

La cirugía sigue su curso, tenemos que seguir dibujando
... pero entre TODOS



Relato Oficial

69º Congreso Uruguayo de Cirugía

“Seguridad en Cirugía. Lex Artis”

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Dr. Marcelo Viola Malet
Dr. Álvaro Castro Fernández

Punta del Este 28 de Noviembre de 2018

RELATO OFICIAL

La cirugía sigue su curso, tenemos que seguir dibujando
... pero entre TODOS



ADENOCARCINOMA GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Dr. Marcelo Viola Malet
Dr. Álvaro Castro Fernández

Dedicado a:

Natalia y Emiliano

Toti, Nacho y Sofía

Quienes conocen desde siempre nuestras batallas ganadas y de las otras, a quienes les quitamos tiempo para cumplir con nuestra amada profesión. Ellos son nuestro soporte permanente y para quienes vivimos.

Al Dr. Ernesto "TITO" Toscano Novella, mi segundo padre quirúrgico, mi hermano mayor, quien es mi faro (y el de muchos colegas) a seguir en la vida quirúrgica. Mi mentor en la cirugía laparoscópica avanzada, y especialmente en la del Cáncer Gástrico hace más de 9 años. Como sé que no te gusta que te agradezca, simplemente brindo contigo y te acompaño en este difícil momento.

Salud!!!



Título: **Adenocarcinoma Gástrico Localmente Avanzado. Diagnóstico y Tratamiento.**

Autores: **Dr. Marcelo Viola Malet - Dr. Álvaro Castro Fernández**

112 p.-; 21 x 29,5 cm.

Editora: **Grupo Elis**

Charrúa 2285 - Montevideo, Uruguay

Tel.: (+598) 2401 0534

Impreso en Uruguay - Printed in Uruguay

Este libro se terminó de imprimir en Noviembre de 2018

Impresión y encuadernación:  **msimpresos**

www.msimpresos.com

Tiraje: 250 ejemplares

Depósito Legal N° 374.486

“El éxito no es el final, el fracaso no es fatal: es el coraje de continuar lo que cuesta.”

Winston Churchill

“La única lucha en la que creo y que de verdad se merece que de mi sangre por ella es la del cirujano que soy, y que consiste en reinventar la vida allí donde la muerte ha decidido actuar.”

El atentado (L'attentat). Yasmina Khadra

“Hacen falta 3 meses para aprender a hacer una operación, 3 años para saber cuando hacerla, y 30 años para saber cuando no hacerla.”

Henry Marsch

ÍNDICE

1. Introducción	7
1.1. Reseña histórica	7
1.1.1. Cirugía y cáncer gástrico en Occidente	7
1.1.2. Cirugía y cancer gastrico en Asia	9
1.1.3. Cirugía Laparoscópica del cáncer gástrico	10
1.1.4. Cirugía y cáncer gástrico en Uruguay	11
1.2. Situacion epidemiológica mundial y en Uruguay	12
2. Diagnóstico	19
2.1. Introducción	19
2.2. Para confirmación diagnóstica	19
2.2.1. Endoscopia	19
2.2.1a. Endoscopia Standard	19
2.2.1b. Magnificada, Cromoendoscopia convencional y virtual	20
2.2.2. Esófagogastroduodeno doble contraste	20
2.3. Para estadificación	21
2.3.1. Tomografía Computada	21
2.3.2. Ecoendoscopia	22
2.3.3. Resonancia Nuclear Magnética	23
2.3.4. PET TC	23
2.3.5. Laparoscopia	24
3. Tratamiento	27
3.1. Optimización perioperatoria	27
3.2. Cirugía	30
3.2.1. Introducción	30
3.2.2. Análisis de las guías y recomendaciones para la cirugía del cáncer gástrico localmente avanzado	31
3.2.3. Gastrectomía Abierta vs Laparoscópica	35
3.2.4. Principios Generales de la Gastrectomía	43
3.2.5. Gastrectomía Laparoscópica	44
3.2.6. Gastrectomía Abierta	48
3.2.7. Linfadenectomía D1 vs D2. Este vs Oeste	53
3.2.8. Omentectomía parcial o total?	59
3.2.9. Diferentes tipos de anastomosis	61
3.3. Tratamiento Complementario / Multimodal	74
3.3.1. Problemas / Limitantes para la evidencia científica del tratamiento multimodal	74
3.3.2. Neoadyuvancia	75
3.3.2a. QT Neoadyuvante y Perioperatoria	75
3.3.2b. RT-QT Neoadyuvante	84
3.3.2c. Respuesta Anatomopatologica a la Neoadyuvancia. Implicancia Pronóstica	85
3.3.3. Adyuvancia	87
3.3.3a. QT Adyuvante	87
3.3.3b. RT-QT Adyuvante	92
3.3.3c. Indicación y conclusiones sobre el tratamiento adyuvante en cáncer gástrico	95
3.3.4. Tendencia actual en el tratamiento multimodal	96
3.3.5. Cáncer Gástrico localmente irreseccable, no metastásico	96
3.3.5a. QT exclusiva	96
3.3.5b. RT-QT	96
3.3.6. Investigaciones actuales. Estudios en curso	97
3.3.6a. Mejora del régimen de QT. Tratamiento combinado con RT-QT	97
3.3.6b. Tratamiento de moléculas blanco	97
4. Nuestra experiencia en Cirugía Gástrica Laparoscópica	105
5. Agradecimientos	109
5.1. Dres. Marcelo Viola Malet y Álvaro Castro Fernández	109
5.2. Dr. Alvaro Castro Fernández	109
5.3. Dr. Marcelo Viola Malet	110

