bonaparte. Sokoloff, B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. Am. J. Surg. 40, 673–678 (1938).



Figura 2. Napoleón Bonaparte. (¿Dolor ulceroso?) Santoro, E. The history of gastric cancer: legends and chronicles Gastric Cancer (2005) 8: 71.

2. Epidemiología

El cáncer gástrico constituye el quinto tumor más frecuente en el mundo después del cáncer de pulmón, mama, colorrectal y próstata. Sin embargo, supone la tercera causa de muerte mundial, con más de 723.000 muertes anuales tras el cáncer de pulmón e hígado.⁵ Los datos de la Sociedad Americana contra el Cáncer en el 2017 recogen 28.000 casos de cáncer diagnosticados de los cuales 17.750 son hombres y 10.250 son mujeres, falleciendo aproximadamente 10.960 personas (6.720 hombres y 4.240 mujeres).⁶ En España, se han diagnosticado en el año 2015, según datos publicados por la Red Española de Registro de Cáncer, 8.456 cánceres gástricos: 3.306 en mujeres y 5.150 en hombres.⁷ (Figuras 3, 4 y 5) La mortalidad de cáncer en 2014 en España fue de 5522 (3328 hombres, 2194 en mujeres).⁸ (Figura 6)

Hoy en día, más del 70% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo, (677.000 casos, 456.000 en hombres, 221.000 en mujeres), centrándose en Asia Oriental, principalmente China, la mitad de los casos del total mundial. Geográficamente afecta más a zonas como Japón, Europa sur-oriental y Sudamérica.⁹

Es más frecuente en hombres que en mujeres y afecta especialmente a las personas de edad avanzada, siendo el promedio de edad 69 años. Seis de cada diez personas diagnosticadas de cáncer de estómago cada año tienen 65 años o más. El riesgo promedio de que una persona padezca cáncer de estómago en el transcurso de su vida está alrededor de 1 en 111 (0,90%).⁶

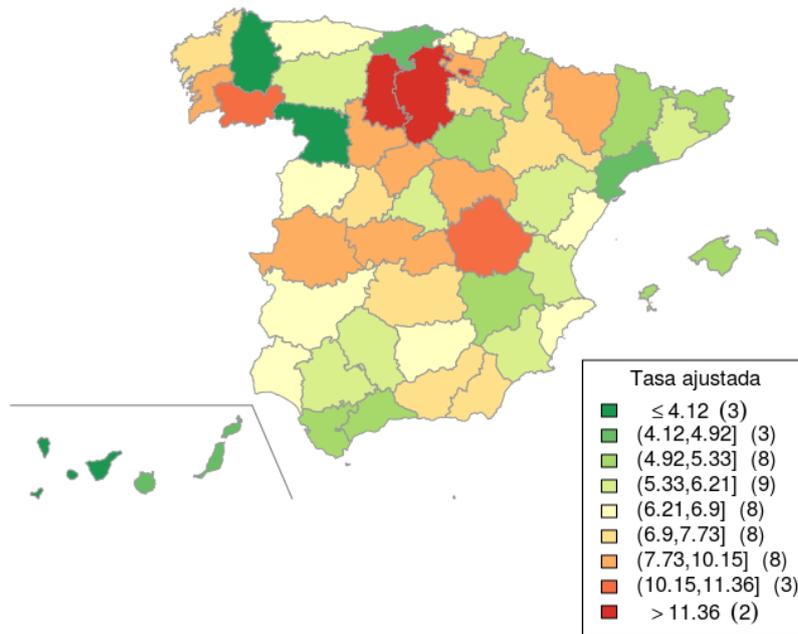
La disminución de la incidencia del cáncer gástrico hasta el quinto lugar parece estar en relación con el avance en la preservación de los alimentos, lo que mejoró la disponibilidad de comestibles frescos, frutas y verduras disminuyendo la ingesta de alimentos en salazón y ahumados. También ha contribuido la mejora en el tratamiento y conocimiento de la bacteria *Helicobacter pylori*, la cual sabemos que está relacionada con el desarrollo de esta neoplasia.¹⁰

En cuanto a la localización, se ha constatado una disminución en la incidencia mundial de los cánceres gástricos de localización distal, siendo actualmente las localizaciones más frecuentes la curvatura menor gástrica y unión gastroesofágica en los países occidentales.^{11,12}

A menudo el diagnóstico del cáncer de estómago, se realiza en estadios avanzados, lo que está en relación con la alta mortalidad, que actualmente se sitúa en torno al 20% a los 5 años.¹³ En lugares con elevada incidencia, como Japón o Corea, se está consiguiendo la detección precoz gracias a la implantación de campañas de screening, mejorando las tasas de supervivencia hasta un 70% si se diagnostican en estadio precoz.¹⁴ No obstante, el diagnóstico precoz hoy en día continúa siendo un desafío para los clínicos.

Estudios recientes sugieren que la supervivencia parece ser mejor en pacientes con cáncer gástrico asociado a infección del virus de Epstein-Barr, suponiendo aproximadamente un 9% de los tumores.¹⁵ Sin embargo la supervivencia es peor entre los pacientes que son fumadores,¹⁶ quizá por la mayor probabilidad de desarrollar otros tumores primarios o por la mortalidad debida al propio tabaco.¹⁷

Cáncer de Estómago (C16), Hombres, 2015



Cáncer de Estómago (C16), Mujeres, 2015

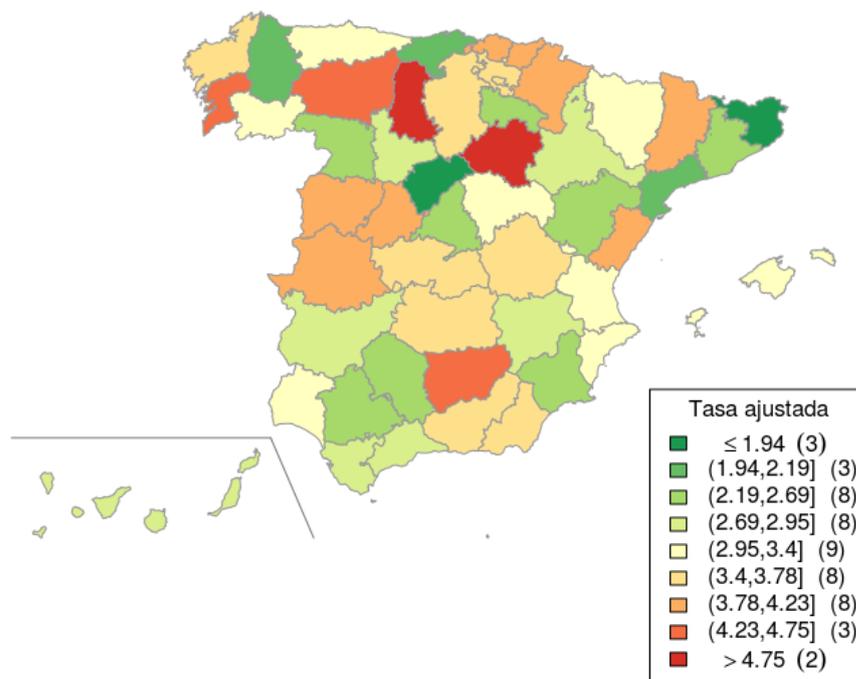
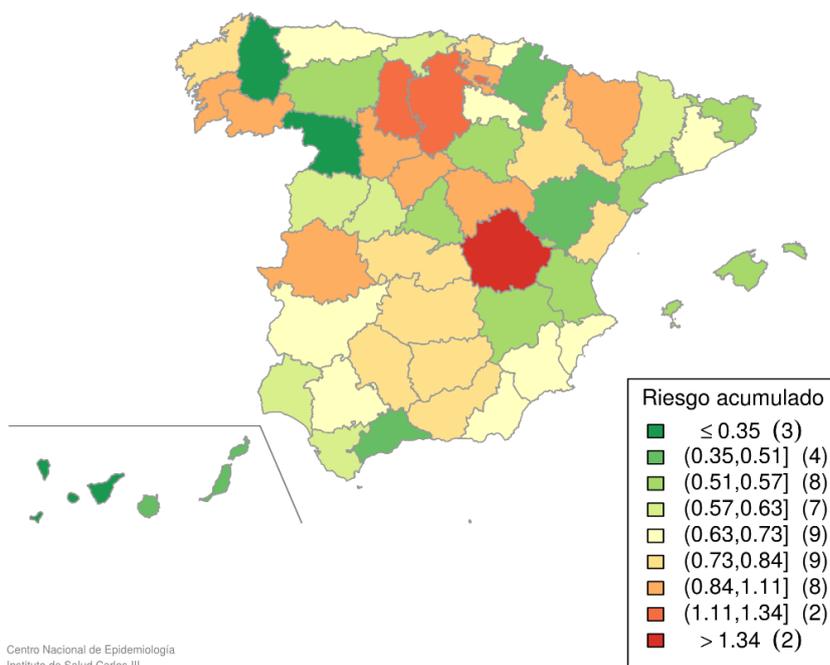


Figura 3. Datos publicados por la Red Española de Registro de Cáncer 2015. Tasa ajustada por sexo y comunidad autónoma.

Cáncer de Estómago (C16), Hombres, 2015



Cáncer de Estómago (C16), Mujeres, 2015

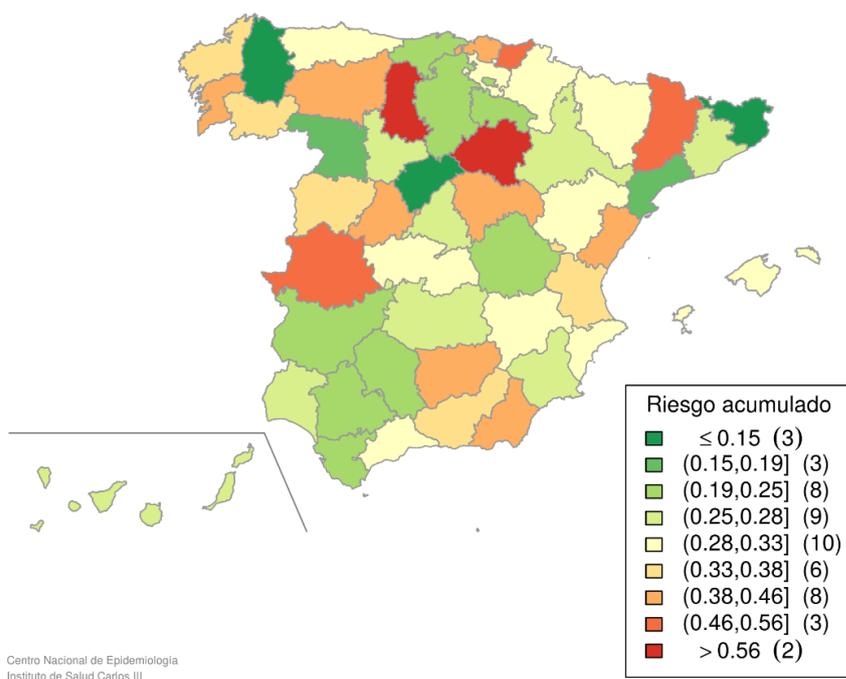
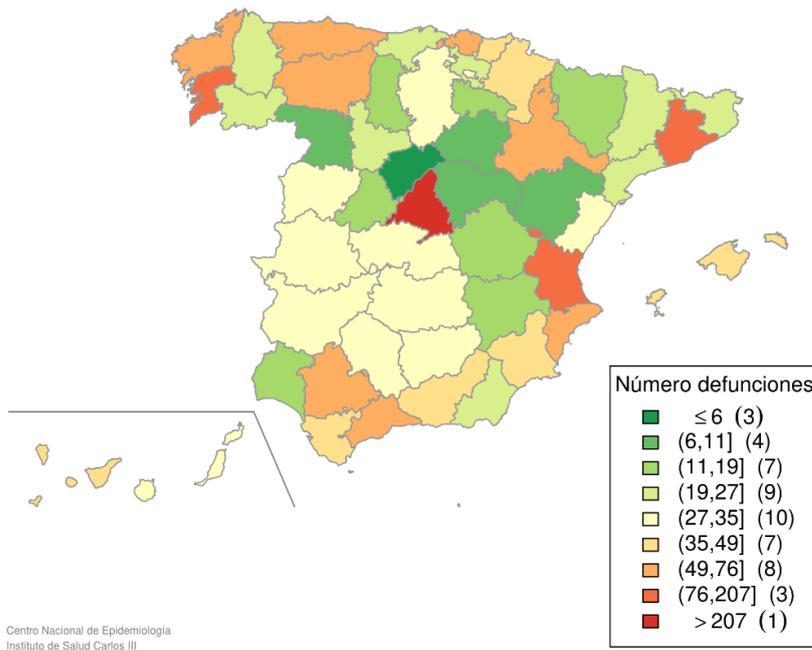


Figura 4. Datos publicados por la Red Española de Registro de Cáncer 2015. Riesgo acumulado por sexo y comunidad autónoma

Cáncer de Estómago (C16), Mujeres, 2015



Cáncer de Estómago (C16), Hombres, 2015

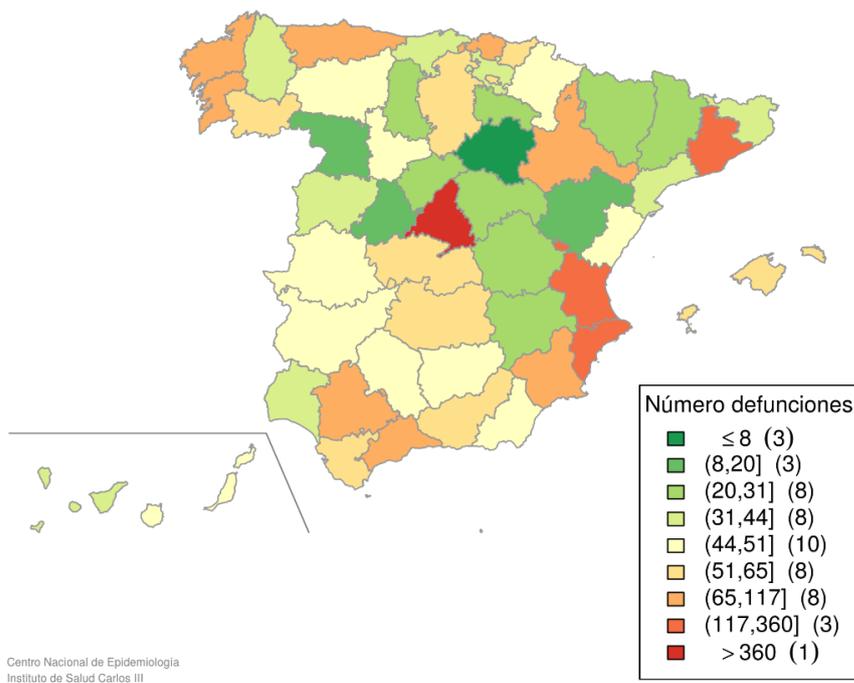


Figura 5. Datos publicados por la Red Española de Registro de Cáncer 2015. Número de defunciones por sexo y comunidad autónoma.

Distribución del riesgo de morir por un tumor en 2004-2008

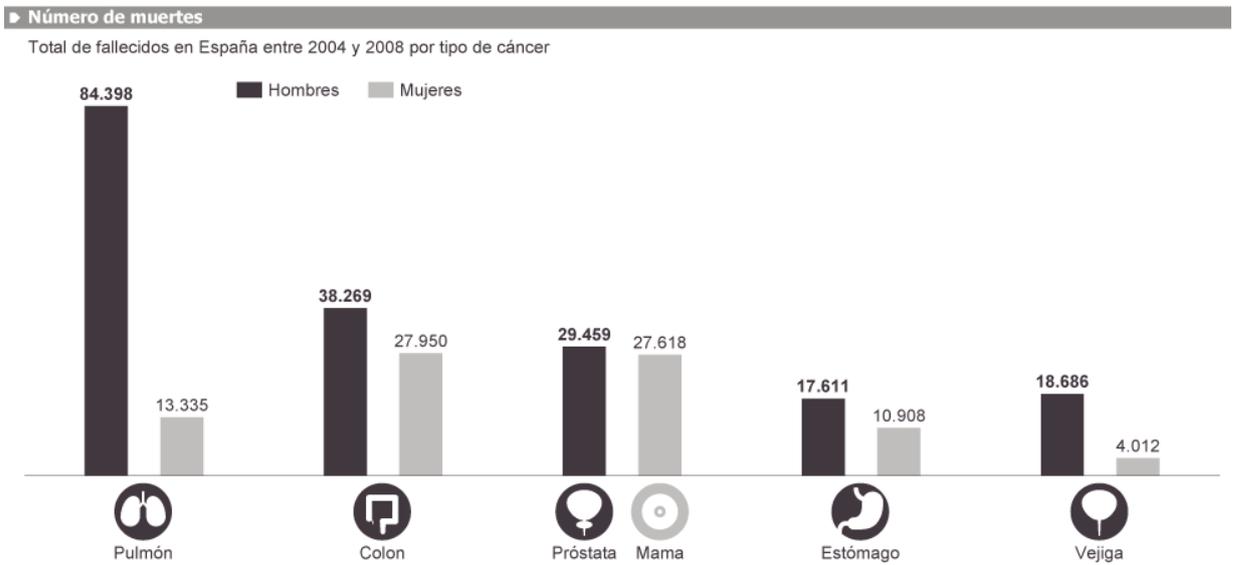
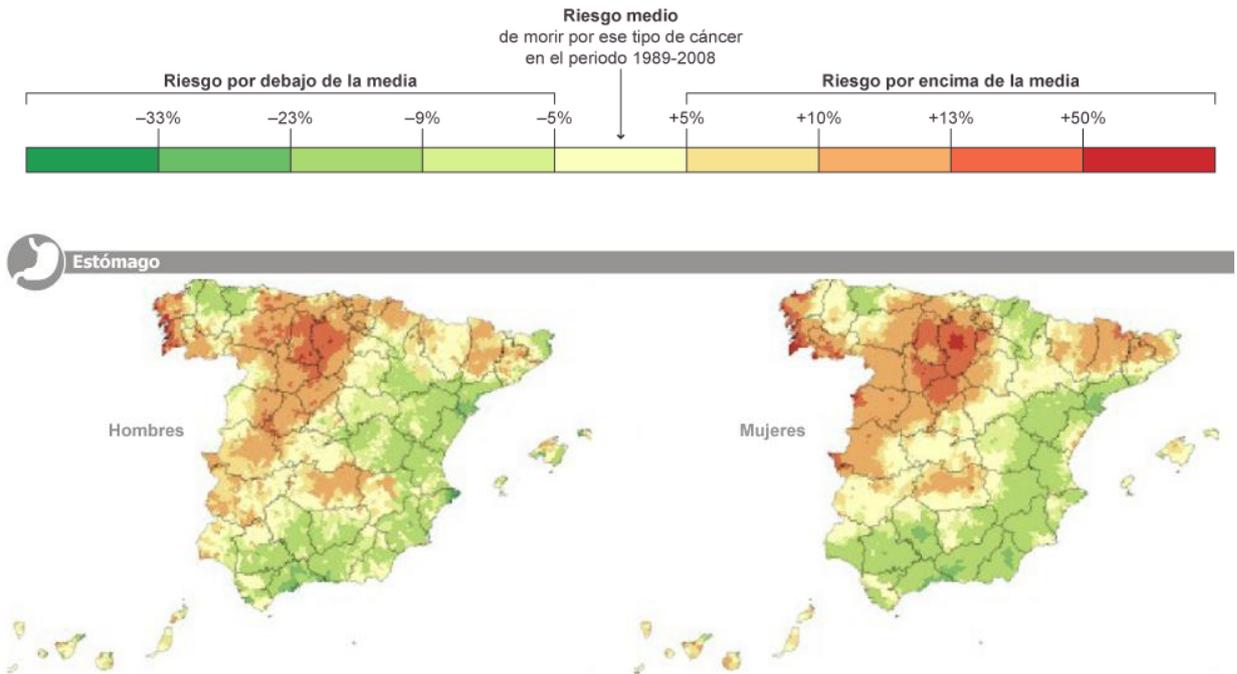


Figura 6. Datos publicados por la Red Española de Registro de Cáncer 2015. Número de defunciones por sexo y comunidad autónoma.

3. Factores de riesgo y predisponentes

La etiología del cáncer gástrico es variada y depende de muchos factores que aún hoy en día desconocemos.

Alrededor del 80-90% de los carcinomas gástricos se desarrollan de manera esporádica, el 10-20% restante demuestra una asociación familiar y aproximadamente solo 1-3% tienen una clara causa de herencia genética.³

La gran mayoría de los cánceres gástricos (en torno al 90%) son adenocarcinomas, es decir, se desarrollan a partir de las glándulas situadas en la capa más superficial o mucosa gástrica. Es en este subgrupo donde vamos a centrarnos, si bien es cierto que existen otros tipos, como los linfomas que surgen del tejido linfoide o los tumores del estroma gastrointestinal, derivados de las células intersticiales de Cajal e incluso leiomiomas, originados de las capas musculares de la pared gástrica.¹⁹

Los factores de riesgo más conocidos para el cáncer gástrico incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, los antecedentes familiares, el tabaquismo, la exposición a radiación, la escasa ingesta de fibra, la escasa actividad física y la raza asiática seguida por la negra, y por último la blanca, si bien parece estar más en relación con factores ambientales de cada región, que con la raza en sí misma. La obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son considerados factores de riesgo reconocidos para los tumores de la unión esofagogástrica, como veremos más adelante.²⁰ La infección por *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*), el estado socioeconómico bajo, la alta ingesta de alimentos con compuestos nitrosos provenientes de alimentos conservados, salados y ahumados junto con el bajo consumo de frutas y verduras son considerados factores de riesgo para el resto de tumores gástricos de origen distinto a la unión esofagogástrica.

3.1 Helicobacter Pylori

Los estudios prospectivos de casos y controles muestran una odds ratio que varía de 2,8 a 6, en la asociación entre la infección por H. Pylori y el desarrollo de cáncer gástrico. Sin embargo, estudios similares en países con alta incidencia de cáncer gástrico son controvertidos. La infección por H. pylori provoca cambios en el contenido de la vitamina C del jugo gástrico, los metabolitos reactivos del oxígeno, la proliferación de las células epiteliales y la apoptosis. Produce una reacción inflamatoria crónica persistente (secuencia: mucosa normal, gastritis crónica superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia, carcinoma). La extensión y severidad de la inflamación depende de factores bacteriológicos, susceptibilidad genética del huésped y de los factores ambientales. El papel exacto del H. pylori en la carcinogénesis gástrica está aún en investigación. No obstante, se ha descubierto que las cepas positivas para la expresión de la proteína CagA están asociadas tanto al cáncer gástrico como a las úlceras duodenales.^{21,22} La erradicación de H. Pylori ha permitido conseguir la regresión de lesiones precancerosas en algunos estudios, pero no existen resultados uniformes para afirmar que prevenga el cáncer gástrico, así, sería necesaria una mayor evidencia para recomendar la erradicación universal.²³

Actualmente las indicaciones de tratamiento erradicador de la infección por H. Pylori son:

- Úlcera péptica
- Dispepsia no investigada en menores de 55 años y sin síntomas de alarma (estrategia *test and treat*)
- Dispepsia funcional
- Antecedentes de úlcera que van a requerir tratamiento con AINE o AAS de manera continuada
- Linfoma MALT de bajo grado gástrico
- Resección quirúrgica parcial o endoscópica de un cáncer gástrico
- Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico
- Atrofia de la mucosa gástrica o metaplasia intestinal
- Anemia ferropénica de causa no aclarada

- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Déficit de vitamina B₁₂ no explicable por otras causas

3.2 Obesidad

Los pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30-35 tienen el doble de riesgo de desarrollar tumores de la unión esofagogástrica frente aquellos que tengan un IMC menor a 25 y aquellos con un IMC > 40 tienen un riesgo triple.²⁴ Sin embargo, no se considera factor de riesgo para el resto de tumores gástricos.²⁵ Hay varios mecanismos postulados por los cuales la obesidad contribuye al aumento de riesgo. El aumento de grasa abdominal contribuye al desarrollo de ERGE y la propia grasa produce metabolitos que circulan por nuestro organismo, como el factor de crecimiento similar a la insulina y la leptina, que en sí, se han asociado al desarrollo de otras neoplasias debido a los cambios en el ciclo celular que producen, como la disminución de la muerte celular.^{26,27}

3.3 Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Se sabe que los pacientes con ERGE tienen de 5 a 7 veces más riesgo de tener cáncer de esófago, y de 2 a 4 veces más de padecer cáncer de la unión esofagogástrica.²⁸ La etiología parece ser similar a la del cáncer esofágico, produciendo metaplasia columnar e intestinal con riesgo de progresión al adenocarcinoma.²⁹ Sin embargo no se relaciona con el riesgo de cáncer gástrico diferente al de la unión esofagogástrica (UEG), ya que la ERGE provoca un proceso inflamatorio crónico, que precisa medicación que produce una gastritis atrófica grave con disminución de la secreción del ácido gástrico, y mayor facilidad para la infección por H. Pylori.³⁰

3.4. Dieta

También sabemos que hay ciertos factores protectores en la dieta como el β -caroteno, el selenio y el α -tocoferol. El consumo de frutas y verduras también han mostrado resultados

consistentes en cuanto a asociación protectora del cáncer gástrico. Al igual, aunque más controvertido, se ha descrito un efecto protector del té, especialmente el té verde.^{19,21}

3.5. Fármacos y ejercicio físico

El consumo de ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos parece tener efecto protector en el cáncer gástrico.^{31,32} Igual sucede con el consumo de estatinas,^{33,34} aunque se han publicado estudios aleatorizados que lo ponen en duda.³⁵

Los estudios observacionales demuestran, que el ejercicio físico consigue reducir un 21% el riesgo de contraer un cáncer gástrico, comparando a las personas menos activas. En los tumores de la UEG, la reducción del riesgo es de hasta un 20%, y en el resto de los tumores gástricos hasta del 37%. No obstante, hacen falta estudios de mayor potencia para avalar estos datos y confirmar que el ejercicio se comporta como un factor protector.³⁶

3.6. Factores predisponentes

A continuación se abordan factores predisponentes, como los antecedentes familiares de primer grado con cáncer gástrico. Sin embargo, es un factor digno de análisis cuidadoso, ya que podría ser factor de riesgo como resultado de un ambiente compartido o trasmisor de otros factores predisponentes.³⁷

Padecer adenomas gástricos conlleva una incidencia variable de transformación maligna (6-75%), algo más si son superiores a 2 cm.

Otros factores predisponentes son la anemia perniciosa (multiplica el riesgo por 4 a 6 veces), la enfermedad de Menetrier, la gastritis crónica atrófica (sobre todo en los adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal), la gastritis autoinmune o tipo A que se asocia a la anemia perniciosa, y la tipo B o “ambiental” es la que se observa sobre todo en áreas de alta incidencia de cáncer gástrico y es multifocal. También la metaplasia intestinal (tipo I o completa y la tipo II/ III o incompleta), siendo esta última la que mayor riesgo de transformación maligna supone, la neoplasia intraepitelial (bajo a alto grado), y

haber sufrido resecciones gástricas previas, ya que disminuye la acidez gástrica, incrementa la flora bacteriana, añadiendo el efecto del reflujo biliar continuado. Este riesgo parece mayor después de intervenciones con reconstrucción Bilioth-II que B-I, probablemente debido al “baño” continuo del remanente gástrico por ácidos biliares secundarios. Sin embargo, la vagotomía no va asociada a un incremento de riesgo a pesar de la hipoacidez que produce.

3.7. Factores hereditarios

En torno al 10-15% de los cánceres gástricos tienen un componente hereditario, y un 3-5% pertenecen a síndromes hereditarios.

3.7.1. Cáncer gástrico hereditario de tipo difuso:

Es una forma hereditaria rara, autosómica dominante de cáncer gástrico, generalmente de tipo difuso altamente invasivo, con presentación en estadios avanzados y mal pronóstico. Estos cánceres muestran una anomalía molecular prominente, adhesiones intercelulares defectuosas, que pueden ser el resultado de la pérdida de expresión de la proteína de adhesión celular E-cadherina, dado que un 30-50% presentan la mutación del gen CDH1. Está asociado a mayor riesgo de contraer cáncer lobulillar de mama. El screening debe hacerse con endoscopia alta cada 5-10 años antes de la edad en que se produjo el diagnóstico más joven en la familia, si bien no está demostrada la prevención mediante programas de screening. Se recomienda gastrectomía profiláctica, ya que el riesgo estimado de haber desarrollado un cáncer gástrico a los 80 años supera un 80% tanto para hombres como para mujeres, siendo la edad mediana de diagnóstico de 38 años.³⁸

3.7.2. Síndromes hereditarios:

3.7.2.1 Síndrome de Lynch

El cáncer gástrico en esta entidad supone el segundo tumor extracolónico más frecuente. El screening debe hacerse con endoscopia alta a partir de los 35 años cada 3-5 años.

3.7.2.2. Síndrome de poliposis juvenil

Es una afección autosómica dominante. El screening debe hacerse a partir de los 20 años y anual si existen pólipos gástricos. Se puede retrasar cada 2-3 años si no hay pólipos.¹⁹

3.7.2.3 Síndrome de Peutz-Jeghers

Es un trastorno heterólogo autosómico dominante raro, caracterizado por poliposis gastrointestinal hamartomatosa y manchas pigmentadas en los labios y mucosa bucal. La mutación se encuentra en el gen LKB1, que codifica una serina/treonina cinasa que actúa como un supresor de tumores. Se recomienda la realización de endoscopia alta a finales de la tercera década y cada 2-3 años.³⁹

3.7.2.4 Polimorfismos genómicos de un solo nucleótido

Se debe hacer una breve mención a la asociación del cáncer gástrico con polimorfismos genómicos de un solo nucleótido (SNP). Los polimorfismos genómicos son variantes genéticas presentes en nuestro genoma. Como sabemos gracias a la secuenciación del genoma humano, existe una gran similitud entre dos genomas humanos, que comparten

el 99,9% de secuencias idénticas, de modo que la variabilidad genética y fenotípica entre individuos se constituye por estos polimorfismos. Actualmente se han descrito más de 10 millones de SNP, aunque se ha estimado que existen aproximadamente 20 millones de ellos, alcanzando una distribución de aproximadamente un SNP por cada 100-300 nucleótidos. Se encuentran publicados por lo que podemos conocer la ubicación de estos SNP dentro y fuera de la estructura de los genes. Algunos SNP desempeñan un papel biológico importante en el desarrollo de enfermedades comunes porque afectan a la secuenciación del ARNm, alterando al gen que sintetiza proteínas diferentes. Esto parece estar en relación con el desarrollo de ciertas enfermedades comunes que el individuo padecerá a lo largo de su vida.⁴⁰ Este avance en los estudios de genómica ha permitido también estudiar la asociación de diferentes cánceres con mutaciones genéticas, que sin duda va a constituir una de las vías de conocimiento del futuro.

Hasta el momento sólo encontramos estudios de los países asiáticos orientales, incluidas la población japonesa, coreana y china, aunque se esperan resultados de otras poblaciones en los próximos años. Si bien es cierto que no se conoce el mecanismo de acción para ninguno de estos polimorfismos, se ha demostrado asociación significativa entre los SNP localizados en el gen del antígeno de células madre de próstata (PSCA) y el cáncer gástrico, mayor en los tumores de tipo difuso también entre SNP en 1q22, localizadas en mucina 1, gen asociado a la superficie celular (MUC1). También se han identificado locis adicionales asociados con múltiples variantes en 10q23, localizadas en el gen PLCE1, cromosoma 20 del marco de lectura abierto del gen 54 (C20orf54), el primer intrón de PRKAA1 (que codifica la proteína quinasa, AMP-activada, α -1 subunidad catalítica, AMPK) y adyacente a PTGER4 (codificación receptor de prostaglandina E 4), y el segundo SNP localizado en el intrón de ZBTB20 (que codifica el dedo de cinc y dominio de BTB que contiene proteína 20).^{41,42,43,44,45}

Quizás en un futuro seamos capaces de concretar y aplicar en nuestro medio todos estos hallazgos para disminuir el riesgo de cáncer gástrico.

4. Clasificación de los tumores gástricos

Los tumores gástricos pueden clasificarse en base a diferentes características, con el fin de consensuar las decisiones terapéuticas, bien sea por sus características histológicas, morfológicas, clínicas, moleculares y de estadificación: tamaño, extensión y localización.

4.1. Localización

Los tumores gástricos pueden estar localizados en la UEG, el tercio proximal, medio o distal (Figura 7):

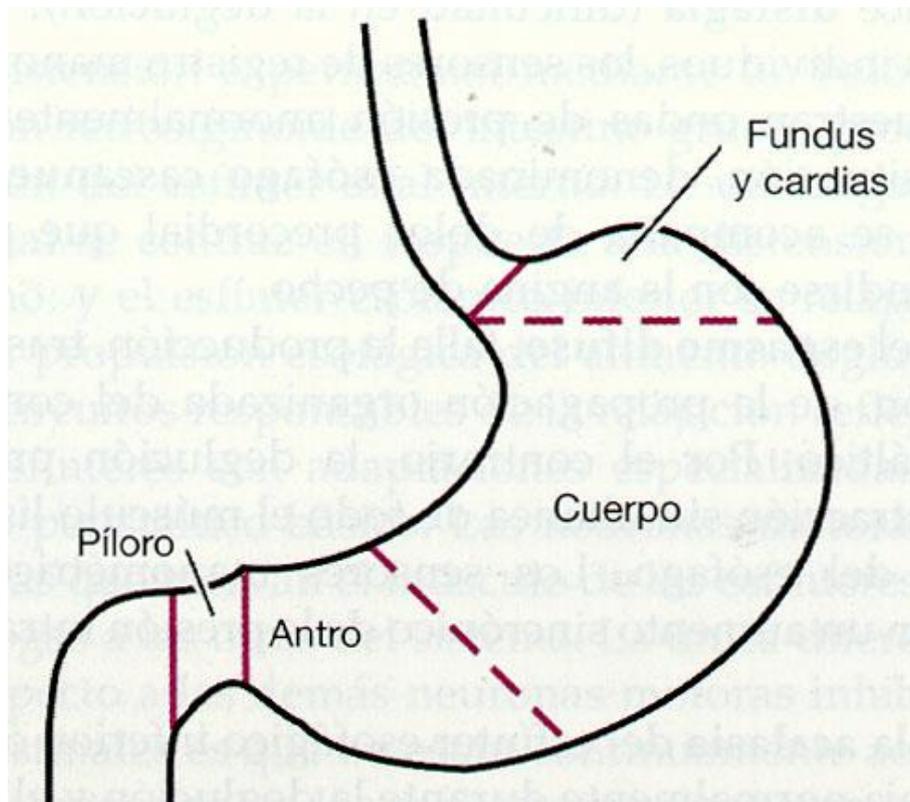


Figura 7. División anatómica del estómago. Fisiología Digestiva: Anatomía del estómago. Tanner596b.jpg

- Unión esofagogástrica (UEG):

En este grupo se incluyen todos aquellos adenocarcinomas que engloban la UEG, es decir, se localizan en torno a 5 cm proximal y 5 cm distales al cardias.

Constituyen una entidad propia, dada su diferente etiología y comportamiento. Los factores de riesgo más frecuentes en este tipo de tumores son el hábito tabáquico, la obesidad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la inactivación del gen supresor de tumor p53, de la E-cadherina y un polimorfismo de la interleucina 1 (IL-1). Sin embargo, el consumo de fibra y la infección por *Helicobacter Pylori* se consideran factores protectores de esta entidad.⁴⁶

La clasificación más aceptada es la de Siewert, que distingue tres subtipos según la localización del epicentro tumoral.^{47.48}

- Tipo I:

Son los adenocarcinomas del esófago distal, que se originan en un área de metaplasia intestinal de la mucosa esofágica, desde 5 cm a 1 cm proximal a la unión esofagogástrica. Infiltran la UEG desde arriba y se asocian al esófago de Barrett.

- Tipo II:

Son los adenocarcinomas de la UEG propiamente dicha. Se originan en el epitelio de la UEG o sobre segmentos cortos de metaplasia intestinal (+1cm-2cm).

- Tipo III:

Son los adenocarcinomas subcardiales entre 2 y 5 cm distales a la UEG. Infiltran la UEG y el esófago desde abajo. La nueva clasificación de la TNM de 2018 los incluye ya como adenocarcinomas gástricos, en lugar de esofágicos por su vía de diseminación.

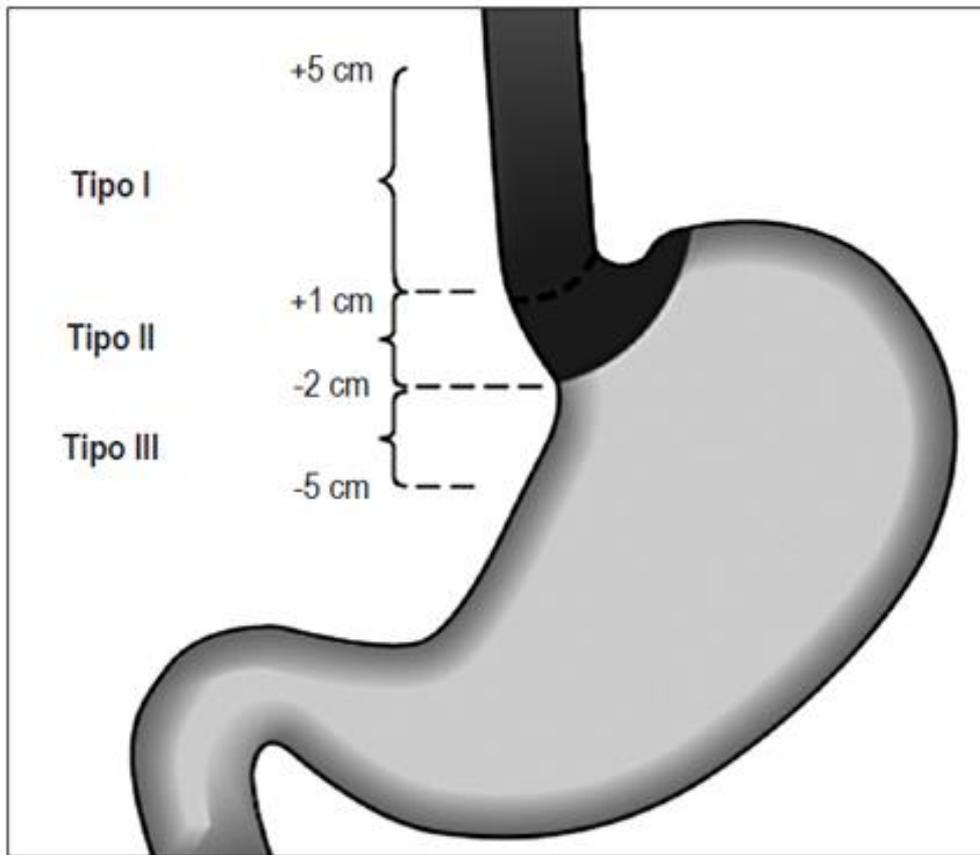


Figura 8. Clasificación de Siewert. Rodríguez R, et al. Neoplasias de la unión esofagogástrica: presentación de tres casos. 2015: 219-24.

- **Fundus**

Se engloban aquí los tumores que se localizan en el tercio proximal del estómago sin afectar a la unión esofagogástrica.

- **Cuerpo:**

Son los tumores que se localizan en la parte media del estómago. A la hora de nombrarlos es importante aclarar si se encuentra en la cara anterior o posterior, curvatura mayor o menor para facilitar su localización

- **Antro/píloro:**

Son los conocidos también como tumores gástricos distales. Uno de los factores de riesgo más conocidos en este grupo es la infección por H. Pylori

4.2. Morfología del tumor

Existen dos clasificaciones para describir las características morfológicas macroscópicas de los tumores gástricos. Una para los tumores precoces y otra para los localmente avanzados.

- Clasificación japonesa en carcinoma gástrico precoz (Figura 9)

- Tipo Ia: protruyente (espesor de la lesión más del doble de la mucosa normal)
- Tipo IIa: elevación superficial (lesión elevada menos del doble de la mucosa normal)
- Tipo IIb: tipo plano
- Tipo IIc: superficial deprimida
- Tipo III: excavado

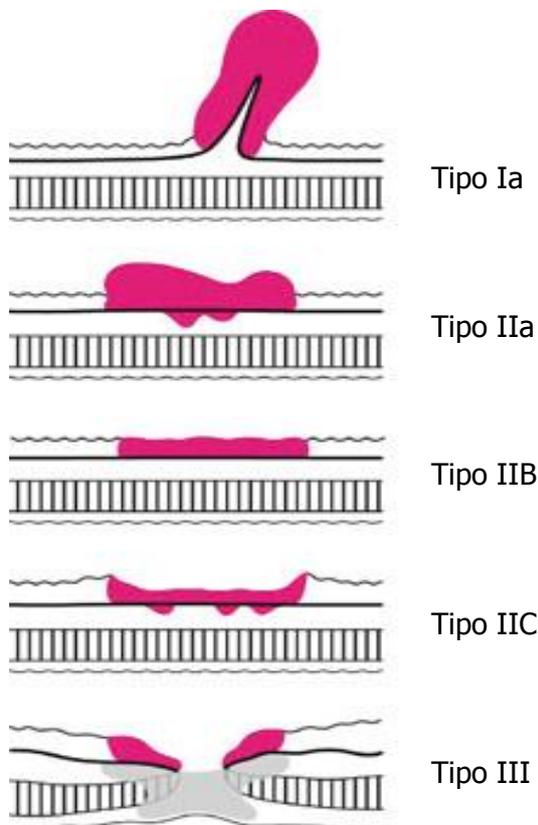


Figura 9. Clasificación japonesa de carcinoma gástrico. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition Japanese Gastric Cancer Association. 2011.

- Clasificación macroscópica de Borrmann: lesiones infiltrantes (Figura 10)

- Tipo B1: polipoide
- Tipo B2: fungoso (polipoide-ulcerativo)
- Tipo B3: ulcerado e infiltrante
- Tipo B4: infiltrativo. Infiltración difusa o linitis

Existe un tipo B5 para las lesiones infiltrantes no clasificables.

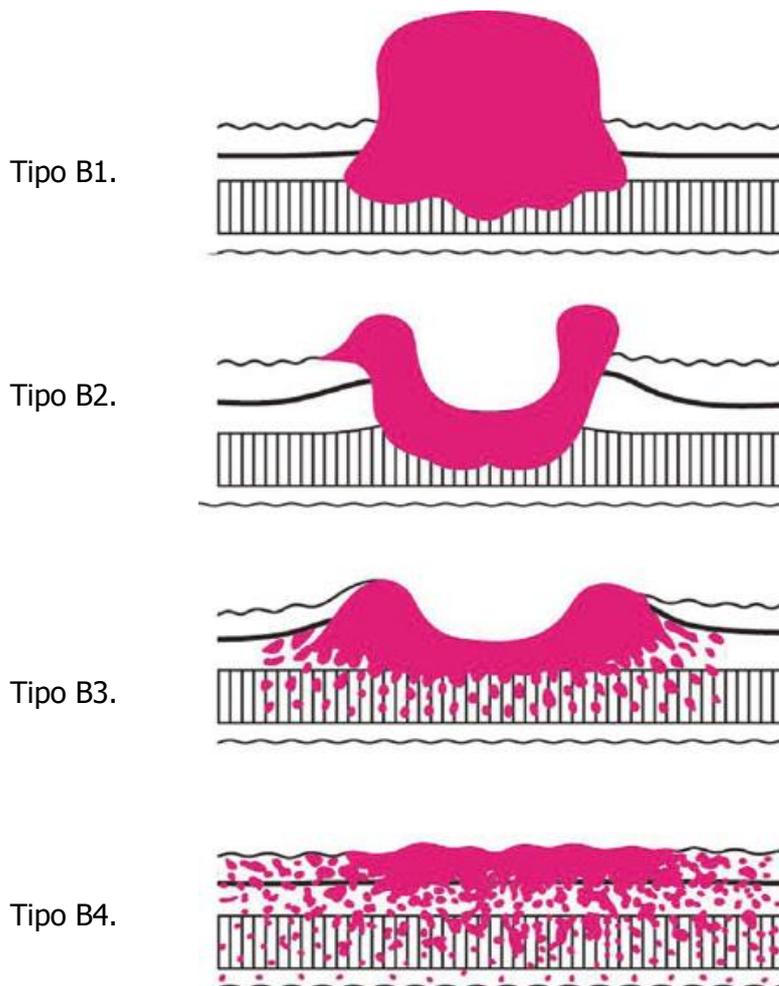


Figura 10. Clasificación de Borrmann. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition Japanese Gastric Cancer Association. 2011.

4.3. Histología

Histológicamente los adenocarcinomas gástricos se clasifican según la clasificación de Laurén y la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁴⁹

- Clasificación de Laurén⁵⁰

Intestinal:

Son tumores compuestos por células moderadamente diferenciadas que forman estructuras glandulares que recuerda a las del adenocarcinoma colorrectal, lo que justifica su nombre. En general se asocian a comportamientos más benignos, son más frecuentes en varones en edad más tardía y la incidencia ha sufrido un brusco descenso. Estos tumores presentan aneuploidía y otras características genéticas en relación con eventos mitóticos y vías de señalización, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).⁵¹ Su diseminación es hematogena por lo que las metástasis hepáticas son más frecuentes.

- **Difuso:**

Son aquellos tumores que presentan células tumorales poco diferenciadas de alta invasividad y en ocasiones células en anillo de sello sin formar estructuras glandulares. Presentan peor pronóstico, son más frecuentes en mujeres jóvenes y en el cáncer hereditario. Su incidencia está sufriendo un descenso gradual. Suelen ser genómicamente estables, aunque tienden a albergar mutaciones características en los genes implicados en la integridad de la cromatina, motilidad o adhesión celular como el gen de la E-cadherina (CDH1) y la familia de genes homólogos Ras, como el miembro A (RhoA), así como la fusión que implican el gen que codifica claudina-18 y Rho Proteína activadora de GTPasa 6 (CLDN18-ARHGAP6), entre otros.⁵² Su diseminación es linfática por lo que su diseminación peritoneal es más frecuente.