1. Introducción

El **adenocarcinoma gástrico** es por mucho el cáncer mas frecuente del estómago, representando aproximadamente el 95% de todos los tumores malignos de dicho órgano. Por lo tanto, habitualmente el termino cáncer gástrico se utiliza como sinónimo de adenocarcinoma gástrico; y así lo haremos a partir de este momento en el presente relato.

El cáncer gástrico se subdivide en precoz y avanzado. El primero se define como aquel que no infiltra mas allá de la capa submucosa, independientemente de si existe compromiso linfoganglionar (puede existir en 3 a 20% de casos; 3 a 5% para tumores exclusivamente mucosos). La importancia de esta subdivisión esta dada por la importante diferencia en el pronostico oncológico, ya que el cáncer gástrico precoz presenta globalmente buen pronostico, con tasa de supervivencia a 5 años de 80 a 95%. Lamentablemente, en occidente, incluido nuestro país, mas del 90% de los adenocarcinomas gástricos se diagnostican en etapa avanzada, conllevando un peor pronostico y requiriendo estrategias de tratamiento multimodales. De acuerdo con esta realidad, hemos decidido **referirnos exclusivamente al diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico avanzado**, ya que es por lejos la situación a la que mas frecuentemente se enfrenta el cirujano y todo el equipo oncológico en su practica habitual en nuestro país.

Dentro de los canceres gástricos avanzados, al momento del diagnostico aproximadamente el 50% se presentan con enfermedad incurable, sobre todo por diseminación metastásica sistémica o peritoneal extensa. Menos frecuentemente sucede por tratarse de tumores irreseccables. Estas situaciones implican un pobre pronostico, pasibles de tratamiento paliativo, el cual puede ser muy variado, multidisciplinario, adaptado a cada paciente. En el presente relato nos referiremos al cáncer gástrico avanzado resecable, no metastásico, en el que el equipo oncológico puede actuar de forma pretendidamente curativa, ya que es la situación en la que la cirugía juega un rol preponderante y donde se han dado las principales controversias y avances en las ultimas décadas para estos tumores.

1.1. Reseña histórica.

1.1.1. Cirugía y cáncer gástrico en Occidente.

La historia de la cirugía gástrica es una de las mas apasionantes y complejas dentro de la historia de la medicina. Las primeras menciones a tumores gástricos fueron en los papiros de Ebers, uno de los tratados médicos conocidos mas antiguos, escritos en Egipto en el 1600 A.C, en los escritos de Celso en el siglo I D.C y en los registros de Hipócrates, relatados por Galeno en el siglo II D.C., en Roma.⁽¹⁾ Hipócrates, vivió en Grecia en el siglo 4 A.C. Fue el primero en utilizar las palabras “cáncer” y “carcinoma” (en griego: “karkinos” y “karkinoma”). Su experiencia directa provenía de enfrentarse a tumores externos, ya que, en las culturas egipcia, griega y romana el cuerpo humano no podía ser utilizado para estudios anatómicos con fines médicos. En estos casos de tumores externos, creía que la patología se originaba fuera del cuerpo, invadiendo a través de la piel e infiltrando los tejidos blandos y los órganos internos.⁽²⁾

La prohibición de examinar cuerpos humanos fue mantenida posteriormente por la iglesia católica al menos hasta el décimo siglo D.C. Según la teoria de Hipócrates, la cual prevaleció, las enfermedades se debían a la absorción de bilis negra desde el intestino hacia la sangre, por lo que los tratamientos consistían en purgas, enemas y/o sangrías. A partir del renacimiento, el conocimiento medico cambió progresivamente y a partir del siglo XVI se documenta un incremento de los exámenes post-mortem. En el siglo XVII comenzó a cambiar la teoría sobre el origen del cáncer (tesis “Dissertatio Academica de Cancro”, del Dr. Peyrile, publicada en Lyon, Francia, año 1774), iniciándose la era oncológica moderna.⁽²⁾ La primera descripción precisa de úlceras y cáncer gástrico fue atribuida a Baillie en 1793.⁽³⁾ Sin embargo, el cáncer gástrico no fue bien conocido hasta la famosa publicación del anatomista francés J. Cruveilhier en 1835, sobre úlceras gástricas benignas y malignas.⁽⁴⁾

Se cree que la primera cirugía gástrica fue la extracción de un cuchillo desde el estómago, realizada por un barbero y cirujano de Praga llamado Florian Mathies, en el año 1602. Otros procedimientos similares han sido documentados durante el mismo siglo. En 1849, en Estrasburgo, el profesor Charles Sedillot realizo una gastrostomía, pero el paciente falleció a las pocas horas. Posteriormente realizó este procedimiento en mas de 30 casos, pero sin éxito.⁽¹⁾

La cirugía por cáncer gástrico comenzó y se desarrollo vertiginosamente en las ultimas 2 décadas del siglo XIX. Su historia oficial comenzó en 1879, en París, cuando el famoso cirujano francés Jules Émile Pean, realizo la primer “pilolectomía” (actual antrectomía) para un cáncer gástrico⁽⁵⁾, asociando una gastro-yeyunostomía. Lamentablemente el paciente falleció 5 días después, no hubo estudio post-mortem. En 1880 otro famoso cirujano polaco Ludwing von Rydygier, en Cracovia, realizo la misma cirugía, pero el paciente falleció la misma noche de la intervención.⁽⁶⁾

La primera resección gástrica exitosa fue realizada en 1881, en Viena, por el profesor Theodore Billroth (Fig. 1), considerado hoy en día “el padre” de la cirugía gástrica.^(1,2,7-9) La paciente se llamaba Therese Heller, de 44 años, y era portadora de un cáncer gástrico antral palpable, complicado con estenosis pilórica. La cirugía consistió en la resección gástrica parcial (Fig. 2) con anastomosis gastro-duodenal (mediante 54 suturas de seda), operación posteriormente conocida como Billroth I. La paciente tuvo una buena evolución postoperatoria, con alta hospitalaria a los 26 días. Falleció a los 4 meses; la necropsia constato la presencia de múltiples metástasis hepáticas y peritoneales.⁽⁷⁾

Debe destacarse la capacidad de liderazgo, visión y planificación de Billroth, ya que durante los 7 años previos

el y sus asistentes trabajaron metódicamente en exámenes post-mortem y estudios experimentales sobre animales, adquiriendo la destreza y los conocimientos necesarios para realizar esta cirugía. Además, sus discípulos fueron posteriormente profesores en diferentes ciudades de Europa, expandiendo la cirugía gástrica y realizando sucesivas modificaciones y mejoras técnicas del procedimiento. Entre sus principales alumnos se destacan Czerny, von Mikulicz, Woelfler, von Hacker y von Eiselberg.^(1,7)