- **Mixtos.**

- **Indeterminados.**

- Clasificación de la OMS:

Está basada en las cinco entidades histopatológicas principales que presenta el cáncer gástrico.

- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma tubular
- Adenocarcinoma poco diferenciado
- Carcinoma pobremente cohesivo (> 50% de anillo de sello)
- Carcinoma coloide (mucosecretor)
- Otras variantes (carcinoma adenoescamoso, escamoso, de célula pequeña, otros)

Los subtipos papilar y tubular corresponden al subtipo intestinal de Laurén y el mal diferenciado y el tipo de células en anillo de sello, con el tipo difuso de la clasificación de Laurén.

Otro aspecto esencial que se debe tener en cuenta es el grado histológico, es decir, el grado de parecido entre las células que conforman el tumor y las originales. Cuanto más diferenciado o similar sean las células tumorales a las células originales al microscopio, mejor pronóstico tendrá.

- **Grado 1:** bien diferenciado (> 95% del tumor constituido por glándulas)
- **Grado 2:** moderadamente diferenciado (50 a 95% del tumor constituido por glándulas)
- **Grado 3:** poco diferenciado (menos del 49% del tumor constituido por glándulas)
- **Grado 4:** indiferenciado

Los carcinomas tubulares se consideran de grado 1, los carcinomas de células en anillo de sello de grado 3, los carcinomas de célula pequeña y los indiferenciados son de grado 4. No se aplica la gradación en los carcinomas papilar y medular.⁵³

4.3.1 Extensión

Es importante conocer la histología gástrica para poder clasificar los tumores en función del grado de invasión tumoral parietal, que como veremos a continuación, constituye hoy en día la estadificación más uniforme para conocer el comportamiento, evolución y pronóstico tumoral basándonos en el grado de invasión parietal tumoral, extensión linfática y extensión a otros órganos. (pTNM).

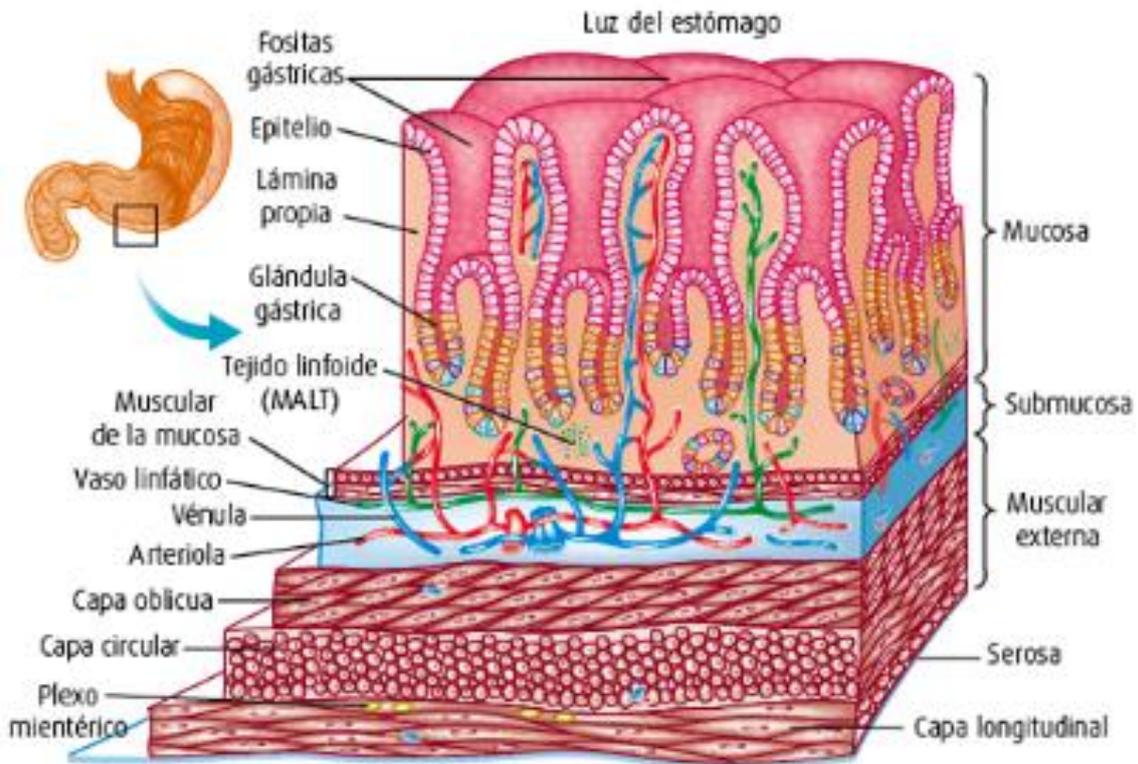


Figura 11. Capas gástricas. Julio Sepulveda Saavedra. Texto Atlas de histología. Biología celular y tisular. 2ª edición. www.accessmedicina.com

A grandes rasgos, centrándonos en la extensión de la enfermedad, podemos hablar del cáncer gástrico precoz y avanzado.

El **cáncer gástrico precoz** es aquel cáncer con carácter invasivo limitado a la mucosa y/o submucosa, independientemente del tamaño tumoral y de la extensión a los ganglios linfáticos.⁵⁴ El concepto se introdujo por primera vez en Japón en 1962 por la Japanese Endoscopic Society. La mayoría de los cánceres precoces suelen tener un tamaño de 2 a 5 cm y se suelen localizar en la curvatura menor alrededor de la incisura angular.

Histológicamente, suelen ser bien diferenciados con patrón papilar y/o tubular y su pronóstico es mejor que el localmente avanzado llegando a supervivencias a 5 años cercanas al 90%. El tratamiento en este grupo suele centrarse en la cirugía con buenos resultados. Es importante el diagnóstico diferencial con la displasia de alto grado y los carcinomas in situ, ya que sólo en los carcinomas invasivos de mucosa y submucosa hay desmoplasia estromal, y aparecen células neoplásicas aisladas en la lámina propia.⁵⁵

Por el contrario, se considera **cáncer gástrico avanzado** aquel que invade al menos la capa muscular propia, presenta peor pronóstico y una histología con células heterogéneas, con diferentes patrones de crecimiento histológico.⁵⁴

En la práctica clínica, la clasificación más uniforme de los tumores gástricos es el sistema de tumor-ganglio linfático-metástasis (TNM).⁵⁶

La primera edición del TNM fue propuesta en 1977 por la Unión Internacional para el Control del Cancer Control (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 1977. Durante este tiempo ha sido sometida a varias revisiones hasta la actual, la octava edición, con varias modificaciones importantes con validez demostrada por los estudios.^{57, 58, 59} La UICC / AJCC ha publicado la octava edición que se ha implementado en 2018.⁵⁶ En esta nueva edición no hay cambios en las categorías pT, pN, pM, encontramos los cambios más relevantes en la incorporación de una estadificación postneoadyuvancia disponiendo así de los estadios clínicos, patológicos y postneoadyuvancia (cTNM, pTNM, yPTNM), y la incorporación de pN3b, y pN3a en un estadio específico, ya que en la séptima no se tenían en cuenta estas categorías para la estadificación.

Clasificación TNM 7ª Edición (2009) UICC/AJCC

Tumor primario (pT): (Figura 12)

pTX: no valorable

pT0: no se demuestra tumor primario

pTis: Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de lámina propia

pT1: Tumor infiltra lámina propia o submucosa

- pT1a: Tumor infiltra lamina propia

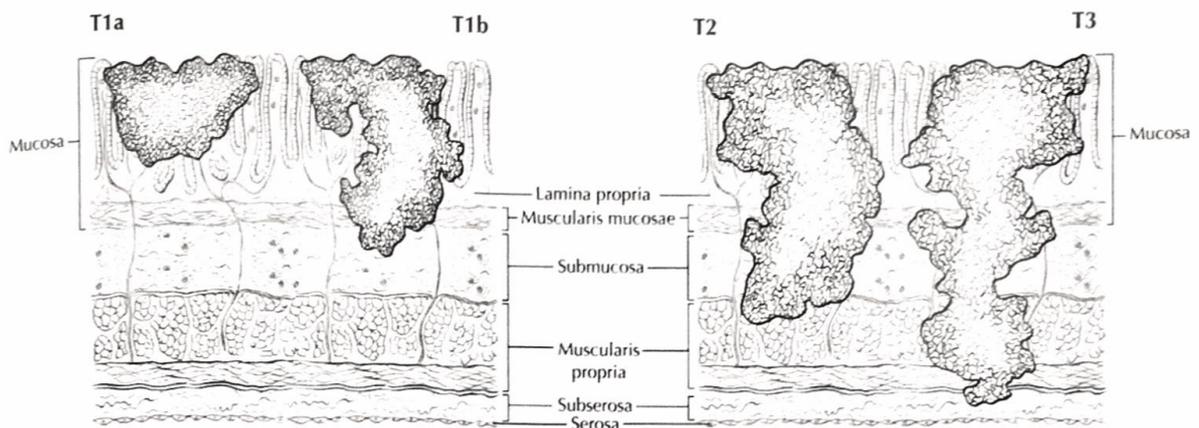
- pT1b: Tumor infiltra submucosa

pT2: Tumor infiltra muscular propia

pT3: Tumor infiltra subserosa

pT4a: Tumor invade serosa (peritoneo visceral) sin infiltrar estructuras adyacentes

pT4b: Tumor infiltra de forma directa las estructuras adyacentes



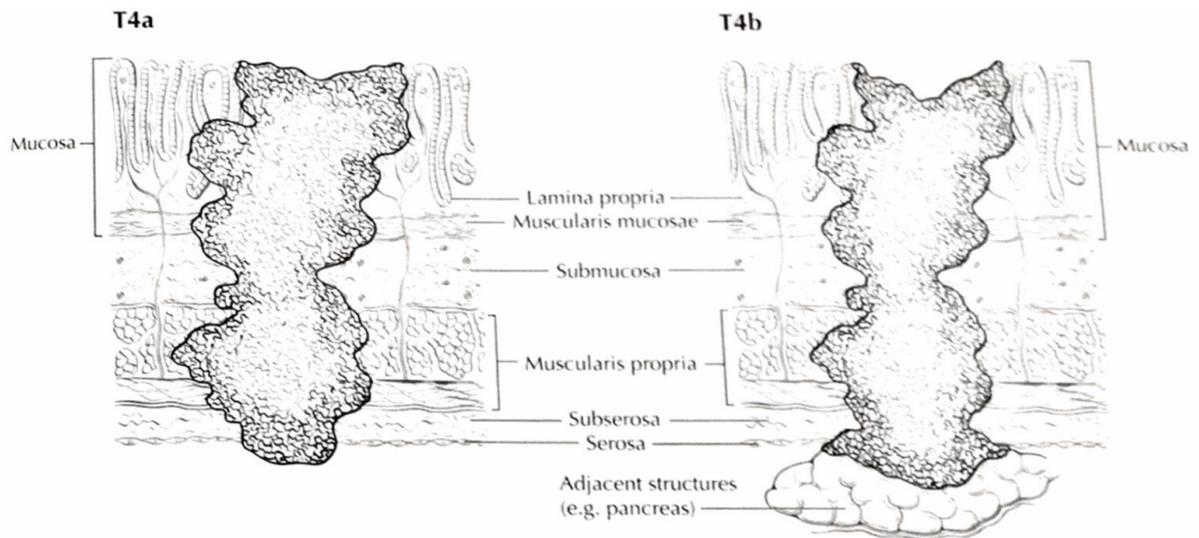


Figura 12. Infiltración pared gástrica pT. American Joint Committee of Cancer.2017. MB Amin et al. AJCC Cancer staging manual. Eighth Edition. DOI 10.1007/978-3-319-40618-3_17.

Ganglios regionales (pN):

pNX: No se pueden valorar

pN0: Ausencia de metástasis ganglionares

pN1: Metástasis en 1-2 ganglios perigástricos

pN2: Metástasis en 3-6 ganglios perigástricos

pN3a: Metástasis en más de 7-15 ganglios perigástricos

pN3b: Metástasis en más de 15 ganglios perigástricos

Metástasis a distancia (pM):

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Existencia de metástasis a distancia

Estadio 0	T1s	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2 T1	N0 N1	M0 M0
Estadio IIA	T3 T2 T1	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Estadio IIB	T4a T3 T2 T1	N0 N1 N2 N3	M0 M0 M0 M0
Estadio IIIA	T4a T3 T2	N1 N2 N3	M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4b T4b T4a T3	N0 N1 N2 N3	M0 M0 M0 M0
Estadio IIIC	T4b T4b T4a	N2 N3 N3	M0 M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Cambios de la 7ª edición de la TNM respecto a la 6ª edición:

Los cambios más significativos de la séptima clasificación respecto a la previa se encuentra en el pT y pN. La categoría pT3 actual era la antigua pT2b, y la categoría pT4a la antigua pT3. La categoría pN2 actual fue la antigua pN1, la pN3a la pN2 y la pN3b la pN3. Como ya se ha comentado estas clasificaciones permanecen básicamente sin cambios en la nueva TNM de 2018.

T1 Lámina propia submucosa

T1a Lámina propia

T1b Submucosa

T2 Muscularis propia

T3 Subserosa (antigua T2b)

T4a Perfora serosa (antigua T3)

T4b Estructuras adyacentes

N1 1 a 2 ganglios

N2 3 a 6 ganglios (antiguo N1)

N3a 7 a 15 ganglios (antigua N2)

N3b 16 o más ganglios (antigua N3)

5. Diagnóstico

El cáncer gástrico en estadios iniciales es poco sintomático, siendo en más del 80% de los pacientes asintomático, lo que hace difícil hablar del diagnóstico precoz en este tipo tumoral.⁶⁰ La mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios localmente avanzados o incluso con enfermedad a distancia, encontrándonos con supervivencias entorno al 7% a los 5 años.⁶¹

Es importante conocer los factores de riesgo, ya mencionados, para incrementar la prevención primaria, actuar sobre los factores modificables e incrementar la vigilancia en los pacientes de riesgo, para reducir las tasas de mortalidad de la enfermedad. De hecho, en los países asiáticos donde la incidencia del cáncer gástrico es elevada, existen métodos de screening poblacional para la detección precoz del cáncer gástrico, mediante endoscopia digestiva alta cada 1 o 2 años, a partir de los 40 años,^{62,63} consiguiendo una reducción de la mortalidad a la mitad de la reportada en 1975.⁶⁴

Dado que la estadificación de la enfermedad tumoral va a condicionar la elección del tratamiento para cada paciente, es importante consenso en este sentido y el adecuado estudio de los pacientes.

5.1. Clínica

La mayoría de los pacientes presentan pocos o ningún síntoma relacionado con la enfermedad. Por ello, es importante la realización de una historia clínica adecuada y además dirigirla a los factores de riesgo conocidos, tanto del paciente (tabaquismo, dieta, obesidad, ERGE, etc), como de los antecedentes familiares.

La clínica al diagnóstico es muy variada e inespecífica, presentando: epigastralgia, dispepsia, náuseas, molestias abdominales, pirosis, pérdida de peso, saciedad precoz, astenia, desnutrición, hemorragia digestiva alta y/o melenas. Según la localización del tumor suelen debutar con síntomas obstructivos y disfagia en los tumores de la UEG, y vómitos relacionados con estómagos de retención, en los tumores distales.

La anemia, habitualmente microcítica, puede producirse debido a hemorragias digestiva alta y/o melenas, o más frecuentemente pérdidas ocultas en heces.⁶⁰

Los signos clínicos tienden a aparecer en estadios avanzados de la enfermedad y pueden incluir la palpación de un estómago de retención, masa epigástrica palpable (30%), hepatomegalia y ascitis (signo de la oleada), ganglio de Virchow (supraclavicular izquierdo), nódulo de la hermana María José (periumbilical), adenopatía axilar anterior izquierda (ganglio de Irish), signo de Blumer (tabique horizontal en el tacto rectal, por tumor metastásico con crecimiento en el espacio rectouterino/rectovesical). En el examen de la pelvis podemos encontrar un aumento del tamaño ovárico, por lo general bilateral (tumor de Krukenberg), por metástasis ováricas.⁶⁵

Menos frecuentes son las manifestaciones cutáneas asociadas a síndromes paraneoplásicos cuando estamos ante una enfermedad metastásica. Debemos recordar la acantosis nigricans (hiperpigmentación más marcada en axilas) o el signo de Leser-Trélat (queratosis seborreicas múltiples de aparición súbita con prurito asociado) como algunos de los signos de este tipo.

5.2. Pruebas diagnósticas y complementarias

Además de una buena historia clínica y exploración, debemos realizar pruebas diagnósticas o complementarias que comprenden desde analítica completa con marcadores tumorales, hasta pruebas de imagen o incluso quirúrgicas como la laparoscópica de estadificación, La prueba más utilizada hoy en día en el cáncer gástrico es la endoscopia digestiva alta (EDA).

5.2.1 Analítica

La analítica en cáncer gástrico inicial por lo general no presenta alteraciones, aunque según avanza la enfermedad podría aparecer anemia microcítica (ferropénica), parámetros sugestivos de desnutrición, incluso alteraciones hepáticas si existe metástasis

hepáticas. También podemos encontrar elevación de la velocidad de sedimentación u otros parámetros analíticos inespecíficos.

En cuanto a los marcadores tumorales, parecen tener escasa utilidad clínica diagnóstica aunque si son útiles en el seguimiento detectando precozmente las recidivas. El CEA (antígeno carcinoembrionario) y el CA 19-9 son poco específicos, están elevados en el 20-30% de los pacientes en estadios avanzados y suelen ser normales en estadios iniciales. El antígeno CA 72-4 tiene una sensibilidad del 60-70% en lesiones avanzadas, aunque es igualmente inespecífico y su utilidad clínica no ha sido demostrada.

5.2.2. Radiología y pruebas complementarias

En décadas anteriores, los tránsitos esófago gástricos baritados eran la prueba diagnóstica más utilizada, siendo su sensibilidad para detectar los cánceres gástricos inferior al 80%. El cáncer gástrico puede presentar distintas imágenes radiológicas dependiendo de su tamaño, morfología e infiltración de la pared gástrica siendo muy difícil diferenciar lesiones benignas o malignas mediante esta prueba, entre un 2 y un 10% de las úlceras con criterios radiológicos de benignidad son cánceres gástricos.⁶⁶

La ecoendoscopia (USE ultrasonografía endoscópica), en uso desde principios de 1980, es la prueba cardinal a la hora de valorar la invasión parietal del cáncer gástrico, dado que, aunque es operador dependiente, y no es útil para tumores que ocasionan estenosis infranqueables y aporta información precisa acerca de la invasión tumoral en la pared gástrica (uT). También puede detectar ganglios linfáticos (uN) y ascitis.⁶⁷ La precisión de la prueba recogida en la literatura es variable, del 57-86% para la estadificación de la categoría T, y algo menor para la estadificación de la categoría N, 50-71,2%.⁶⁸

Disponemos de estudios que evalúan la capacidad predictiva de recidiva de la USE, aportando datos de detección de recidiva desde un 7,7% en los pacientes estadificados uT1, uT2, hasta un 57% en los pacientes estadificados como uT3 o uT4.⁶⁹ Incluso se ha

descrito su capacidad para predecir supervivencia en función de la estadificación de la T.⁷⁰ Sin embargo, los estudios más recientes describen cierta discordancia anatómo-radiológica por sobrestimación de la T, poniendo en duda la capacidad de la USE en la predicción de la supervivencia, tal como se pensó inicialmente.⁷¹

La tomografía axial computerizada (TC) es otra de las pruebas que se considera de rutina en la estadificación de los pacientes con cáncer gástrico. La precisión para la categoría T en la literatura oscila entre el 71,4-88,9% y entre el 64-78% para la categoría N,⁷² consiguiendo mejores resultados en la precisión para la categoría T cuando se distiende la cámara gástrica con 400-800 cc de agua.⁷³ Su papel más importante es la identificación de la enfermedad a distancia (M1), a pesar de que en ocasiones la infradiagnostica, no teniendo mucho valor para la estadificación de las categorías T y N.⁷⁴

La resonancia magnética se utiliza en la estadificación del cáncer gástrico, cuando el paciente no puede realizarse una TC. Ofrece mejor calidad de imagen para los tejidos blandos, pero no mejora significativamente la estadificación del cáncer gástrico frente al tiempo y coste que supone.⁷⁴

En cuanto a la ecografía abdominal tiene un menor rendimiento en la detección de lesiones a distancia, excepto para el diagnóstico de metástasis hepáticas, no se incluye en el estudio de rutina del cáncer gástrico debido a la superioridad de la TC, pero si en el seguimiento de los paciente operados.

El PET-TC puede mejorar la precisión de la estadificación mediante la detección de metástasis a distancia. Es útil en la evaluación precoz de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante como comentaremos más adelante. Tiene poca rentabilidad diagnóstica en tumores indiferenciados, mucinosos y de células en anillo de sello.⁷⁵ En las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network), se limita el uso del PET-TC a pacientes con sospecha de metástasis a distancia, o discordancia con otros estudios de imagen. Debido

al alto coste, baja disponibilidad, y la capacidad de detección cuestionable en la metástasis ganglionar peritoneal y local, no se sugiere como un examen de rutina.

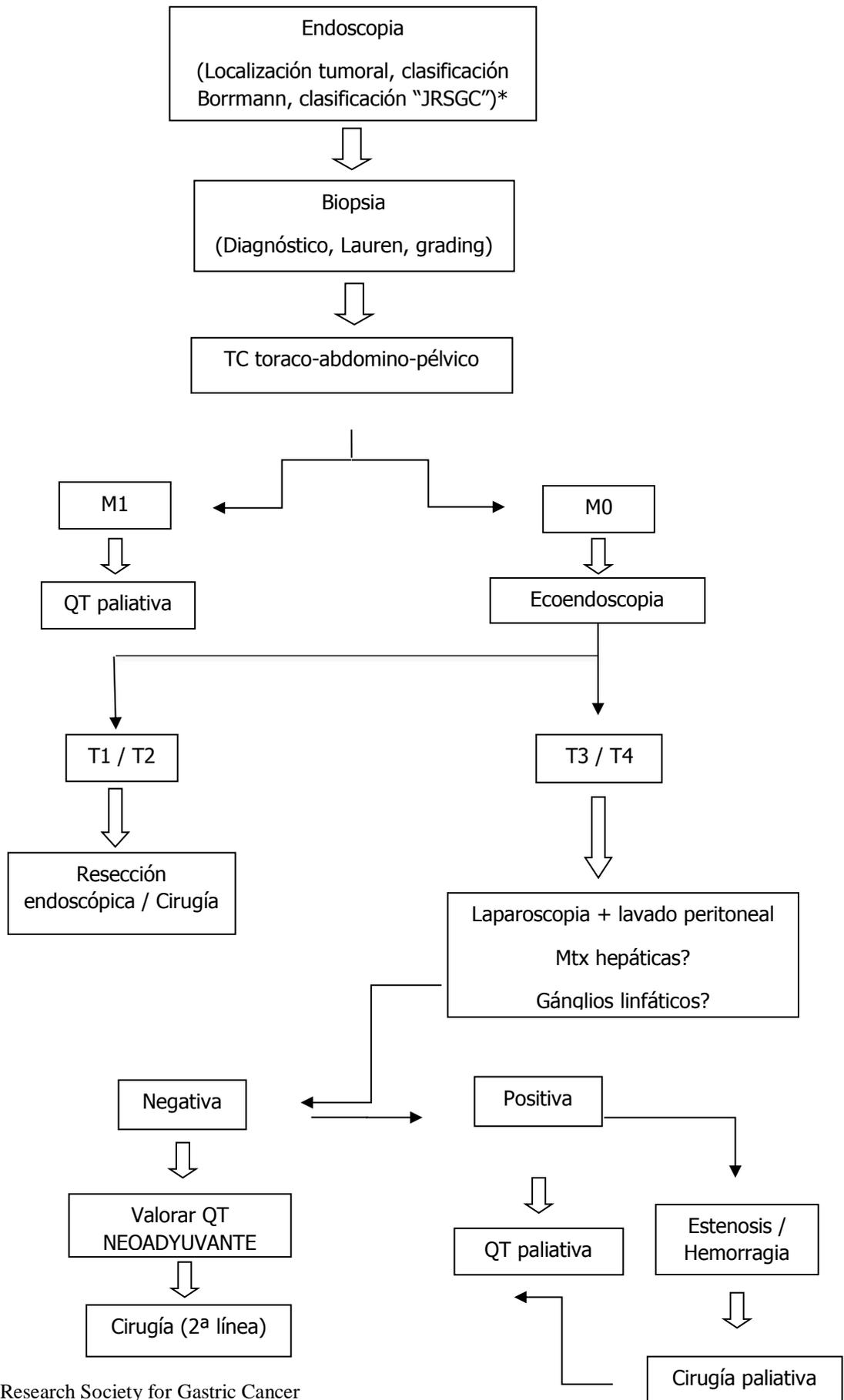
Hoy en día, la EDA es la prueba de elección para el diagnóstico y también para el screening poblacional en el cáncer gástrico. Permite especificar la localización y morfología del tumor y también obtener una biopsia, que filiará histológicamente al tumor. El riesgo de hemorragia y perforación es muy bajo, teniendo una mortalidad global en la literatura del 0,0008% y una morbilidad del 0,43%.⁷⁶

La sensibilidad y especificidad de la EDA también es superior como método de screening (sensibilidad 95%, especificidad 85%),⁷⁷ aportando una reducción del 30 al 80% en la mortalidad mediante cribado endoscópico del cáncer gástrico, frente a ningún screening.^{78. 79.}

La laparoscopia exploradora permite la detección de metástasis ocultas peritoneales y hepáticas y la realización de citologías de lavado diagnósticas. Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomiendan la laparoscopia con citología de lavado o sin ella en los pacientes con cáncer potencialmente resecable.⁸⁰ Sin embargo el consenso EORTC-SGIE (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Saint Gallen International Expert Consensus) y las guías del NCCN consideran este procedimiento innecesario para los pacientes con tumores cT1-2 por su baja rentabilidad, y la recomiendan para pacientes con tumores cT3-T4, ya que un resultado en la citología positivo o la detección de la enfermedad a distancia podría cambiar la estrategia de tratamiento de curativo a paliativo, evitando por ejemplo laparotomías innecesarias.⁸⁰

5.3 Algoritmo diagnóstico propuesto

A modo resumen se describe el algoritmo utilizado en nuestro hospital “Fundación Jiménez Díaz” para el diagnóstico de los pacientes con cáncer gástrico. A todos ellos se les realizara EDA con biopsia y TC. A los no metastásicos se les realizará USE y una laparoscopia exploradora a aquellos con categoría uT3 o uT4.



*Japanese Research Society for Gastric Cancer

6. Tratamiento

La única opción curativa hoy en día es la cirugía, cuyo objetivo debe ser obtener una resección completa R0 (sin enfermedad macroscópica ni microscópica residual). Sin embargo, está demostrada la eficacia de los tratamientos neoadyuvantes y/o adyuvantes con quimioterapia o quimioradioterapia.

6.1 Cirugía

La cirugía es el pilar principal en el tratamiento del cáncer gástrico, si bien la supervivencia a los 5 años es baja, estando entorno al 63% en enfermedad localizada, cuando sólo el 23% de los cánceres gástricos se diagnostican en estadios tempranos.⁸¹ Con el fin de mejorar estos resultados se han introducido técnicas de screening, mejoras en el diagnóstico y nuevas opciones de tratamiento, incluyendo quimioterapia (adyuvante y neoadyuvante) y radioterapia.

La cirugía del cáncer gástrico es compleja, con una morbilidad postoperatoria entorno al 39%,⁸² por lo que el conocimiento de la enfermedad y la correcta estadificación resultan indispensables, como ya se ha comentado, para la adecuada elección de la técnica quirúrgica, el momento adecuado para realizar la cirugía, y para poder ofrecer los cuidados pre, intra y postoperatorios necesarios para obtener los mejores resultados para cada paciente.

Característicamente estos pacientes presentan numerosas comorbilidades, que también repercuten negativamente en su supervivencia.⁸³ Casi un 90% de los pacientes diagnosticados están malnutridos, con un importante deterioro físico, son obesos o de edad avanzada lo que dificulta la recuperación postoperatoria e incrementa las dehiscencias anastomóticas.⁸¹ Disponemos de varias escalas que nos pueden ayudar en la valoración del riesgo quirúrgico de cada paciente, desde la escala ASA (American Society of Anesthesiologists) introducida en 1941⁸⁴ hasta otras más específicas de la

cirugía gastrointestinal como la escala de comorbilidad de Charlson (CCI).⁸⁵

Con el fin de mejorar estos factores de riesgo es importante el asesoramiento dietético con suplementación de proteínas si es necesario. Dado que un porcentaje elevado de estos pacientes se encuentran malnutridos, la efectividad de la quimioterapia y radioterapia se encuentra reducida, aumenta el riesgo de toxicidades secundarias por las mismas, al disminuir la masa muscular y la capacidad funcional, se incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias, requiriendo una mayor estancia hospitalaria y empeoramiento de la calidad de vida del paciente.⁸⁶ Por lo tanto, a todo paciente con el diagnóstico de cáncer gástrico y de la UEG se le debe realizar una valoración nutricional reglada. Disponemos de varias escalas nutricionales preoperatorias como la escala Mini Nutritional Assessment (MNA), el Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), la escala de valoración global subjetiva (VGS) y la Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP), el índice pronóstico nutricional (IPN), SNAQ (Short Nutritional Assessment Questionnaire), NRS (Nutrition Risk Screening), MST (Malnutrition Screening Tool) entre otras, que nos ofrecen diferentes maneras de valorar la desnutrición de los pacientes y la necesidad de aportarles un soporte nutricional añadido. Se puede emplear inmunonutrición oral o por sonda nasoyeyunal. Si la función intestinal no está conservada, se debe emplear la nutrición parenteral.^{87,88} También es importante valorar la anemia y utilizar los programas de ahorro de sangre previos a la cirugía, el soporte psíquico y el asesoramiento sobre el ejercicio físico. Está demostrado que esta prehabilitación multimodal preoperatoria, al igual que la postoperatoria, de la que hablaremos más adelante, mejora los resultados postoperatorios de estos pacientes.⁸⁹

En la cirugía gástrica los resultados dependen del manejo multidisciplinar y de la especialización de los cirujanos, siendo esta un factor predictivo significativo de morbilidad y mortalidad. La morbilidad quirúrgica postoperatoria varía entre 9-46%, siendo mayor en las series occidentales. Lo mismo ocurre con la mortalidad postoperatoria, siendo menor en los países orientales, oscilando entre 0,8 a 4%, y mayor en los estudios occidentales (las cifras más bajas se aproximan a un 4%). En cuanto al tipo de cirugía, la gastrectomía total representa aproximadamente el 30% de las resecciones para cáncer gástrico y se asocia a mayor morbilidad (13-38%) y mortalidad (2-8,5%) que en las gastrectomías subtotaes.⁹⁰ La morbilidad postoperatoria de la

gastrectomía total frente a la gastrectomía subtotal es 29,3 vs. 19,9 %, con una mortalidad de 5,4 vs. 3,4 %.⁹¹ Las tasas de mortalidad son significativamente diferentes entre los países, siendo las más altas 16% en Polonia y las menores en los países asiáticos.⁹²

Muchos estudios han demostrado relación significativa entre el número de gastrectomías realizadas anualmente y el resultado, sin especificar el volumen anual exacto por cirujano, aunque se considera más importante el volumen anual hospitalario por el trabajo multidisciplinar que requieren estos pacientes.⁹³ La diferencia en la mortalidad postoperatoria recogida en la literatura favorece a los cirujanos de mayor volumen 2,76% vs. 8,83% igual que ocurre con las comorbilidades: 10,4% vs 26,8%.⁹² Algunos artículos, aunque presentan datos a favor de la especialización, explican la gran diferencia por la no derivación a centros especializados de pacientes que tienen un pronóstico precario, que permanecer bajo el cuidado de las clínicas y hospital de bajo volumen, empeorando así sus datos de supervivencia.⁹⁴

Los factores quirúrgicos que contribuyen al aumento de la morbimortalidad postoperatoria son: pacientes con tumores localmente avanzados que requieren resección multivisceral (pT4b), realización de esplenectomía y/o pancreatectomía, la ubicación proximal del tumor, la gastrectomía total ampliada a esófago y estadios más avanzados en el momento del diagnóstico. Otros factores demostrados son: las comorbilidades del paciente, edad mayor de 64 años, sexo masculino, hipoalbuminemia y pérdida de masa corporal preoperatoria.⁹²

En la literatura, las principales causas de muerte después de la gastrectomía por cáncer son: los eventos cardiovasculares, la sepsis secundaria a la dehiscencia anastomótica y en último lugar las complicaciones pulmonares. La fuga anastomótica es la complicación quirúrgica más grave. La mortalidad en estos pacientes varía entre el 21,7% y el 46%. El diagnóstico temprano y el tratamiento precoz son imprescindibles para la mejora de los resultados, el tratamiento puede ir desde la reintervención quirúrgica, hasta el manejo conservador mediante sonda nasoyeyunal, drenaje radioguiado de las colecciones intraabdominales o intratorácicas, antibioterapia de amplio espectro y nutrición parenteral o enteral bajo la anastomosis dehiscente. Una opción emergente son las endoprótesis o stents metálicos recubiertos. Podemos concluir que el tratamiento adecuado depende de

cada caso y de la estabilidad hemodinámica que presente el paciente. En la literatura se recoge mayor mortalidad en las reintervenciones que en el tratamiento conservador (64% vs 19%), si bien hay otras series que aconsejan la cirugía en fugas muy tempranas (antes de las primeras 72 horas postoperatorias).⁹⁵

En cuanto a las gastrectomías mínimamente invasivas, se ha postulado la recuperación de la función intestinal más temprana, menos complicaciones postoperatorias y estancias hospitalarias más cortas, con similares resultados oncológicos a la cirugía abierta. Sin embargo algunos estudios presentan tasas de morbilidad posoperatoria mantenidas entre 10% y 40%, debido a las complicaciones mayores como la dehiscencia de sutura, enfermedad pleuropulmonar, pancreatitis, fístulas digestivas, hemorragia interna y obstrucción intestinal que a su vez pueden prolongar la estancia en el hospital desde 8 - 20 días en centros de alto volumen.⁹⁶

La laparoscopia de estadificación evita laparotomías innecesarias, ya que diagnostica enfermedad macrometastásica oculta en hasta el 16% de los pacientes más con cáncer gástrico localmente avanzado y enfermedad micrometastásica oculta en un 7%. Permite así, derivar a estos pacientes hacia un tratamiento oncológico del cual se van a beneficiar en mayor medida que de una resección gástrica.⁹⁰

Los programas de recuperación intensificada en cirugía abdominal (RICA) o ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), rehabilitación multimodal o fast track, se han implementado en cirugía gástrica en los últimos años. Se ha conseguido una disminución de la estancia hospitalaria y costes económicos sin que repercuta negativamente en la morbilidad postoperatoria. En resecciones gástricas a parte de las medidas ERAS típicas (promover la mejoría del control del dolor para conseguir la movilización precoz del paciente, colocación de catéteres epidurales y uso de antibioterapia profiláctica en una sola dosis en la inducción quirúrgica entre otras), se recomienda el abandono del uso rutinario de sondas nasogástricas y de drenajes intraabdominales y la enteralización precoz.

6.1.1. Resección endoscópica del cáncer gástrico

El cáncer gástrico precoz se encuentra limitado a la mucosa o submucosa, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años después de gastrectomía más linfadenectomía superior al 98%. La incidencia de metástasis ganglionares es baja cuando se encuentra limitado a la mucosa (3%), pero aumenta hasta un 20% si afecta a la submucosa.⁹⁷

La resección mucosa endoscópica (RME) y la disección endoscópica submucosa (DES) se pueden emplear como alternativas a la cirugía en el tratamiento de pacientes con CGP. La RME consiste en el extirpar la lesión tras inyectar en la submucosa una solución salina hipertónica mezclada con epinefrina diluida, o tras una ligadura de la base de la lesión. Esta técnica es ideal para eliminar lesiones intramucosas de no más de 2 cm de diámetro. Sin embargo la DES permite resecar en bloque lesiones de mayor tamaño con mejores márgenes más definidos para su evaluación histológica. La técnica consiste en inyectar en la submucosa una solución con algún colorante para distinguir la capa submucosa de la capa muscular, disecando este espacio y permitiendo extirpar la región donde se encuentre la lesión a tratar.⁹⁸

La probabilidad de afectación linfática en el cáncer gástrico precoz aumenta con el tamaño tumoral, la invasión de la submucosa, en tumores pobremente diferenciados y en aquellos con afectación vascular. Por todo esto, una selección adecuada de pacientes es fundamental a la hora de emplear cualquiera de estas técnicas.⁹⁸

Actualmente se acepta la EMR en tumores uT1a que cumplan los siguientes criterios:

- Tumor gástrico precoz (confinado a la mucosa) bien diferenciado
- Lesiones sobreelevadas ≤ 2 cm
- Lesiones excavadas (no ulceradas) < 1 cm

En este grupo de pacientes el riesgo virtual de metástasis linfáticas es prácticamente nulo. Las guías japonesas del JCGA (Japanese Gastric Cancer Association) han ampliado los criterios de resección endoscópica:

- Tumores intramucosos de cualquier tamaño si no presentan ulceración ni invasión linfática
- Tumores intramucosos, menores de 3 cm, sin invasión linfática, con o sin ulceración
- Tumores de tipo intestinal, con invasión submucosa (<500 micras), con tamaño < 3 cm y sin invasión vascular
- Tumores de tipo pobremente diferenciado < 2 cm sin ulceración.

En este grupo con criterios “ampliados”, el riesgo de metástasis linfáticas sigue siendo bajo. Sin embargo, es importante insistir en que la extirpación submucosa debe hacerse “en bloque”, permitiendo una evaluación histológica exacta de la lesión. Esto nos dará la opción de ampliar el tratamiento quirúrgico en caso de que finalmente se trate de una lesión más avanzada.

Aunque el tamaño > 3 cm, la presencia de ulceración y la localización en el fundus se asocian a mayor tasa de resección no curativa, la edad avanzada no es una contraindicación para ESD.

En todos los casos, el seguimiento endoscópico tras este tipo de tratamiento es fundamental. Es importante prestar especial atención a los cambios en la superficie mucosa, con toma de biopsias ante la presencia de cualquier anomalía detectada. La ecoendoscopia aporta una mayor sensibilidad a la hora de detectar recidivas de la enfermedad, debiendo realizarse biopsias con PAAF de las lesiones sospechosas.^{99,100}

6.1.2. Tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico

El objetivo principal debe ser la resección completa de la enfermedad (R0), por lo cual debe ser un tratamiento selectivo para cada paciente.

6.1.2.1. Criterios de irreseccabilidad con intención curativa:

- Afectación peritoneal (incluyendo citología peritoneal positiva)
- Metástasis a distancia
- Metástasis linfáticas a distancia (categoría M1= estadio IV)
- Afectación de estructuras vasculares mayores (excluyendo los vasos esplénicos)

6.1.2.2. Extensión de la cirugía

La localización tumoral marca la extensión de la resección quirúrgica. La cirugía para el cáncer gástrico se define en relación al volumen del estómago a resecar:

- Gastrectomía total: Resección total del estómago incluyendo la UEG y el píloro.
- Gastrectomía subtotal o distal: Resección de estómago que incluye el píloro conservando la UEG.
- Gastrectomía distal con preservación pilórica: Resección gástrica que conserva la parte distal gástrica incluyendo el píloro.
- Gastrectomía segmentaria: Resección en cuña del segmento afectado preservando habitualmente la UEG y el píloro.
- Gastrectomía ampliada a esófago distal: Resección gástrica incluyendo la región distal esofágica.

En cuanto a los márgenes, se deben asegurar al menos 3 cm en los tumores T2 en la región proximal y 5 cm en los de crecimiento infiltrante para asegurar una cirugía curativa, si bien en el esófago puede ser menor a 5 cm. Para los tumores T1, se debe obtener un margen de resección macroscópica de 2 cm.¹⁰⁰

En las lesiones que permitan obtener un margen proximal libre satisfactorio se podrá realizar una gastrectomía subtotal. En el resto se realizará una gastrectomía total. En los tumores de unión esofagogástrica la extensión de la cirugía depende de la clasificación de Siewert. Los tumores de la UEG tipo II y III obliga a una gastrectomía total ampliada a esófago distal con una linfadenectomía D2 incluyendo los ganglios del mediastino

posterior, mientras que los tipo I son indicación de una esofagectomía tipo Ivor Lewis o McKeown.⁴⁹

El tipo de reconstrucción más común es la reconstrucción en “Y” de Roux, tanto en las gastrectomías totales como en las subtotaes, aunque existen otras formas de reconstrucción con sus ventajas y desventajas.¹⁰⁰

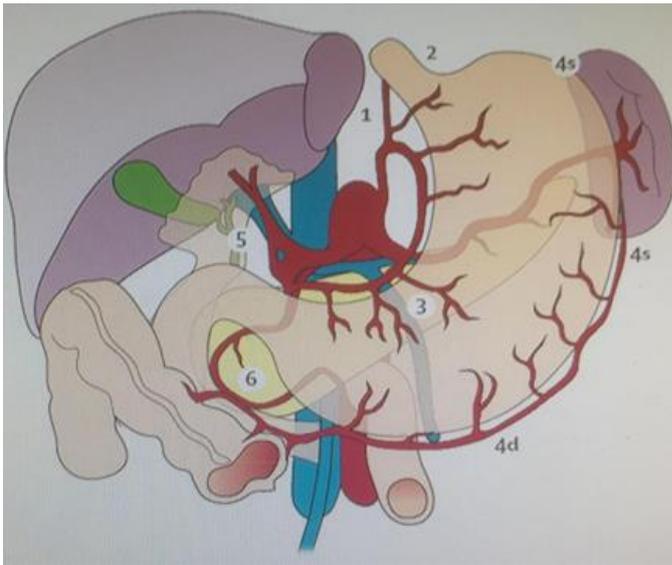
La resección de otras vísceras abdominales puede ser necesaria cuando estos se encuentren infiltrados. La pancreatoclectomía profiláctica no está indicada como parte de la linfadenectomía D2 (cadena 11) ya que aumenta la morbimortalidad postoperatoria sin aumentar la supervivencia. Recientemente en el ensayo multicéntrico japonés se ha visto que ocurre lo mismo con la esplenectomía (ensayo JCOG 0110) con la excepción de los tumores de la curvatura mayor, ya que incrementa la morbimortalidad postoperatoria sin aportar beneficio de supervivencia.^{101,102}

En la enfermedad avanzada, se ha discutido el beneficio de la cirugía citorreductora con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC). Hasta el momento el único ensayo fase III publicado, es oriental, con 68 pacientes aleatorizados a un brazo de 34 pacientes sometidos a cirugía citorreductora frente a otros 34 pacientes sometidos a cirugía citorreductora y HIPEC, demostrando un aumento de supervivencia de estos últimos de 11 meses frente a 6,5 ($p=0.045$).¹⁰³ Sin embargo son necesarios más estudios para confirmar los beneficios potenciales de este enfoque. Actualmente uno de los hospitales participantes (Fundación Jiménez Díaz) está desarrollando el estudio GASTRICHIP en fase III, aún pendiente de resultados, que valora el HIPEC profiláctico en pacientes con alto riesgo de recaída locorregional.¹⁰⁴

6.1.2.3.Linfadenectomía

El objetivo de la cirugía es eliminar el tumor primario, pero también los ganglios linfáticos regionales que se agrupan en función de la localización en tres compartimentos:

Compartimento 1: ganglios perigástricos (Figura 13 y 14)



- Estación 1: cardinal derecho
- Estación 2: cardinal izquierdo
- Estación 3: curvatura menor
- Estación 4: curvatura mayor
 - a. vasos cortos
 - b. gastroepiploico izquierdo
 - c. gastroepiploico derecho
- Estación 5: suprapilóricos
- Estación 6: infrapilóricos

Figura 13. Compartimento ganglionar gástrico 1. Songun I, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol. 2010; 11: 439–49.

Compartimento 2: ganglios de los troncos arteriales. (Figura 14)

Estación 7: arteria coronaria estomáquica o gástrica izquierda

Estación 8: arteria hepática común:

a. grupo anterior

p. grupo posterior

Estación 9: tronco celíaco

Estación 10: hilio esplénico

Estación 11: arteria esplénica

p. proximal

d. Distal

Estación 12: ligamento hepatoduodenal

a. arteria hepática

b. conducto biliar

c. posterior a la vena porta

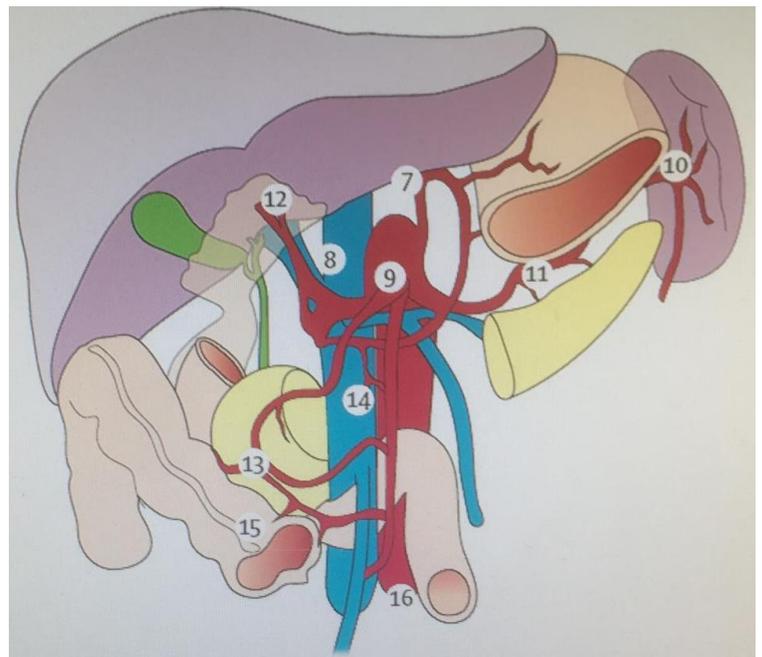


Figura 14. Compartimento 2 y 3 Songun I, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol. 2010; 11: 439–49.

Compartimento 3: ganglios alejados (Figuras 14 y 15)

Estación 13: retropancreáticos

Estación 14: vasos mesentéricos superiores

a. arteria

v. vena

Estación 15: arteria cólica media

Estación 16: paraórticos

A1-hiatao aórtico

A2- margen superior del tronco celíaco al margen inferior de la vena renal izquierda

B1- desde el margen inferior de la vena renal izquierda al margen superior de la arteria mesentérica inferior

B2- desde el margen superior de la arteria mesentérica inferior a la bifurcación aortica

Estación 19: infradiafragmáticos

Estación 20: hiato esofágico del diafragma

Estación 110: paraesofágicos de la región inferior del tórax

Estación 111: supradiafragmáticos

Estación 112: mediastino posterior

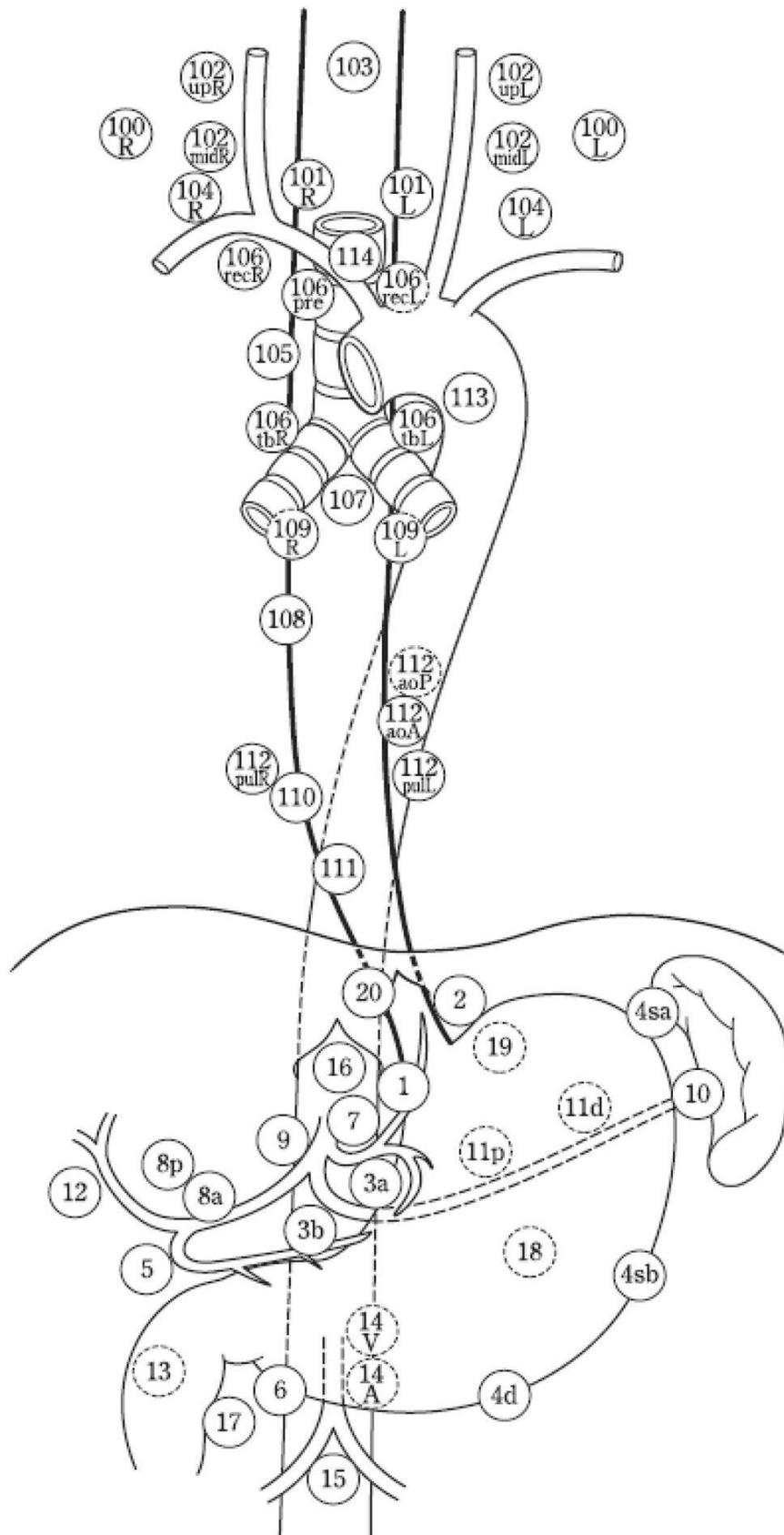


Figura 15. Estaciones linfáticas en el cáncer gástrico. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition Japanese Gastric Cancer Association, 2011.

La extensión adecuada de la linfadenectomía en el cáncer gástrico se ha discutido durante años. Lo mínimo acordado es realizar una linfadenectomía D1 (estaciones de la 1 a la 7), sin embargo los cirujanos japoneses han defendido una linfadenectomía D2 (linfadenectomía D1 más estaciones de ganglios 8a, 9, 10, 11d, 11p y 12a) desde la década de 1960.¹⁰⁵ En Europa se defendió la linfadenectomía D1, debido a dos estudios europeos que comparaban la supervivencia a largo y corto plazo de ambos tipos de linfadenectomías (D1,y D2), sin mostrar diferencias significativas en la misma.^{106,107} En estos estudios se concluyó también que aquellos pacientes con resección de bazo o páncreas distal tenían menor supervivencia por la mayor morbimortalidad postquirúrgica por lo que concluyeron que no debería hacerse rutinariamente la linfadenectomía D2. A los 15 años de la realización del ensayo multicéntrico holandés si se preservaba la cola del páncreas y el bazo, sí que se encantararon ventajas oncológicas de la linfadenectomía D2 frente a la D1 (menor recurrencia loco-regional y supervivencia).¹⁰⁸

La linfadenectomía extensa permite una estadificación más precisa (pN) (el número mínimo de ganglios resecaos para aceptar una correcta estadificación es de 15), permitiéndonos identificar pacientes con alto riesgo para poder administrar el tratamiento adyuvante adecuado. Además la linfadenectomía elimina los posibles depósitos metastásicos de la enfermedad evitando las recidivas.¹⁰⁹ Como se ha comentado anteriormente disponemos de estudios que demuestran la ventaja de la linfadenectomía D2 en cuanto a la supervivencia frente a la D1, pero no frente a la linfadenectomía D3 o extendidas (linfadenectomía que incluye además del compartimento D1 y D2 la exéresis de los ganglios del comportamiento paraaórtico).¹¹⁰

En base a la última revisión de la Cochrane,¹¹¹ se considera que la linfadenectomía D2 sin esplenopancreatectomía es la mejor opción quirúrgica para los pacientes con carcinoma gástrico resecao.^{112,113}

Tradicionalmente en las guías japonesas del cáncer gástrico, el tipo de linfadenectomía se basó en la localización del tumor, lo que complicaba mucho elegir el tipo adecuado de la misma. La última guía Japonesa del tratamiento del cáncer gástrico del 2014 (JCGA) indica que el tipo de linfadenectomía depende del tipo de gastrectomía realizada.¹¹⁴

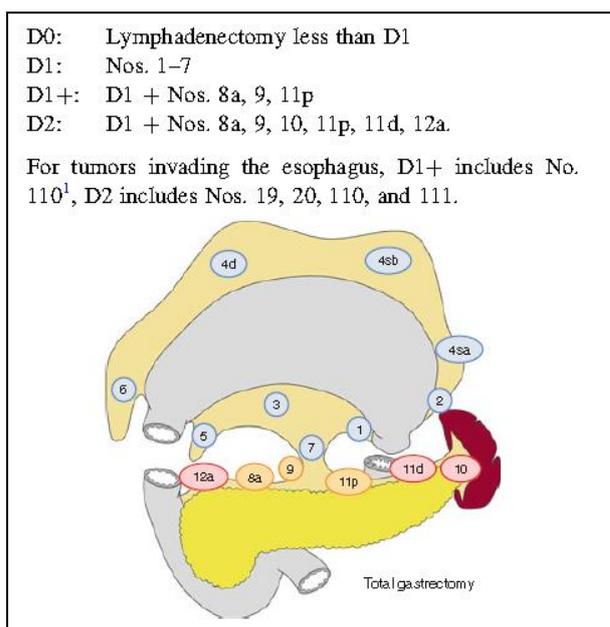
Basándonos en la valoración con USE de tumores gástricos precoces, la linfadenectomía a realizar sería la siguiente:

- Lesiones precoces uT1a que no cumplan criterios para resección endoscópica: linfadenectomía D1
- Lesiones uT1b bien diferenciadas $\leq 1,5$ cm: linfadenectomía D1
- Lesiones uT1b que no cumplan los criterios anteriores: linfadenectomía D1+
- Lesiones \geq uT1b o si se constata la presencia de adenopatías clínicamente significativas, se procederá a realizar una linfadenectomía D2.

En los restantes tumores gástricos, basándonos en el tipo de gastrectomía realizada la linfadenectomía incluirá las siguientes cadenas ganglionares:

En caso de gastrectomía total (Figura 16):

- Linfadenectomía D1: 1-7
- Linfadenectomía D1+: 1-7 + 8a, 9, 11p
- Linfadenectomía D2: D1 + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12^a



La disección de los ganglios en azul en la imagen adjunta supone la linfadenectomía D1. La disección de los ganglios naranjas la D1+ y los rojos la linfadenectomía D2.

Figura 16. Linfadenectomía en la gastrectomía total. Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017; 20: 1-19.

En caso de gastrectomía subtotal (distal) (Figura 17):

- Linfadenectomía D1: 1, 3-7
- Linfadenectomía D1+: D1 + 8a, 9
- Linfadenectomía D2: D1 + 8a, 9, 11p, 12a

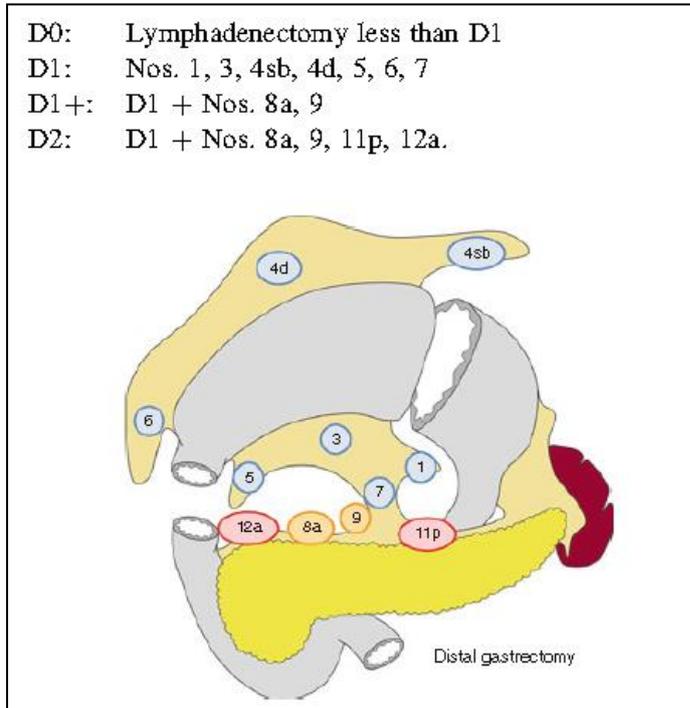


Figura 17. Linfadenectomía en la gastrectomía subtotal. Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer.

En caso de gastrectomía preservando el píloro (Figura 18):

- D0: linfadenectomía inferior a D1.
- D1: No. 1, 3, 4sb, 4d, 6, 7.
- D1+: D1 + No. 8a, 9.

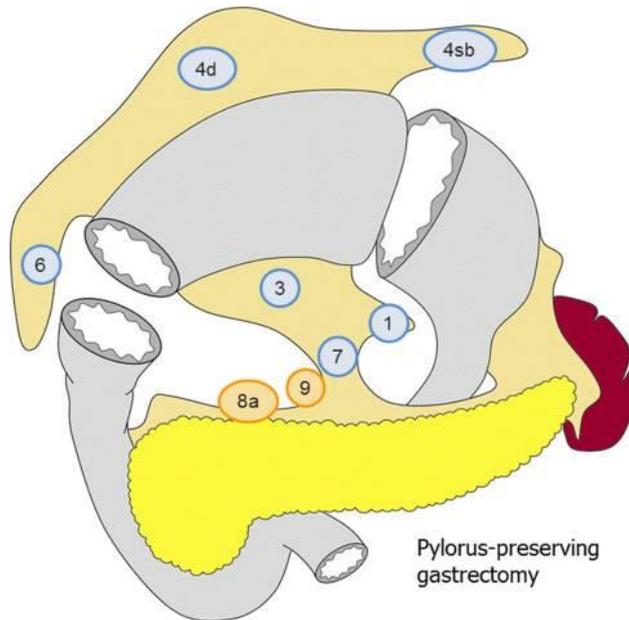


Figura 18. Linfadenectomía preservando píloro. Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017;20(1):1-19.

En caso de la gastrectomía proximal (Figura 19):

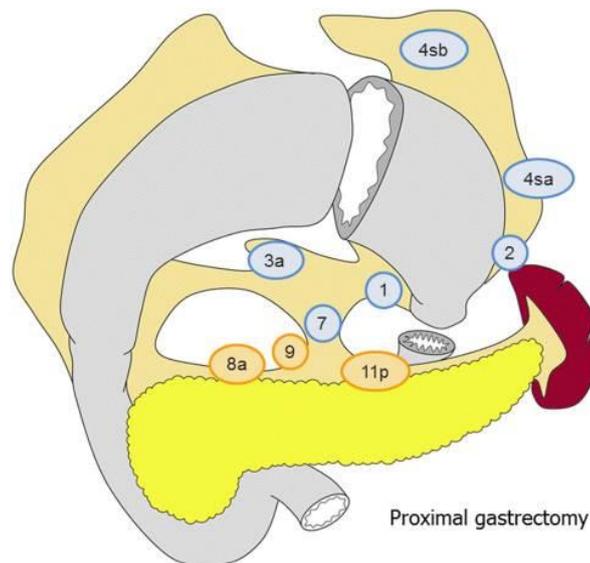


Figura 19. Linfadenectomía en la gastrectomía total. Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017;20(1):1-19.

- D0: linfadenectomía inferior a D1.
- D1: No. 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7.
- D1+: D1 + No. 8a, 9, 11p.

Para los tumores que invaden el esófago, sería preciso realizar una linfadenectomía D1 + incluidos N torácicos.¹⁰⁹

En los cánceres de la UEG no hay consenso sobre el tipo de resección y el grado de linfadenectomía que podría ser un estándar de atención para esta categoría. En 2012-2013, la Asociación japonesa de cáncer gástrico y la Sociedad japonesa de esófago realizaron un estudio retrospectivo con 3177 pacientes y constituyeron el algoritmo adjunto referente a la extensión de la linfadenectomía, basada en la ubicación del tumor, la histología y las categorías T¹⁴ (Figura 20).

Los adenocarcinomas de la UEG tipo II de Siewert que coinciden con la clasificación de Nishi, (tumores de la UEG +/- 2cm por encima y por debajo), siempre y cuando midan menos de 4 cm, que pertenezcan a la categoría cT1 hacen necesaria una linfadenectomía D1+ las estaciones 19 y 20 y las del mediastino superior, y los estadios superiores además una D2. Los adenocarcinomas tipo III categoría cT1, precisan de una linfadenectomía D1, y los de mayor categoría una linfadenectomía D2 mas las estaciones 19 y 20.

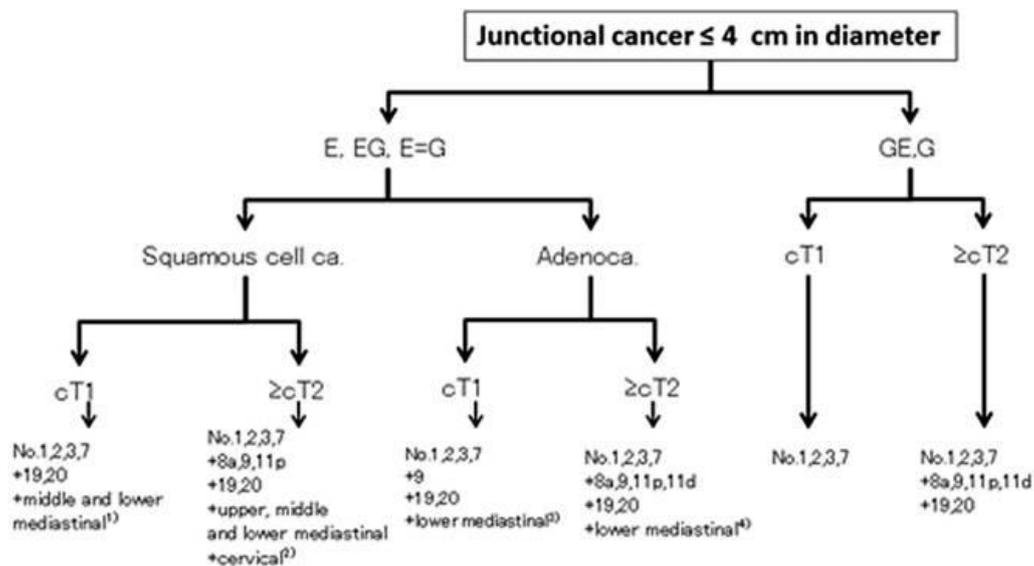


Figura 20. Algoritmo de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (JCGA) sobre el tipo de linfadenectomía a realizar en los tumores gástricos de la UEG. Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017; 20: 1-19.

El límite anatómico entre los números 19 y 20 y entre los números 110, 111 y 112 no se puede definir claramente. Por lo tanto, los ganglios mediastínicos inferiores y los ganglios hiales se tratan en conjunto como dos estación de ganglios linfáticos en el análisis actual.

6.1.2.4 Abordaje mínimamente invasivo

La cirugía laparoscópica ha ido ganando importancia, especialmente dentro del tratamiento del cáncer gástrico precoz. Aporta beneficios frente a la cirugía convencional, en cuanto a la reducción de la morbilidad operatoria y del tiempo de recuperación. Sin embargo, todavía existe cierta preocupación en cuanto a los resultados a largo plazo y a la posibilidad de realizar una linfadenectomía menos extensa y con menor número de ganglios linfáticos con el abordaje laparoscópico. Hay varios ensayos clínicos en curso para comparar cirugía abierta versus cirugía laparoscópica como tratamiento del cáncer gástrico precoz. Hasta la fecha, los prospectivos más importantes son los coreanos KLASS 01¹¹⁵, KLASS 02¹¹⁶, KLASS 03¹¹⁷, el chino CLASS 01, y los Japoneses JCOG0703,¹¹⁸ JCOG0912¹¹⁹ y JLSS0901¹²⁰ que demuestran la fiabilidad de la linfadenectomía laparoscópica sin diferencias en la tasa de complicaciones y en los resultados a corto plazo de la cirugía laparoscópica frente a la cirugía abierta, teniendo que considerarse, al menos factible, en manos expertas, en este tipo de tumores, sin poder equiparar estos resultados a los cánceres avanzados, donde el uso de la cirugía laparoscopia todavía hoy está en discusión.^{110,111}

En cuanto a la cirugía robótica los estudios han demostrado que no hay diferencias significativas hasta el momento, aportando mayor ventaja frente a la cirugía laparoscópica en la realización de la linfadenectomía D2, y de la anastomosis intracorpórea. Además, la curva de aprendizaje y la reproducibilidad técnica parecen ser más cortas que en la cirugía laparoscópica. Sin embargo, se está de acuerdo en la necesidad de más estudios para evaluar las indicaciones y la eficacia oncológica del uso robótico en el tratamiento del carcinoma gástrico.^{121,122}

6.1.2.5 Cirugía paliativa:

En pacientes con enfermedad irreseccable, la cirugía se reserva para paliación de síntomas como la obstrucción, el sangrado o la perforación que no se haya conseguido paliar con medidas no invasivas.

Por tanto, no está claro el papel de la gastrectomía paliativa en pacientes con ausencia de síntomas urgentes, dado que aumenta la morbilidad sin mejorar las tasas de supervivencia. Lo que sí parece ofrecer beneficio demostrado, dentro de la cirugía paliativa, es la realización de una gastroyeyunostomía con sección gástrica, por mejora del vaciado gástrico frente a la gastroyeyunostomía aislada.¹²³

6.1.2.6 Algoritmo de manejo quirúrgico del cáncer gástrico según la JGCA (2014):

En la figura 21 se puede observar que los tumores metastásicos son remitidos a tratamientos paliativos. Los tumores no metastásicos: cM0, si pertenecen a la categoría cT1- cN0 son susceptibles de tratamientos endoscópicos si cumplen los criterios descritos o una gastrectomía con linfadenectomía D1 si no los cumplen, al igual que los cT1b. Aquellos con cN+ serán susceptibles de una linfadenectomía D2 al igual que todos aquellos tumores con categoría mayor de cT1b.

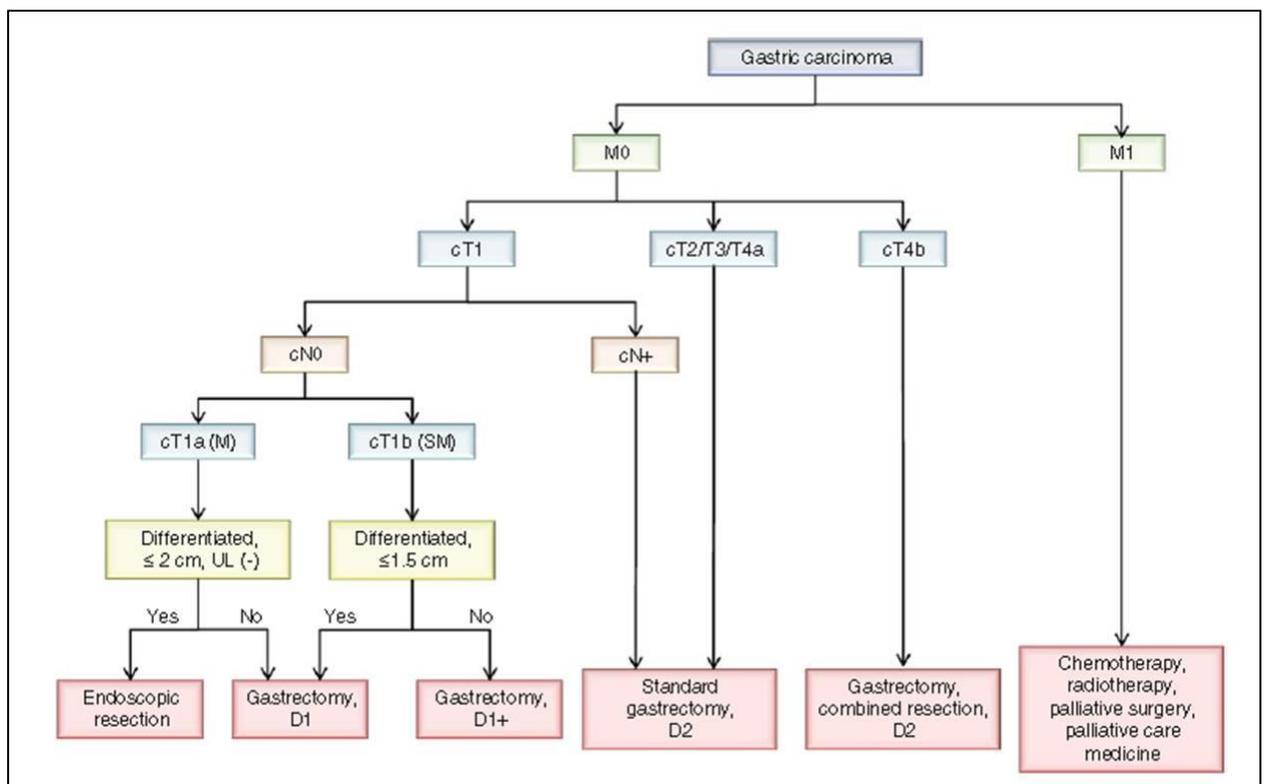


Figura 21. Algoritmo de manejo quirúrgico de cáncer gástrico según la JGCA 2014. Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 Gastric Cancer. 2017; 20): 1-19.

6.2 Tratamiento quimioterápico y quimiorradioterapico

A pesar de realizar cirugías R0 con linfadenectomías extensas, existe una alta tasa de recidivas tanto locales como a distancia; siendo el 19-42% de estas recidivas locorreregionales, el 21-72% recidivas peritoneales y el 18-49% a distancia.¹¹⁰ Gracias a la adición de quimioterapia o quimiorradioterapia a la cirugía, se ha conseguido un aumento de la supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico.

6.2.1 Quimioterapia adyuvante

Múltiples ensayos aleatorizados fase III demuestran el beneficio de la quimioterapia tras la cirugía con linfadenectomía D2 frente a la cirugía solo, si bien es cierto que al inicio no se hallaron diferencias significativas, debido probablemente a las cirugías incompletas que se incluían en ellos.

El metaanálisis GASTRIC demostró un aumento de supervivencia mediana de 7,8 años a los pacientes que se les añadió quimioterapia postoperatoria frente a 4,9 años en los pacientes tratados solo con cirugía.¹²⁴ En 2007, el ensayo fase III Japonés (ACTS-GC) Stomach Cancer Adjuvant Multi-Institutional Group Trial, de quimioterapia adyuvante con S-1 (una combinación de fluoropirimidinas orales de tegafur, gimeracil y o teracil) para cáncer gástrico aportó unos resultados que apoyaban el uso de quimioterapia adyuvante S-1 después de linfadenectomía D2. A los 5 años la supervivencia fue del 71% en los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante S-1, frente a 61% sin ella.¹²⁵

El estudio CLASSIC fue otro gran ensayo control aleatorizado en fase III (n = 1035) que evaluó el papel de la quimioterapia adyuvante en Corea, China y Taiwán, y utilizó un régimen de capecitabina con oxaliplatino en comparación con S-1, que se usa con poca frecuencia fuera de Japón. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 74% en el grupo de quimioterapia y cirugía y del 59% en el grupo de cirugía aislada.¹²⁶

El estudio japonés SAMIT investigó el beneficio adicional de los taxanos, que se ha demostrado que son activos en el cáncer gástrico avanzado, sin manifestar beneficio

frente a la monoterapia con S-1, por lo que esta sigue siendo el régimen de tratamiento adyuvante estándar en Japón.¹²⁷

Ningún ensayo hasta la fecha ha comparado entre sí directamente los regímenes de quimioterapia adyuvante. Por lo tanto, en este momento los dos regímenes adyuvantes más comunes son S-1 en Japón y capecitabina con oxaliplatino en otros lugares. Aunque ha habido incertidumbre sobre la eficacia del S-1 en pacientes no asiáticos, una reciente revisión sistemática y metaanálisis han sugerido que si lo es al menos en los pacientes con enfermedad avanzada.¹²⁸

Por último, el estudio en fase III chino en curso, CAPITAL, está investigando la adición de oxaliplatino al tratamiento adyuvante propuesto en el estudio S-1 (SOX).¹²⁸

6.2.2. Radioquimioterapia adyuvante

La radiación locorregional se basa en el hecho de que la mayoría de las recaídas después de una gastrectomía R0, ocurren en el hemiabdomen superior en el lecho quirúrgico, probablemente por enfermedad no detectable del mismo.¹²⁹ En Occidente, hay estudios que comunican recurrencias locorregionales hasta en el 40-65% de los pacientes tras cirugías con intención curativa.¹²⁸

Así en el 2001, el ensayo INT0116 liderado por MacDonald¹³⁰ demostró una ventaja significativa en la supervivencia de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia adyuvante postoperatoria frente a los que no la recibieron, al igual que los resultados a 10 años.¹³¹ El protocolo de tratamiento incluía 1 ciclo de fluorouracilo (5-FU) y leucovorin, seguido de 45 Gy (25 fracciones de 1,8 Gy, incluyendo el lecho tumoral, 2 cm más allá de los márgenes y los territorios ganglionares) con 5-FU concurrente y leucovorina, seguido de 2 ciclos de 5-FU y leucovorin. Sin embargo, los elevados porcentajes de toxicidad aguda (33% tenían toxicidad gastrointestinal \geq grado 3), porcentajes muy bajos de disección ganglionar radical (54% tenían una disección D0 y solo el 10% tenía una disección D2), técnicas de radioterapia relativamente simples (y

desactualizadas), y la elección del régimen de quimioterapia, supuso el impulso de nuevos estudios.¹²⁹

Por los problemas con el ensayo INT0116 se han desarrollado nuevas líneas de trabajo con mejora de los esquemas de tratamiento radioterápico que demuestran su superioridad¹³² en la supervivencia global, aunque no en la específica de la enfermedad y disminución de la recidiva locorregional, sobre todo en aquellos pacientes con ganglios afectados, como es el caso en el ensayo ARTIST¹³³ en Corea (capecitabina y cisplatino (XP) con radioterapia o sin esta) o el ensayo CRITICS en occidente, cuyos resultados están pendientes de publicación y cuyo esquema terapéutico se basa en 3 ciclos preoperatorios con epirubicina, cisplatino y capecitabina (ECX) seguida de cirugía, tras la cual, los pacientes se asignan al azar a 3 ciclos de ECX postoperatoria (similar al ensayo MAGIC) o quimiorradiación con cisplatino y capecitabina.¹³⁴

El grado de beneficio de la quimiorradiación en pacientes con ganglios positivos y el régimen adyuvante óptimo para el cáncer gástrico después de una resección D2 son preguntas que se están abordando en el ensayo de seguimiento ARTIST-II, que aleatorizará solo a los pacientes con ganglios positivos, a uno de los dos grupos de quimioterapia adyuvante o un tercer brazo que incluya quimiorradiación adyuvante.¹²⁸

6.2.3 Quimioterapia perioperatoria

En 2006 el estudio MAGIC (Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) valoró una nueva opción terapéutica, correspondiente a la quimioterapia perioperatoria que incluía tres ciclos preoperatorios y tres ciclos posoperatorios de epirubicina cisplatino y 5-FU (ECF) y cirugía o cirugía sola. Con una mediana de seguimiento de 4 años, la supervivencia media a 5 años fue del 36% en el grupo de quimioterapia perioperatoria frente al 23% en el grupo de cirugía sola.¹³⁵

Es difícil administrar dicha terapia postoperatoria en los pacientes con recuperación o estado subóptimo tras la cirugía, siendo mejor tolerado el esquema MAGIC (el 86% de los pacientes completaron los tres ciclos neoadyuvantes de ECF), siendo la toxicidad hematológica más común (24-28% granulocitopenia grado 3-4), que la gastrointestinal

grado 3-4 (5,6%- 6,4%), frente al 64% de los pacientes que completaron el tratamiento en el estudio INT0116 comentado anteriormente.¹²⁹

Debido al importante porcentaje de pacientes que no completaron los 6 ciclos planificados de quimioterapia en el estudio MAGIC (sólo el 42% de los pacientes pudieron completarlo) y que sólo el 40% de estos pacientes se sometieron a linfadenectomía D2,¹³⁶ se plantearon dos estudios europeos importantes que quisieron revalorar el beneficio de los esquemas de quimioterapia preoperatorios: los ensayos ACCORD-07 / FFCD 9703¹³⁷ y EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer) 40954¹³⁸ (que incluía tumores de la UEG). Ambos tuvieron que interrumpirse prematuramente por los resultados desfavorables de los pacientes a los que se les trató solo con cirugía sin los tres ciclos previos a la misma.

El estudio EORTC concluyó que el porcentaje de resecciones R0, en los pacientes tratados con quimioterapia preoperatoria fue del 81,9% frente al 66,7% en los pacientes tratados solo con cirugía, a pesar de mayores complicaciones en el grupo de quimioterapia, 27,1% frente a 16,2% en el grupo de cirugía sola ($p = 0,09$). Sin embargo no encontraron diferencias en la supervivencia.¹³⁸

En el ensayo francés ACCORD-07/FFCD 9703137 (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre la Cancer [FNCLCC] y Fédération Francophone de Cancérologie Digestive [FFCD]),¹³⁷ la quimioterapia consistió en 2 o 3 ciclos preoperatorios de 5-FU y cisplatino, seguido de otros 3 o 4 ciclos postoperatorios. Al igual que en el ensayo MAGIC, solo el 23% pudo completar toda la quimioterapia posoperatoria. Sin embargo si se llegó a demostrar mejores supervivencias globales y específica de la enfermedad a los 5 años, en aquellos que completaron el tratamiento quimioterápico (38% frente a 24%, y 34% frente a 19%; respectivamente). El porcentaje de resecciones R0 fue significativamente superior al encontrado solo con cirugía (84% frente a 73%; $p = 0,04$).

Con el afán de investigar el mejor régimen de tratamiento, el reciente estudio alemán AIO fase II / III FLOT4 (identificador ClinicalTrials.gov: NCT01216644), comparó el esquema ECF perioperatorio con 4 ciclos de 5-FU, leucovorina oxaliplatino y docetaxel (FLOT) preoperatoriamente y 4 ciclos de FLOT en el postoperatorio. Los resultados del

ensayo fase II presentados en la Reunión Anual de la ASCO de 2015 mostraron que las tasas de respuesta completa patológica revisada centralmente (pCR) fueron del 12,8% con FLOT frente al 5,1% con ECF. Son datos prometedores, pero todavía no están publicados.¹³⁹

6.2.4 Radioquimioterapia neoadyuvante

Tras los estudios que demostraron mejoras con el tratamiento perioperatorio ya comentados, el abordaje neoadyuvante fue y continúa siendo investigado, pues proporciona mejores porcentajes de resección R0 por reducción del tamaño del tumor primario, menor afectación de los ganglios linfáticos, y reducción de las micrometástasis. Además permite aumentar la dosis de quimioterapia que recibe el paciente, por administrarse antes de la morbilidad que pueda suponer la cirugía y evaluar en un corto periodo de tiempo, la respuesta biológica del tumor y la sensibilidad a la quimioterapia de cada paciente, permitiendo crear tratamientos más personalizados, al condicionar la elección del régimen postoperatorio. También cabe destacar su papel potencial en la disminución de la morbilidad de la cirugía innecesaria, al poder detectarse enfermedad metastásica durante la reestadificación preoperatoria.

Como se observó en los ensayos MAGIC y ACCORD o FNLCC, la quimioterapia preoperatoria tiene mejor tolerancia y han demostrado su ventaja frente a la cirugía directa. Así surgieron grupos que incorporaron la radioterapia en el esquema preoperatorio con el fin de mejorar los resultados. En el estudio de Stahl, donde compararon el esquema de quimioterapia vs quimioradioterapia preoperatoria, demostrando una mayor tasa de respuesta completa en este último grupo (15,6% vs. 2%), que como veremos más adelante está en relación con mejor pronóstico.¹⁴⁰ El estudio CROSS también demostró esa mejoría en la tasa de resección R0, además de una mejor supervivencia global gracias al uso del esquema neoadyuvante con radioquimioterapia vs solo cirugía, con una mediana de 49,4 meses versus 24 meses, consiguiendo una respuesta completa del 29% de los pacientes.¹⁴¹

Respecto al régimen farmacológico ideal, varios grupos tienen ensayos de fase III similares a los mencionados en curso, para buscar el mejor régimen de quimioterapia para reducir la toxicidad y mejorar la eficacia. En las guías del NCCN se aceptan modificaciones del régimen de FEC como EOX (epirrubicina, oxaliplatino, capecitabina), demostrado no ser inferior para enfermedad localmente avanzada en el ensayo REAL2.¹⁴²

En cuanto a la indicación, el tratamiento neoadyuvante parece ser una buena opción en la enfermedad gástrica avanzada, entendiéndose esta como aquellos tumores estadificados como T3, T4 y / o N +. Su papel en pacientes de edad avanzada parece ser limitado,¹⁴³ sin conseguir mejoras significativas en la supervivencia en aquellos pacientes con tumores con células en anillo de sello.¹⁴⁴

Aunque hay estudios que han demostrado el beneficio de la radioquimioterapia preoperatoria en otros tumores, existen ciertas dudas en su uso en los tumores gástricos, ya que podría retrasar la resección definitiva del tumor, progresar la enfermedad y añadir morbilidad peri y postoperatoria.¹²⁹

Razones a favor de la radioquimioterapia neoadyuvante, incluyen la reducción del tamaño tumoral que aumentaría el porcentaje de resección R0.¹²⁹

Si bien hoy en día no se puede considerar un esquema rutinario en el cáncer gástrico, encontramos algún estudio como el Holandés CROSS¹⁴¹ que muestra resultados prometedores. El estudio irlandés ICORG 10-14 o Neo-AEGIS, aún en curso, compara quimioterapia neoadyuvante versus radioquimioterapia y está pendiente de publicación de resultados. El estudio retrospectivo de una serie de casos de la MD Anderson con 235 pacientes con cáncer de esófago y UEG tratados con régimen de radioquimioterapia neoadyuvante concluye incluso que la respuesta patológica completa (pRC) después de la quimiorradioterapia es un factor pronóstico favorable pudiendo ser un sustituto atractivo para la supervivencia, duplicándose la supervivencia global en aquellos con pRC (65% frente a 29%) a los cinco años ($p = 0,003$).^{145,146}

El estudio internacional en curso (TOPGEAR) (Trial Of Preoperative therapy for Gastric and Esophagogastric junction Adenocarcinoma) dirigido por el Australasian

Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) es un ensayo multinacional (Australia, Canadá y Europa) en fase II / III, de terapia preoperatoria con radioterapia para adenocarcinoma gástrico y de la UEG. En el brazo de control reciben 3 ciclos de ECX/ECF preoperatorios y 3 ciclos postoperatorios (similar al ensayo MAGIC), pero aquellos en el brazo experimental reciben 2 ciclos de ECX/ECF preoperatorio seguido de quimiorradiación con una fluoropirimidina, y luego 3 ciclos de ECX/ECF postoperatorio; este ensayo se encuentra pendiente de resultados hoy en día.¹³⁶ En 2017, se ha publicado un análisis preliminar de los primeros 120 pacientes sometidos al esquema descrito, mostrando que puede administrarse de forma segura sin aumento significativo de la toxicidad, aunque los resultados son preliminares a la falta del análisis de supervivencia. La proporción de pacientes que recibieron todos los ciclos de quimioterapia preoperatoria fue del 93% (grupo ECF) y 98% (grupo de quimiorradiación), mientras que 65 y 53%, respectivamente, recibieron todos los ciclos de quimioterapia posoperatoria. En general, el 92% de los pacientes asignados a la quimiorradiación preoperatoria recibieron este tratamiento. La proporción de pacientes que se sometieron a cirugía fue del 90% (grupo de ECF) y del 85% (grupo de quimiorradiación). Las complicaciones quirúrgicas de grado 3 o superior ocurrieron en el 22% de los pacientes en ambos grupos. Además, se observó toxicidad gastrointestinal grado 3 o superior en el 32% (grupo ECF) y el 30% (grupo de quimiorradioterapia) de los pacientes, mientras que la toxicidad hematológica ocurrió en el 50 y el 52% de los pacientes, respectivamente.¹⁴⁷

6.2.5. Tratamiento con anticuerpos monoclonales

Dados los resultados limitados en la supervivencia a pesar del tratamiento multidisciplinar, se continúan investigando nuevas dianas terapéuticas.

El HER2 se sobreexpresa aproximadamente en el 10 al 30% de los cánceres gástricos.¹⁴⁸ La sobreexpresión de HER2 juega un papel importante en la proliferación, apoptosis y angiogénesis de muchos tumores sólidos, y en el cáncer gástrico, daría como resultado tumores con mayor capacidad invasiva y proliferativa.¹⁴⁹ Sin embargo metaanálisis recientes muestran que en el cáncer gástrico, la positividad de HER2 y la profundidad de la invasión tumoral, venosa y linfática no están relacionadas, aunque los

pacientes varones con tumores de tipo intestinal y moderadamente / bien diferenciado mostraron una tasa de HER2 positiva más alta frente a los casos de cáncer femenino, difuso/de tipo mixto y poco diferenciado. La expresión del HER2 es más frecuente en tumores intestinales, pero no se corresponde con la clasificación de la OMS de los tumores gástricos, demostrando así, que los mecanismos moleculares subyacentes a la positividad de HER2 en el cáncer gástrico son complejos y requieren investigación adicional.¹⁴⁹

El ensayo ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) mostró la utilidad clínica del anticuerpo monoclonal trastuzumab para cáncer gástrico avanzado irsecable que sobreexpresa HER2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir quimioterapia sola (capecitabina más cisplatino o fluorouracilo más cisplatino), o quimioterapia en combinación con trastuzumab. El grupo de quimioterapia más trastuzumab demostró una mediana de supervivencia global de 13,8 meses en comparación con 11,1 meses en el grupo de quimioterapia sola ($p = 0,0046$).¹⁵⁰

Actualmente hay varios ensayos en curso que investigan la eficacia de este anticuerpo monoclonal en el entorno perioperatorio y del uso en conjunto con el pertuzumab (anticuerpo monoclonal que reconoce un epítipo diferente de HER2 que trastuzumab, que ha demostrado proporcionar una inhibición más completa de la señalización de HER2 en modelos de xenoinjerto preclínicos cuando se combina con trastuzumab).¹⁵¹

Ensayos como JACOB de fase III (NCT01774786) están investigando su papel y posible combinación en el entorno de la enfermedad metastásica.¹⁵²

En cuanto a la neoadyuvancia, la EORTC está llevando a cabo un ensayo de fase II aleatorizado de 3 brazos, para evaluar el papel del doble bloqueo (pertuzumab y trastuzumab) más quimioterapia, el trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante o solo quimioterapia neoadyuvante en el cáncer gástrico resecable.¹⁵³

En pacientes ya operados, el estudio fase II TOXAG, está evaluando la seguridad, tolerabilidad y eficacia temprana de la adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante y la quimiorradiación con capecitabina adyuvante y capecitabina.¹⁵⁴

Destacar el ensayo MAGIC-B, que está investigando, añadir bevacizumab, un inhibidor de tirosina cinasa HER2, a la quimioterapia perioperatoria con ECX (epirubicina, cisplatino, capecitabina) en el subgrupo de pacientes cuyos tumores muestran sobreexpresión de HER2.¹⁵⁵

Ramucirumab es un anticuerpo recombinante que se dirige al receptor 2 de VEGF. Ha presentado mejorías de supervivencias en el cáncer gástrico avanzado, aunque en el contexto perioperatorio. Se está a la espera de resultados, dadas las pocas esperanzas con el bevacizumab.¹²⁸

6.3 Planificación del tratamiento

En la actualidad la planificación del tratamiento debe realizarse desde un punto de vista multidisciplinar.

Aunque no existe consenso estricto de forma general los pacientes estadificados como uT1-uT2, N0, M0 el tratamiento será la resección del tumor sin quimioterapia neoadyuvante, incluyendo desde resecciones endoscópicas hasta resecciones anatómicas con linfadenectomía D2.

En la enfermedad localmente avanzada resecable (\geq uT3 y/o N+), se indica quimioterapia neoadyuvante con el esquema ECF perioperatorio (Epirubicina 50 mg/m² día 1, Cisplatino 60 mg/m² día 1, 5-Fluorouracilo 200 mg/m² en infusión continua durante 21 días, repetido cada 3 semanas) (3 ciclos pre y 3 ciclos postoperatorios). La sustitución del 5-Fluoracilo por capecitabina, que no requiere la colocación de un acceso venoso central, (ECX (epirubicina, cisplatino, capecitabina)), obtiene resultados no inferiores.

Tras la cirugía, la quimioterapia postoperatoria (esquema ECF o sus modificaciones) está indicada en todos los pacientes \geq T3, cualquier N, de forma que se completen los 3 ciclos postoperatorios tras la neoadyuvancia. La asociación de quimioterapia con

radioterapia se indica en aquellos pacientes que pese a haber recibido quimioterapia preoperatoria, son catalogados como “casos desfavorables”:

- grado de regresión tumoral desfavorable (respuesta menor o ausente según la clasificación de Becker: GRT 2 y 3)
- cociente de ganglios linfáticos $> 0,2$ (ganglios metastásicos/resecados)
- resecciones R1/R2

En los pacientes que no han recibido quimioterapia neoadyuvante por intolerancia, negativa del paciente etc, o en aquellos que ha habido una discordancia en el diagnóstico, siendo catalogados de forma preoperatoria como lesiones precoces, se plantea quimioradioterapia postoperatoria los siguientes supuestos:

- Tumores pT3-4N0/N+ o pT2N+ en casos con signos histológicos de mal pronóstico (tumores poco diferenciados, infiltración linfovascular, infiltración perineural).
- Resecciones con margen micro o macroscópicamente afectado (R1/R2)

En pacientes con enfermedad avanzada inoperable o recurrente o metastásica se realiza la determinación HER2:

La primera línea en los pacientes HER2 positivos con ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status): 0-2 está centrada en aumentar la supervivencia libre de progresión y global del paciente y paliar los síntomas siguiendo los esquemas Paclitaxel (PX)-trastuzumab o paclitaxel-fluoruracilo (PF)-trastuzumab, realizándose 6 ciclos de quimioterapia seguidos de trastuzumab en monoterapia hasta intolerancia, evidencia de progresión o rechazo, con reevaluación cada 3 meses. La primera línea en los pacientes con tumores HER2 negativos tiene los mismos objetivos que en los anteriores. Los esquemas más utilizados son DCF si ECOG PS: 0-1, EOX, PX ó PF, FOLFOX, XELOX, Capecitabina si ECOG PS 2. La duración de la quimioterapia en pacientes respondedores no está definido. En general se recomienda hasta intolerancia o progresión aunque cada caso debe ser individualizado. En pacientes con mal estado general (ECOSOG PS > 2) se considera el tratamiento exclusivo de soporte.

7. Respuesta tumoral

La neoadyuvancia va a permitir evaluar la respuesta del tumor a los fármacos utilizados, dándonos información pronóstica útil. La quimioterapia neoadyuvante ha quedado instaurada de forma rutinaria, en estudios multicéntricos randomizados: MAGIC, FNLCC, EORTC.^{135, 137, 141}

Becker evaluó la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante con 480 pacientes, sometidos posteriormente a gastrectomía y observó, que aquellos pacientes con una respuesta histopatológica favorable tenían una supervivencia significativamente mayor en comparación con los pacientes que no respondían (media de supervivencia de 128,6 meses en los pacientes con respuesta total o subtotal frente a 61,9 meses en los pacientes con respuesta parcial y 65,8 meses en los no respondedores).¹⁵⁶ Datos recientes sugieren que pacientes sin respuesta histológica secundaria al tratamiento neoadyuvante tienen peor pronóstico, por lo que detectar a los pacientes que no serán respondedores a la quimioterapia neoadyuvante sería de suma importancia, teniendo en cuenta que la quimioterapia neoadyuvante no está exenta de toxicidad (40% de reacciones adversas incluida la muerte) y que hasta un 20% de los pacientes no responden a esta terapia, pudiendo retrasar hipotéticamente el tratamiento quirúrgico, comprometiendo la resecabilidad y la supervivencia del paciente.¹⁵⁷

La respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante se puede evaluar clínicamente e histopatológicamente.

7.1 Respuesta clínica

En la actualidad se basa de una combinación de endoscopia, ecoendoscopia y TC.¹⁵⁸ La evaluación de la respuesta clínica es compleja por la subjetividad que supone que sea operador dependiente, ya que se basa en técnicas de imagen. En el cáncer gástrico, un

ejemplo claro en este sentido es la medida del grosor de la pared, pues es totalmente dependiente de la distensión del estómago durante el examen. Por ello se aceptaron los criterios de evaluación de respuesta en los tumores sólidos (RECIST) para intentar una evaluación más objetiva y uniforme de la respuesta tumoral.¹⁵⁸

Los nuevos criterios de evaluación de los ganglios linfáticos y la utilidad de las tecnologías de las nuevas tecnologías, como la tomografía por emisión de positrones (PET) llevaron a la modificación de los criterios RECIST para cáncer gástrico (versión 1.1), que incluye puntos como el número de lesiones a valorar: hasta 2 por órgano y 5 en total, las medidas para la evaluación ganglionar (eje corto. ≥ 15 mm se considera patológico, en lesiones diana; ≥ 10 mm - < 15 mm, en lesiones no objetivo; < 10 mm no se considera patológico), considera progresión de la enfermedad el aumento del 20% en la suma de las lesiones diana y un aumento absoluto de 5 mm, e incluye la exploración con FDG-PET como herramienta para valorar la respuesta en función de la captación.¹⁵⁹

La realidad es que solo algunos ensayos han utilizado esta terminología respecto a la valoración de la respuesta clínica.

7.2 Respuesta histopatológica

Sin duda es la más objetiva y por ello se considera la medida “patrón de oro”, a pesar de que también es operador dependiente.

Hasta día de hoy, una de las clasificaciones más usadas en el cáncer gástrico es la del grado de regresión de Becker, surgida de una modificación de la clasificación de Mandard utilizada en tumores esofágicos y rectales, que se basa en el grado de fibrosis tras el tratamiento.¹⁶⁰ Se basa en el porcentaje de células residuales tumorales en la pieza anatomopatológica para evaluar el grado de respuesta tumoral. La clasificación es la siguiente:

- Grado 1a: ypRC (Respuestas patológica completa) No se identifica tumor en los cortes.
- Grado 1b: ypRS (Respuesta patológica subtotal). <10% de células neoplásicas en el lecho tumoral.
- Grado 2: ypRP (Respuesta parcial). 10-50% de células neoplásicas en el lecho tumoral.
- Grado 3: ypRM (Respuesta menor). >50% de células neoplásicas en el lecho tumoral.

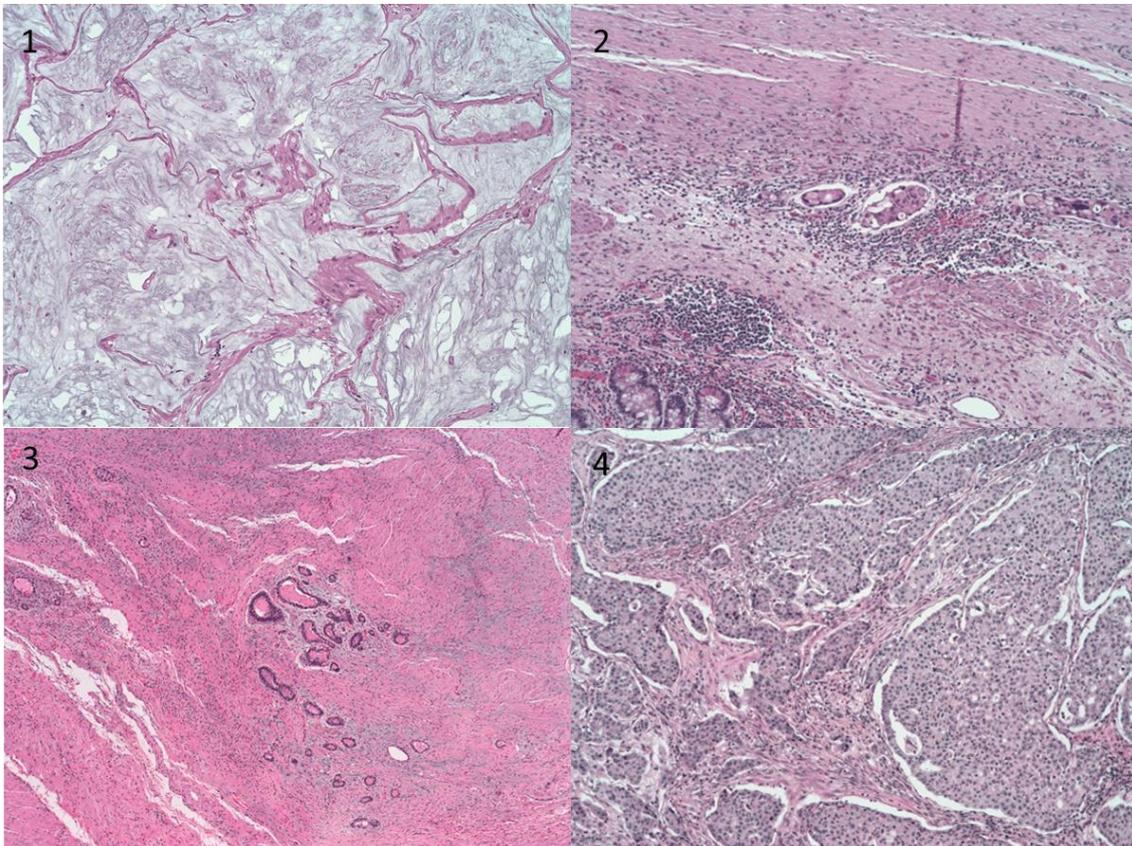


Figura 22. Grados de respuesta tumoral en tumores gástricos. 1. Respuesta completa. 2 Respuesta subtotal. 3 Respuesta menor. 4 Ausencia de respuesta. Ceditas por Fernández Aceñero, MJ.

Al aplicar este sistema de puntuación, los pacientes con menos del 10% de células tumorales residuales después del tratamiento neoadyuvante se clasifican como respondedores histopatológicos mayores (Grado 1a: respuesta completa y Grado 1b).¹⁵⁶

A pesar de todo, estas clasificaciones presentan limitaciones. Por ejemplo, si el tumor residual se localiza en la capa subserosa, puede asociar un peor pronóstico que si está localizado en la mucosa ya que supondría una categoría pT más avanzada de inicio, aunque la respuesta histológica sea mayor.

Sería deseable en el futuro, que los sistemas de puntuación utilizados para la evaluación de la respuesta clínica e histopatológica, fueran homogenizados para que los estudios con quimioterapia preoperatoria sean más fáciles de comparar entre sí. Estudios recientes han comparado la clasificación de Mandard con la de Becker y la de Ninomiya, concluyendo que la escala de Mandard y Becker tenían valor pronóstico, aunque la escala de Becker mostraba mejor reproducibilidad.¹⁶¹

A continuación se detallan algunas de las clasificaciones alternativas empleadas para gradar la regresión en cáncer gástrico sometido a neoadyuvancia:

Clasificación de Mandard

1. Regresión completa (= fibrosis sin tejido detectable de tumor)
2. Fibrosis con células tumorales aisladas
3. Fibrosis y células tumorales con preponderancia de fibrosis
4. Fibrosis y células tumorales con preponderancia de células tumorales
5. Tejido tumoral sin cambios de regresión

Clasificación de Ninomiya (JGCA-TRG)

Grado 0. Sin cambios \pm no se observa necrosis ni cambio celular o estructural en toda la lesión

Grado 1.

1a. Necrosis o desaparición del tumor en menos de 1/3 de la lesión completa

1b. Necrosis o desaparición del tumor en no más de 2/3 de la lesión completa

Grado 2. Cambio moderado \pm necrosis o desaparición del tumor en más de 2/3 de la lesión completa, pero permanecen células tumorales viables.

Grado 3. Cambio marcado \pm toda la lesión sufre necrosis y / o es reemplazada por fibrosis, con o sin cambios granulomatosos. No hay células tumorales viables.

JGCA-TRG

0. No hay evidencia de efecto
- 1a. Las células tumorales viables ocupan más de 2/3 del área tumoral
- 1b. Las células tumorales viables permanecen en más de 1/3 pero menos de 2/3 del área tumoral
2. Células tumorales viables permanecen en menos de 1/3 del área tumoral
3. No quedan células tumorales viables

Ryan o CAP-TRG

0. No hay células cancerosas viables (respuesta completa)
1. células individuales o grupos pequeños de células cancerosas (respuesta moderada)
2. Cáncer residual superado por la fibrosis (respuesta mínima)
3. Tumor mínimo o sin tumor muerto o cáncer residual extenso (respuesta deficiente)

China-TRG

Respuesta importante Las células tumorales desaparecen por completo o existen muy pocos residuos altamente regresivos con cicatrización evidente e inflamación variable

Respuesta moderada. La mayoría de las células tumorales han degenerado y necrosis con fibrosis e inflamación del estroma obvias

Respuesta leve. Ausencia o necrosis leve y degeneración de las células tumorales acompañada de fibrosis e inflamación del estroma leve

En un estudio reciente de 2017 se comparan las 5 clasificaciones más importantes a la hora de valorar el grado de respuesta tumoral (GRT): Mandard, Becker, JGCA-TRG (Japanese Gastric Cancer Association-Tumor regression grade- tumor regression grade), CAP-TRG (College of American Pathologists-Tumor regresión grade) y China-TRG

concluyendo que la clasificación de Mandard y Becker son útiles, inclinándose por la clasificación de Mandard seguramente por la gran inclusión de tumores esofágicos en su muestra.¹⁶²

La última clasificación de la TNM recogida por el Colegio Americano de Patólogos recomienda emplear la clasificación CAP-TRG en tres grados, dada su mayor reproducibilidad. Sin embargo, reconoce la posibilidad de emplear otras, hecho que debería ser especificado en el informe para no inducir a errores de interpretación siendo la más utilizada en tumores gástricos la escala de Becker.

Además de gradar la respuesta teniendo en cuenta las células tumorales residuales, fibrosis residual o inflamación presente tras el tratamiento como ya hemos visto, existen otras maneras de medir la respuesta, como la presencia de moco tras la neoadyuvancia, si bien es cierto que en los tumores gástricos no se ha utilizado o descrito su aplicabilidad clínica.

En cuanto a la relación entre respuesta tumoral y el esquema terapéutico, no se ha encontrado significación a favor de ninguna pauta que nos haga pensar en su superioridad,¹⁵⁶ sin embargo, algún estudio apunta a que las pautas basadas en taxanos muestran mayor porcentaje de respuesta patológica completa, sobre todo en los tumores de la UEG (22% versus 6% en cáncer de estómago).¹⁶³

La investigación actualmente busca marcadores que permitan predecir la respuesta tumoral y por tanto el pronóstico del paciente, lo que nos permitiría ajustar el esquema terapéutico.

Algunas características anatomopatológicas, como el bajo grado de diferenciación (G3-G4), el tipo difuso según la clasificación de Laurén, la mayor afectación linfática (N+), y la localización distal de la neoplasia, permiten predecir una respuesta peor.^{156,163} En cuanto a la localización, otro estudio con 410 pacientes ha observado buena respuesta tumoral en los tumores localizados en el tercio medio.¹⁶⁴ Sin embargo aquellos tumores que responden, se comportan como el conjunto de los respondedores, es decir, presentando mejor pronóstico.¹⁵⁶

Muchos estudios evalúan la relación entre marcadores tumorales como CEA, CA19-9, CA72-4, y CA125 y su potencial valor pronóstico en enfermedad gástrica, siendo limitados los estudios para conocer su eficacia como predictores del GRT. En algunos estudios se han utilizado para monitorizar la respuesta neoadyuvante, sugiriendo que niveles séricos altos preoperatorios de CA72-4 y CA19-9 estarían asociados a peor pronóstico y muerte. Una disminución ($> 70\%$) de CA72-4 puede predecir la buena respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante. Por otro lado, unas concentraciones altas pretratamiento con CEA (> 50 ng / ml) pueden predecir la progresión clínica de la enfermedad.¹⁶⁵

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) se ha utilizado en la evaluación de la respuesta precoz a la quimioterapia, midiendo los cambios en la captación de glucosa tumoral tras 2 semanas de quimioterapia. Varios estudios sugieren que una disminución del Standardized Uptake Value (SUV) inicial del 35% por el tumor, se considera predictivo de buena respuesta tumoral a la quimioterapia, equiparable a la respuesta histopatológica en tumores de la UEG tipo I y II y esofágicos.¹⁶⁶ En base a estos resultados, en el estudio MUNICON II, se concluyó que aquellos pacientes con escasa respuesta a la quimioterapia después del primer ciclo, presentan la misma supervivencia aunque completen los tres ciclos de quimioterapia, esto pareció justificar que pasasen a cirugía directa después de completar solo el primer ciclo de quimioterapia neoadyuvante.¹⁶⁷ Hay que reseñar que en el cáncer gástrico, la evaluación de la respuesta temprana con FDG-PET es compleja dado al porcentaje relativamente alto de cáncer gástrico de tipo difuso que no es ávido de FDG.¹⁶⁸ Por ello se ha utilizado en tumores gástricos ávidos de FDG, obteniendo similares resultados a los publicados para los tumores de la UEG. La crítica al estudio MUNICON II es la pequeña muestra que recogió, y que la mayoría de los tumores incluidos en el ensayo eran del tercio proximal, por lo que no se ha considerado aplicable al conjunto de los carcinomas gástricos y por tanto no es útil en la predicción de respuesta de los tumores gástricos.¹⁶⁹

Un marcador que parece prometedor y que parece ser más sensible que la FDG, es el 18F-fluorotimidina (FLT) que incluso es útil en tumores mucosectores como los de células en anillo de sello.¹⁷⁰

Los polimorfismos han sido investigados como predictores de la neoadyuvancia (GSTP1, MTHFR, VEGF) y aunque se han relacionado con el pronóstico, están lejos de la relevancia clínica.^{171,172,173} Otros factores, como p53, la inestabilidad de microsatélites, la histona desacetilasa tipo I o la metilación, presentan resultados esperanzadores en los estudios retrospectivos a falta de análisis prospectivos que los hagan factibles para predecir la respuesta en la rutina clínica.^{174,175,176,177.}

En cuando a los factores moleculares, se han analizado muchos con técnicas tanto moleculares como IHQ. En este trabajo destacamos dos:

- Gen homebox CDX2, (factor de transcripción homebox relacionado con Caudal): aunque es más conocido como marcador diagnóstico y pronóstico en el adenocarcinoma de colon, su expresión en el estómago se ha relacionado con metaplasia intestinal, factor de riesgo conocido para el desarrollo de tumores.¹⁷⁸ En una serie de 201 pacientes con carcinoma gástrico se mostró que los tumores con expresión de CDX2 y la falta de SOX2 tuvieron mejor pronóstico.¹⁷⁹ También en otra serie con 100 pacientes se demostró mejor pronóstico en aquellos pacientes que mostraron expresión de CDX2.¹⁸⁰
- La cinasa de adhesión focal (FAK) es una proteína tirosina cinasa que actúa como regulador de las señales del factor de crecimiento. Su sobreexpresión en otros tumores se ha asociado a mal pronóstico clínico.¹⁸¹ En el cáncer gástrico, recientes estudios hablan acerca de la relación de expresión de FAK con el gen supresor de fosfatasa tumoral y el homólogo de tensina (PTEN), esenciales para inhibir el crecimiento tumoral y la metástasis. En tejidos de cáncer gástrico humano, el nivel de proteína PTEN estaba inversamente correlacionado con el nivel de proteína FAK. PTEN inhibió la vía PI3K / NF- κ B e inhibió la unión de ADN de NF- κ B en el promotor FAK. Así se reveló el mecanismo que PTEN inhibe el crecimiento y la invasión del cáncer gástrico mediante la regulación negativa de la expresión de FAK y sugieren que explotar el eje PTEN/PI3K/NF- κ B /FAK es un enfoque prometedor para tratar la metástasis del cáncer gástrico.¹⁸²

8. Futuro del cáncer gástrico

El cáncer gástrico continúa siendo una neoplasia de mal pronóstico y de diagnóstico tardío sobre todo en Occidente, (casi el 40% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el diagnóstico y alrededor del 50% presentan enfermedad avanzada locorregional). A pesar del tratamiento multidisciplinar, los porcentajes de recidiva son altas y los porcentajes de supervivencia a 5 años bajos (25-30%). Por ello, son necesarios marcadores que permitan una mejor clasificación o encontrar fármacos diana más eficaces.

Sin duda el futuro del tratamiento del cáncer gástrico, estará respaldado por la información obtenida a partir de la secuenciación de nuevas dianas terapéuticas y una nueva clasificación molecular.

Los datos recientemente publicados por la red de investigación The Cancer Genome Atlas (TCGA)¹⁸³ clasifican los cánceres gástricos en cuatro subtipos principales sobre la base de datos moleculares y genéticos:

- (1) Tumores asociados al virus de Epstein-Barr (VEB);
- (2) tumores con inestabilidad de microsatélites (IMS)
- (3) tumores genómicamente estables (GS)
- (4) tumores con inestabilidad cromosómica (CIN)

En la figura 23 se detallan las principales características de los subtipos moleculares descritos.¹⁸³

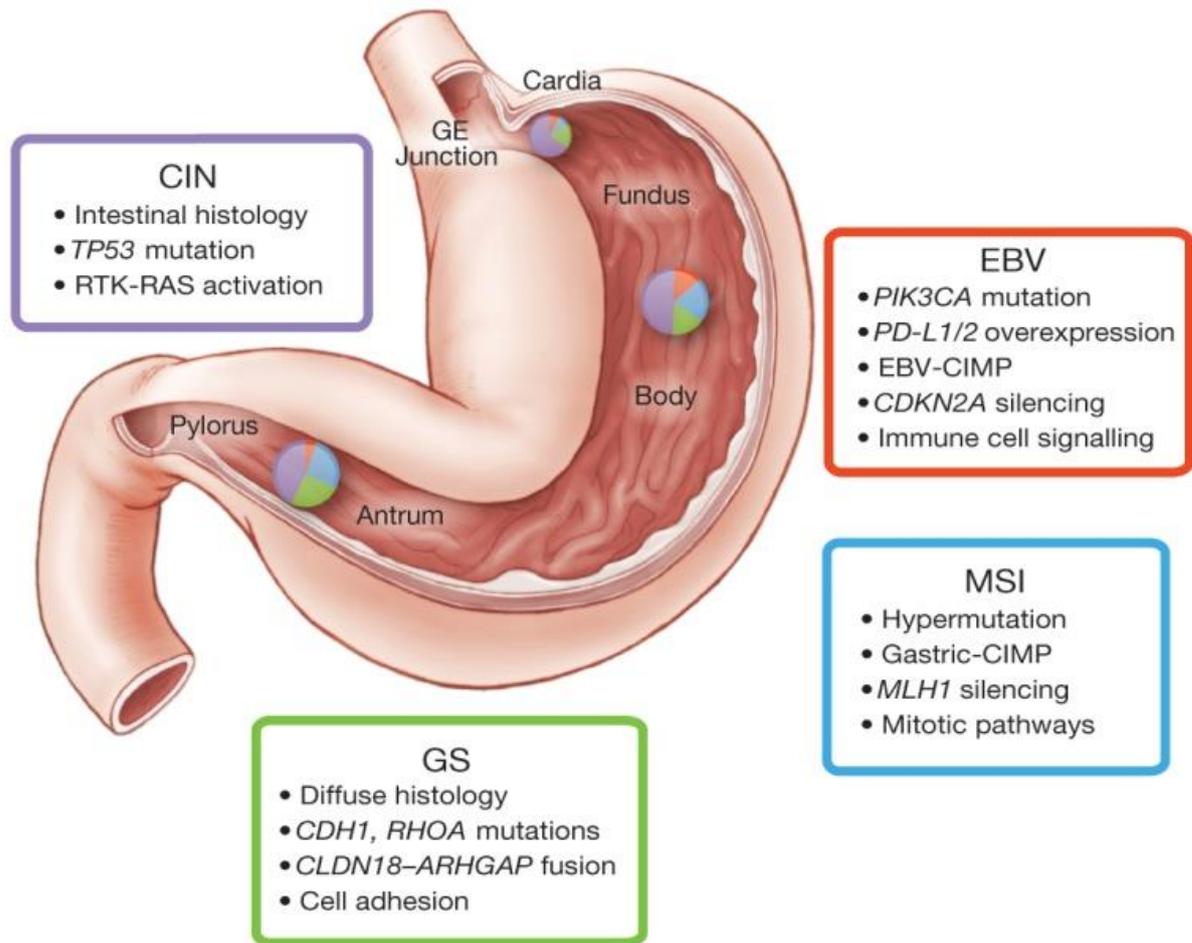


Figura 23. Principales características de los subtipos moleculares gástricos. AJ Bass et al. Nature 000, 1-8 (2014)

También el Asian Cancer Research Group (ACRG) identificó otros subtipos de tumores gástricos encontrando asociación significativa entre los subtipos y los patrones de recidiva y la supervivencia, resumida en la siguiente figura 24.¹⁸⁴

Table 2. Molecular Classification Systems for Gastric Cancer

GC Subtype	The Cancer Genome Atlas Research Network[57] (N = 295)	Asian Cancer Research Group[58] (N = 300)
Subtype 1	MSI Hypermethylation Gastric-CIMP <i>MLH1</i> gene silencing Mitotic pathways	MSI (best prognosis) Predominantly intestinal subtype by Lauren classification (> 60%) Located in antrum Often diagnosed at early stage (I/II) Hypermethylation
Subtype 2	EBV <i>PIK3CA</i> mutation PD-L1 and PD-L2 overexpression EBV-CIMP <i>CDKN2A</i> silencing Immune cell signaling	MSS/TP53-positive (Intermediate prognosis) EBV infection more frequent Intact <i>TP53</i> tumor suppressor gene activity
Subtype 3	CIN Intestinal histology by Lauren classification <i>TP53</i> mutation Receptor tyrosine kinase-Ras activation	MSS/TP53-negative (Intermediate prognosis) Loss of functional <i>TP53</i> tumor suppressor gene activity
Subtype 4	GS Diffuse histology by Lauren classification <i>CDH1</i> (E-cadherin) and <i>RHOA</i> tumor suppressor gene mutations <i>CLDN18-ARHGAP</i> fusion Cell adhesion	MSS/EMT (worst prognosis) Younger age Predominantly diffuse subtype by Lauren classification (> 80%) Often diagnosed at later stage (III/IV)

CIMP = CpG island methylator phenotype; CIN = chromosomal instability; EBV = Epstein-Barr virus; EMT = epithelial-to-mesenchymal transition; GC = gastric cancer; GS = genomically stable; MSI = microsatellite instability; MSS = microsatellite stable; PD-L = programmed death ligand.

Figura 24. Principales características del cáncer gástrico según la clasificación molecular. Chan BA, et al. Improving Outcomes in Resectable Gastric Cancer: A Review of Current and Future Strategies. Comment in Oncology (Williston Park). 2016 Jul;30(7): 635-45.

Ambos grupos usaron una combinación de metodología analítica molecular, incluyendo análisis de polimorfismo de un solo nucleótido, expresión génica, perfiles de metilación, secuenciación de ARN mensajero y microARN, y análisis del número de copias, así como el exoma completo y la secuenciación del genoma.

El objetivo de estas subclasificaciones no es otro que seleccionar mejor a los pacientes que tengan más probabilidades de responder a tratamientos personalizados.

Se ha visto que hasta en el 60- 70% de los subtipos MSS / TP53 negativo del ACRG (estabilidad funcional de los microsatélites, TP53) y el subtipo CIN de TCGA, presentan mutaciones en el gen supresor tumoral TP53, por lo tanto investigando en esta línea quizás obtengamos el fármaco diana concreto para estos subgrupos.

Lo mismo ocurre con el subtipo VEB de TCGA, que muestra una fuerte expresión de interleucina 12 y mutaciones de PIK3CA y amplificación de JAK2, ERBB2, CD274 y PDCD1LG2, de los cuales los dos últimos codifican el inhibidor del punto de control

inmune que se dirige a PD-L1 y PD-L2, 2, lo que podría justificar el uso de inhibidores de punto de control inmunitario. Hay resultados preliminares en ensayos de fase I / II que sugieren una señal positiva para la inhibición de PD-1 usando pembrolizumab o nivolumab en cáncer gástrico avanzado. En el estudio CheckMate-032 con nivolumab, los tumores positivos para PD-L1 tuvieron mejores respuestas siendo un biomarcador potencial. Se ha planteado la hipótesis de si estos fármacos inhibidores del punto control podrían aumentar la supervivencia como lo hacen en el melanoma resecable.^{185,186}

En los tumores con inestabilidad cromosómica se ha demostrado la amplificación genómica de varios mediadores de señalización de receptor tirosina quinasa, incluido el gen que codifica el ligando de proangiogénesis VEGFA (anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento endotelial vascular A.)

Recientemente, el ensayo MAGIC-B aleatorizó a los pacientes a recibir el régimen perioperatorio administrado en el ensayo MAGIC original con o sin el anticuerpo monoclonal inhibidor de VEGFA bevacizumab pendiente de resultados. (ClinicalTrials.gov identificador: NCT00450203).¹⁸⁷ Sin embargo, se ha publicado ya algún resultado de estudios con este anticuerpo desalentador, sin mejorar la supervivencia e incluso incrementando las fugas anastomóticas.¹⁸⁸

En el conjunto de datos TCGA, los cánceres con histología difusa de Laurén se clasificaron predominantemente como tumores genómicamente estables que demostraron alteraciones genéticas infrecuentes detectables, distintas de las mutaciones RHOA y las fusiones CLDN18-ARHGAP6 o ARHGAP26. Estos genes están implicados en la adhesión celular y la motilidad, y su desregulación es concordante con el comportamiento patológico de los subtipos de tumores difusos. Así, los estudios en esta línea serán fundamentales para mejorar los resultados en este subgrupo de tan bajo pronóstico.¹⁸³

Por último nombrar la vía de bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con cetuximab o panitumumab, dado que erlotinib no parece haber tenido buenos resultados.^{189,190,191} Aún hay estudios en marcha con cetuximab con cisplatino e irinotecán, a la espera de resultados si bien, no parece ser unas vías de éxito para el futuro. (inicalTrials.gov: NCT00857246)

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Hipótesis

Existen factores predictores del Grado de Regresión Tumoral (GRT) que permiten seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de un esquema terapéutico con quimioterapia neoadyuvante previo a la cirugía.

2. Objetivos

2.1. Objetivo principal

Definir factores clínicos, radiológicos, histológicos e inmunohistoquímicos predictores de la respuesta tumoral gástrica, medida mediante la clasificación de Becker (aceptada como clasificación de GRT en los tumores gástricos) y Ryan (propuesta como la mejor clasificación de GRT en tumores colorectales por el CAP [College of American Pathologists])¹⁹³, tras la quimioterapia neoadyuvante en tumores gástricos, con el fin de seleccionar adecuadamente a los pacientes que se beneficien de un esquema terapéutico con quimioterapia neoadyuvante, frente a los que lo hagan directamente de la cirugía

2.2. Objetivos específicos

- Comparar dos escalas de medición del grado de regresión tumoral (Becker y Ryan) para valorar su validez en los tumores gástricos.
- Estudiar factores histológicos y marcadores inmunohistoquímicos en las muestras de tejido obtenidos de la endoscopia previa a comenzar el tratamiento que permiten predecir la respuesta a neoadyuvancia.
- Valorar el pronóstico de los pacientes medido en meses de supervivencia global e intervalo libre de progresión, según el grado de regresión tumoral.

3. Metodología

3.1. Diseño de estudio

Serie de casos longitudinal ambispectiva multicéntrica

3.2. Periodo de estudio

Pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzados (uT3-T4, N+), incluyendo los de la unión esofagogástrica tipo II-III de la clasificación de Siewert, que hayan recibido tratamiento neoadyuvante, que estén en la base informatizada de los tres hospitales participantes, desde 2009 hasta 2014 de forma retrospectiva.

Se incluyeron además, de manera prospectiva, los pacientes que cumplieron las características durante 2014 y 2015 de la Fundación Jiménez Díaz.

3.3. Población de estudio

3.3.1. Criterios de inclusión

Pacientes con adenocarcinoma gástrico (incluyendo los de la unión esofagogástrica Siewert II y III) que hayan recibido neoadyuvancia, y que tengan muestra tisular diagnóstica previa al tratamiento.

3.3.2. Criterios de exclusión

Pacientes que no cumplan criterios de inclusión.

Los casos en los que se agote la muestra disponible de biopsia endoscópica no serán tenidos en cuenta en los resultados inmunohistoquímicos, pero si en todos los demás análisis realizados.

4. Muestra

4.1. Tamaño muestral

El tamaño muestral estimado fue de 60 pacientes, que permitieron identificar diferencias de 20% entre los grupos con un error alfa del 5%. Se contempló un 10% de pérdidas al seguimiento, lo que supuso una muestra mínima de 66 pacientes. Contamos con 80 pacientes y 8 pérdidas lo que se ajusta al cálculo.

4.2. Método de muestreo

Se han revisado las historias clínicas de los tres hospitales participantes, incluyendo los pacientes de los dos últimos años del Hospital Fundación Jiménez Díaz (FJD) (Universidad Autónoma de Madrid), que aporta 57 pacientes suponiendo el 71,25% de los pacientes. Los otros dos centros participante son, el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) (Madrid, España) con 5 pacientes (6,25%) y el Hospital Severo Ochoa (Leganés, Madrid, España) con 18 pacientes (22,5%).

Se ha realizado una base de datos en Excel Versión 15 (Excel 2013), con las siguientes variables:

- Variables clínicas:

Sexo

Edad

Antecedentes personales: Hipertensión arterial, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, dislipemia, enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar: EPOC, enfermedad del sistema nervioso central, arteriopatía periférica, insuficiencia renal.

Anemia

Clínica digestiva debut: epigastralgia, dispepsia, vómitos,

Hemorragia digestiva alta

Estado nutricional: Albumina, proteínas totales, pérdida de peso.

Marcadores tumorales: CA19-9 y CEA

- Variables radiológicas y pruebas complementarias:

Estadificación mediante ecoendoscopia (TEUS, NEUS, MEUS).

Tamaño endoscópico.

Localización endoscópica.

Estadificación mediante TC (cTRX, cNRX, cMRX).

Laparoscopia diagnóstica: citología de lavado, cTlap, cNlap, cMlap, localización.

- Neoadyuvancia:

Protocolo de neoadyuvancia empleado: PLEF (Cisplatino, Leucovorina, Etopósido, 5-Fluoracilo), ECF (Epirubicina, Cisplatino, 5-fluoracilo), EPI + 5-fu, ECX (Epirubicina, cisplatino, xeloda), EOX (Epirubicina, Oxaliplatino, Capecitabina).

Complicaciones.

- Variables quirúrgicas:

Tipo de cirugía: Gastrectomía subtotal, gastrectomía total, no resecado, resección del remanente gástrico, esofagectomía, o resección local.

Tipo de linfadenectomía: no, D1, D2, D2-pancreatectomía y esplenectomía, D3.

Tipo de resección: R0, R1 o R2.

Complicaciones postoperatorias: quirúrgicas, no quirúrgicas, reintervención, reingreso.

- Variables anatomopatológicas:

Localización del tumor: UEG tipo II, UEG tipo III, tercio proximal, tercio medio, tercio distal, boca anastomótica, linitis plástica.

Histológicas: tipo histológico de la OMS (tubular, anillo de sello, papilar, mucinoso, medular, otros) y de Laurén (intestinal, difuso, indeterminado), grado histológico (G1, G2, G3 y G4), presencia de eosinófilos (escala semicuantitativa según el recuento de

eosinófilos/CGA), presencia de inflamación, desmoplasia, infiltración perineural, invasión vascular, invasión linfática.

Margen proximal y distal

TNM 7ª edición: T0, Tis, T1a, T1b, T2, T3, T4, T4a, T4b, N0, N1, N2n N3, N3a, N3b, M0, M1

Ganglios resecados/ganglios metastásicos.

TRG de Ryan: 0 Completa, 1 Moderada, 2 Mínima, 3 Pobre o no respuesta

TRG de Becker: TRG1a respuesta completa, TRG1B respuesta subtotal (<10%),

TRG2 respuesta parcial (10-50%), TRG3 mínima o sin respuesta

Tipo de respuesta: fibrosis, moco o inflamación.

- Variables inmunohistoquímicas

FAK y CDX2

- Variables de resultado:

Recidiva: no, local, a distancia, ambas, persistencia del tumor.

Exitus: muerte por tumor o por otras causas

Las variables de resultado del estudio fueron el intervalo libre de progresión (definido como el tiempo transcurrido desde la cirugía con intención curativa hasta la recidiva local o a distancia medido en meses) y la supervivencia global (definida como el tiempo transcurrido desde la cirugía con intención curativa hasta la muerte por enfermedad medido en meses).

Todos los datos patológicos han sido revisados de forma independiente por dos patólogos (AC y MJFA) ambos ciegos sobre la evolución de los pacientes. Los casos con discordancia han sido revisados conjuntamente para llegar a un consenso o bien revisados por un tercer patólogo (JP). El grado de regresión del tumor se revisó en el tejido de la pieza de resección quirúrgica después del tratamiento neoadyuvante, utilizando la clasificación de Becker y Ryan.

Además, se ha obtenido tejido tumoral procedente de las biopsias endoscópicas previo al tratamiento neoadyuvante, para realizar estudios inmunohistoquímicos sobre una

micromatriz de tejido tumoral (TMA), para estudiar los factores inmunohistoquímicos FAK y CDX2 (proteína Homeobox CDX-2).

Para realizar el TMA, se han elegido las zonas representativas del tejido tumoral identificadas por un patólogo en secciones teñidas con hematoxilina-eosina. Tras la revisión por el patólogo se ensamblaron los TMA con núcleos de 0,6 mm por triplicado del tejido de las biopsias tumorales, utilizando una máquina para TMA MTA-1 (Beecher Instruments®). Toda la inmunohistoquímica se llevó a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica de la Fundación Jiménez Díaz, realizando controles internos negativos y positivos para cada ronda de tinción. La recuperación de antígenos se realizó en PT-Link (Dako®) durante 20 minutos a 95°C en una solución tamponada con pH alto (Dako®). Se bloqueó la peroxidasa endógena mediante inmersión de las secciones en peróxido de hidrógeno durante 5 minutos. Los cortes fueron lavados durante 5 minutos con solución salina tamponada Tris que contenía Tween 20 con un pH de 7,6 e incubados con los anticuerpos primarios anti-FAK (Abcam, anti-FAK (1:50; Cell Signaling, Danvers, MA, USA) que reconoce la proteína FAK total.) y anti-CDX2 (Dako) durante 20 minutos a temperatura ambiente, seguido de incubación con el polímero adecuado anti-Ig peroxidasa de rábano conjugada (EnVision Dako) para detectar la reacción antígeno-anticuerpo. La reacción se reveló con 3,3'-diaminobencidina como cromógeno durante 5 minutos y contratiñó con hematoxilina. Todas las tinciones de inmunohistoquímica fueron realizadas en un Dako Autostainer.

Para la interpretación de todos los casos se estimó una z-score multiplicando el porcentaje de células con tinción positiva por el grado de intensidad de la misma, valorado en una escala semicuantitativa de 0-3. Dicha multiplicación arrojó valores entre 0-300 con los cuales se elaboró una curva ROC para determinar el mejor punto de corte para discriminar el pronóstico. La expresión de FAK se consideraba positiva con un valor superior a 10. En el caso de CDX el punto de corte fue 40.

5. Análisis estadísticos

El análisis estadístico se hizo en cuatro fases:

5.1- Análisis descriptivo de la serie presentada.

Se emplearon porcentajes y frecuencias absolutas tras la codificación de las variables cualitativas, y medias con la desviación estándar para las variables cuantitativas de distribución normal confirmadas por la prueba de Shapiro-Wilk/Kolmogorov-Smirnoff. Para aquellas variables cuantitativas que no se ajustaban a la normalidad se utiliza la mediana (rango).

5.2- Estudio de la concordancia entre las escalas empleadas para medir el grado de regresión tumoral: Becker y Ryan.

Se empleó para el análisis el índice de Kappa.

5.3- Análisis univariable de asociación entre las variables recogidas y las escalas de gradación de la regresión tumoral: Ryan y Becker, con la intención de identificar los posibles factores predictores de la respuesta tumoral.

Se agruparon a los pacientes en función del grado de respuesta tumoral tras la neoadyuvancia: respuesta mayor o respondedores (1a y 1b de Becker, 0,1 de Ryan) y respuesta menor o no respondedores (2,3 de Becker y Ryan). La elección de los grupos se debe a las diferencias significativas demostradas en la literatura, en cuanto a la supervivencia en el cáncer gástrico. A diferencia con otros tumores, los pacientes con respuesta parcial (2 de Becker y Ryan) no mejoran la supervivencia en la literatura.¹⁵⁶

Además hemos realizado los análisis univariados de asociación ampliando el criterio de pacientes respondedores, con la clasificación de Becker por ser la que mejor predice en nuestro trabajo el ILP y la SG. Consideramos pacientes respondedores a: 1a, 1b, 2 GRT de Becker (menos del 50% de células residuales en la muestra). En la literatura

encontramos trabajos como el de Shah que realizan esta subdivisión, por proporcionar grupos más equánimes respecto a la n para la comparativa.¹⁹²

Para valorar la asociación entre el índice de regresión y las variables cualitativas se utilizó la prueba del Xi cuadrado con las correcciones pertinentes, y la prueba de t de Student o ANOVA para comparar las medias de las variables cuantitativas entre grupos de variables cualitativas de dos o más categorías, respectivamente.

5.4- Análisis univariable de supervivencia, comparando las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con respuesta mayor y menor de la escala de Becker y Ryan con la prueba del logaritmo de los rangos (log-rank).

No se ha realizado análisis multivariable debido al pequeño tamaño muestral.

El grado de significación se fijó en un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el programa SPSS 20.0 para Windows para los cálculos estadísticos.

6. Aspectos éticos/confidencialidad de los datos

El permiso para este estudio ha sido obtenido del Comité Ético de Investigación Científica del hospital Fundación Jiménez Díaz (Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España) en octubre de 2014. (ANEXO 3).

El estudio se llevó a cabo acorde con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1964, y posteriores revisiones de Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996), Edimburgo (2000), Seúl (2008), y la última revisión de Fortaleza en 2013. Así está realizada acorde a la legislación vigente en España de acuerdo

a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos del investigador y del estudio fueron introducidos y tratados en una base de datos, que se trató conforme a la mencionada Ley Orgánica, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio.

Los pacientes recogidos de forma retrospectiva firmaron el consentimiento de biobanco donde se les informó de que sus tejidos pueden ser utilizados para el estudio científico y sobre aspectos de confidencialidad y posibilidad de revocación. Los pacientes recogidos de forma prospectiva, firmaron el consentimiento específico aceptado por el CEIC.

El estudio no ha recibido ninguna financiación y sus responsables no tienen conflictos de intereses para su realización.

RESULTADOS

1. Estadística descriptiva.

Un total de 80 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio cumpliendo con la muestra estimada necesaria (n=60).

Uno de los pacientes falleció debido al tratamiento neoadyuvante, uno de ellos rechazó la cirugía y abandonó todo el tratamiento, cuatro de ellos presentaron progresión de su enfermedad durante la neoadyuvancia, no siendo resecables en el momento de la cirugía, y tres de ellos fallecieron por complicaciones quirúrgicas.

En total, se dispuso de datos de regresión en la muestra definitiva de 74 pacientes, y de los datos de seguimiento de 72 pacientes, cumpliendo con las pérdidas muestrales estimadas (n=8).

Para el estudio de los factores inmunohistoquímicos FAK y CDX2, se contó con muestra endoscópica de 57 pacientes, dado que el material de la biopsia de endoscopia diagnóstica se agotó en el resto.

1.1. Variables clínicas

El 60% de los pacientes (48) fueron hombres, y el 40% (32) mujeres, con una media de edad de 64,55 años (rango 38-83). En la tabla 1 se especifica sexo por hospital.

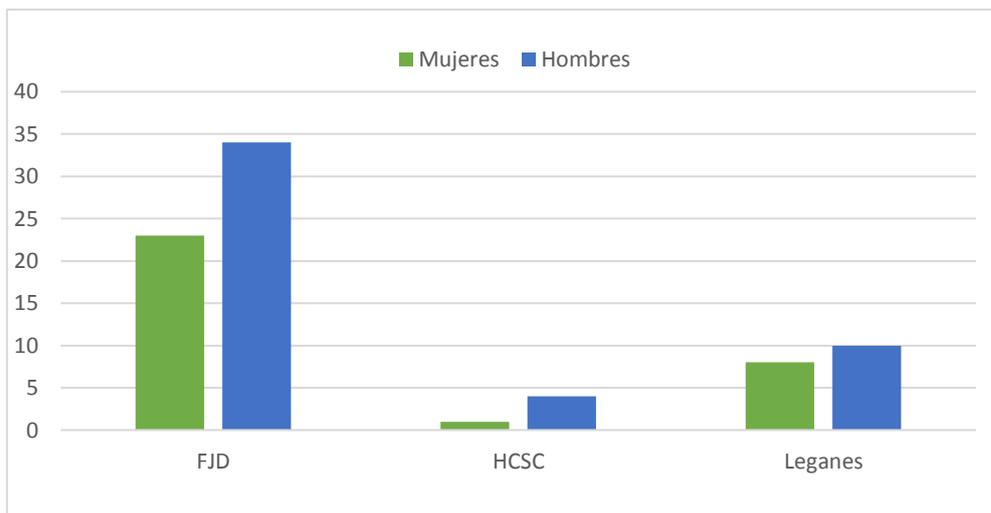


Tabla 1. Sexo desglosado por hospital.

En la tabla 2 se describen las características clínicas que presenta nuestra serie respecto a sus antecedentes personales y comorbilidades asociadas, siendo la más frecuente la Hipertensión arterial y la anemia.

Características	N	%
Hipertensión arterial	35	43,8%
Diabetes insulino dependiente	3	3,8%
Diabetes no insulino dependiente	14	17,5%
Dislipemia	28	35%
Cardiopatía isquémica	4	5%
Insuficiencia cardiaca	3	3,8%
EPOC	10	12,5% %
Accidente cerebrovascular	1	1,3%
Arteriopatía periférica	9	11,3%
Insuficiencia renal.	1	1,3%
Anemia	42	52.5%

Tabla 2. Antecedentes personales y comorbilidades.

El síntoma principal de estos pacientes fue el dolor epigástrico (48 pacientes), seguido de dispepsia (41 pacientes), anemia (40 pacientes) y finalmente vómitos (28 pacientes).

15 pacientes presentaron hemorragia digestiva alta en el momento del diagnóstico. El 76,6% de los pacientes había perdido peso en el momento del diagnóstico.

Respecto al estado nutricional y marcadores tumorales, se recogen en la tabla adjunta 3.

Características	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica
Albumina gr/dl	2,2	6,8	3,92	1,822
Proteínas totales gr/dl	5	7,6	6,44	3,209
CA19-9 pretratamiento UI/ ml	1	3802	113,13	493,943
CEA pretratamiento ng/mL	0	70	6,66	13,761

Tabla 3. Marcadores tumorales y de estado nutricional.

1.2 Variables radiológicas y de pruebas diagnósticas

1.2.1 Variables endoscópicas.

La forma de estadificar a los pacientes para su inclusión en régimen neoadyuvante fue principalmente la **ecoendoscopia**.

En nuestra serie 36 casos fueron considerados como uT4, 22 como uT3 y 7 como uT2, tal y como muestra la tabla 4. Los 7 casos estadificados como uT2 demostraron afectación ganglionar y eran de localización proximal, motivo por el cual se planteó la neoadyuvancia en lugar de la cirugía de entrada.

Al resto de pacientes no se les realizó la ecoendoscopia por ser tumores obstructivos, que no permitieron el paso del transductor, demostrando ser localmente avanzado por otras pruebas.

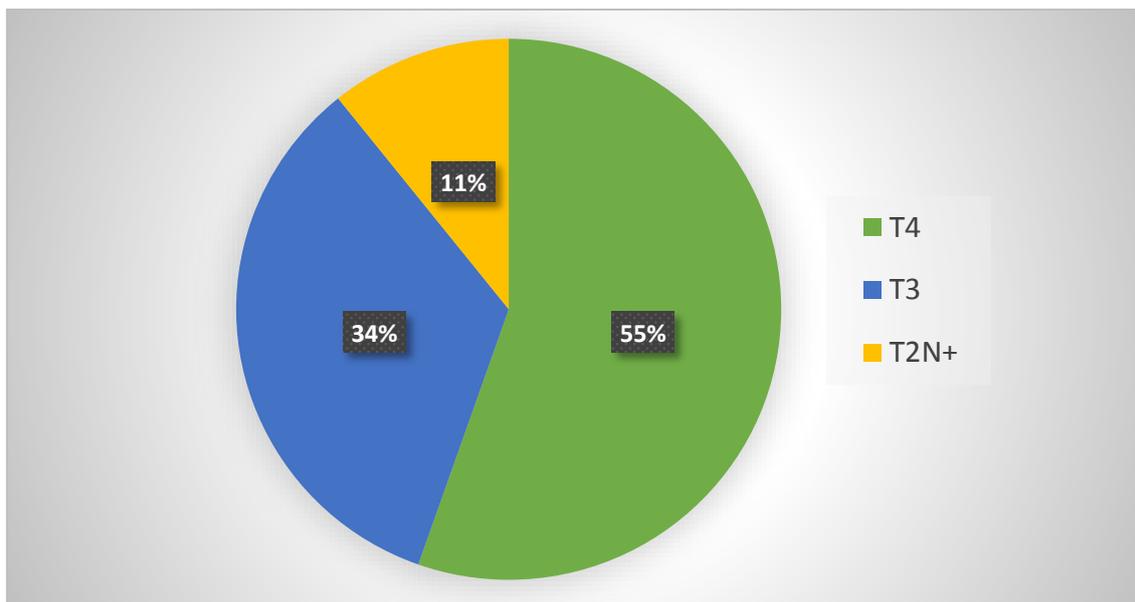


Tabla 4. Categoría uT en la estadificación ecoendoscópica preoperatoria.

El 21,5% (14) de los pacientes fueron estadificados como uN0, siendo 12,3% (8) no valorables uNx y el resto 66,2% (43) considerándose uN+.

En 3 casos se estadificó a los pacientes como uM1, lo cual no se confirmó por TC ni por laparoscopia exploradora por lo que se remitieron a neoadyuvancia.

El tamaño **endoscópico** medio fue de 1,08 cm (0,18-9.5). La tabla 5 resume los datos de localización tumoral endoscópica.

Localización	N	%
UEG tipo II	9	11,3%
UEG tipo III	18	22,5%
Tercio proximal	7	8,8%
Tercio medio	15	18,8%
Tercio distal	28	35,0%
Boca anastomótica	1	1,3%
Linitis plástica	2	2,5%

Tabla 5. Localización tumoral endoscópica.

1.2.2. Variables radiológicas.

Para la categoría cT, el TC fue poco útil como se puede apreciar en la tabla 6, en cuanto a la categoría cN en la mayoría de los casos fue positiva (n=52) como se aprecia en la tabla 7. Todos los pacientes fueron cMRX0.

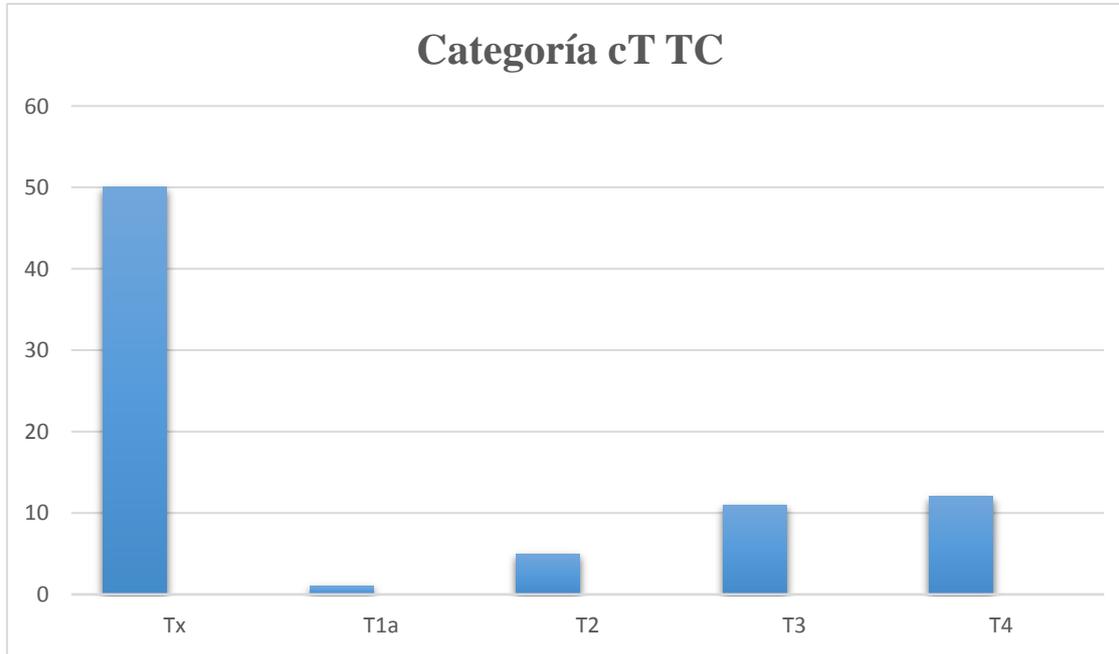


Tabla 6. Categoría cT según hallazgos del TC.

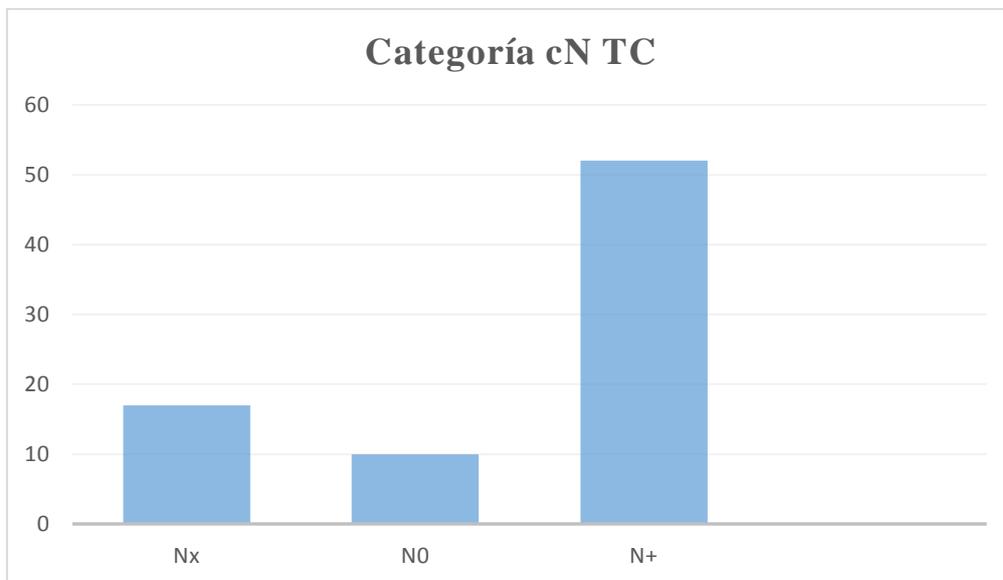


Tabla 7. Categoría cN según hallazgos en el TC.

1.2.3. Laparoscopia exploradora

La laparoscopia de estadificación se realizó en 63 pacientes (67,5%) por ser tumores uT3 o uT4, con dudas respecto a su extensión metastásica intraabdominal.

Mediante la laparoscopia de estadificación se consideró como categoría cT4 a 42 pacientes, 12 como cT3 siendo la estadificación no valorable en los otros 13 restantes.

Esta técnica no resultó útil para la valoración del estadio N, por lo que en todos los casos se consideró cNx.

En 58 casos se realizó citología de lavado, pero solo en uno (1,72 % del total) resultó positiva, que evolucionó con progresión de la enfermedad, tal y como cabía de esperar tras tratarlo con tratamiento neoadyuvante.

1.3. Variables de tratamiento neoadyuvante

Todos los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento neoadyuvante.

El 60% de los pacientes (48) fueron tratados con quimioterapia según el protocolo EOX, 15% (12) con ECX, 13,75% (11) de los pacientes con ECF, y el resto de los pacientes fueron tratados con otros esquemas como EF, Folfox o PLEF. (Tabla 8).

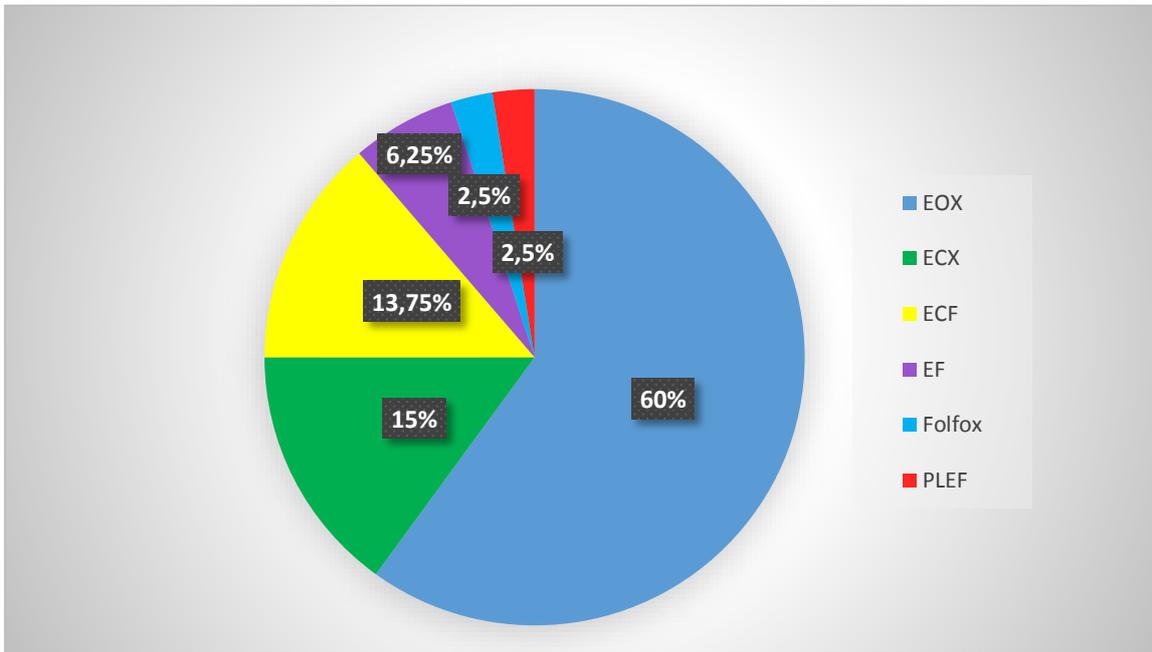


Tabla 8. Protocolo de quimioterapia neoadyuvante.

El 57,5% de los pacientes tuvieron complicaciones durante el tratamiento neoadyuvante (46 pacientes).

1.4. Variables quirúrgicas

El 47,85% de los pacientes fueron sometidos a una gastrectomía total, y el 18,4% a una gastrectomía subtotal, realizándose en el 33,75% una gastrectomía total ampliada a esófago distal. La linfadenectomía D2 se realizó en el 72,6%. A 8 pacientes se les reseco la vesícula, a 7 el bazo, a 4 la cola del páncreas y 2 de ellos tuvieron resección hepática.

El 16,6% (11) de los pacientes tuvieron complicaciones quirúrgicas y el 19,7% (17) no quirúrgicas, requiriendo reingreso el 7,6% (4) y reintervención (7). (Tabla 9).

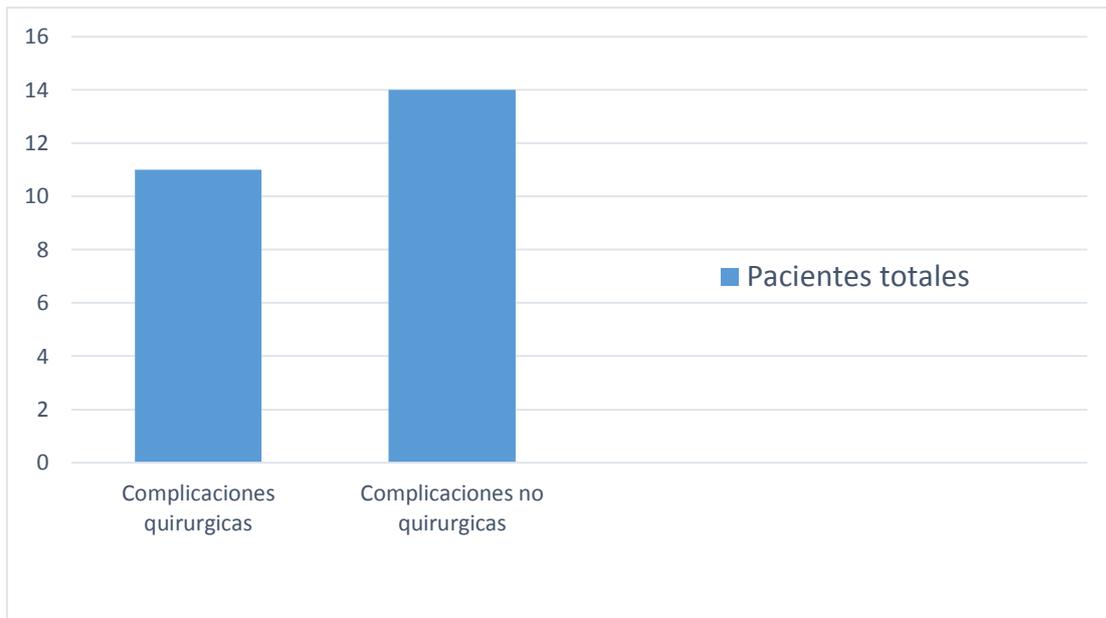


Tabla 9. Complicaciones médico/quirúrgicas.

1.5. Variables anatomopatológicas

1.5.1 Localización

El 11,25% (n=9) de los pacientes tuvieron un adenocarcinoma de la unión gastroesofágica tipo II según la clasificación de Siewert, el 22,5% (n=18) de los pacientes tuvieron un adenocarcinoma tipo III según la clasificación de Siewert, un 8,75% (n=7) de los pacientes tuvieron un adenocarcinoma en el tercio gástrico proximal, 18,75% (n=15) en el tercio medio, 35% (n=28) en el tercio distal. Un paciente, 1,25%, tuvo en la boca anastomótica y dos pacientes, 2,5%, tuvieron una linitis plástica. (Tabla 10).

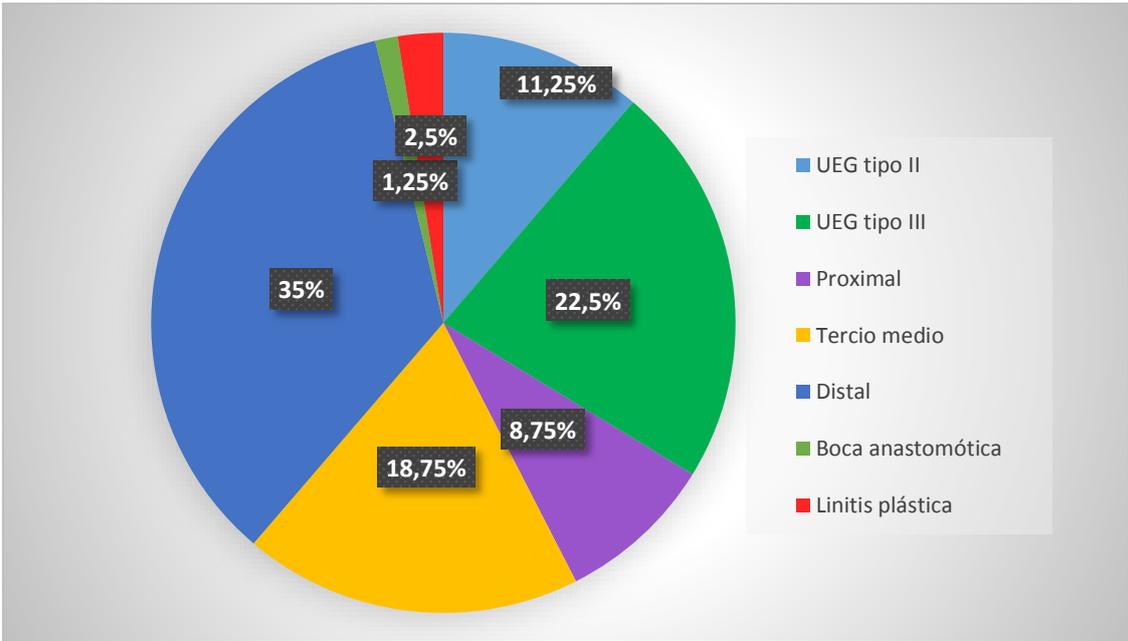


Tabla 10. Localización tumoral.

1.5.2. Histología

Aplicando la clasificación **histológica de la OMS**, el 48,1% de los tumores resecaados (38 pacientes) fueron adenocarcinomas de tipo tubular, el 32,5% (26 casos) fueron carcinomas de células en anillo de sello, el 15% (12 casos) de tipo papilar, el 2,6% tipo mucinoso (2 pacientes) y el 1,3% (1 paciente) un tumor de tipo medular. (Tabla 11).

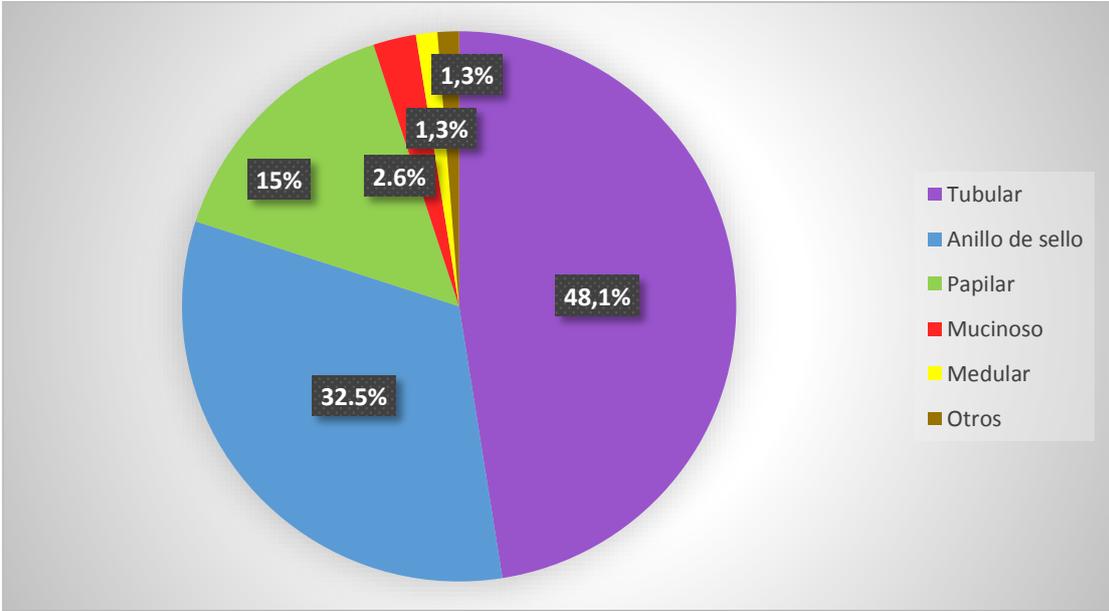


Tabla 11. Tipos histológicos según la clasificación de la OMS.

Según la clasificación de **Laurén**: 40 pacientes (61%) tuvieron tumores intestinales, 16 (24%) pacientes tumores de tipo difuso y 10 pacientes (15%) tumores indeterminados. (Tabla 12).

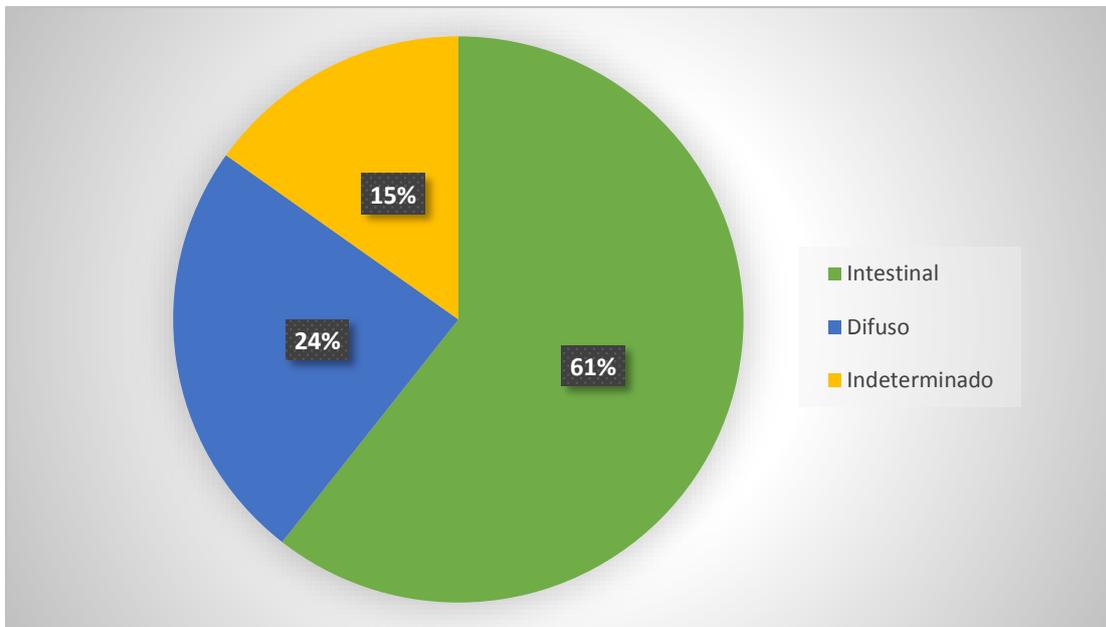


Tabla 12. Clasificación de Laurén.

No se visualizó **inflamación** en el 29,2% de las muestras tumorales de las biopsias previas al tratamiento, se observó un infiltrado inflamatorio leve en el 35,4%, e intenso en el 35,4%.

En la biopsia endoscópica previa al tratamiento, se observó un infiltrado de **eosinófilos** en grado leve en el 12,7% de los casos, y en grado moderado en el 26,3% de los casos. No se observó en el 64,3% de los casos.

En el 65,6% de las muestras endoscópicas no encontramos **desmoplasia** peritumoral, estando presente en el 34,4 % de los pacientes.

1.5.3 Grado de diferenciación

Tres de los pacientes (4%) fueron G1, 19 G2 (25%), 32 G3 (43%), y 21 fueron G4 (28%). Es decir, más de la mitad de los pacientes de nuestra serie tuvieron tumores poco o mal diferenciados. (Tabla 13).

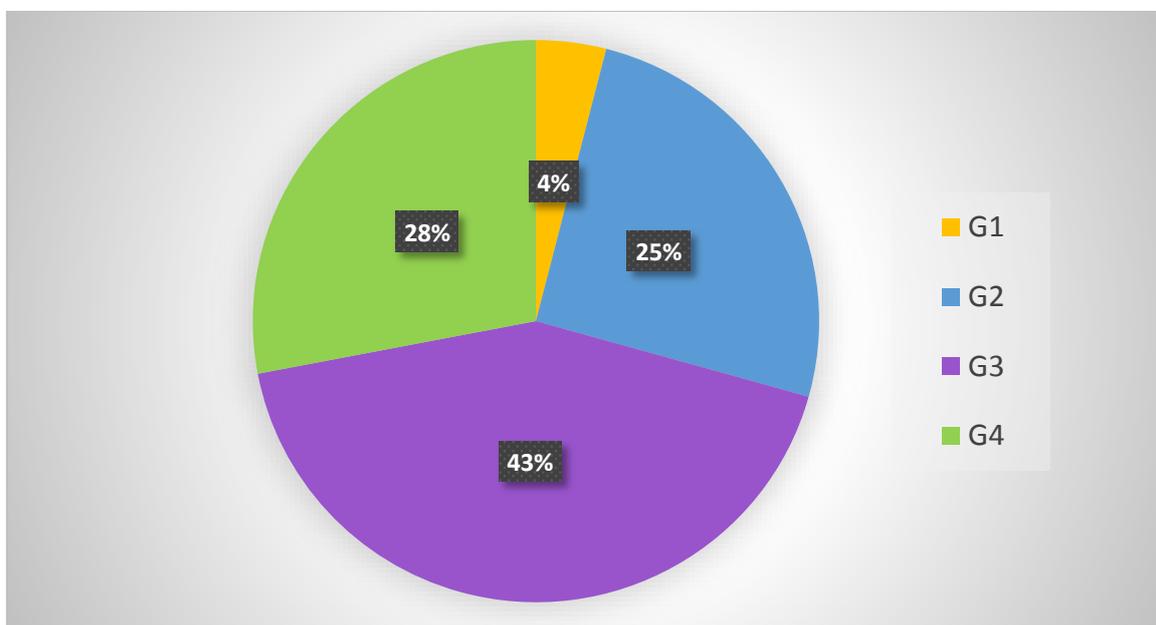


Tabla 13. Grado de diferenciación tumoral.

1.5.4. Invasión vascular, linfática y perineural.

El 47,9% de los pacientes tenía **invasión vascular (v0)**, el 61,5% **invasión linfática (l0)** y el 51,4% **infiltración neural (n0)**.

1.5.5. Clasificación pTN 7ª edición

Como podemos observar en la tabla 14, la mayoría de los pacientes tras el tratamiento continúan perteneciendo a estadios avanzados (**ypT3 y 4**), y con afectación linfática **ypN+** como vemos en la tabla 15.

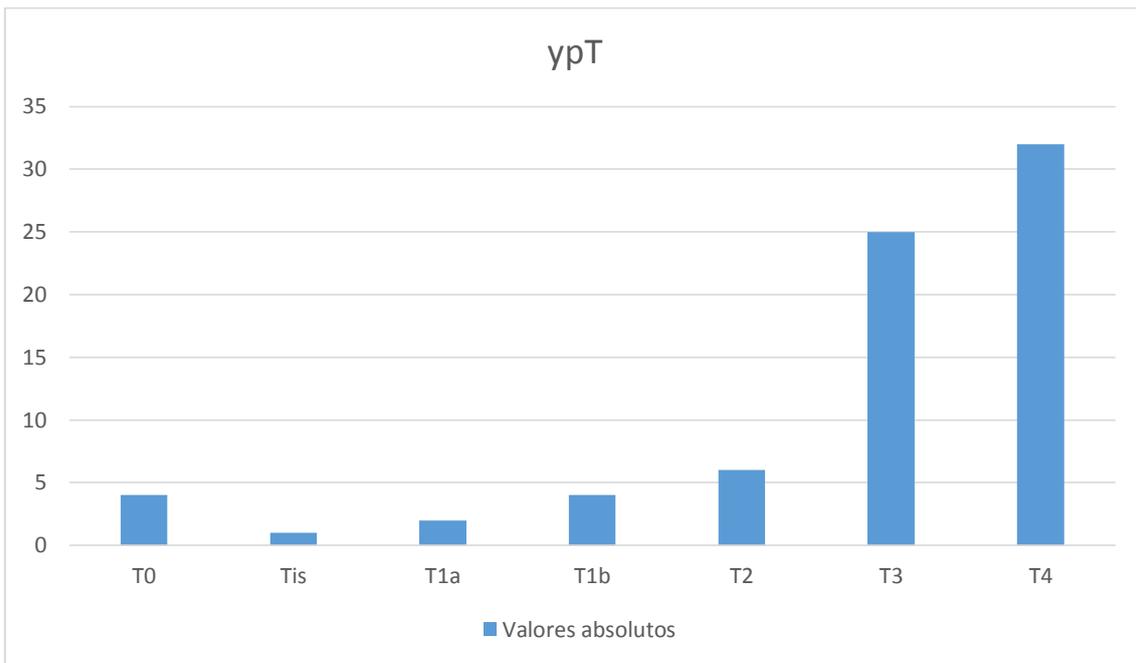


Tabla 14. Categoría ypT.

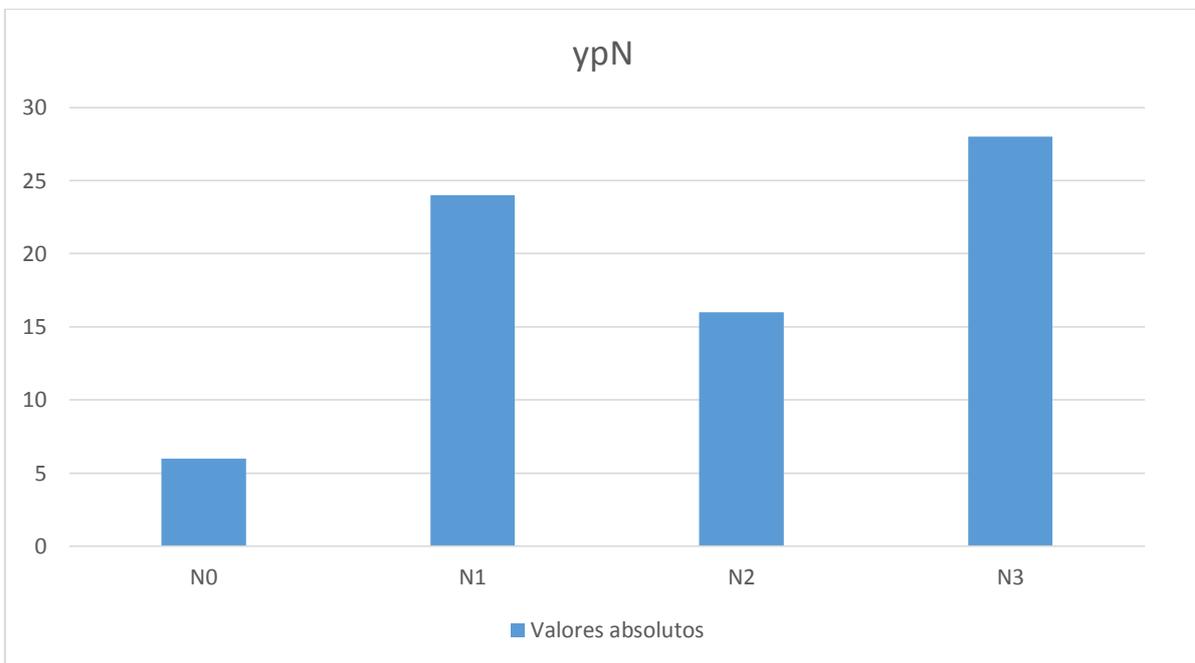


Tabla 15. Categoría ypN.

La media de ganglios resecaos fue de 29,29 (rango: 9-60) y la de los ganglios metastásicos 5 (rango: 0-36).

1.5.6. Márgenes de resección:

La distancia media al margen proximal fue de 3,71 cm (0,1-10) y al margen distal 4,86 cm (0,1-15).

Se consiguió una resección R0 en el 95% de los casos.

1.6 Variables Inmunohistoquímicas

La expresión de FAK fue negativa en un 68,4% de los pacientes (n=39) y positiva en un 31,6%, (n=18).

La expresión de CDX2 fue positiva en el 38,6% de los pacientes (n=22) no expresándose en 35 casos, es decir el 61,4%.

1.7. Variables por centro hospitalario.

El Hospital Fundación Jiménez Díaz (FJD) aportó 57 pacientes suponiendo el 71,25% de los pacientes. El Hospital Clínico San Carlos (HCSC) aportó 5 pacientes (6,25%) y el Hospital Severo Ochoa (HSO) aportó 18 pacientes (22,5%).

En la tabla 16 se detalla las principales variables especificadas desglosadas por hospital, mostrando la homogeneidad de la muestra. (p = n.s.)

Variable	FJD %	HCSC %	HSO %	p
Sexo	Hombres 40,35% Mujeres 59,65%	Hombres 25% Mujeres 75%	Hombres 44,45% Mujeres 55,55%	0,4
Edad (años) Media (DT)	65,15 (9,474)	57,20 (12,050)	66,53 (8,601)	0,1
Grado de diferenciación (%)	Grado 1 5,7% Grado 2 17% Grado 3 45,3% Grado 4 32,1%	Grado 1 0% Grado 2 20% Grado 3 60% Grado 4 20%	Grado 1 0% Grado 2 46,67% Grado 3 33,33% Grado 4 20%	0,3
uT (%)	Tx 2% T1 2% T2 8,2% T3 26,5% T4 61,2%	Tx 0% T1 0% T2 0% T3 40% T4 60%	Tx 0% T1 0% T2 23,1% T3 53,8% T4 23,1%	0,2
uN (%)	N0 27,1% N+ 73%	N0 20% N+ 80%	N0 61,5% N+ 38,5%	0,07
pT (%)	T0 5,77% Tis 1,92% T1a 5,77% T1b 1,92% T2 9,61% T3 25% T4 50%	T0 0% Tis 0% T1a 0% T1b 0% T2 0% T3 60% T4 40%	T0 6,67% Tis 0% T1a 6,67% T1b 6,67% T2 6,67% T3 46,67% T4 26,67%	0,5
pN (%)	N0 11,54% N1 26,92% N2 19,23% N3 23,08% N3a 13,46% N3b 5,77%	N0 0% N1 20% N2 20% N3 0% N3a 20% N3b 40%	N0 0% N1 53,33% N2 26,67% N3 6,67% N3a 13,33% N3b 0%	0,07
Ganglios resecados/metastásicos	28,92/4,55	42,00/13,60	27,00/4,07	0,04
Diámetro tumor (cm)	4,578	4,700	3,50	0,5

Tabla 16. Variables principales desglosadas por hospital.

1.8. Clasificaciones del grado de respuesta tumoral

1.8.1. Clasificación de Ryan

En 48 pacientes (64,86%), el GRT fue pobre o grado 3, en 15 pacientes (20,3%), el GRT fue grado 2, y en 7 pacientes (9,45%) el GRT fue el 1. En 4 casos (5,4%) tuvieron regresión completa o GRT 0. (Tabla 17).

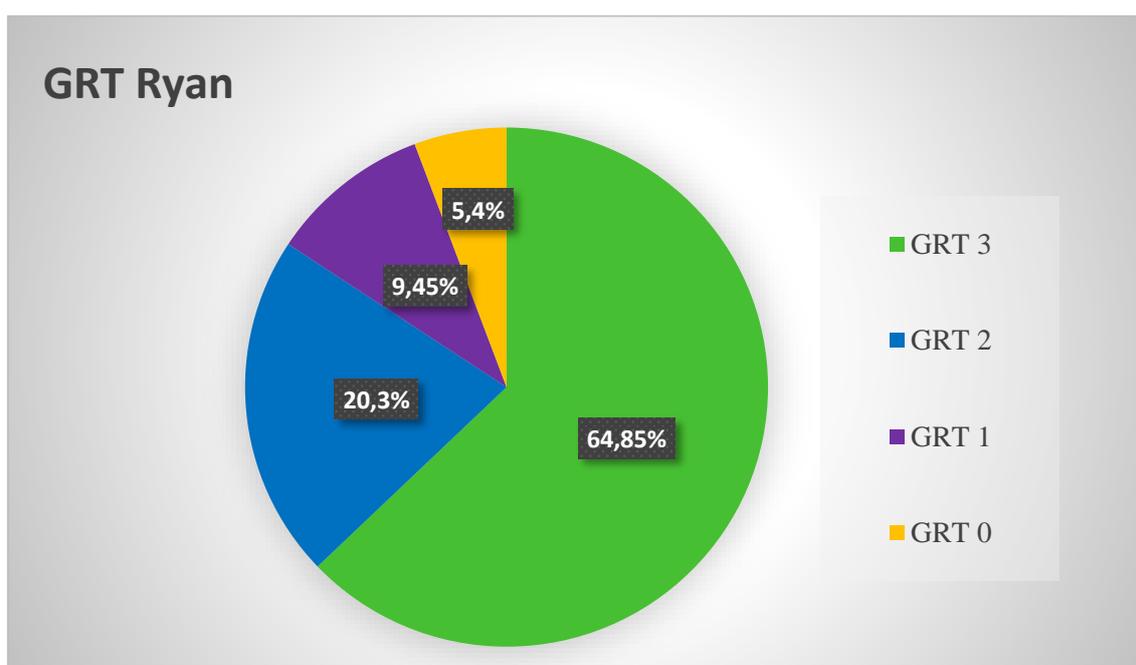


Tabla 17. GRT según la clasificación de Ryan.

Consideramos casos de respuesta mayor o respondedores aquellos que tuvieron un GRT 0, 1, según la clasificación de Ryan. En nuestro estudio supuso el 14,85% (n=11) de los pacientes. Por otro lado, se consideró respuesta menor o no respondedores los casos que tuvieron un tipo GRT 2, 3 de acuerdo con la clasificación de Ryan. En nuestro estudio representaron el 85,15% (n=59) de los pacientes.

1.8.2. Clasificación de Becker

Según la clasificación de Becker, 4 pacientes (5,4%) de este estudio tuvieron una regresión tumoral completa (GRT1a); 7 pacientes (9,46%) tuvieron una respuesta subtotal GRT1b (<10% tumor residual); 22 pacientes (29,73%) tuvieron una respuesta parcial o GRT2; 41 casos (55,40%) un GRT3. (Tabla 18).

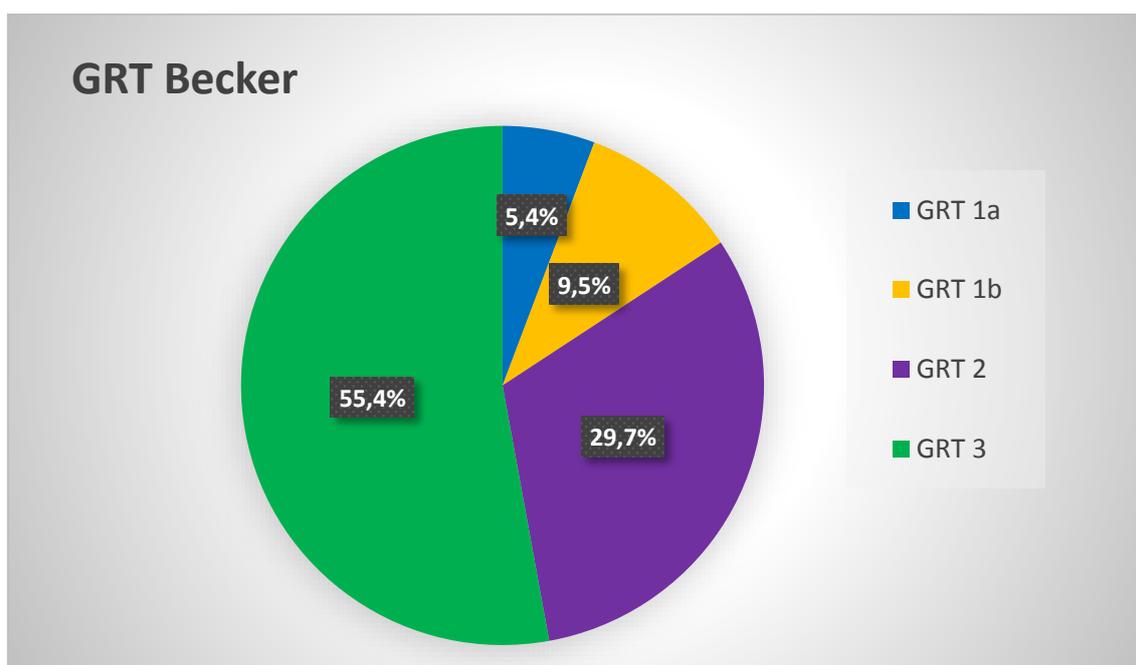


Tabla 18. GRT según la clasificación de Becker.

Se consideraron casos de respuesta mayor aquellos que tuvieron un GRT 1a, o 1b según la clasificación de Becker. En nuestro estudio supuso el 14,9% de los pacientes (n=11). Por otro lado, se consideró respuesta pobre a los casos que tuvieron un GRT 2 o GRT 3. En nuestro estudio representaron el 85,1% de los pacientes, (n=63).

1.9. Tipo de respuesta

La respuesta tras la neoadyuvancia tipo fibrosis estuvo presente en el 72,4% de los pacientes, tipo moco en el 19%, y tipo inflamatorio con necrosis en el 8,6% de los pacientes.

1.10. Seguimiento

Un 36,3% de los pacientes (n=29) de nuestra serie fallecieron por el tumor. Un 6,3% (n=5) falleció por otras causas. Se perdió el seguimiento en 10% de los pacientes (n=8).

De los 33 pacientes de nuestra serie que presentaron recidiva, 7 pacientes (8,8%) tuvieron una recidiva local, 17 a distancia (21,3%), 5 tuvieron la recidiva local y a distancia al mismo tiempo (6,3%) y 4 tuvieron una persistencia del tumor (5%).

La mediana de seguimiento fue de 23,55 meses (rango: 0-85). El intervalo libre de enfermedad fue de 19,25 meses (rango 0-85), y el de supervivencia global 23,87 meses (0-85).

2. Estudio de la concordancia entre los sistemas de medida de la regresión tumoral según la clasificación de Becker y Ryan.

Dada la discrepancia en la bibliografía sobre la escala que se debe emplear para medir el grado de regresión tumoral, en este estudio se han utilizado dos: la clasificación de Ryan y la de Becker. Encontramos una tasa de concordancia entre estos dos sistemas estadísticamente significativa con un valor kappa superior al 80% ($p = 0,000$). (Tabla 19).

Becker	N (%)	Respuesta	Ryan	N (%)	Respuesta
1a Completa (sin tumor)	4 (5,4%)	Buena n=11	Grado 0	4 (5,4%)	Buena: n=11
1b Subtotal (<10%)	7 (9,5%)		Grado 1	7 (9,5%)	
2 Parcial (10-50%)	22 (29,7%)	Mala n=63	Grado 2	19 (25,7%)	Mala n=63
3 Mínima (> 50%)	41 (55,4%)		Grado 3	44 (59,4%)	

Tabla 19. Grado de regresión tumoral según la escala Becker y Ryan

Hemos agrupado a los pacientes en buenos y malos respondedores basándonos en los resultados de significación de supervivencia demostrada en la literatura.¹⁵⁶ Se han considerado pacientes respondedores o con buena respuesta a aquellos con GRT 1 de Becker o 1 y 2 de Ryan, y sin respuesta o malos respondedores a los GRT 2 y 3 de Becker y Ryan.

3. Análisis de factores predictores del grado de regresión tumoral.

3.1. Factores asociados al grado de regresión de Ryan

3.1.1. Factores analíticos:

No se consiguió demostrar asociación significativa entre el GRT y la concentración de **CA19.9** preoperatorio, ($p = 0,4$), aunque esta fue más alta en los pacientes con mala respuesta (valores medios de 19,84 UI/ml frente a 107,122 UI/ml). Lo mismo ocurrió con el **CEA** preoperatorio, la media fue mayor en los pacientes con mala respuesta (4,66 ng/ml (0-42)) que los de buena respuesta (11,11 ng/ml (0-70)). ($p=0,4$)

Tampoco se demostró asociación con la **albumina** preoperatoria, dado que el valor medio en pacientes con buena respuesta fue 3,9 g/dl y en la mala respuesta 3,7 g/dl ($p = 0,36$). En cuanto a la concentración media de **proteínas** totales preoperatoria fue mayor en pacientes con buena respuesta con un valor de 6,4 g/dl frente a 6,1 g/dl en el grupo de mala respuesta, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,59$).

3.1.2. Factores propios del tumor (radiológicos, quirúrgicos y anatomopatológicos):

Se encontró una asociación significativa entre la mala respuesta y la **categoría T** avanzada. Los pacientes con tumores en estadio uT3, uT4 en la ecoendoscopia ($p = 0,028$), cT de la laparoscopia de estadificación ($p = 0,02$) y el estudio anatomopatológico ypT ($p = 0,001$) mostraron peor respuesta. Lo mismo sucedió con la **categoría cN +** en el TC preoperatorio ($p = 0,053$), y en el estudio anatomopatológico ypN. En ambos casos los tumores con peor respuesta tuvieron peor categoría N ($p = 0,008$). No se encontró asociación estadísticamente significativa con ninguna otra de las variables radiológicas y de pruebas complementarias descritas.

En la tabla 20 se resumen las principales características con interés clínicos, radiológico, quirúrgicos, endoscópicas y de estadificación anatomopatológica del análisis comparativo de nuestra serie.

Variable	Respuesta menor % (n=63)	Respuesta mayor % (n=11)	p
Sexo	Hombres 62,7% Mujeres 37,3%	Hombres 54,5% Mujeres 45,5%	0,7
Edad (años) (mediana y DT)	64,1 (10,25)	66,36 (9,05)	0,4
cT TC	Tx 65,45% T1 1,81% T2 7,27% T3 14,55% T4 10,90%	Tx 66,67% T1 0% T2 11,11% T3 0% T4 22,22%	0,52
cN TC	Nx: 20% N0: 9,09% N+: 70,90%	Nx: 33,34% N0: 22,22% N+: 44,44%	0,053
uT	T0 0% T1 1,9% T2 7,84 % T3 35,3% T4 54,9%	T0 0% T1 12,5% T2 37,5 % T3 12,5% T4 37,5%	0,028
uN	N0 12% N1 18% N2 66% N3 4%	N0 12,5% N1 50% N2 37,5% N3 0%	0,24
cT quirúrgica	T1,2: 26,92% T3: 7,69% T4: 65,39%	T1,2: 77,77% T3: 11,11% T4: 11,11%	0,02
cN quirúrgica	Nx: 42,31% N0: 9,61% N+: 48,08%	Nx: 44,44% N0: 33,33% N+: 22,22%	0,11
ypT	T0 0% Tis 1,69% T1a 0% T1b 3,39% T2 8,47% T3 35,59% T4 50,86%	T0 36,37% Tis 0% T1a 9,09% T1b 18,18% T2 9,09% T3 9,09% T4 18,18%	0,001
ypN	N0 1,69% N1 25,43% N2 25,43% N3a 33,89% N3b 13,56%	N0 18,18% N1 63,63% N2 18,18% N3a 0% N3b 0%	0,008

DT: Desviación típica

Tabla 20. Características clínicas, radiológicas, quirúrgicas, endoscópicas e histopatológicas según GRT de Ryan.

En cuanto al **tamaño tumoral**, se observó que los pacientes que tuvieron buena respuesta tenían un tamaño medio de 1,73 cm (DT 1,85) frente a los que tuvieron mala respuesta: 4,85 cm (DT 2,40), mostrando tendencia a la significación sin alcanzarla ($p = 0,067$).

No se demostró relación estadísticamente significativa entre la respuesta mayor o menor y las variables relacionadas con la **neoadyuvancia** (esquema terapéutico empleado) ($p=0,15$) ni sus complicaciones ($p=0,24$)

Tampoco se demostró asociación significativa entre el **tipo histológico de Laurén** ($p=0,37$) o la **localización tumoral** ($p=0,45$) y el grado de regresión en nuestra serie. Los tumores mejor **diferenciados** tuvieron una mejor respuesta tras el tratamiento. ($p=0,02$).

Sin embargo se demostró asociación significativa entre la buena respuesta y la ausencia de **invasión linfática** ($p = 0,04$), **infiltración perineural** ($p=0,02$) e **invasión vascular** ($p = 0,03$), pero no encontramos una relación significativa con la presencia de **inflamación** ($p=0,9$), **eosinófilos** ($p=0,2$) o **desmoplasia** ($p=0,8$) en la biopsia del tumor previa al tratamiento.

La media de **metástasis ganglionares**, en los pacientes con buena respuesta es 0,4 (rango 0-3) frente a 6,02 (rango 0-36) en pacientes con mala respuesta ($p = 0,027$).

En la tabla 21 se resumen las principales características anatomopatológicas de los pacientes relacionados con el GRT y la clasificación de Ryan en nuestra serie.

Variable	Respuesta menor % (n=63)	Respuesta mayor % (n=11)	p
Grado de diferenciación	Bien diferenciados 44% Pobrementemente diferenciados 66%	Bien diferenciados 81,8% Pobrementemente diferenciados 19.2%	0,02
Invasión vascular	Ausente 47,5% Presente 52,5%	Ausente 81,8% Presente 18,2%	0,03
Invasión linfática	Ausente 31,8% Presente 68,2%	Ausente 71,5% Presente 28,5%	0,04
Infiltración perineural	Ausente 42,3% Presente 57,7%	Ausente 81,8% Presente 18.2%	0,02
Presencia de eosinófilos	Ausente 58,33% Presente 41,67%	Ausente 77,8% Presente 22,2%	0,2
Desmoplasia	Ausente 61,2% Presente 38,8%	Ausente 57,1% Presente 42,9%	0,8
Infiltrado inflamatorio	Ausente 27,7% Presente 72,3%	Ausente 30% Presente 70%	0,9
Tipo histológico Laurén	Difuso 24,07% Intestinal 64,81% Indeterminado 11,11%	Difuso 28,57% Intestinal 42,86% Indeterminado 28,57%	0,37
Localización	Distales 33,89% Medios 18,64% Proximales 44,07%	Distales 45,45% Medios 36,36% Proximales 18,18%	0,45

Tabla 21. Características histopatológicas en función del GRT de la clasificación de Ryan.

3.1.3. Factores derivados del estudio IHQ:

Se demostró asociación entre la expresión de **FAK** y la respuesta menor ($p = 0,038$). Al igual que se observó mala respuesta tumoral en los pacientes que expresan **CDX2**, ya que solo 5,5% de los pacientes con alta expresión de CDX2 mostraron una respuesta mayor, frente al 25% de los pacientes con CDX2 baja ($p = 0,04$). (Tabla 22). Además, hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la expresión de CDX2. En nuestra serie, el 70,5% de los pacientes sin expresión de CDX2 eran hombres.

Variable	Respuesta menor %	Respuesta mayor %	p
FAK	Positivo 70,45% Negativo 29,55%	Positivo 62,5% Negativo 37,05	0,038
CDX	Positivo 25% Negativo 75%	Positivo 5,5% Negativo 94,5%	0,04

Tabla 22. Características inmunohistoquímicas en función del GRT según la clasificación de Ryan.

3.2. Factores asociados al grado de regresión de Becker

3.2.1. Factores analíticos:

El valor medio del **CEA** en los pacientes respondedores fue menor en los pacientes que tuvieron respuesta frente a los que no [6,55 ng/ml (DT 1,27) vs 10,06 ng/ml (DT 2,17)], sin encontrar diferencias estadísticas significativas ($p=0,15$). Lo mismo ocurrió con el **CA-19.9**, el valor medio en el grupo de buena respuesta fue menor frente a los que no tuvieron respuesta [41,16 UI/ml (DT=41,16) vs 139,32 UI/ml (DT=56,5)] sin encontrar tampoco diferencias significativas ($p=0,29$). No encontramos significación estadística en el resto de variables analíticas si bien es cierto que las medias de **albumina y proteínas** fueron mayores en los pacientes con buena respuesta (4,02 g/dl y 6,5 g/dl) respecto a los no respondedores (3,78 g/dl y 6,10 g/dl). ($p = 0,68$ y $p = 0,73$).

3.2.2. Factores radiológicos y pruebas complementarias

Encontramos asociación significativa entre la **categoría u, c, ypT** y mala respuesta. Los pacientes con tumores en estadio uT3 y uT4 en la ecoendoscopia ($p = 0,022$), cT4 en la laparoscopia de estadiaje ($p = 0,02$) e ypT3 y 4 del estudio anatomopatológico ($p = 0,001$) mostraron peor respuesta. Lo mismo sucedió con la categoría **ypN** en el estudio anatomopatológico. Los tumores con peor respuesta tuvieron una categoría de N mayor ($p = 0,007$). Una tendencia a la significación se encontró en los tumores con mala respuesta y estadificación N+ en TC preoperatorio ($p = 0,06$). No se ha encontrado asociación significativa con ninguna otra de las variables radiológicas y de pruebas complementarias descritas. (Tabla 23).

Variable	Respuesta menor % (n=63)	Respuesta mayor % (n=11)	p
Sexo	Hombres 66,1% Mujeres 33,9%	Hombres 54,5% Mujeres 45,5%	0,18
Edad (años) (media y DT)	63,95 (DT=10,41)	67,21 (DT=9,49)	0,7
cT TC	Tx 65,45% T1 1,81% T2 7,27% T3 12,51% T4 12,96%	Tx 66,67% T1 0% T2 11,11% T3 0% T4 22,22%	0,52
cN TC	Nx: 20% N0: 10,22% N+: 69,78%	Nx: 33,34% N0: 22,22% N+: 44,44%	0,06
uT	T0 0% T1 1,8% T2 7,4 % T3 33,4% T4 57,4%	T0 0% T1 12,5% T2 37,5 % T3 12,5% T4 37,5%	0,022
uN	N0 11,3% N1 16,98% N2 67,92% N3 3,77%	N0 12,5% N1 50% N2 37,5% N3 0%	0,18
cT quirúrgica	T1,2: 26,92% T3: 6,89% T4: 66,21%	T1,2: 77,77% T3: 11,11% T4: 11,11%	0,02
cN quirúrgica	Nx: 43,01% N0: 7,82% N+: 49,17%	Nx: 44,44% N0: 33,33% N+: 22,22%	0,31
ypT	T0 0% Tis 1,69% T1a 0% T1b 3,39% T2 8,47% T3 34,69% T4 51,76%	T0 36,37% Tis 0% T1a 9,09% T1b 18,18% T2 9,09% T3 9,09% T4 18,18%	0,001
ypN	N0 1,69% N1 25,43% N2 25,43% N3a 34,9% N3b 12,55%	N0 18,18% N1 63,63% N2 18,18% N3a 0% N3b 0%	0,007

DT: Desviación típica

Tabla 23. Características clínicas, radiológicas, quirúrgicas, endoscópicas e histopatológicas según el GRT y la clasificación de Becker.

3.2.3. Factores propios del tumor

No encontramos relación estadística significativa entre el GRT y el esquema terapéutico utilizado en la **neoadyuvancia** ($p=0,18$) ni sus complicaciones ($p=0,24$). Tampoco con las **variables quirúrgicas** recogidas.

El **tamaño tumoral** medio fue significativamente menor en los pacientes con buena respuesta 2,0cm (DT 1,41), que el de aquellos con mala respuesta: 4,81cm (DT 2,46), ($p = 0.046$).

En cuanto a las características anatomopatológicas, no se consiguió demostrar relación entre el GRT y el **tipo histológico** según la clasificación de Laurén ($p=0,34$), ni con la **localización** tumoral ($p=0,32$), aunque los tumores pobremente **diferenciados** tuvieron un GRT peor, esta relación sólo mostró tendencia a la significación ($p=0,06$).

Los pacientes con buena respuesta tuvieron menos presencia de **infiltración perineural** ($p=0,002$), **invasión linfática** ($p=0,016$) y **vascular** ($p=0,041$). No encontramos asociación significativa entre la presencia de **inflamación** ($p=0,91$), **eosinófilos** ($p=0,30$) o **desmoplasia** ($p=0,73$) en la biopsia endoscópica previa al tratamiento y el GRT. Sin embargo, los tumores con buena respuesta presentan mayor número de **tipo de respuesta** inflamatoria que los que tuvieron mala respuesta. ($p=0,009$)

La media de **metástasis ganglionares**, fue menor en los pacientes con buena respuesta que en los pacientes con mala respuesta, [0,4 (DT=0,97) frente a 5,95 (DT=7,76)] ($p = 0,07$).

En la tabla 24 se resumen las principales características histopatológicas en relación con el GRT de nuestra serie.

Variable	Respuesta menor % (n=63)	Respuesta mayor % (n=11)	p
Grado de diferenciación	Bien diferenciados 27,723% Pobrementemente diferenciados 72,23%	Bien diferenciados 45,46% Pobrementemente diferenciados 54,54%	0,06
Invasión vascular	Ausente 48,33% Presente 51,67%	Ausente 81,82% Presente 18,18%	0,041
Invasión linfática	Ausente 32,61% Presente 67,39%	Ausente 83,34% Presente 16,66%	0,016
Infiltración perineural	Ausente 40,68% Presente 59,32%	Ausente 90,90% Presente 9,10%	0,002
Presencia de eosinófilos	Ausente 59,18% Presente 40,82%	Ausente 75% Presente 25%	0,30
Desmoplasia	Ausente 68,63% Presente 31,37%	Ausente 62,5% Presente 37,5%	0,73
Infiltrado inflamatorio	Ausente 29,1% Presente 70,9%	Ausente 30% Presente 70% %	0,91
Localización	Distales 33,3% Medios 16,67% Proximales 50%	Distales 36,36% Medios 45,45% Proximales 18,18%	0,32
Tipo histológico Laurén	Difuso 23,21% Intestinal 66,07% Indeterminado 10,71%	Difuso 28,6% Intestinal 42,86% Indeterminado 28,57%	0,34
Tipo de respuesta	Fibrosis 77,08% Moco 18,76% Inflamación 4,16%	Fibrosis 50% Moco 12,5% Inflamación 37,5%	0,009

Tabla 24. Características histopatológicas en función del GRT según la clasificación de Becker.

3.2.4. Resultados de los marcadores IHQ

De los factores inmunohistoquímicos estudiados (FAK y CDX2), se ha encontrado asociación entre la expresión de FAK y CDX2 y peor respuesta ($p = 0,03$) y ($p=0,04$). (Tabla 25).

Variable	Respuesta menor %	Respuesta mayor %	p
FAK	Positivo 70,45% Negativo 29,55%	Positivo 62,5% Negativo 37,05	0,03
CDX	Positivo 25% Negativo 75%	Positivo 5,5% Negativo 94,5%	0,04

Tabla 25. Marcadores inmunohistoquímicos en función del GRT según la clasificación de Becker.

3.3 Factores asociados al grado de regresión de Becker ampliada.

Hemos realizado una agrupación más amplia en cuanto a la elección de los pacientes con buena respuesta (1a, 1b y 2 de Becker) (<50% de células residuales presentes tras el tratamiento), para realizar el análisis comparativo. (Tabla 26).

Becker	N (%)	Respuesta
1a Completa (sin tumor)	4 (5,4%)	Buena n=33
1b Subtotal (< 10%)	7 (9,5%)	
2 Parcial (10-50%)	22 (29,7%)	
3 Mínima (> 50%)	41 (55,4%)	Mala n=41

Tabla 26. GRT según la clasificación de Becker “ampliada”.

3.3.1. Factores analíticos:

Se ha encontrado una asociación significativa entre el grado de regresión histológica del tumor según la clasificación de Becker y la concentración de **Ca 19.9** El valor medio en el grupo de buena respuesta ha sido significativamente más bajo 32,76 UI/ml (rango 10,5-52,5) que en el grupo mala respuesta 252,33 UI/ml (rango 193,1-945,8) ($p = 0,026$). No hemos encontrado significación estadística en el resto de variables analíticas si bien es cierto que las medias de **albumina y proteína** son mayores en los pacientes con buena respuesta frente a los no respondedores: (6,4 g/dl y 3,9gr/dl) vs (6,1 g/dl y 3,7 g/dl). ($p = 0,36$ y $p = 0,77$). El **CEA** preoperatorio, también presentó medias mayores en los pacientes con mala respuesta frente a los pacientes con buena respuesta: (8,95 ng/ml [DT 15,4]) vs (5,39 ng/ml [DT 12,4]). ($p=0,4$).

3.2.2. Factores radiológicos y pruebas complementarias

No observamos diferencias significativas entre la estadificación **c, uT** ni **c, uN** con esta división de la clasificación de Becker. No hemos encontrado una significación estadísticamente significativa entre las variables descritas en este apartado. (Tabla 27).

Variable	Respuesta menor % (n=41)	Respuesta mayor % (n=33)	p
Sexo	Hombres 70% Mujeres 30%	Hombres 54,5% Mujeres 45,5%	0,17
Edad (años) (media y DT)	63,30 (10,41)	65,62 (9,05)	0,3
cT TC	T0 56,76% T1 0% T2 8,11% T3 13,51% T4 21,62%	Tx 73,3% T1 3,1% T2 6,7% T3 10,02% T4 6,7%	0,49
cN TC	Nx: 16,67% N0: 5,55% N+: 77,78%	Nx: 30% N0: 16,66% N+: 53,33%	0,13
uT	Tx 0% T1 0% T2 11,76% T3 35,29% T4 52,94%	Tx 3,7% T1 3,7% T2 11,1% T3 25,92% T4 55,55%	0,61
uN	N0 9,1% N1 18,18% N2 66,67% N3 6,06%	N0 14,81% N1 25,92% N2 59,26% N3 0%	0,45
cT quirúrgica	T1,2: 9,68% T3: 22,58% T4: 67,74%	T1,2: 24% T3: 16% T4: 60%	0,32
cN quirúrgica	Nx: 51,5% N0: 12,90% N+: 35,6%	Nx: 76% N0: 0% N+: 24%	0,076
ypT	T0 0% Tis 0% T1a 0% T1b 2,7% T2 8,1% T3 40,54% T4 48,68%	T0 12,12% Tis 3,03% T1a 3,0% T1b 9,09% T2 9,09% T3 21,22% T4 42,42%	0,13
ypN	N0 25% N1 36,11% N2 16,67% N3a 19,44% N3b 2,74%	N0 41,9% N1 12,9% N2 22,58% N3a 9,9% N3b 12,9%	0,10

DT: Desviación típica

Tabla 27. Características clínicas, radiológicas, quirúrgicas, endoscópicas e histopatológicas según el GRT según la clasificación de Becker “ampliada”.

3.3.3. Factores propios del tumor

No encontramos relación estadística significativa entre el GRT y el esquema terapéutico utilizado en la **neoadyuvancia** ($p=0,14$) ni sus complicaciones ($p=0,41$), ni con los **variables quirúrgicas** descritas.

En cuanto a las **característica anatomopatológicas**, encontramos una tendencia a que los tumores intestinales respondan peor ($p=0,053$). Sin embargo, no existe una asociación significativa entre la regresión histológica del tumor según la clasificación de Becker y el **grado histológico**.

Los tumores proximales de nuestra serie han tenido una peor respuesta que los tumores distales ($p = 0,02$).

El **tamaño tumoral** medio fue significativamente menor en los pacientes que tuvieron buena respuesta que en los pacientes que tuvieron peor respuesta 2,0cm (DT 1,41) vs 4,81cm (DT 2,46), alcanzando la significación estadística ($p = 0.047$).

Los pacientes con buena respuesta tuvieron ausencia de **invasión linfática** ($P = 0,01$) e **invasión vascular** ($p = 0,02$) pero no **perineural** ($p = 0,6$).

Además, encontramos una asociación significativa entre la presencia de **inflamación** ($p = 0,0041$), tendencia entre la ausencia de **eosinófilos** y mejor respuesta ($p = 0,06$), pero no con la **desmoplasia** en la muestra endoscópica diagnóstica previa al tratamiento. ($p=0,17$)

En la tabla 28 se resumen las principales características con interés clínico del análisis comparativo de nuestra serie.

Variable	Respuesta menor % (n=41)	Respuesta mayor % (n=33)	p
Grado de diferenciación	Bien diferenciados 24,13% Pobrementemente diferenciados 75,86%	Bien diferenciados 6,92% Pobrementemente diferenciados 80,76%	0,14
Invasión vascular	Ausente 35,13% Presente 64,87%	Ausente 72,72% Presente 27,28%	0,02
Invasión linfática	Ausente 46,16% Presente 53,84%	Ausente 80% Presente 20%	0,012
Infiltración perineural	Ausente 42,86% Presente 57,14%	Ausente 65% Presente 35%	0,6
Presencia de eosinófilos	Ausente 46,4% Presente 53,6%	Ausente 75,96% Presente 24,1%	0,06
Desmoplasia	Ausente 61,3% Presente 38,7%	Ausente 77,8% Presente 22,2%	0,17
Infiltrado inflamatorio	Ausente 12,5% Presente 87,5%	Ausente 43,75% Presente 56,25%	0,004
Localización	Distales 25,71% Medios 17,14% Proximales 57,14%	Distales 48,48% Medios 27,27% Proximales 24,25%	0,02
Tipo histológico Laurén	Difuso 40,9% Intestinal 45,45% Indeterminado 13,64%	Difuso 10,34% Intestinal 75,86% Indeterminado 10,34%	0,053

Tabla 28. Características histopatológicas según el GRT y la clasificación de Becker “ampliada”.

3.3.4. Resultados de los marcadores IHQ

Se encontró asociación estadística significativa entre la expresión de FAK y CDX2 y peor respuesta, con unos valores de $p=0,031$ y $p=0,061$ respectivamente. (Tabla 29).

Variable	Respuesta menor %	Respuesta mayor %	p
FAK	Positivo 80% Negativo 20%	Positivo 52,17% Negativo 47,83%	0,031
CDX2	Positivo 28% Negativo 72%	Positivo 53,85% Negativo 46,15%	0,061

Tabla 29. Características inmunohistoquímicas en función del GRT según la clasificación de Becker “ampliada”.

3.4 Seguimiento.

Éxitus:

Los pacientes con una categoría ypN avanzada (ypN2, ypN3a y b) fallecieron más ($p=0.003$). Al igual que los pacientes con una categoría ypT avanzada (ypT4) ($p=0.01$)

No hemos encontrado significación estadística entre el número de fallecimientos y el sexo ($p=0,59$), tipo de respuesta ($p=0,31$), presencia de eosinófilos ($p=0,25$), desmoplasia ($p=0,13$), tipo histológico ($p=0,87$), clasificación de Laurén ($p=0,9$), ni con la invasión linfática ($p=0,78$), perineural ($p=0,38$), ni vascular ($p=0,57$).

Recidiva:

Los pacientes con categorías ypTN mayores (ypN3 e ypT4) tuvieron más recidivas que los pacientes con categorías ypTN menores. Con unos valores de $p=0,0001$ para la categoría ypN y de $p=0,008$ para la categoría ypT.

También hemos encontrado diferencias significativas entre la recidiva y el tipo de respuesta, recidivando menos aquellos con respuestas fibrosas que aquellos con respuestas tipo moco o inflamación. ($p=0,032$)

No encontramos relación entre la recidiva y el sexo ($p=0,19$), tipo histológico ($p=0,34$), presencia de eosinófilos ($p=0,45$), desmoplasia ($p=0,6$), tipo histológico ($p=0,9$), clasificación de Laurén ($p=0,86$), presencia de eosinófilos ($p= 44$), ni con la invasión linfática ($p=0,53$), perineural ($p=0,49$), o vascular ($p=0,27$).

4. Análisis de supervivencia.

4.1 Clasificación de Ryan

El tiempo medio libre de enfermedad o intervalo libre de progresión (ILP) fue más prolongado en los pacientes con respuesta importante, que en pacientes con una respuesta menor: 31,64 (8-64) meses vs 23,93 (0-87) meses; Log Rank (Mantel-Cox): $p = 0,069$. (Tabla 30).

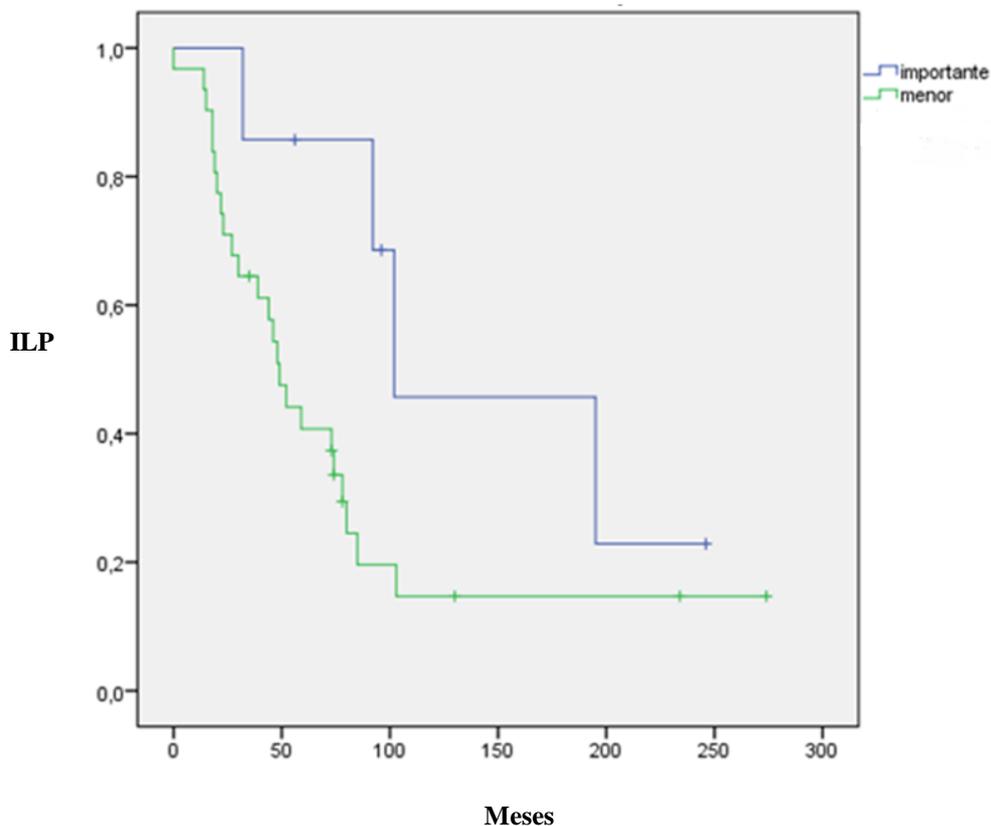


Tabla 30. Curva de Kaplan-Meier de ILP respecto al GRT y la clasificación de Ryan

El tiempo medio de supervivencia global (SG) también fue mayor en los casos con respuesta importante, frente a los que tuvieron una respuesta menor: 35,27 (11-64) meses vs 28,44 (0-87). Log Rank (Mantel-Cox): $p = 0,02$. (Tabla 31).

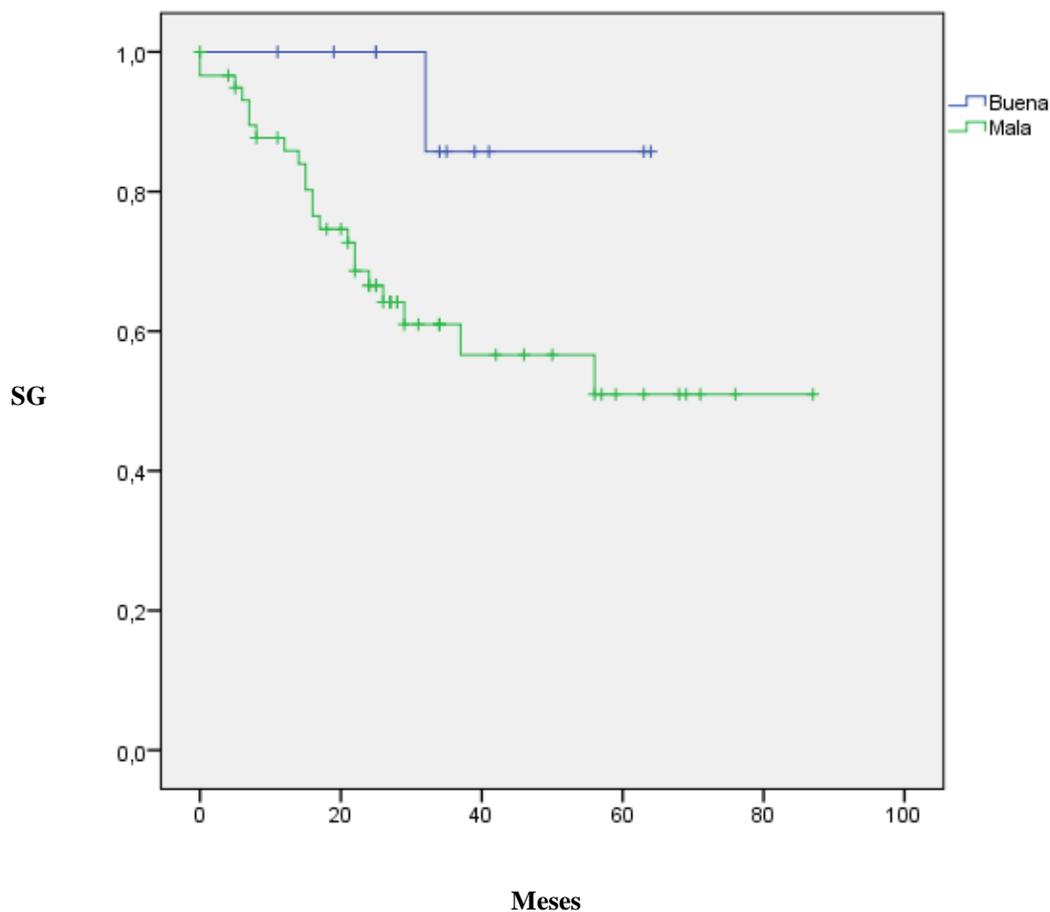


Tabla 31. Curva de Kaplan-Meier de SG respecto al GRT según la clasificación de Ryan

La tabla 32 resume las principales variables de resultado en términos de pronóstico en relación al GRT según la clasificación de Ryan.

Variable	Respuesta menor % (n=59)	Respuesta mayor % (n=11)	p
ILP (media (rango) meses)	31,64 (8-64)	23,93 (0-87)	0,069
SG (media(rango) meses)	28,44 (0-87)	35,27 (11-64)	0,02
Recidiva	No 55,9% Si 44,1%	No 63,6% Si 36,4%	0,63
Muerte por la enfermedad	No 64,1% Si 35,9%	No 90,9% Si 9,1%	0,09

Tabla 32. Seguimiento en relación al GRT según la clasificación de Ryan,

4.2. Clasificación de Becker

El tiempo libre de enfermedad fue mayor en los pacientes respondedores que en los pacientes con peores respuestas: 31,64 (8-64) meses vs 23,20 (0-87) meses; Log Rank (Mantel-Cox): $p = 0,017$. (Tabla 33).

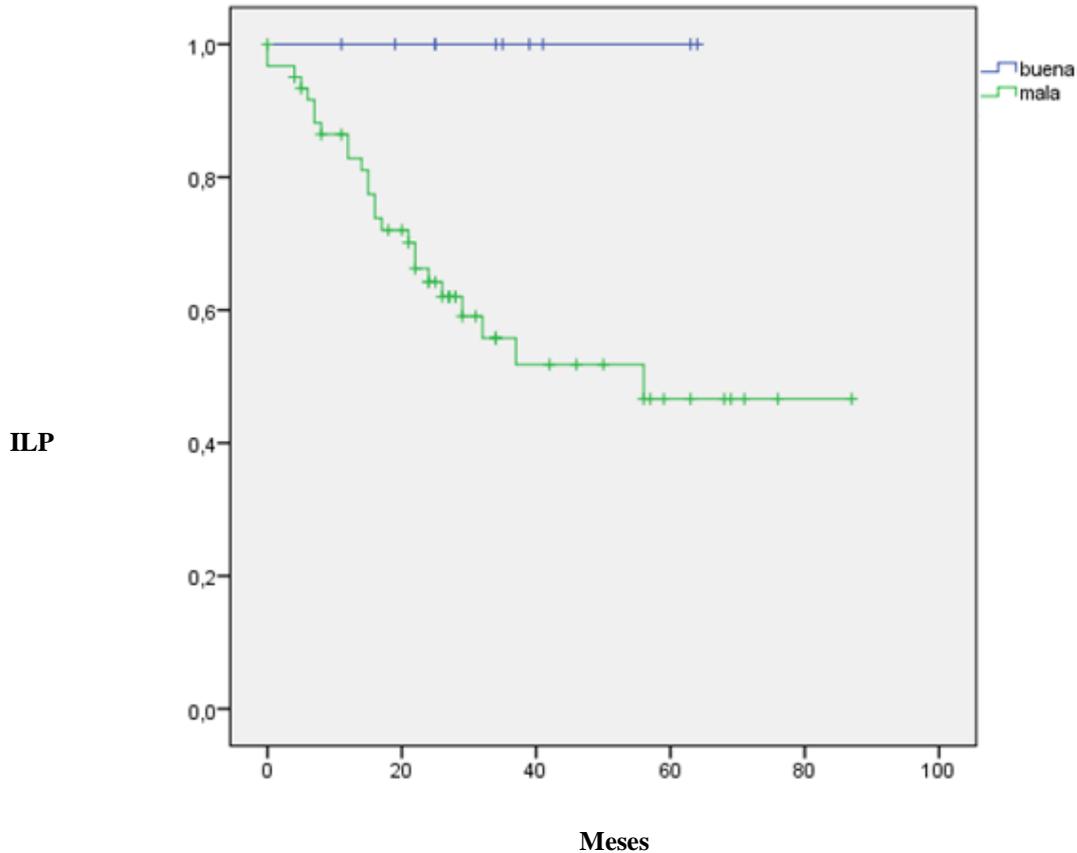


Tabla 33. Curva de Kaplan-Meier de ILP respecto al GRT según la clasificación de Becker.

El tiempo medio de SG fue mayor en los casos con respuesta importante que en los que tuvieron una respuesta menor: 34,64 (11-64) meses vs 27,89 (0-87) meses. Log Rank (Mantel-Cox): $p = 0,02$. (Tabla 34).

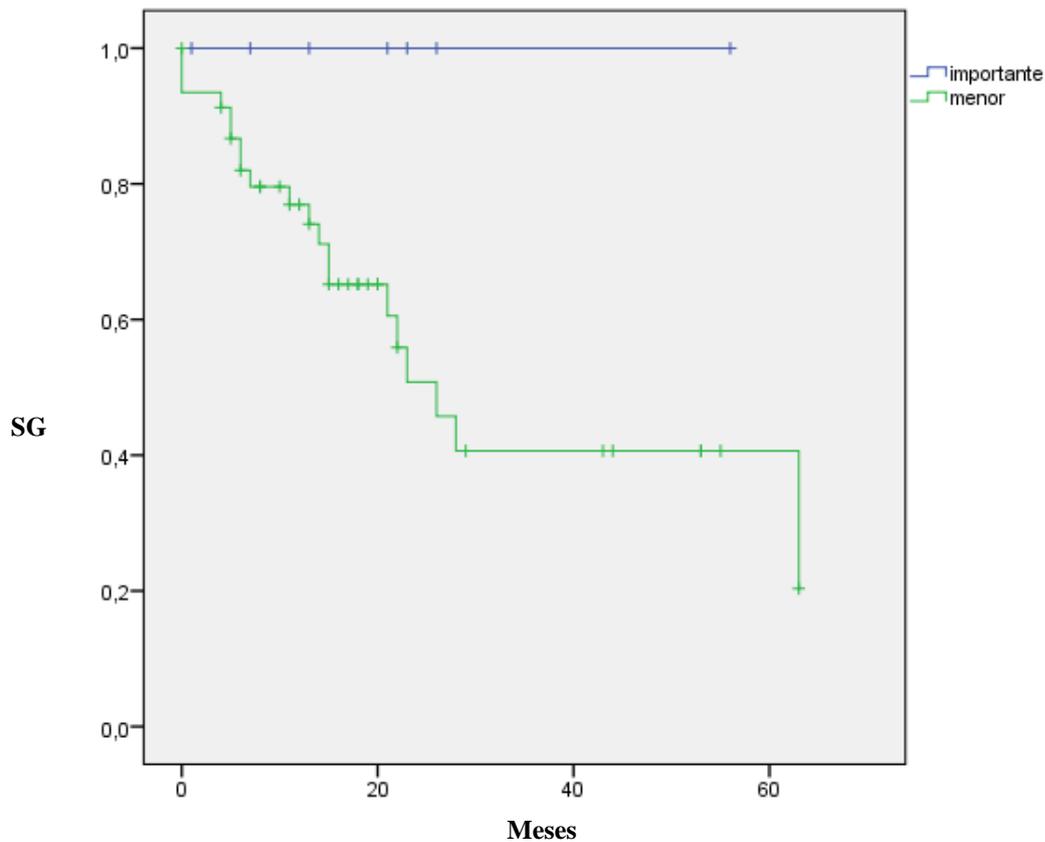


Tabla 34. Curva de Kaplan-Meier de SG respecto al GRT según la clasificación de Becker.

La tabla 35 resume las principales variables de resultado en términos de pronóstico en relación al GRT según la clasificación de Becker.

Variable	Respuesta menor (n=63)	Respuesta mayor (n=11)	p
Supervivencia libre de enfermedad (media; meses)	23,20 (0-87)	31,64 (8-64)	0,017
Supervivencia global (media; meses)	27,89 (0-87)	34,64 (11-64)	0,02
Recidiva	No 57% Si 43%	No 43% Si 57%	0,14
Muerte por la enfermedad	No 27,28% Si 72,72%	No 100% Si 0%	0,02

Tabla 35. Seguimiento en relación al GRT según la clasificación de Becker.

4.3 Clasificación de Ryan ampliada.

El intervalo libre de progresión (ILP) es similar en pacientes con respuesta importante, que en pacientes con meses una respuesta menor: 45,77 (34,99-56,55) meses vs 44,263 (30,62-57,91) meses. Log Rank (Mantel-Cox): $p = 0,32$. (Tabla 36).

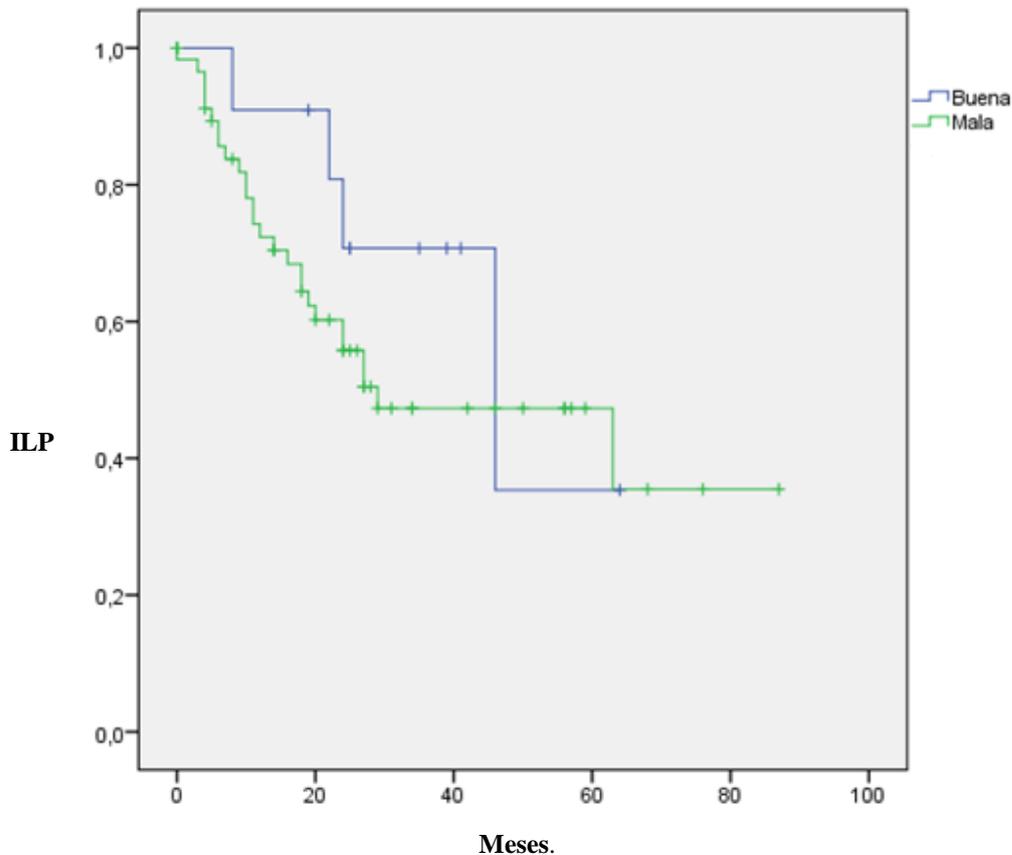


Tabla 36. Curva de Kaplan-Meier de ILP respecto al GRT de la clasificación de Ryan ampliada.

El tiempo medio de SG fue mayor en los casos con respuesta importante, que en los que tuvieron una respuesta menor: 36,54 (26,01-47,08) meses vs 39,56 (32,77-46,35), sin encontrar tampoco significación estadística. Log Rank (Mantel-Cox): $p = 0,60$. (Tabla 37).

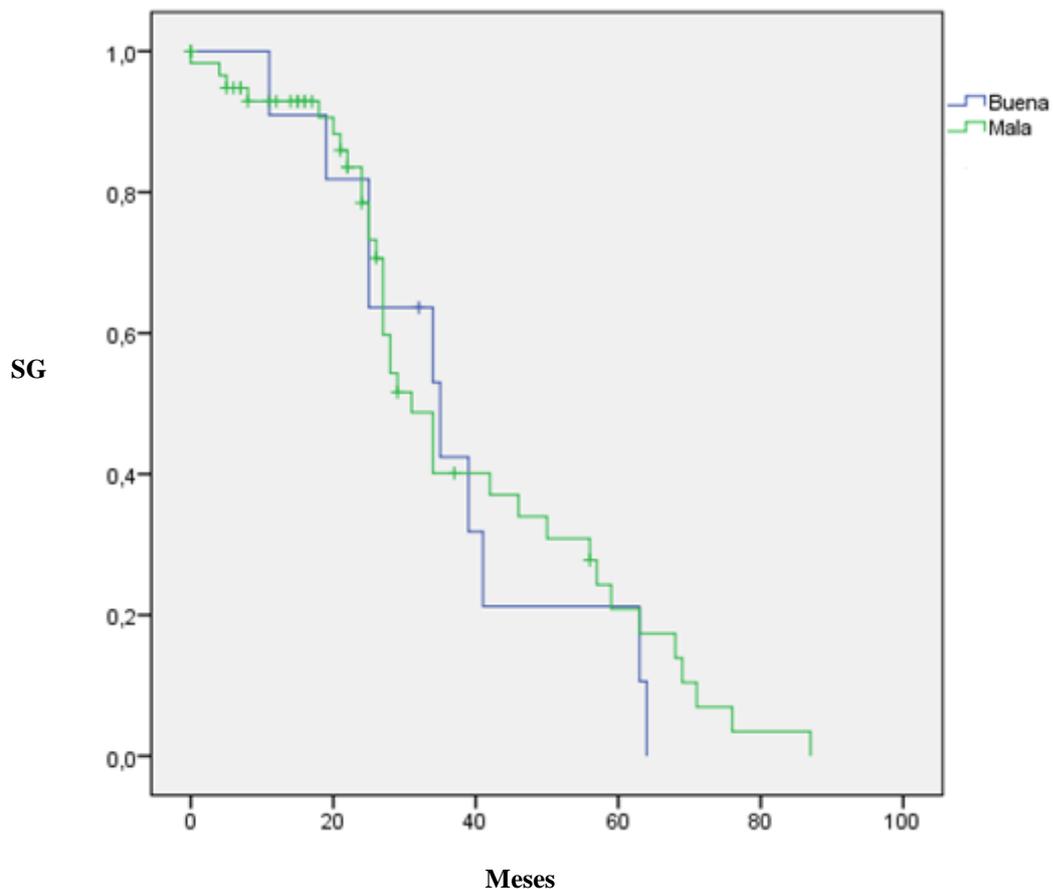


Tabla 37. Curva de Kaplan-Meier de SG respecto al GRT de la clasificación de Ryan ampliada.

4.4. Clasificación de Becker ampliada

El tiempo medio libre de progresión en los pacientes con buena respuesta fue levemente superior a los pacientes con mala respuesta: 18 meses (4-63) vs 15 meses (5-63). La media de supervivencia global en pacientes con buena respuesta fue 59 meses (13-234) frente a 54 (18-274) en los de mala respuesta, no existiendo diferencias estadísticamente significativas. Log Rank (Mantel-Cox): (p=0,50) y (p=0,20) (Tablas 38 y 39).

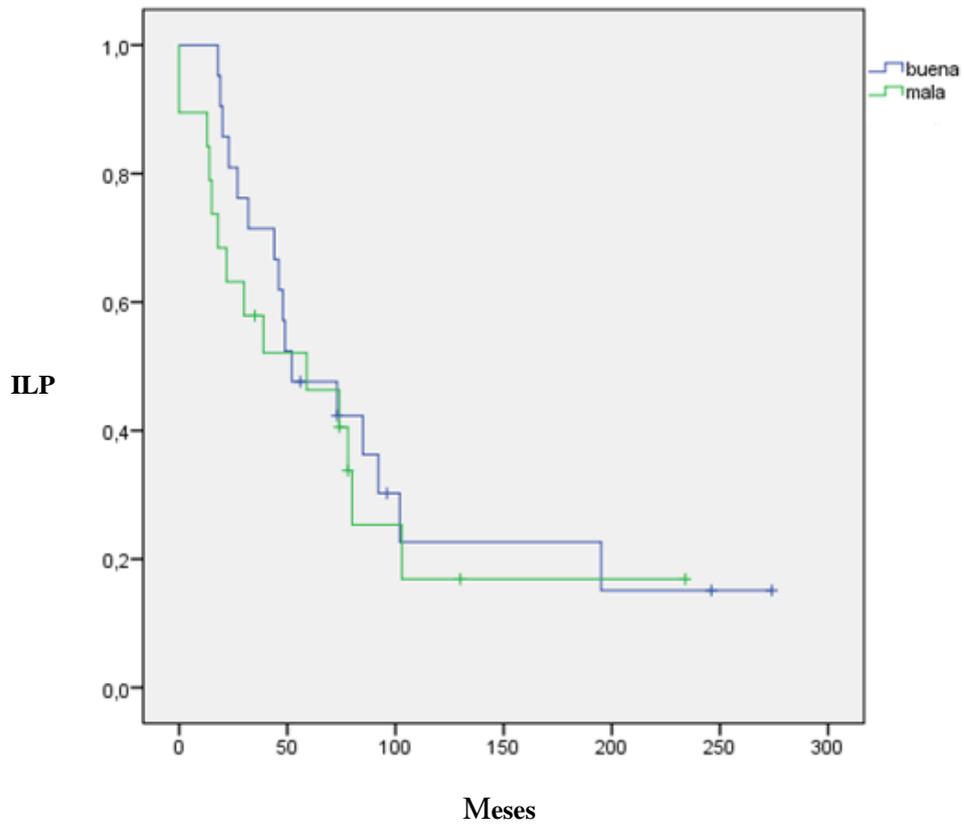


Tabla 38. Curva de Kaplan-Meier de ILP respecto al GRT de la clasificación de Becker ampliada.

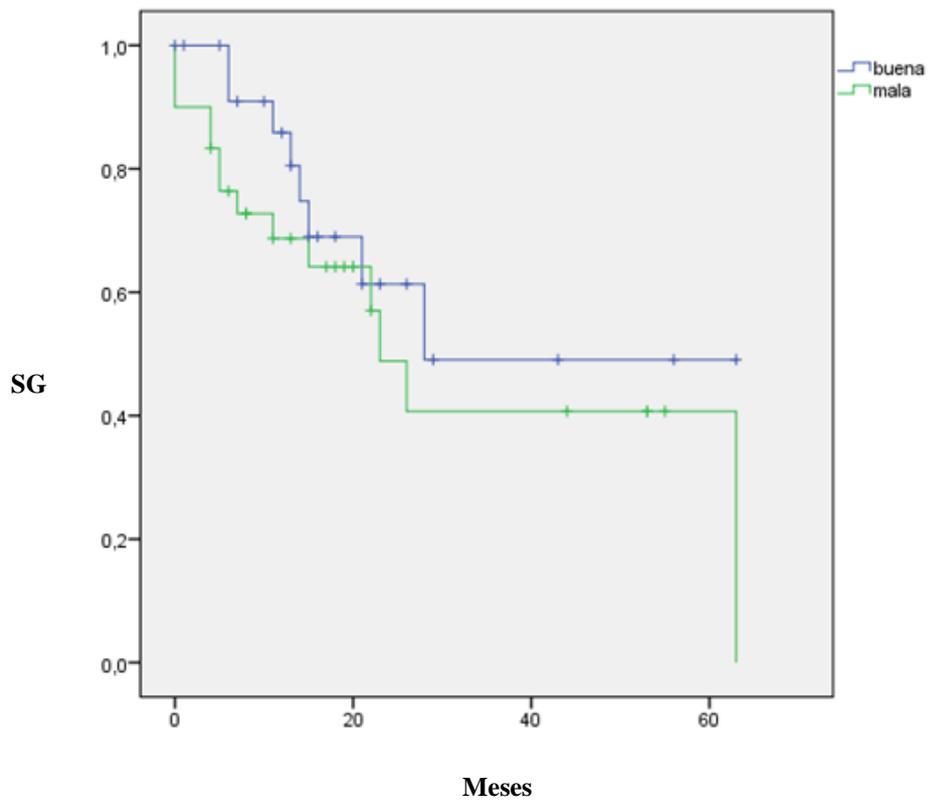


Tabla 39. Curva de Kaplan-Meier de SG respecto al GRT de la clasificación de Becker ampliada.

La tabla 40 describe las principales variables de resultado en términos de pronóstico en relación al GRT según la clasificación de Becker ampliada.

Supervivencia libre de enfermedad (mediana; meses)	15 (5-63)	18 (4-63)	0,5
Supervivencia global (mediana; meses)	54 (18-274)	59 (13-234)	0,2
Recidiva	No 57% Si 43%	No 43% Si 57%	0,2
Muerte por la enfermedad	No 58,3% Si 41,7%	No 29,6% Si 70,4%	0,2

Tabla 40. Seguimiento ajustado en función del GRT de la clasificación de Becker.

DISCUSIÓN

Desde el estudio MAGIC¹³⁵, que demostró el incremento de supervivencia a los 5 años del 13% de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante frente a los que se intervienen quirúrgicamente de forma directa, y un incremento de las resecciones R0 del 10%, se ha establecido el protocolo de quimioterapia neoadyuvante de forma rutinaria en el cáncer gástrico localmente avanzado. Este esquema ha ofrecido una plataforma terapéutica de corto tiempo de evolución (3 meses aproximadamente) que permite evaluar el comportamiento del tumor a los fármacos utilizados, dando información útil acerca del pronóstico en estos pacientes.

Numerosos estudios han evaluado el grado de respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante, habiendo un interés creciente por identificar marcadores predictores de la respuesta tumoral y por tanto pronósticos del paciente, lo que permitiría individualizar los esquemas terapéuticos.

Prueba de la creciente importancia de la valoración del grado de respuesta tumoral, está en la octava clasificación del TNM, recientemente instaurada, donde la estadificación ya no sólo es clínica o anatomopatológica sino también postneoadyuvante, teniendo en cuenta el tratamiento quimioterápico preoperatorio.

La valoración de la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante se ha basado en parámetros difíciles de objetivar como: parámetros clínicos, analíticos o radiológicos, lo que ha promovido el desarrollo de parámetros más objetivos y fáciles de estandarizar como es el grado de regresión tumoral (GRT). En la literatura revisada, la valoración de esta respuesta al tratamiento neoadyuvante se efectúa mediante parámetros clínicos e histopatológicas (GRT). En esta tesis se han valorado todas estas variables para poder identificar factores predictores de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Sin embargo, en la literatura encontramos estudios que abogan por la combinación de varios factores predictores, con el fin de mejorar la predicción de la respuesta clínica,

incluyendo pruebas de imagen, y complementarias, características anatomopatológicas, o el GRT.¹⁵⁸ En este trabajo hemos realizado una extensa recogida y análisis de variables tanto clínicas del paciente, radiológicas, ecoendoscópicas y endoscópicas, variables respecto al tratamiento neoadyuvante, quirúrgicas y anatomopatológicas del tumor.

Aunque se han publicado diferentes escalas que valoran el GRT como la de Mandard, Ninomiya, JGCA-TRG, CAP-TRG, etc,¹⁶² no se han alcanzado conclusiones firmes para recomendar el uso concreto de una de ellas, sin embargo, el Colegio Americano de Patólogos recomienda emplear la clasificación de Ryan, dada su mayor reproducibilidad. Junto a esta clasificación, probablemente la más utilizada sea la de Becker, además de ser la propuesta en el trabajo de Becker, el cual constituye la serie de mayor relevancia y tamaño muestral respecto al GRT en las neoplasias gástricas.¹⁵⁶ Por ello en esta tesis nos hemos basado en ambas clasificaciones. Sin embargo, conocemos sus limitaciones, ya que requiere de personal experto y puede ser operador dependiente. Además, la clasificación de Becker, valora el porcentaje residual de tumor tras el tratamiento, por lo que cabe la posibilidad de que aunque el GRT sea bajo (menor del 10%) persistan células tumorales localizadas en capas profundas gástricas en los tumores de categorías avanzadas (ypT3/4) lo cual tiene implicaciones pronósticas.

En esta tesis, comprobamos la concordancia entre ambas clasificaciones utilizadas: Becker y Ryan, a la hora de valorar el GRT de los tumores gástricos tras el tratamiento neoadyuvante. Además se identificaron los mismos factores predictores del GRT con ambas clasificaciones.

La elección entre los pacientes respondedores y no respondedores se basó en el porcentaje residual de células tumorales tras el tratamiento (clasificación de Becker) o fibrosis presente tras el tratamiento (clasificación de Ryan). La supervivencia media a los cinco años, de los pacientes con GRT favorable (1a, 1b de Becker), se duplica frente a la de los pacientes con GRT desfavorable (2 y 3): 129 vs 62 meses.¹⁵⁶ Consideramos respondedores a los pacientes con menos del 10% de células tumorales residuales después

del tratamiento neoadyuvante (Grado 1a: respuesta completa y Grado 1b: menos del 10% de células tumorales residuales, ó 0 y 1 de la clasificación de Ryan). Además realizamos el análisis de los factores predictores del GRT ampliando el criterio de los pacientes que consideramos como respondedores, es decir, incluyendo entre los respondedores al grado II de Becker y Ryan. Estudios como el de Shah et al.,¹⁹² han agrupado a los pacientes de esta manera menos estricta: considerando como respondedores a los pacientes con GRT 1 y 2 de Becker y 0,1 y 2 de Ryan, aunque la mayoría de las series publicadas mantienen los criterios restrictivos. A pesar de la concordancia entre ambas clasificaciones (Becker y Ryan) y haber identificado factores predictores del GRT similares, consideramos, debido a los resultados del estudio de supervivencia, que el ILP y la SG se valoraron mejor con la clasificación de Becker estricta, considerando esta clasificación como la más práctica. Puesto que con la clasificación de Ryan, sólo hubo relación estadísticamente significativa para SG y GRT más bajo, y solo tendencia a la significación para el ILP; con las clasificaciones de Ryan y Becker ampliada, no hubo relación estadísticamente significativa entre SG ni ILP con el GRT.

El tamaño muestral fue de 80 pacientes, (calculamos un tamaño muestral mínimo de 60). Se alcanzó gracias a la participación de tres centros hospitalarios: Hospital Fundación Jiménez Díaz que aportó 57 pacientes (71,25%), el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) que aportó 5 pacientes (6,25%) y el Hospital Severo Ochoa que aportó 18 pacientes (22,5%). Comparando la muestra de cada centro comprobamos la homogeneidad de los 3 hospitales salvo en los ganglios resecaos ($p=0,04$) a favor del HCSC, variable que no influye en nuestro estudio dado que el objetivo fue hallar factores predictores del GRT en la pieza de biopsia pretratamiento, y obtuvimos el GRT del tumor de la pieza quirúrgica y no ganglionar.

- **Características generales**

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron hombres (60% vs 40% mujeres) al igual que ocurre en la literatura, con una edad media de 64,55 años, similar a

la recogida en estudios epidemiológicos donde la edad más frecuente de aparición del cáncer gástrico es a partir de los 65-69 años.^{6,7}

En la relación de la respuesta tumoral con el esquema terapéutico, no hubo significación a favor de ningún esquema farmacológico que nos haga pensar en su superioridad.¹⁵⁶ Sin embargo hay estudios que sugieren que protocolos con taxanos consiguen un mayor porcentaje de respuesta patológica completa, sobre todo en los tumores de la UEG (22% versus 6% en cáncer de estómago).¹⁶³ En nuestra serie los regímenes terapéuticos han sido comparables por pertenecer a grupos terapéuticos similares: antraciclinas, cisplatino y análogo de la pirimidina en los esquemas EOX, ECX y ECF que son los mayoritarios (48,12 y 11 pacientes respectivamente), 5 pacientes sin incluir cisplatino en su régimen terapéutico por nefropatía o por reacción alérgica en uno de los casos, y en los otros 4 pacientes, se utilizó regímenes terapéuticos que incluyen cisplatino, análogos de la pirimidina igualmente (PLEF, FOLFOX). Dado que el objetivo principal de nuestro estudio, fue hallar los factores que predigan la respuesta tumoral, la homogeneidad en los regímenes terapéuticos utilizados en los pacientes de nuestra muestra fue clave para evitar factores de confusión, y por ello se eligieron pacientes tratados con esquemas terapéuticos análogos.

En relación a la categoría ypT, la mayoría de los pacientes continuaron perteneciendo a una categoría ypT3-4 a pesar del tratamiento recibido, coincidiendo con un GRT mayoritariamente malo. Comparando nuestros resultados con lo publicado en la literatura¹⁵⁶, y a pesar del pequeño tamaño muestral obtenemos resultados similares. (Tabla 41).

Becker tesis	N (%)	Respuesta	Becker artículo	N (%)	Respuesta
1a Completa (sin tumor)	4 (5,4%)	Buena n=11	1a Completa (sin tumor)	16 (3,3%)	Buena: n=108
1b Subtotal (< 10%)	7 (9,5%)		1b Subtotal (< 10%)	86 (17,9%)	
2 Parcial (10-50%)	22 (29,7%)	Mala n=63	2 Parcial (10-50%)	121 (25,2%)	Mala n=378
3 Mínima (> 50%)	41 (55,4%)		3 Mínima (> 50%)	257 (53,5%)	

Tabla 41. Comparativa del GRT según la clasificación de Becker de nuestra tesis y el artículo principal.¹⁵⁶

- **Factores predictores**

Algunas características anatomopatológicas, como el bajo grado de diferenciación (G3-G4), el tipo difuso según la clasificación de Laurén, la mayor afectación linfática (N+), y la localización distal, se han relacionado con un GRT más bajo en la literatura.^{156, 163}

En esta tesis los factores predictores de mala respuesta tumoral tanto para la clasificación de Becker como la de Ryan resultaron ser las categorías TN avanzadas (quirúrgica, uT, cNTC), los tumores poco diferenciados (G3,G4), tamaños tumorales grandes, la presencia de invasión vascular, linfática y perineural, lo cual coincide con la literatura. La expresión positiva de FAK y CDX2 se relaciona con peor GRT de lo que no hemos encontrado referencias en la literatura revisada. Los tumores con buena respuesta tuvieron un mayor porcentaje de respuestas tipo inflamatorias.

El GRT fue peor en los pacientes con valores alto de marcadores tumorales (CEA 10,6 ng/ml vs 6,55 ng/ml y CA 19-9 139,32 UI/ml vs 41,16 UI/ml), ausencia de eosinófilos, valores bajos de albumina (3,7 g/dl vs 4,02 g/dl) y proteínas totales (6,10 g/dl vs 6,5 g/dl) sin encontrar significación estadística por lo que a pesar de la coherencia que puedan transmitirnos estos resultados, no podemos concluir su utilidad clínica.

Ampliando los criterios de los pacientes respondedores, es decir incluyendo como respondedores al grupo 2 de la clasificación de Becher y Ryan, no encontramos significación estadística significativa entre el GRT malo y las categorías TN avanzadas, y si con la presencia de infiltración vascular y linfática y la expresión de FAK y CDX2. Sin embargo surgieron otros factores predictores adicionales de mala respuesta como lo fueron el CA 19-9 elevado al diagnóstico (>252,33 UI/ml), tamaño tumoral grande (>4,8 cm), la localización proximal, el tipo histológico intestinal y la presencia de inflamación y eosinófilos en la muestra endoscópica previa al tratamiento. Estos resultados nos hacen dudar de la utilidad clínica de dichos factores en la selección de pacientes para el

tratamiento neoadyuvante, dado que no tuvieron consecuencias pronosticas en el estudio de supervivencia.

Cuando se valoró la escala de Becker con criterios ampliados para respondedores, el GRT malo se asoció a medias mayores de CEA (10,6 ng/ml), e inferiores de albumina (6,1 g/dl) y proteínas totales (3,7 g/dl), sin encontrar significación estadística.

Numerosos estudios valoraron los marcadores tumorales como CEA, CA19-9, CA72-4, y CA125 y su potencial valor pronóstico en la enfermedad gástrica neoplásica, existiendo pocos estudios que lo relacionen con el GRT. Hay estudios en los que se han monitorizado para medir la respuesta neoadyuvante sugiriendo, que los altos niveles séricos preoperatorios de CA72-4 y CA19-9 están asociados a peor pronóstico, altos niveles pretratamiento del CEA (> 50 ng/ml) pueden predecir la progresión clínica de la enfermedad tras la quimioterapia neoadyuvante, y la disminución (> 70%) de CA72-4 tras el tratamiento neoadyuvante puede predecir la respuesta patológica.¹⁶⁶ Nuestros resultados coinciden en que un valor de CA 19-9 elevado en el momento del diagnóstico podría asociarse con mala respuesta según la clasificación de Becker ampliada.

Nuestros resultados mostraron que la estadificación de categoría cT avanzada en la laparoscopia, uT en la ecoendoscopia, y cN en el TC, fueron factores asociados a mal GRT tanto en la clasificación de Becker como en la de Ryan. Respecto a la capacidad del TC y la USE para la predicción del GRT no hemos encontrado bibliografía, sin embargo, hemos encontrado estudios que evalúan la capacidad predictiva de recidiva de la USE, aportando datos de detección de recidiva desde un 7,7% en los pacientes estadificados uT1, uT2, hasta un 57% en los pacientes estadificados como uT3 o uT4.⁶⁹ Incluso se ha descrito su capacidad para predecir la supervivencia en función de la estadificación de la T, aunque esto ha sido más discutido.^{70,71} Respecto al TC se reconoce su utilidad para la detección de enfermedad a distancia, y sin embargo no es la mejor prueba para evaluar la categoría T, ni N⁷⁴, al contrario que la USE, cuya utilidad principal se centra en la valoración de la categoría uT, siendo algo peor para la categoría uN.⁶⁸ Nuestros resultados

parecen constatar el valor de la USE para la categoría uT y confirman la baja fiabilidad del TC para la categoría T sin embargo presenta una tendencia en la significación para la categoría N+, en nuestra serie.

En contraste con la literatura, en nuestra serie encontramos que ampliando los criterios de pacientes respondedores, los tumores distales responden mejor y los proximales peor. Puede que haya una tendencia cambiante en cuanto a la relación de la localización con la respuesta tumoral, ya que un estudio publicado en el 2012, con 410 pacientes se ha observado buena respuesta tumoral en los tumores localizados en el tercio medio.¹⁶⁴ De manera similar nos ocurre con el tipo histológico, los tumores intestinales de la clasificación de Laurén tuvieron peor respuesta y los difusos mejor si ampliamos los criterios de buenos respondedores. Dado que en nuestra serie la clasificación ampliada de Becker y Ryan no sirven para predecir ILP ni SG, dudamos de la utilidad clínica de estos dos hallazgos como factores predictores del GRT.

Aunque el grado de regresión de Ryan solo considera la relación entre fibrosis y restos tumorales, es bien sabido que los tratamientos neoadyuvantes pueden asociarse a diversos patrones de respuesta histopatológicos, aspecto que ha sido poco analizado de momento en la bibliografía. En ese sentido algunos trabajos han indicado que la respuesta con persistencia de mucina o la presencia de desmoplasia en lugar de fibrosis colágena se asocia a un peor pronóstico¹⁹³. En nuestro trabajo se ha valorado el patrón de respuesta, observando que el más frecuente es el necrótico-inflamatorio. Este hecho es lógico, dado que la fibrosis se asocia sobre todo a la radioterapia, que no se incluye dentro de nuestro protocolo, predominando el efecto inductor de muerte celular de la quimioterapia.

La presencia de eosinófilos en la muestra diagnóstica previa al tratamiento parece haberse relacionado con buen pronóstico en otros tumores, como por ejemplo el melanoma, carcinomas colorrectales, orales y de próstata, ya que los eosinófilos parecen ser una fuente de moléculas antitumorales, como el TNF- α , granzima, proteínas catiónicas, IL-18 y factores proangiogénicos.¹⁹⁴ En otros tumores como los linfomas de

Hodgkin o el carcinoma de cuello uterino se han relacionado con mal pronóstico, mientras que en otros parecen ser espectadores inocentes.¹⁹⁴ Respecto al cáncer gástrico hay un estudio de 1986 que parece relacionar la presencia de eosinófilos en la muestra preoperatoria con el buen pronóstico, sin encontrar más evidencia al respecto.¹⁹⁵ Las últimas investigaciones cuestionan el estudio de los eosinófilos como factor predictor, debido a la falta de consenso en su sistema de contaje, y de los procesos concurrentes con el cáncer que pueden cursar con eosinofilia actuando como factores de confusión.¹⁹⁶ Sin embargo, en nuestra serie hemos observado que el grupo de buena respuesta de la clasificación de Becker ampliada tiene una infiltración por eosinófilos significativamente menor.

Los pacientes con tumores localmente avanzados tienen un pronóstico de supervivencia del 7% a los 5 años⁶¹, y por ello, son los seleccionados para recibir el tratamiento neoadyuvante con el fin de mejorar el pronóstico de aquellos pacientes que respondan. En nuestra serie, la mayoría de los pacientes no tuvieron respuesta y persistieron con ypTyN avanzados lo que se relacionó estadísticamente con GRTs de mala respuesta. Resulta descorazonador que sólo 11 de los pacientes de nuestra serie, mejoraran el pronóstico tras el tratamiento. Esto nos hace pensar, en la existencia de factores o variables desconocidas que influyan en la enfermedad tumoral gástrica que no somos capaces de identificar en la actualidad, y por ello el pronóstico de estos pacientes continúa siendo nefasto a pesar de los tratamientos propuestos. Quizá el hecho de que las clasificaciones actuales de Lauren y la Organización Mundial de la Salud estén basadas únicamente en características etiológicas o histológicas, les da una capacidad limitada para guiar el manejo o la selección de terapias específicas, tratando de manera similar a grandes grupos de pacientes, lo que nos lleva a esta gran variabilidad de respuestas dentro de cada grupo, y nos genera cierta incertidumbre con respecto a la respuesta a los tratamientos. Actualmente sólo conocemos algunas características anatomopatológicas y de localización del tumor, que se correlacionan con menor probabilidad de tener una buena respuesta tumoral tras el tratamiento. Sin embargo sabemos que aquellos tumores que responden se comportan como el conjunto de los respondedores, es decir, presentando mejor pronóstico.¹⁵⁶ Quizás la clasificación molecular o algún polimorfismo, pueda arrojar luz sobre esto en un corto periodo de tiempo, hasta entonces, a pesar de la

necesidad de más estudios prospectivos, la elaboración de algoritmos que incorporen varios factores, posiblemente puedan ayudarnos a seleccionar a los pacientes con el fin de ajustar los regímenes terapéuticos como se comentó en el estudio MUNICON. En él se describió la suspensión de los últimos ciclos quimioterapéuticos neoadyuvantes tras la evaluación precoz con tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) de la respuesta tumoral, obteniendo similares resultados de supervivencias frente a los que terminaban el ciclo completo de tratamiento neoadyuvante.¹⁶⁷

En cuando a los factores inmunohistoquímicos, el factor de transcripción homeobox relacionado con Caudal (CDX2) es un gen que codifica un factor de transcripción intestinal. Recientes estudios han establecido que la falta de expresión de CDX2 en el carcinoma colorrectal es una característica del mal pronóstico.^{197,198} En el estómago, la expresión de CDX2 se ha relacionado con la metaplasia intestinal, un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de tumores. Queda demostrado en la literatura que la expresión de ARNm de CDX2 aumentó en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y que la respuesta a la terapia triple condujo a una reducción de la expresión de CDX2 en estos casos, asociada a la desaparición de la metaplasia intestinal en las biopsias gástricas.¹⁷⁸ Camilo y cols. revisaron una serie de 201 pacientes con carcinoma gástrico y demostraron que los tumores con expresión de CDX2 y ausencia de SOX2 tuvieron un mejor pronóstico.¹⁷⁹ Se obtuvieron resultados similares en un trabajo reciente de Masood y cols. con 100 pacientes. En su serie el 30,7% de los pacientes mostraron expresión de CDX2 y tuvieron un pronóstico significativamente mejor en comparación con los casos negativos.¹⁸⁰ Pocos informes han tratado de predecir la respuesta en tumores gástricos y, hasta donde sabemos, ninguno de ellos se basa en la expresión de CDX2 en las biopsias de diagnóstico endoscópico. A pesar del pequeño número de casos, nuestros resultados no concuerdan con la literatura en su buena influencia pronostica en el cáncer gástrico, sin poder confirmar la asociación a una menor afectación de los ganglios linfáticos o una mejor diferenciación, como lo muestran otros autores.¹⁹⁹ No tenemos una explicación definitiva para estos hallazgos aparentemente contradictorios, pero consideramos que los pacientes con expresión de CDX2 pueden tener neoplasias menos agresivas, como ya han demostrado algunos autores y, por lo tanto, responden menos a la terapia que las de alto grado.^{181,200}

La cinasa de adhesión focal (FAK) es una proteína tirosina cinasa que actúa como regulador de las señales del factor de crecimiento. Se sobreexpresa y activa en varios tipos de cánceres promoviendo la progresión tumoral. Su sobreexpresión se ha asociado a menudo con mal pronóstico clínico. Estudios sobre cultivos celulares en modelos animales proporcionan evidencia de que FAK promueve la malignidad regulando el potencial tumorigénico y metastásico a través de redes de señalización de una amplia gama de procesos celulares, como la supervivencia celular, proliferación, migración, invasión, transición epitelio-mesenquimal, angiogénesis y regulación de las actividades de células madre del cáncer. Así FAK se presenta como un objetivo potencial farmacológico con los inhibidores de la tirosincinasa FAK como PF-00562271, VS-4718 y VS-6063. Hay publicadas pruebas clínicas de agentes dirigidos contra el anticuerpo FAK, sumado a biomarcadores que predicen buena respuesta tumoral, como la deficiencia de merlin para VS-4718 en el mesotelioma, pueden ayudar a mejorar el resultado clínico para pacientes con cáncer.^{201, 202} En cuanto al cáncer gástrico, recientes estudios hablan acerca de la relación de expresión de FAK con el gen supresor de fosfatasa tumoral y el homólogo de tensina (PTEN), esenciales para inhibir el crecimiento tumoral y la metástasis. En tejidos de cáncer gástrico humano, el nivel de proteína PTEN estaba inversamente correlacionado con el nivel de proteína FAK. PTEN inhibió la vía PI3K / NF- κ B e inhibió la unión de ADN de NF- κ B en el promotor FAK. Así se reveló el mecanismo que PTEN inhibe el crecimiento y la invasión del cáncer gástrico mediante la regulación negativa de la expresión de FAK y sugieren que explotar el eje PTEN / PI3K / NF- κ B / FAK es un enfoque prometedor para tratar la metástasis del cáncer gástrico.¹⁸² Nuestros resultados concuerdan con lo descrito en la literatura respecto a la predicción de peor pronóstico con su sobreexpresión. Si bien en el cáncer gástrico los estudios acerca de FAK se centran más en su papel en el cáncer metastásico y no hemos encontrado estudios concretos de su papel predictor de respuesta a neoadyuvancia en los tumores gástricos, concuerda con el mal pronóstico que supone su sobreexpresión en otros tumores.

Respecto a los factores como los polimorfismos que han sido investigados con el fin de encontrar algún factor predictor de la neoadyuvancia (GSTP1, MTHFR, VEGF) y aunque se han relacionado con el pronóstico, están lejos de la relevancia clínica.^{171, 172, 173}

Otros factores, como p53, la inestabilidad de microsatélites, la histona desacetilasa tipo I o la metilación, presentan resultados esperanzadores en los estudios retrospectivos a falta de análisis prospectivos que los hagan factibles para predecir la respuesta en la rutina clínica.^{174, 175,176,177}

- **Valor pronóstico de los factores predictores**

El trabajo de Becker y cols.¹⁵⁶ es el estudio de mayor relevancia y tamaño muestral publicado hasta el momento, en él demostraron el valor pronóstico del GRT, teniendo mejores supervivencias e ILP los pacientes con un buen GRT. En nuestra serie, también quisimos comprobar la correlación descrita entre el GRT y supervivencia y el intervalo libre de enfermedad como objetivo secundario, confirmando esta influencia pronostica aún en un grupo muestral más pequeño (80 vs 480 pacientes).

Hemos querido comprobar también si el grupo 2 de la clasificación de Becker y Ryan tienen relación con la supervivencia. Al ampliar los criterios de pacientes respondedores comprobamos medias de supervivencias mayores en los pacientes con buenas respuestas, sin encontrar diferencias estadísticas significativas. Es difícil saber si la explicación se debe al corto periodo de seguimiento, al pequeño tamaño muestral o quizá a que realmente esta población de pacientes no aumente su esperanza de vida.

- **Limitaciones del estudio**

Es una serie ambispectiva con una población de estudio limitada (80 pacientes), lo que no nos ha permitido realizar un análisis multivariable.

Dado que el objetivo inicial no fue calcular la supervivencia, sino identificar factores predictores del índice de regresión tumoral, el seguimiento de nuestros pacientes no fue homogéneo. Fue menor especialmente en los últimos pacientes recogidos de forma prospectiva: 2 años hasta 9 años los pacientes recogidos con mayor antigüedad, limitando así el valor de los resultados de los objetivos secundarios. Sin embargo en la literatura se describen un alto porcentaje de recidivas tras el tratamiento (40-60%) a los 2 años, y supervivencias a los 5 años del 7% en los peores casos⁶¹. Dado que nos hemos centrado en recoger tumores gástricos localmente avanzados con elevada mortalidad y recidiva en este corto periodo de tiempo, consideramos el tiempo de seguimiento de nuestra serie válido para realizar los cálculos del estudio.

Además, el agotamiento de las muestras endoscópicas ha limitado aún más el número de pacientes para el análisis inmunohistoquímico en el TMA que sin duda es un campo interesante y que puede aportar nuevas dianas predictoras de estudio.

Son necesarios más estudios antes de que cualquier conclusión pueda aplicarse en la práctica clínica. Sin embargo, creemos que es importante incluir los datos morfológicos en el informe de patología de las muestras endoscópicas e intentar incorporarlas en normogramas futuros que permitan predecir el GRT, junto con factores analíticos, clínicos, radiológicos o moleculares.

Además, creemos que este estudio puede orientar hacia el desarrollo de nuevos estudios prospectivos, y abrir futuros campos de investigación, que arrojen luz en el camino de mejora del pronóstico y calidad de vida, de estos pacientes que presentan tan malas supervivencias y expectativas de tratamiento.

CONCLUSIONES

1. Los factores predictores de mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, expresada como un GRT bajo, medida tanto con la clasificación de Ryan como con la de Becker, han sido:

- Categoría T avanzada. (cT quirúrgica, uT)
- Categoría N avanzada (cN+ TC)
- Tumores poco diferenciados (G3, G4).
- Tamaño tumoral grande (>4,8 cm)
- Presencia de invasión vascular.
- Presencia de invasión linfática.
- Presencia de invasión perineural.
- Expresión positiva de FAK.
- Expresión positiva de CDX2.

2. El principal patrón de respuesta encontrado en los pacientes con un GRT bueno de nuestra serie con la clasificación de Becker y Ryan fue la inflamatoria-necrótica.

3. Las clasificaciones de Becker y Ryan son concordantes a la hora de valorar el grado de regresión tumoral tras la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer gástrico.

4. El grado de regresión tumoral después de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer gástrico, permite una estimación fiable de la supervivencia global e intervalo libre de progresión según la clasificación de Becker, y de la supervivencia global según la clasificación de Ryan. Nuestro estudio no ha sido capaz de demostrar esta predicción ni para la clasificación de Becker ni de Ryan ampliadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santoro, E. The history of gastric cancer: legends and chronicles. *Gastric Cancer*. 2005; 8: 71.
2. Rios Dalenz, J. La autopsia de Napoleon Bonaparte. *Archivos Bolivianos de historia de la medicina*. Enero-Junio 1999. Vol 5 N°1
3. Sokoloff, B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. *Am. J. Surg.* 40:673-678, 1938.
4. Corso, G., Roncalli, F., Marrelli, D., Carneiro, F. & Roviello, F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: Original study of John XXIII's family. *Biomed Res. Int.* 2013; 2013:385132.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86. pmid:25220842.
6. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago.html>
7. REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. *Clin Transl Oncol*. DOI 10,1007/s12094-016-1607-9
8. Instituto de Salud Carlos III. Área de epidemiología ambiental y cáncer. Centro Nacional y Cáncer, 2014
9. Forman D, Burley V. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:633–49
10. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*. 2015;8(Suppl1):S6-S14.
11. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049–53.
12. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62: 440–3
13. Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 718–25.
14. Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 2011; 14: 301–16.

15. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 2014; 63: 236–43.
16. Tao L, Wang R, Gao Y-T, Yuan J-M. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 2404–11.
17. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H. Tobacco smoking and the risk of subsequent primary cancer among cancer survivors: a retrospective cohort study. *Ann Oncol* 2013; 24: 2699–704
18. <https://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>
19. Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D. & Kamangar, F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014; 23, 700-13.
20. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, Massetti GM, Galuska DA, Agurs-Collins T, Puckett M, Richardson LC. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 Oct 3;66(39):1052-1058.
21. Wong BC1, Lam SK1. Epidemiology of gastric cancer in relation to diet and *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13(S3): S166-S172.
22. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636–44
23. Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest* 2009; 119: 2475–87.
24. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1706–18.
25. Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1395–408.

26. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 352–8.
27. Aleman JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, Patidar K, Sanyal AJ, Holt PR. Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology* 2014; 146: 357–73.
28. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57: 298–305.
29. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1070–4
30. Figueroa JD, Terry MB, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Zhang FF, et al. Cigarette smoking, body mass index, gastro-esophageal reflux disease, and non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of subtypes of esophageal and gastric cancers by P53 overexpression. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 361–8.
31. Abnet C, Freedman N, Kamangar F, Leitzmann M, Hollenbeck A, Schatzkin A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 551–7.
32. Tian W, Zhao Y, Liu S, Li X. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J of Cancer Prev* 2010; 19: 288–98.
33. Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 1721–30.
34. Vallianou NG, Kostantinou A, Kougias M, Kazazis C. Statins and cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14(5):706-712.
35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81
36. Singh S, Varayil JE, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2014; 7: 12–22.
37. Bernini M, Barbi S, Roviello F, Scarpa A, Moore P, Pedrazzani C, et al. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer* 2006; 9: 9–13.

38. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet* 2009;18: 1545–55.
39. Takahashi M, Sakayori M, Takahashi S, Kato T, Kaji M, Kawahara M, et al. A novel germline mutation of the LKB1 gene in a patient with Peutz-Jeghers syndrome with early-onset gastric cancer. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1210–4.
40. Ramírez-Bello J, Vargas-Alarcón G, Tovilla-Zárate C, Fragoso JM Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gac Med Mex* 2013; 149 (2).
41. Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, Katai H, Shimoda T, Matsuno Y, et al. Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Nat Genet* 2008; 40: 730–40.
42. Shi Y, Hu Z, Wu C, Dai J, Li H, Dong J, et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for non-cardia gastric cancer at 3q13,31 and 5p13,1. *Nat Genet* 2011; 43: 1215–8.
43. Abnet CC, Freedman ND, Hu N, Wang Z, Yu K, Shu XO, et al. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet* 2010; 42: 764–7.
44. Wang LD, Zhou FY, Li XM, Sun LD, Song X, Jin Y, et al. Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54. *Nat Genet* 2010; 42: 759–63.
45. Saeki N, Saito A, Choi IJ, Matsuo K, Ohnami S, Totsuka H, et al. A functional single nucleotide polymorphism in mucin 1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Gastroenterology* 2011; 140: 892–902.
46. Rodríguez R, Díaz I, Flórez A, Donado F. Neoplasias de la unión esofagogástrica: presentación de tres casos. *Rev Col Gastroent.* 2015; 30: 219-24.
47. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-9.
48. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC cancer staging manual*, 7th edn. NY: Springer, 2010:143–164
49. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet.* 2016;388(10060): 2654–64.

50. Jiménez Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Hernández R, Custodio A, Cano JM, Lacalle A, et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry. *Br J Cancer*. 2017;117(6):775–82.
51. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, Van De Vijver M, Kim W, Ochiai A, Ru'schoff J, Henkel T Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797–805.
52. Adam J. Bass, Vesteinn Thorsson, Ilya Shmulevich, Sheila M. Reynolds, Michael Miller, Brady Bernard, Toshinori Hinoue, Peter W. Laird, Christina Curtis, Hui Shen, Daniel J. Weisenberger, Nikolaus Schultz, Ronglai Shen, Nils Weinhold, David P M. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513: 202–9.
53. Instituto Nacional del cáncer.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=732589>
54. Dongfeng Tan GL. *Advances in Surgical Pathology: Gastric Cancer* - Dongfeng Tan, Gregory Lauwers. Lippincott Williams & Wilkins 2012, editor. 2012.
55. Hu B, Hajj N El, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012; 3: 251–61.
56. He X, Wu W, Lin Z, Ding Y, Si J, Sun L. Validation of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition stage system for gastric cancer patients: a population-based analysis. *Gastric Cancer* [Internet]. 2017;(123456789).
57. Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, Coniglio A, Marchet A, Saragoni L, et al. Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers. *Ann Surg*. 2012; 255: 486–91.
58. 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: 1060–7.
59. Ahn HS, Lee HJ, Hahn S, Kim WH, Lee KU, Sano T, et al. Evaluation of the seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer* (Phila). 2010; 116: 5592–8.

60. Layke JC, Lopez PP. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. *Am Fam Physician*. 2004; 69: 1133–40.
61. Power DG., Kelsen DP., Shah MA.. “Advanced gastric cancer – Slow but steady progress”. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 384–392.
62. Hamashima C, Narisawa R, Ogoshi K, Kato T, Fujita K. Optimal interval of endoscopic screening based on stage distributions of detected gastric cancers. *BMC Cancer*. 2017 Dec 9;17(1):740.
63. Leung WK, Wu M, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh K, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008;9: 279–87.
64. Hamashima C, Fukao A. Quality assurance manual of endoscopic screening for gastric cancer in Japanese communities. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46: 1053–61.
65. McLoughlin JM. Adenocarcinoma of the stomach: a review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2004 ; 17: 391–9.
66. Boletín Oncológico - Cáncer Gástrico. Aspectos generales 2017 Nov 12.
67. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2107-16.
68. Fairweather M, Jajoo K, Sainani N, Bertagnolli MM, Wang J. Accuracy of EUS and CT imaging in preoperative gastric cancer staging. *J Surg Oncol*. 2015 Jun;111(8):1016-20.
69. Smith JW, Brennan MF, Botet JF, et al.: Preoperative endoscopic ultrasound can predict the risk of recurrence after operation for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2380–5.
70. Jurgensen C, Brand J, Nothnagel M, et al.: Prognostic relevance of gastric cancer staging by endoscopic ultrasound. *Surg Endosc* 2013; 27: 1124–9.
71. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al.: Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: A multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 48–56.
72. Hasegawa S, Yoshikawa T, Shirai J, et al.: A prospective validation study to diagnose serosal invasion and nodal metastases of gastric cancer by multidetector-row CT. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2016–22.
73. D’Elia F, Zingarelli A, Palli D, et al.: Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 2000; 10: 1877–85.

74. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2107-16
75. Wu C-X, Zhu Z-H. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 28;20(16):4574-85.
76. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 299–313.
77. Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14. 2014;20(38):13767–74.
78. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11):e79088
79. Matsumoto S, Yoshida Y. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: a case-control study. *Indian J Gastroenterol*. 2014; 33: 46–9.
80. Shen L, Shan Y-S, Hu H-M, et al. Review Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):e535-47.
81. Tegels JJ, Maat MF De, Hulshof MJC, KW, Hoofwijk AG, Stoot JH. Improving the outcomes in gastric cancer surgery. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14; 20(38): 13692–13704.
82. Bösing N, Goretzki P, Röher H. Gastric cancer: which patients benefit from systematic lymphadenectomy? *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26: 498-505.
83. Kubota T, Hiki N, Sano T, et al. Prognostic Significance of Complications after Curative Surgery for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 891-8.
84. Fitz-Henry J. The ASA classification and peri-operative risk. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93: 185-7.
85. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
86. Qiu M, Zhou Y, Jin Y, et al. Nutrition support can bring survival benefit to high nutrition risk gastric cancer patients who received chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 1933-9.
87. Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A, Mazzaferro V, Miceli R. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr*. 2011; 106: 1773-778.

88. Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest tumors*. 2016; 2: 178-87.
89. Silver JK, Baima J. Cancer Prehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013; 92: 715-27.
90. Bartlett EK, Roses RE, Kelz RR, Drebin JA, Fraker DL, Karakousis GC. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery*. 2014; 156: 298-304.
91. Papenfuss WA, Kukar M, Oxenberg J, et al. Morbidity and Mortality Associated with Gastrectomy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 3008-14.
92. Ciesielski M, Kruszewski WJ, Walczak J, et al. Analysis of postoperative morbidity and mortality following surgery for gastric cancer. Surgeon volume as the most significant prognostic factor. *Prz Gastroenterol*. 2017; 12: 215-21.
93. Hannan EL, Radzyner M, Rubin D, et al. The influence of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality for colectomy, gastrectomy, and lung lobectomy in patients with cancer. *Surgery*. 2002; 131: 6–15.
94. Bachmann MO, Alderson D, Edwards D, et al. Cohort study in South and West England of the influence of specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. *Br J Surg*. 2002; 89: 914-22.
95. Lang H, Piso P, Stukenborg C, Raab R, Jähne J. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26: 168-71.
96. Song J, Tu X, Wang B, et al. "Fast track" rehabilitation after gastric cancer resection: experience with 80 consecutive cases. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 147.
97. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000; 3: 219-25.
98. Min YW, Min B-H, Lee JH, Kim JJ. Endoscopic treatment for early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 4566-73.
99. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015; 47: 829-54.

100. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113–23.
101. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767–73.
102. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg.* 2017; 265: 277-83.
103. Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, 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.
104. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer.* 2014 Mar 14;14:183.
105. Jiang L, Yang KH, Chen Y, Guan QL, Zhao P, Tian JH, Wang Q Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy in patients with resectable gastric cancer. *Br J Surg.* 2014; 101: 595-604.
106. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet (London, England).* 1995; 345(8952): 745-8.
107. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, Cook P. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet.* 1996; 347: 995–9.
108. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 439–49.
109. Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, et al. Clinical Significance of Lymph Node Micrometastasis in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 515-21.

110. Onate-Ocana 2000, 1. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragón-Sánchez R, Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7: 210-7.
111. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. In: Mocellin S, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
112. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Law C, Helyer L, Coburn N. A systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012; 15: 89-99.
113. Galizia G, Lieto E, De Vita F, et al. Modified versus standard D2 lymphadenectomy in total gastrectomy for nonjunctional gastric carcinoma with lymph node metastasis. *Surgery*. 2015; 157: 285-96.
114. Japanese Gastric Cancer Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017; 20:1-19.
115. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010; 251: 417-20.
116. Kim H-I, Hur H, Kim YN, et al. Standardization of D2 lymphadenectomy and surgical quality control (KLASS-02-QC): a prospective, observational, multicenter study [NCT01283893]. *BMC Cancer*. 2014 Mar 19;14:209
117. Laparoscopy-assisted Total Gastrectomy for Clinical Stage I Gastric Cancer (KLASS-03) (KLASS-03) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01584336>
118. Katai H, Sasako M, Fukuda H, Nakamura K, Hiki N, Saka M, Yamaue H, Yoshikawa T, Kojima K. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer* 2010; 13: 238-44.
119. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer*. 2017; 20: 699-708.
120. Son T, Hyung WJ. Laparoscopic gastric cancer surgery: Current evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 727-35.

121. Coratti A, Anecchiarico M, Di Marino M, Gentile E, Coratti F, Giulianotti PC. Robot-assisted gastrectomy for gastric cancer: current status and technical considerations. *World J Surg.* 2013; 37: 2771–81.
122. Tsai S-H, Liu C-A, Huang K-H, et al. Advances in Laparoscopic and Robotic Gastrectomy for Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2017; 23: 13-7.
123. Kaminishi M, Yamaguchi H, Shimizu N, et al. Stomach-partitioning gastrojejunostomy for unresectable gastric carcinoma. *Arch Surg.* 1997; 132: 184–7.
124. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010; 303: 1729–37.
125. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4387-93.
126. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, 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.
127. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M et al. Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 886-93.
128. Chan BA, Jang RW, Wong RK, Swallow CJ, Darling GE, Elimova E. Improving Outcomes in Resectable Gastric Cancer: A Review of Current and Future Strategies. *Comment in Oncology (Williston Park).* 2016 Jul;30(7): 635-45.
129. Foo M, Leong T. Adjuvant therapy for gastric cancer: current and future directions. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 13718-27.
130. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med.* 2001; 345: 725-30.
131. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2327-33.
132. Ohri N, Garg MK, Aparo S, et al. Who Benefits From Adjuvant Radiation Therapy for Gastric Cancer? A Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol.* 2013; 86: 330-5.

133. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 268-73.
134. Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer.* 2011 Aug 2;11:329
135. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 11-20.
136. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 7343-8.
137. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1715-21.
138. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5210-8.
139. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1697-1708.
140. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 851-6.
141. Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2074-84.
142. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358:36-46.

143. Marrelli D, Polom K, de Manzoni G, Morgagni P, Baiocchi GL, Roviello F. Multimodal treatment of gastric cancer in the west: Where are we going? *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 7954-69.
144. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, et al. The Impact of Perioperative Chemotherapy on Survival in Patients With Gastric Signet Ring Cell Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2011; 254: 684-93.
145. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42: 929-34.
146. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, 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; 24:3953-8.
147. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 2252-8.
148. Meza-Junco J, Sawyer MB. Metastatic gastric cancer - focus on targeted therapies. *Biol Targets Ther.* 2012; 6: 137-146.
149. Wang H-B, Liao X-F, Zhang J. Clinicopathological factors associated with HER2-positive gastric cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(44):e8437
150. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 687-97.
151. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly Enhanced Antitumor Activity of Trastuzumab and Pertuzumab Combination Treatment on HER2-Positive Human Xenograft Tumor Models. *Cancer Res.* 2009; 69: 9330-6.
152. A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and Chemotherapy in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive

Metastatic Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>.

153. Neoadjuvant Study Using Trastuzumab or Trastuzumab With Pertuzumab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205047>.

154. A Study of the Combination of Oxaliplatin, Capecitabine, and Trastuzumab With Chemoradiotherapy in the Adjuvant Setting in Operated Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive (HER2+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01748773>.

155. Okines AFC, Langley RE, Thompson LC, et al. Bevacizumab with peri-operative epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) in localised gastro-oesophageal adenocarcinoma: a safety report. *Ann Oncol.* 2013; 24: 702-9.

156. Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of Histopathological Tumor Regression After Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Adenocarcinomas. *Ann Surg.* 2011; 253: 934-9.

157. Mezhir J.J, Tang, L.H, Coit G.G, et al. "Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2010; 101: 305-14.

158. Park JO, Lee S Il, Song SY, et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol.* 2003; 33: 533-7.

159. Jang G-S, Kim M-J, Ha H-I, et al. Comparison of RECIST version 1,0 and 1,1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer. *Chin J Cancer Res.* 2013; 25: 689-94.

160. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994; 73: 2680-6.

161. Mirza A, Naveed A, Hayes S, et al. Assessment of Histopathological Response in Gastric and Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma following Neoadjuvant Chemotherapy: Which Scoring System to Use? *ISRN Pathol.* 2012; 2012: 1-8.

162. Zhu Y, Sun Y, Hu S, et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17: 41.

163. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013; 24: 2068-73.
164. Lorenzen S, Blank S, Lordick F, Siewert J-R, Ott K. Prediction of Response and Prognosis by a Score Including Only Pretherapeutic Parameters in 410 Neoadjuvant Treated Gastric Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 2119-27.
165. Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2014 Dec 29;12:397
166. Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of Response to Preoperative Chemotherapy in Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction by Metabolic Imaging. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3058-65.
167. Lordick F, Ott K, Krause B-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.
168. Ott K, Lordick F, Blank S, Büchler M. Gastric cancer: Surgery in 2011. *Langenbeck's Arch Surg.* 2011;396(6):743-58.
169. Ott K, Fink U, Becker K, et al. Prediction of Response to Preoperative Chemotherapy in Gastric Carcinoma by Metabolic Imaging: Results of a Prospective Trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4604-10.
170. Kameyama R, Yamamoto Y, Izuishi K, et al. Detection of gastric cancer using 18F-FLT PET: comparison with 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36: 382-8.
171. Li Q-F, Yao R-Y, Liu K, Lv H-Y, Jiang T, Liang J. Genetic polymorphism of GSTP1: prediction of clinical outcome to oxaliplatin/5-FU-based chemotherapy in advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci.* 2010; 25: 846-52.
172. Blank S, Rachakonda S, Keller G, et al. A retrospective comparative exploratory study on two methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms in esophagogastric cancer: the A1298C MTHFR polymorphism is an independent prognostic factor only in neoadjuvantly treated gastric cancer patients. *BMC Cancer.* 2014 Feb 3;14:58.
173. Lorenzen S, Panzram B, Keller G, et al. Association of the VEGF 936C>T Polymorphism with FDG Uptake, Clinical, Histopathological, and Metabolic Response

in Patients with Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction. *Mol Imaging Biol.* 2011; 13: 178-86.

174. Grundei T, Vogelsang H, Ott K, et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability as predictive markers for neoadjuvant treatment in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 4782-8.

175. Ott K, Vogelsang H, Mueller J, et al. Chromosomal instability rather than p53 mutation is associated with response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 2307–15.

176. Pietrantonio F, De Braud F, Da Prat V, et al. A review on biomarkers for prediction of treatment outcome in gastric cancer. *Anticancer Res.* 2013; 33: 1257-66.

177. Mutze K, Langer R, Becker K, et al. Histone Deacetylase (HDAC) 1 and 2 Expression and Chemotherapy in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 3336-43.

178. Shin CM, Kim N, Chang H, Kim JS, Lee DH, Jung HC. Follow-Up Study on CDX1 and CDX2 mRNA Expression in Noncancerous Gastric Mucosae After *Helicobacter pylori* Eradication. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 1051-9.

179. Camilo V, Barros R, Celestino R, et al. Immunohistochemical molecular phenotypes of gastric cancer based on SOX2 and CDX2 predict patient outcome. *BMC Cancer.* 2014; 14: 753.

180. Masood MA, Loya A, Yusuf MA. CDX2 as a prognostic marker in gastric cancer. *Acta Gastroenterol Belg.* 2016; 79(2):197-200.

181. Fernández-Aceñero MJ, Sánchez de Molina ML, Caso A, Vorwald P, García Olmo D, Palomar J, Estrada L, and Díaz del Arco C. CDX2 expression can predict response to neoadjuvant therapy in gastric carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2017, 58(4):in press

182. Zhang L-L, Liu J, Lei S, Zhang J, Zhou W, Yu H-G. PTEN inhibits the invasion and metastasis of gastric cancer via downregulation of FAK expression. *Cell Signal.* 2014; 26: 1011-20.

183. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 513: 202-9.

184. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015; 21: 449-56.

185. Le D, Bendell J, Calvo E, et al. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): results from the CheckMate-032 study. *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl 4):abstr 6.

186. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 522-30.
187. Okines AFC, Langley RE, Thompson LC, et al. Bevacizumab with peri-operative epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) in localised gastro-oesophageal adenocarcinoma: a safety report. *Ann Oncol.* 2013; 24: 702-9.
188. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 357-70.
189. Lordick F, Kang Y-K, Chung H-C, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 490-9.
190. Tebbutt NC, Price TJ, Ferraro DA, et al. Panitumumab added to docetaxel, cisplatin and fluoropyrimidine in oesophagogastric cancer: ATTAX3 phase II trial. *Br J Cancer.* 2016; 114: 505-9.
191. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4922-7.
192. Fernández-Aceñero MJ, Estrada Muñoz L, Sastre Varela J, et al. Prognostic influence of histopathological regression patterns in rectal adenocarcinoma receiving neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8(1):49-54.
193. Shah MA, Yeung H, Coit D, Trocola R, Ilson D, Randazzo J, Tang L, Brennan M, Divgi C, Kelsen DP. A phase II study of preoperative chemotherapy with irinotecan (CPT) and cisplatin (CIS) for gastric cancer (NCI 5917): FDG-PET/CT predicts patient outcome. *Journal of Clinical Oncology* 2007 25:18_suppl, 4502-4502.
194. Sakkal S, Miller S, Apostolopoulos V, Nurgali K. Eosinophils in Cancer: Favourable or Unfavourable? *Curr Med Chem.* 2016;23(7):650-666.
195. Iwasaki K, Torisu M, Fujimura T. Malignant tumor and eosinophils. I. Prognostic significance in gastric cancer. *Cancer* 1986; 58(6):1321-1327.
196. Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, et al. Eosinophils: The unsung heroes in cancer? *Oncoimmunology.* 2018;7(2):e1393134.

197. Shin CM, Kim N, Chang H, Kim JS, Lee DH, Jung HC. Follow-Up Study on CDX1 and CDX2 mRNA Expression in Noncancerous Gastric Mucosae After Helicobacter pylori Eradication. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 1051-9.
198. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 374: 211-22.
199. Jun S-Y, Eom DW, Park H, et al. Prognostic significance of CDX2 and mucin expression in small intestinal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2014; 27 :1364-74.
200. Baba Y, Nosho K, Shima K, et al. Relationship of CDX2 Loss with Molecular Features and Prognosis in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 4665-73.
201. Sulzmaier FJ, Jean C, Schlaepfer DD. FAK in cancer: mechanistic findings and clinical applications. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14: 598-610.
202. Lee BY, Timpson P, Horvath LG, Daly RJ. FAK signaling in human cancer as a target for therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2015; 146: 132-49.

ANEXOS

Histopathological factors predicting response to neoadjuvant therapy in gastric carcinoma

M. L. Sánchez de Molina¹ · C. Díaz del Arco² · P. Vorwald¹ · D. García-Olmo¹ · L. Estrada² · M. J. Fernández-Aceñero² 

Received: 27 April 2017 / Accepted: 17 June 2017
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2017

Abstract

Background Neoadjuvant therapy (NAT) is a useful therapeutic option. However, some patients respond poorly to it and can even show tumor progression. It is important to define factors that can predict response to NAT.

Materials and methods This is a retrospective cohort study to define histopathological factors predicting response to NAT in gastric tubular carcinoma. This study has enrolled 80 patients receiving chemotherapy for locally advanced gastric carcinoma.

Results 44.5% of the patients were men; mean age was 64.49 years. Only 5.7% of the patients showed a complete response to therapy, 10% had grade 1, 21.4% grade 2, and 62.9% grade 3 regression. On follow-up, 43.8% of the patients showed recurrence of disease (57.1% distant metastasis) and 33.8% eventually died of it. We found a statistically significant association between response and prognosis. We found a statistically significant association between regression and perineural, vascular, and lymph vessel invasion. Logistic regression model showed that only lymph vessel invasion had independent influence. Lymph vessel invasion not only indicated lack of response to therapy, but also higher incidence of lymph node involvement in the gastrectomy specimen.

Discussion Our study indicates that the presence of vascular or perineural invasion in the endoscopic biopsies and high histopathological grade predict poor response to

therapy. This seems peculiar, for undifferentiated tumors are supposed to have better response to therapy.

Conclusion Our study indicates that undifferentiated tumors respond worse to therapy. Furthermore, studies are necessary to define lack of response, to help avoid neoadjuvant therapy in unfavorable cases.

Keywords Gastric carcinoma · Neoadjuvant therapy · Regression grade · Histopathological factors

Introduction

For several decades now neoadjuvant therapy (NAT) has become a standard therapeutic alternative for some solid tumors, including rectal [1, 2], esophageal [3, 4], breast [5], lung [6] or pancreatic [7] carcinomas, prior to surgical resection. Neoadjuvant therapy is aimed to reduce the burden of disease and make surgery feasible and/or easier.

Several schemes to grade histopathological response have been proposed, but the American Joint Committee on Cancer (AJCC) has recently proposed to use the modified Ryan's system reviewed by the College of American Pathologists (CAP) [8]. This three-tiered system shows less interobserver variability compared to five-tiered ones, preserving all the relevant prognostic information. Response is associated to overall prognosis, but lack of response can lead to an undesirable delay in surgery and even make it impossible due to disease progression. Therefore, there is a growing interest in defining factors that predict response and some reports have addressed this issue, mainly in rectal [9] or esophageal carcinomas [10].

However, to the best of our knowledge no previous study in the world literature has analyzed histopathological factors that can predict response in the endoscopic

✉ M. J. Fernández-Aceñero
mgg10167@gmail.com

¹ Department of Surgery, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

² Department of Surgical Pathology, Hospital Clínico San Carlos, Avda Profesor Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain

diagnostic biopsy of gastric tumors. The aim of the present study is to analyze the potential role of histopathological features to predict response to NAT in gastric carcinomas.

Materials and methods

This is a retrospective cohort study performed at a single institution, Hospital Fundación Jiménez Díaz, a large tertiary hospital attending over 400,000 people in Madrid (Spain). From the electronic files of the Department of Surgical Pathology we have retrieved all the cases of patients undergoing surgery for gastric tubular (former intestinal type in Lauren's classification) carcinoma after chemotherapy between 2008 and 2011.

First, we have collected demographic data, such as gender and age. Then we have reviewed serial sections of the endoscopic samples that allowed diagnosis of malignancy prior to NAT and retrieved all the relevant histopathological factors, affecting prognosis. In all the cases we have included vessel and lymph vessel invasion (Fig. 1), perineural infiltration (Fig. 2), grade of differentiation (Fig. 3a, b); presence of desmoplasia, and inflammatory reaction within the tumor.

In the post-NAT gastrectomy specimen we have measured the regression grade according to Becker's and modified Ryan's criteria, which is the main outcome measure in our study.

Prognosis has been analyzed with the disease-free survival (defined as the time elapsed between surgery with curative intent and reappearance of disease, either locally or distant in months) and the overall survival (defined as the time elapsed between surgery with curative intent and death due to disease in months).

All the pathological data have been independently reviewed by two pathologists (CDA and MJFA) blinded to

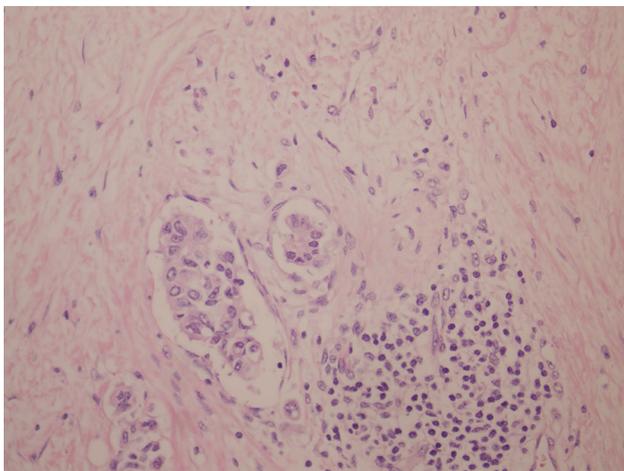


Fig. 1 Lymph vessel invasion (H-E stain, ×400)

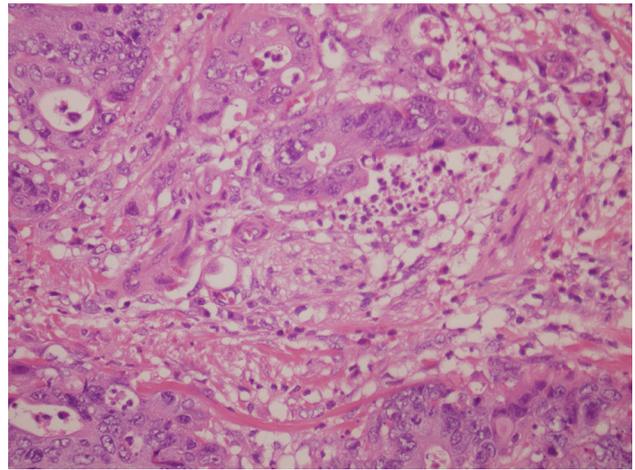


Fig. 2 Perineural infiltration (H-E stain, ×400)

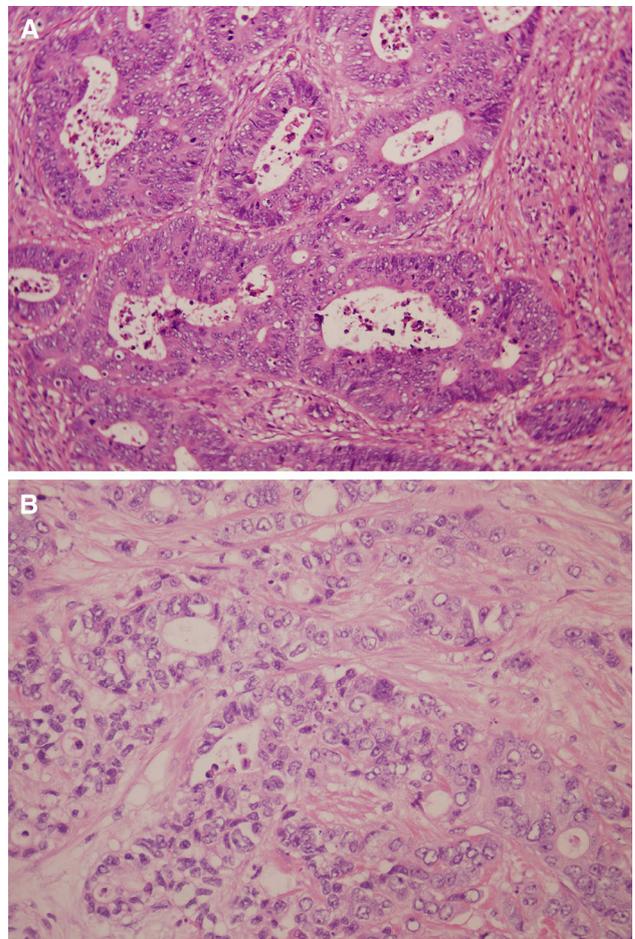


Fig. 3 a Well-differentiated tumor. Note the widespread gland formation within the tumor (H-E stain, ×400). **b** Poorly differentiated tumor. Note the lack of gland lumina (H-E stain, ×400)

the outcome of the patients and cases with discordance have been jointly reviewed to reach consensus or else reviewed by a third pathologist (LE).

All data were saved in an Excel file and subsequently analyzed with SPSS 20.0 for Windows statistical software. First we described our results with absolute numbers (and percentages) for qualitative variables and mean (standard deviation) for quantitative ones. Times were represented with the median value. Association between Ryan's regression grade and the different variables was analyzed with Chi-squared test or Student's *t* test, as indicated. Non-parametric Mann–Whitney *U* test was used for time variables. Last, we tried to adjust a logistic regression model with the variables showing significant association in the univariate analysis. Significance was established in a *p* value <0.05, as usual.

Results

In this series we have enrolled 80 patients fulfilling inclusion criteria.

Most patients received chemotherapy based on the ECX protocol (namely epirubicin, cisplatin and capecitabine) and only 10% received ECF (changing capecitabine for 5-fluorouracil).

After therapy only 70 patients were operated in our Hospital. Table 1 summarizes the regression data of the tumors in the gastrectomy specimen using both Becker and Ryan's systems. The concordance rate between these two systems was statistically significant with a kappa value over 80% ($p = 0.000$). All subsequent analysis were made dividing the patients into major (regression grades 0 and 1) and minor (grades 2 and 3).

Table 2 summarizes the main demographic and histopathological features according to Ryan's regression grade. It can be seen that major regression is significantly associated with a shorter median disease-free survival time and a 7-month median difference in overall survival

Table 1 Regression of the tumors according to Becker's and modified Ryan's criteria

Becker	Ryan		
Complete (no tumor)	4 (5.7%)	Grade 0	4 (5.7%)
Subtotal (<10%)	7 (10%)	Grade 1	7 (10%)
Partial (10–50%)	22 (31.4%)	Grade 2	15 (21.4%)
Minimal (>50%)	20 (28.6%)	Grade 3	44 (62.9%)
No regression	17 (24.3%)		

Becker's regression grade is based on the percentage of tumor remaining in the histopathological slides

Ryan's regression grade is based on the ratio between fibrosis and viable tumor cells in the tumor bed. Grade 0 means no residual tumor cells, grade 1 is small microscopic nests of tumor, grade 2 is tumor overgrown by fibrosis, and grade 3 is abundant tumor with or without fibrosis

(although not reaching statistical significance, with a *p* value 0.07).

We have found that poor differentiation and the presence of vessel and lymph vessel invasion and perineural infiltration were significantly associated with a worse response to NAT. Other factors, such as age, gender, inflammatory reaction within the tumor, and desmoplasia, showed no association with response.

Logistic regression model shows that only lymph vessel invasion is independently associated with lack of tumor regression in the gastrectomy specimen. Lymph vessel invasion is significantly associated with the presence of lymph node involvement in the surgical specimen (73 vs. 42% of lymph node involvement for cases with and without lymph vessel invasion in the endoscopic biopsies, respectively).

Discussion

Oncologic therapy has dramatically changed in recent decades. Both targeted therapies and neoadjuvant therapy have significantly improved prognosis, especially in locally advanced tumors [3].

However, surgery remains as the best therapeutic option when possible and there is an urge to define factors that predict response to therapy, for lack of response can delay surgery, worsen prognosis or even make it impossible to operate patients [11]. Many reports have tried to define factors predicting response, mainly in rectal, esophageal or breast tumors, using both clinical and radiological tools [10, 12]. There are many reports that analyze the potential use of molecular factors, mainly with immunohistochemistry on tumor samples [13].

Few reports have tried to predict response in gastric tumors and to the best of our knowledge none of them have been based on pure morphological criteria in the diagnostic endoscopic biopsies. Only a recent report by Li et al. [14] has performed immunohistochemical analysis of p53, Ki67, and Her2 in endoscopic samples from gastric tumors of 72 patients and shown that only Ki67 was independently associated to the lack of response. This finding is in accordance with our results, for our series show that poorly differentiated tumors respond less to NAT. Although we have not performed immunohistochemistry, poorly differentiated tumors usually have more mitotic activity and, therefore, Ki67 can be a surrogate indicator of histopathological aggressiveness. Neither p53 nor Her2 had influence on regression in this series.

The report by Tang et al. [15] has analyzed the pattern of iodine concentration in spectral TC and its potential capacity to predict regression grade. These authors have shown that good regression grade was associated with a greater reduction of iodine concentration.

Table 2 Summary of the demographic and histopathological findings of the patients according to response

Feature	Minor response (59 pt)	Major response (11 pt)	<i>p</i> value for the association
Sex	Male 62.7%	Male 54.5%	0.7
	Female 37.3%	Female 45.5%	
Age (year) (mean and SD)	64.1 (10.25)	66.36 (9.05)	0.4
Differentiation grade	Well differentiated 44%	Well differentiated 81.8%	0.02
	Poorly differentiated 66%	Poorly differentiated 19.2%	
Vessel invasion	Absent 47.5%	Absent 81.8%	0.03
	Present 52.5%	Present 18.2%	
Lymph vessel invasion	Absent 31.8%	Absent 71.5%	0.04
	Present 68.2%	Present 28.5%	
Perineural infiltration	Absent 42.3%	Absent 81.8%	0.019
	Present 57.7%	Present 18.2%	
Desmoplasia	Absent 61.2%	Absent 57.1%	0.8
	Present 38.8%	Present 42.9%	
Inflammatory infiltrate	Absent 27.7%	Absent 30%	0.9
	Present 72.3%	Present 70%	
Disease-free survival (median; mo)	17	33	0.02
Overall survival (median; mo)	22	29	0.07
Recurrence	No 55.9%	No 63.6%	0.63
	Yes 44.1%	Yes 36.4%	
Death of disease	No 66.1%	No 90.9%	0.09
	Yes 35.9%	Yes 9.1%	

SD standard deviation

Finally, a recent report by Sun et al. [16] has measured the serum concentration of tumor markers (CEA, CA125, CA19.9 and CA72.4) before NAT and analyzed the possible association with response. They concluded that higher serum CEA levels indicated a significantly worse prognosis and that a decrease over 70% in pre-NAT serum levels of CA72.4 was a significant predictor of good histopathological regression.

To the best of our knowledge, the present study is the first one to explore the potential use of pure histopathological factors to predict regression. Although in the univariate analysis, differentiation grade, perineural infiltration, and vessel and lymph vessel invasion indicate lack of regression in the surgical specimen, in the multivariate analysis only lymph vessel retained prognostic information.

In the last years, there is a growing interest in the molecular signature of different human tumors and it is anticipated that future classifications of most human tumors might be based not on morphological aspects, but rather on molecular abnormalities. In this sense, there has been a proposal to classify gastric carcinoma in four different molecular types [17]. In the last few years many reports have analyzed different genomic abnormalities and it has recently been proposed that the molecular signature can influence response to therapy [18]. In this sense larger

prospective studies would be needed to settle this issue and even try to define a profile of patient amenable to neoadjuvant or targeted therapy. Our results seem to indicate that, no matter what molecular abnormalities are, detailed histopathological analysis should remain as a most important tool for prognosis determination and even for therapy selection, probably supported with some selected immunohistochemical determinations (PDL-1, mismatch repair genes, and tumor–mesenchymal transition).

Our study has several limitations. It is a retrospective series with few cases (70 patients) and furthermore studies are necessary before any conclusion can be used in clinical practice. However, we feel it is extremely important to report morphological data in the pathology report of endoscopic samples and try to incorporate them in future nomograms trying to predict regression, together with analytical, clinical, radiological or molecular factors.

Acknowledgements The study has been reviewed and approved by the Ethical Committee at Hospital Fundación Jiménez Díaz. Patients have given written consent for study enrollment and all data have been anonymized in accordance with Spanish regulations regarding personal data protection.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors acknowledge no conflicts of interest for the present study.

Ethical approval The study has been reviewed and approved by the Ethical Committee at Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Informed consent Patients have given written consent for study enrollment and all data have been anonymized in accordance with Spanish regulations regarding personal data protection.

References

- Salem ME, Hartley M, Unger K, Marshall JL. Neoadjuvant combined-modality therapy for locally advanced rectal cancer and its future direction. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30:546–62.
- Boland PM, Fakhri M. The emerging role of neoadjuvant chemotherapy for rectal cancer. *J Gastrointestinal Oncol*. 2014;5:362–73.
- Russell MC. Comparison of neoadjuvant versus a surgery first approach for gastric and esophagogastric cancer. *J Surg Oncol*. 2016;. doi:[10.1002/jso.24293](https://doi.org/10.1002/jso.24293).
- Xu Y, Yu X, Chen Q, Mao W. Neoadjuvant versus adjuvant treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2012;10:173. doi:[10.1186/1477-7819-10-173](https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-173).
- Metha RS. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;19:3286–8.
- Gray J, Sommers E, Alvelo-Rivera M, Robinson L, Bepler G. Neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23:879–86.
- Shuberth CR, Bergquist JR, Groeschl RT, Habermann EB, Wilson PM, Truty MJ, et al. Overall survival is increased among stage III pancreatic adenocarcinoma patients receiving neoadjuvant chemotherapy compared to surgery first and adjuvant chemotherapy: an intention to treat analysis of the National Cancer Database. *Surgery*. 2016;. doi:[10.1016/j.surg.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.06.010).
- Kim SH, Chang HJ, Kim DY, Park JW, Baek JY, Kim SY, et al. What is the ideal regression grading system in rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy? *Can Res Treat*. 2016;48:998–1009.
- Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016;18(3):234–46. doi:[10.1111/codi.13207](https://doi.org/10.1111/codi.13207).
- Toxopeus EL, Nieboer D, Shapiro J, Biermann K, van der Gaast A, van Rij CM, et al. Nomogram for predicting pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2015;115(3):392–8. doi:[10.1016/j.radonc.2015.04.028](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.028) (**Epub 2015 Jun**).
- Sun W, Li G, Wan J, Zhu J, Shen W, Zhang Z. Circulating tumor cells: a promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemo-radiation therapy. *Oncotarget*. 2016;. doi:[10.18632/oncotarget.10875](https://doi.org/10.18632/oncotarget.10875).
- Tromberg BJ, Zhang Z, Leproux A, O'Sullivan TD, Cerussi AE, Carpenter PM, et al. Predicting responses to neoadjuvant chemotherapy in Breast Cancer: ACRIN 6691 trial of diffuse optical spectroscopic imaging (DOSI). *Cancer Res*. 2016;76(20):5933–44.
- Gómez Del Pulgar T, Cebrián A, Fernández-Aceñero MJ, Borrero-Palacios A, Del Puerto-Navado L, Martínez-Useros J, et al. Focal adhesion kinase: predictor of tumour response and risk factor for recurrence after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *J Cell Mol Med*. 2016;20(9):1729–36. doi:[10.1111/jcmm.12879](https://doi.org/10.1111/jcmm.12879) (**Epub 2016 May 12**).
- Li S, Li J, Liu Z, Zhang Z, Zhang W, Yang H, et al. Predictive value of P53, Ki-67, HER2 protein detection in neoadjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of gastroesophageal junction. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2015;18(9):901–4.
- Tang L, Li ZY, Li ZW, Zhang XP, Li YL, Li XT, et al. Evaluating the response of gastric carcinomas to neoadjuvant chemotherapy using iodine concentration on spectral CT: a comparison with pathological regression. *Clin Radiol*. 2015;70(11):1198–204. doi:[10.1016/j.crad.2015.06.083](https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.06.083) (**Epub 2015 Jul 15**).
- Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2014;29(12):397. doi:[10.1186/1477-7819-12-397](https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-397).
- Figueiredo C, Camargo MC, Leite M, Fuentes-Pananá EM, Rabkin CS, Machado JC. Pathogenesis of gastric cancer: genetics and molecular classification. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:277–304. doi:[10.1007/978-3-319-50520-6-12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6-12).
- Neves Filho EH, de Sant'Ana RO, Nunes LV, Pires AP, da Cunha MD. Histopathological regression of gastric adenocarcinoma after neoadjuvant therapy: a critical review. *APMIS*. 2017;125(2):79–84. doi:[10.1111/apm.12642](https://doi.org/10.1111/apm.12642) (**Epub 2017 Jan 2**).

CDX2 expression can predict response to neoadjuvant therapy in gastric carcinoma

MARÍA JESÚS FERNÁNDEZ ACEÑERO¹, MARÍA LUISA SÁNCHEZ DE MOLINA², ANA CASO¹, PETER VORWALD², DAMIÁN GARCÍA OLMO², JORGE PALOMAR¹, LOURDES ESTRADA³, CRISTINA DÍAZ DEL ARCO¹

¹Department of Surgical Pathology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

²Department of Surgery, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

³Department of Surgical Pathology, Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, Spain

Abstract

Purpose: Caudal-related homeobox transcription factor 2 (CDX2) has recently been proposed as a prognostic factor for gastric carcinoma. However and to the best of our knowledge, no previous report has analyzed CDX2 expression in patients with gastric adenocarcinoma receiving neoadjuvant therapy (NAT). **Patients, Materials and Methods:** This is a retrospective cohort study to analyze the potential role of CDX2 expression to predict response to NAT and prognosis. This study has enrolled 57 patients receiving chemotherapy for locally advanced gastric carcinoma. **Results:** 59.6% of the patients were men; mean age was 64.96 years. Only 8% of the patients showed a complete response to therapy, 10% had grade 1, 28% grade 2, and 54% grade 3 regression, respectively, according to modified Ryan's criteria. On follow-up, 38.6% of the patients showed recurrence of disease (50% distant metastasis) and 28.1% eventually died of it. Twenty-three (40.4%) patients showed intense CDX2 expression. We found a statistically significant association between CDX2 expression and poor regression with NAT, but we found no association with outcome. **Discussion:** Our study indicates that CDX2 expression can predict lack of response to NAT. Our results have not confirmed the association with prognosis shown in previous reports. **Conclusions:** Despite these preliminary results, furthermore studies are necessary to define the potential use of CDX2 in gastric carcinoma.

Keywords: gastric carcinoma, neoadjuvant therapy, regression grade, CDX2 expression.

Introduction

Neoadjuvant therapy (NAT) has recently become a standard therapeutic alternative for some solid tumors [1–4], prior to surgical resection. Response to NAT is an important prognostic factor and can be used to guide adjuvant therapy. Several schemes to grade histopathological response have been proposed, but the *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* has recently proposed to use the modified Ryan's system reviewed by the *College of American Pathologists (CAP)* [5]. Response is associated to a better prognosis, but lack of response can delay surgery and even make it impossible due to disease progression.

Caudal-related homeobox transcription factor (CDX2) is a homeobox gene encoding an intestinal transcription factor [6]. CDX2 is aberrantly expressed in many human tumors and several recent reports have associated it to prognosis in colon carcinoma [7]. Some authors have even considered lack of CDX2 expression a potential marker to indicate chemotherapy in stage II colon carcinoma [8].

Several studies have assessed the clinicopathological and prognostic value of CDX2 expression in gastric carcinoma [9–11]. A recent report by Masood *et al.* [12] showed that CDX2 expression indicates good prognosis, as already shown in other tumors [13, 14]. However and to the best of our knowledge, no report has analyzed CDX2 expression in patients receiving NAT for locally advanced gastric carcinoma.

Patients, Materials and Methods

This is a retrospective cohort study performed at a single institution, Hospital Fundación Jiménez Díaz, a large tertiary hospital attending over 400 000 people in Madrid, Spain. From the electronic files of the Department of Surgical Pathology, we have retrieved all the cases of patients undergoing surgery for gastric tubular (former intestinal type in Lauren's classification) carcinoma after chemotherapy, between 2008–2011.

First, we have collected demographic data, like gender or age. We have reviewed the diagnosed endoscopic samples of adenocarcinoma and selected representative areas of the tumor to construct a tissue microarray (TMA) for immunohistochemistry (IHC). One mm cores were identified from the selected areas and re-embedded into a recipient paraffin block with a Manual Tissue Microarrayer (Beecher Instruments, Sun Prairie, WI, USA). All cases were triplicated in the TMA. We obtained 4 µm sections from this TMA and performed CDX2 staining (Dako, FLEX monoclonal mouse anti-human CDX2, clone DAK-CDX2, 1:50 dilution, Catalog No. GA080), with the Dako immunostainer (Dako EnVision). The reaction was highlighted with the Dako EnVision system detection kit. This process is automatized and standardized at the Department of Surgical Pathology, and both negative and positive internal controls are used for every round of staining. For the aim of this study, only nuclear expression was considered positive.

To estimate CDX2 expression, we measured both the percentage of cells with nuclear brown staining (0–100%) in the most intensely stained area of the tumor and also the intensity of the reaction (0–3) (Figures 1–3).

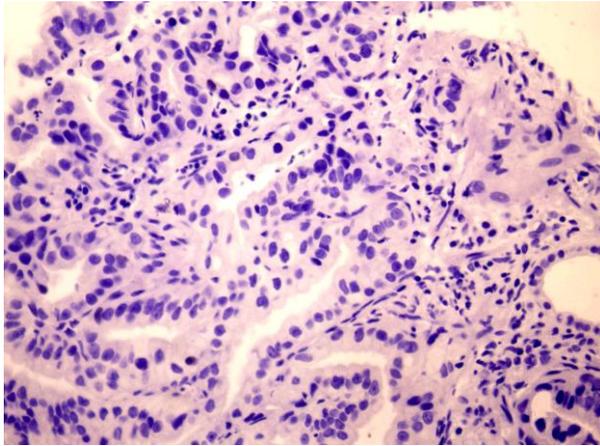


Figure 1 – Lack of CDX2 expression (IHC staining for CDX2, $\times 400$).

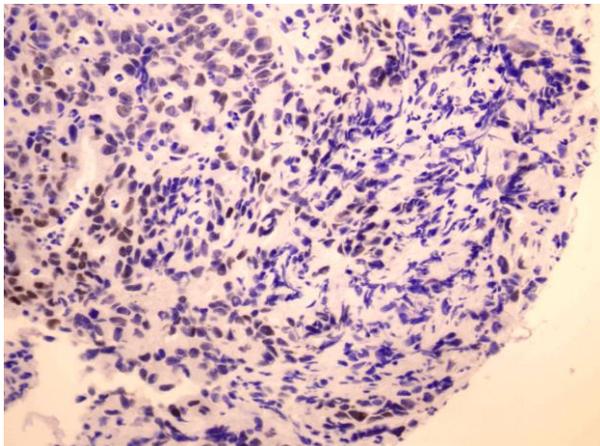


Figure 2 – CDX2 weak nuclear expression (Hematoxylin–Eosin staining for CDX2, $\times 400$).

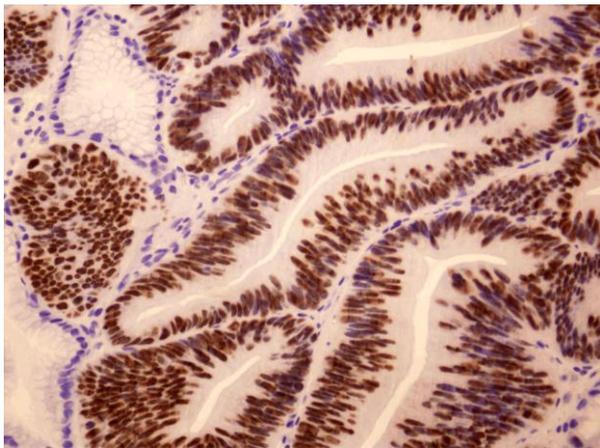


Figure 3 – CDX2 high expression (IHC staining for CDX2, $\times 400$).

We multiplied both values to obtain a z -score ranging from 0–300. To define the cut-off values to separate the cases into negative and positive ones we performed a receiver-operator curve analysis to define the best value predicting regression. This cut-off value was established in 40, with a sensitivity of 30% and specificity of 60%.

In the post-NAT gastrectomy specimen, we have measured the regression grade according to Becker's and modified Ryan's criteria, which is the main outcome measure in our study [15, 16].

Prognosis has been analyzed with the disease-free survival (defined as the time elapsed between surgery with curative intent and reappearance of disease, either locally or distant in months) and the overall survival (defined as the time elapsed between surgery with curative intent and death due to disease in months).

All the pathological data have been independently reviewed by two pathologists (AC and MJFA) blinded to the outcome of the patients and cases with discordance have been conjointly reviewed to reach consensus or else reviewed by a third pathologist (JP).

All data were saved in an Excel file and subsequently analyzed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows. First, we described our results with absolute numbers (and percentages) for qualitative variables and mean (standard deviation) for quantitative ones. Times were represented with the median value. Association between CDX2 expression and the different variables was analyzed with χ^2 (*chi*)-squared test or Student's *t*-test, as indicated. Non-parametric Mann–Whitney *U*-test was used for time variables. Significance was established in a p -value < 0.05 , as usual.

The study has been reviewed and approved by the Ethical Committee at Hospital Fundación Jiménez Díaz. Patients have given written consent for study enrolment and all data have been anonymized in accordance to Spanish regulations regarding personal data protection.

☞ Results

In this series, we have enrolled 57 patients fulfilling inclusion criteria. 59.6% of the patients were men; mean age was 64.96 years. Most patients received chemotherapy based on the ECX protocol (namely, Epirubicin, Cisplatin and Capecitabine) and only 10% received ECF (changing Capecitabine for 5-Fluoruracil), following standard management recommendations in our Hospital. Most patients were clinical and image stages T3 N+ (85%), with 10% T2 N+ and 5% T4 N+. All patients were operated after NAT. Table 1 summarizes the main results of our study, according to CDX2 expression. Only 8% of the patients showed a complete response to therapy, 10% had grade 1, 28% grade 2 and 54% grade 3 regression, according to modified Ryan's criteria. In other words, 82% of tumors showed minor response to neoadjuvant treatment (Ryan's regression grades 2 or 3) and 18% of them showed major response (complete response or grade 1 regression). On follow-up, 38.6% of the patients showed recurrence of disease (50% distant metastasis) and 28.1% eventually died of it. Twenty-three (40.4%) patients showed intense CDX2 expression.

We have found a statistically significant association between gender and CDX2 expression. In our series, 70.5% of the patients without CDX2 expression were males. As for regression, CDX2 expression was significantly associated to the lack of response to NAT, for only 5.5% of the patients with high CDX2 expression showed major response as opposed to 25% of the patients with low CDX2 expression ($p=0.04$).

Table 1 – Summary of the results according to CDX2 expression

Feature	CDX2 negative (34 patients; 59.6%)	CDX2 positive (23 patients; 40.4%)	P-value for the association
Gender	Males: 70.5% Females: 29.5%	Males: 43.4% Females: 57.6%	0.03
ypT	T1–T2: 26.5% T3–T4: 73.5%	T1–T2: 10% T3–T4: 90%	0.18
ypN	N0: 44.1% N+: 55.9%	N0: 30.4% N+: 69.6%	0.28
Ryan's regression grade ^a	Minor: 75% Major: 25%	Minor: 94.5% Major: 5.5%	0.04
Age [years] (mean and SD)	66.06 (7.2)	63.15 (12.05)	0.2
Differentiation grade ^b	Low grade: 66.7% High grade: 33.3%	Low grade: 58.3% High grade: 41.7%	0.5
Disease-free survival (median [months]; range)	23.5 (5–34)	22 (9–40)	0.6
Overall survival (median [months]; range)	24 (7–43)	25.5 (11–56)	0.7
Recurrence	No: 58.8% Yes: 41.2%	No: 65.2% Yes: 34.8%	0.7
Death due to disease	No: 73.5% Yes: 36.5%	No: 69.5% Yes: 30.5%	0.6

^aMinor: Ryan's regression grades 2 and 3; Major: Complete response and Ryan's regression grade 1. ^bDifferentiation grade: Low grade (well to moderately differentiated, ≥50% gland formation); High grade (poorly differentiated, <50% gland formation). CDX2: Caudal-related homeobox transcription factor 2; SD: Standard deviation.

Our study has not been able to show any association with differentiation or N or T stage, as shown by other authors.

Discussion

Surgery remains as the best therapeutic option for tumor management, but in recent times, targeted therapies and neoadjuvant therapy have broadened the therapeutic alternatives trying to improve patients' outcome. However, it is a well-known fact that some patients do not respond to NAT and in this moment, there is an increasing interest in defining factors that can predict response to NAT. This is a well-explored field in many tumors [17–19], but it has not been widely analyzed in gastric carcinoma [20, 21].

CDX2 is a homeobox gene encoding an intestinal transcription factor. It has been shown to be aberrantly expressed in many human tumors, including gastric carcinoma. Recent reports have established that lack of CDX2 expression in colorectal carcinoma is a feature of bad prognosis and some authors have proposed to use this factor to decide chemotherapy in stage II disease in an attempt to improve outcome [8].

In the stomach, CDX2 expression has been linked to intestinal metaplasia, a well-known risk factor for tumor development [22]. Shin *et al.* [22] showed that CDX2 mRNA expression was increased in patients with *Helicobacter pylori* infection and that response to triple therapy led to a reduction of CDX2 expression in these cases, associated to the disappearance of intestinal metaplasia in gastric biopsies. Camilo *et al.* reviewed a series of 201 patients with gastric carcinoma and showed that those tumors with CDX2 expression and lack of SOX2 had a better outcome [11]. Similar results have been obtained in a recent report by Masood *et al.* with 100 patients [12]. In their series, 30.7% of the patients showed CDX2 expression and had a significantly better prognosis compared to negative cases. These results are in accordance with those reported in colon and small intestine adenocarcinoma [13, 14].

Few reports have tried to predict response in gastric tumors and to the best of our knowledge none of them have based on CDX2 expression in the diagnostic of endoscopic biopsies. Despite the small number of cases (57 patients), our results are not in accordance with the reported good prognostic influence indicated by other authors in gastric carcinoma. In fact, our results indicate that CDX2 expression is a harbinger of a poor response to therapy. Besides, our study has not been able to confirm the association to less lymph node involvement or better differentiation, as shown by other authors [13]. We do not have a definite explanation for these apparently contradictory findings, but our patients had received NAT and the outcome should necessarily be influenced by it. It might be tumors with CDX2 expression are less aggressive, as already shown by some authors and therefore respond less than high-grade ones to therapy. Another intriguing fact is that men show in our series a significantly lower rate of CDX2 expression in contrast to the results shown by Wang *et al.* in their meta-analysis [9]. This is a fact for which we have no clear explanation.

Our study has several limitations. The most important ones are its retrospective nature and the small number of cases (57 patients). The high number of males (almost 60% in our series) could have influenced results due to the lower frequency of CDX2 expression in men, although this situation reflects the gender ratio in gastric carcinoma.

Conclusions

Several studies have shown that CDX2 expression in malignant tumors and specifically in gastric cancer is associated with better prognosis. In our series of patients treated with neoadjuvant therapy, we have not been able to demonstrate an association between CDX2 expression and tumor stage or differentiation. On the contrary, we have found a relationship between CDX2 expression and lack of response to neoadjuvant therapy. We feel furthermore studies are necessary before any conclusion can be used regarding potential significance of CDX2 study to predict response to NAT.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

References

- [1] Salem ME, Hartley M, Unger K, Marshall JL. Neoadjuvant combined-modality therapy for locally advanced rectal cancer and its future direction. *Oncology (Williston Park)*, 2016, 30(6):546–562.
- [2] Russell MC. Comparison of neoadjuvant *versus* a surgery first approach for gastric and esophagogastric cancer. *J Surg Oncol*, 2016, 114(3):296–303.
- [3] Metha RS. Dose-dense and/or metronomic schedules of specific chemotherapies consolidate the chemosensitivity of triple-negative breast cancer: a step toward reversing triple-negative paradox. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19):3286–3288; author reply 3288.
- [4] Shubert CR, Bergquist JR, Groeschl RT, Habermann EB, Wilson PM, Truty MJ, Smoot RL, Kendrick ML, Nagorney DM, Farnell MB. Overall survival is increased among stage III pancreatic adenocarcinoma patients receiving neoadjuvant chemotherapy compared to surgery first and adjuvant chemotherapy: an intention to treat analysis of the National Cancer Database. *Surgery*, 2016, 160(4):1080–1096.
- [5] Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*, 2016, 18(3):234–246.
- [6] Saad RS, Ghorab Z, Khalifa MA, Xu M. CDX2 as a marker for intestinal differentiation: its utility and limitations. *World J Gastrointest Surg*, 2011, 3(11):159–166.
- [7] Gross I, Duluc I, Benameur T, Calon A, Martin E, Brabletz T, Kedinger M, Domon-Dell C, Freund JN. The intestine-specific homeobox gene *Cdx2* decreases mobility and antagonizes dissemination of colon cancer cells. *Oncogene*, 2008, 27(1):107–115.
- [8] Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, Wilcox-Fogel N, Forgó E, Rajendran PS, Miranda SP, Hisamori S, Hutchison J, Kalisky T, Qian D, Wolmark N, Fisher GA, van de Rijn M, Clarke MF. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med*, 2016, 374(3):211–222.
- [9] Wang XT, Wei WY, Kong FB, Lian C, Luo W, Xiao Q, Xie YB. Prognostic significance of *Cdx2* immunohistochemical expression in gastric cancer: a meta-analysis of published literatures. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1):98.
- [10] Okayama H, Kumamoto K, Saitou K, Hayase S, Kofunato Y, Sato Y, Miyamoto K, Nakamura I, Ohki S, Sekikawa K, Takenoshita S. CD44v6, MMP-7 and nuclear *Cdx2* are significant biomarkers for prediction of lymph node metastasis in gastric cancer. *Oncol Rep*, 2009, 22(4):745–755.
- [11] Camilo V, Barros R, Celestino R, Castro P, Vieira J, Teixeira MR, Carneiro F, Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R. Immunohistochemical molecular phenotypes of gastric cancer based on SOX2 and CDX2 predict patient outcome. *BMC Cancer*, 2014, 14:753.
- [12] Masood MA, Loya A, Yusuf MA. CDX2 as a prognostic marker in gastric cancer. *Acta Gastroenterol Belg*, 2016, 79(2):197–200.
- [13] Jun SY, Eom DW, Park H, Bae YK, Jang KT, Yu E, Hong SM. Prognostic significance of CDX2 and mucin expression in small intestinal adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 2014, 27(10):1364–1374.
- [14] Baba Y, Noshio K, Shima K, Freed E, Irahara N, Philips J, Meyerhardt JA, Hornick JL, Shivdasani RA, Fuchs CS, Ogino S. Relationship of CDX2 loss with molecular features and prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(14):4665–4673.
- [15] Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 2003, 98(7):1521–1530.
- [16] Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mucachy HE, O'Donoghue DP, Moriarty M, Fennelly D, Sheahan K. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*, 2005, 47(2):141–146.
- [17] Toxopeus EL, Nieboer D, Shapiro J, Biermann K, van der Gaast A, van Rij CM, Steyerberg EW, van Lanschot JJ, Wijnhoven BP. Nomogram for predicting pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer. *Radiother Oncol*, 2015, 115(3):392–398.
- [18] Sun W, Li G, Wan J, Zhu J, Shen W, Zhang Z. Circulating tumor cells: a promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemo-radiation therapy. *Oncotarget*, 2016, 7(43):69507–69517.
- [19] Tromberg BJ, Zhang Z, Leproux A, O'Sullivan TD, Cerussi AE, Carpenter PM, Mehta RS, Roblyer D, Yang W, Paulsen KD, Poque BW, Jiang S, Kaufman PA, Yodh AG, Chung SH, Schnall M, Snyder BS, Hylton N, Boas DA, Carp SA, Isakoff SJ, Mankoff D; ACRIN 6691 Investigators. Predicting responses to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: ACRIN 6691 Trial of Diffuse Optical Spectroscopic Imaging (DOSI). *Cancer Res*, 2016, 76(20):5933–5944.
- [20] Tang L, Li ZY, Li ZW, Zhang XP, Li YL, Li XT, Wang ZL, Ji JF, Sun YS. Evaluating the response of gastric carcinomas to neoadjuvant chemotherapy using iodine concentration on spectral CT: a comparison with pathological regression. *Clin Radiol*, 2015, 70(11):1198–1204.
- [21] Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*, 2014, 12:397.
- [22] Shin CM, Kim N, Chang H, Kim JS, Lee DH, Jung HC. Follow-up study on CDX1 and CDX2 mRNA expression in noncancerous gastric mucosae after *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(4):1051–1059.

Corresponding author

María Jesús Fernández Aceñero, MD, PhD, Department of Surgical Pathology, Hospital Clínico San Carlos, C/Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain; Phone +34 91 330 30 00 – 01, Fax +34 91 330 31 82, e-mail: mgg10167@gmail.com

Received: June 22, 2017

Accepted: January 9, 2018