Algunos años después, en 1885, el propio Billroth, realizó una modificación de su técnica original, cuando tras la gastrectomía parcial restableció el tránsito digestivo mediante una gastro-yeyunoanastomosis, operación conocida hoy como Billroth 2. Se trataba de un paciente de 48 años, con mal estado general, en el que durante la cirugía se encontró un gran tumor antro-pilórico móvil, en el que era imposible realizar una gastro-duodenoanastomosis. Billroth decidió realizar una gastro-yeyuno anastomosis en el estómago proximal al tumor, pero al ver que el paciente había tolerado bien esta etapa, procedió a resear el tumor y cerrar mediante suturas los cabos gástrico y duodenal.⁽¹⁾ Según algunos registros en 1890 (9 años luego de la cirugía inicial), su clínica había realizado 41 gastrectomías por cáncer, con 19 casos exitosos.⁽⁸⁾ Otros autores citan que cuando se retiró, 14 años después de la cirugía inicial, su serie incluía 257 casos operados.⁽²⁾

En los años sucesivos, la gastro-yeyuno anastomosis ganó popularidad, pero sus principales problemas eran la regurgitación biliar y la confección de un asa aferente larga, con frecuente angulación de la misma. En 1897, Roux popularizó la reconstrucción mediante asa en "Y", descrita años antes por Woelfler, con el objetivo de evitar la angulación de la gastro-entero anastomosis tipo Billroth II. Petersen realizó una serie de investigaciones sobre la relación del estómago y el yeyuno proximal, estableciendo que era posible anastomosar el primer sector yeyunal a la cara posterior gástrica. Esto evitaba un asa aferente larga, previniendo el riesgo de angulación mediante un procedimiento más sencillo que el asa en "Y". Estos principios y tipos de anastomosis se mantienen hasta hoy en día.⁽¹⁾

Según los reportes de Finsterer, Hofmeister también era un gran defensor del asa yeyunal aferente corta; y en 1908 describió su técnica, en la que inicialmente cerraba el estómago proximal para luego realizar la gastro-yeyuno anastomosis sobre la curvatura mayor. Esta variante técnica había sido comunicada también por Mikulicz.⁽¹⁾ Balfour, por el contrario, defendía la utilización de un asa aferente larga, aunque posteriormente modificó su técnica asociando una entero-entero anastomosis para evitar la retención de bilis y jugo pancreático en el duodeno.⁽¹⁰⁾

Según se sabe, en 1884, en Cincinnati, Estados Unidos, el cirujano Phinneas Connor fue el primer cirujano en intentar realizar una gastrectomía total, al encontrar un gran tumor que comprometía el cardias; lamentablemente la paciente, de 55 años, falleció durante la cirugía.⁽¹⁾



Fig 1. Theodore Billroth

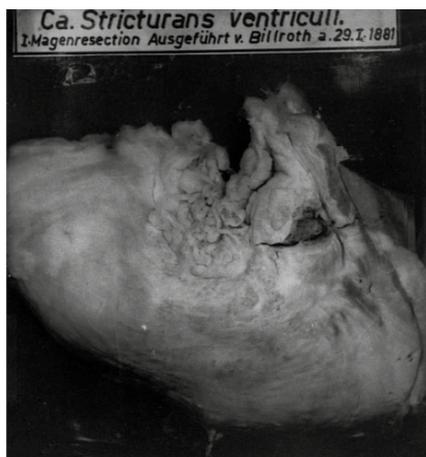


Fig 2. Pieza de resección del tumor de Therese Heller, en quien Billroth realizó la primera gastrectomía exitosa en 1881.

Posteriormente, en 1897, Karl Schlatter, en Zurich, realizó la primera gastrectomía total exitosa, confeccionando la anastomosis entre el esófago y un asa yeyunal.⁽¹¹⁾ La paciente tuvo una buena recuperación postoperatoria, con ganancia ponderal a los 2 meses. falleció a los 14 meses por recaída tumoral. La segunda gastrectomía total exitosa se llevó a cabo al siguiente año, en Boston, Estados Unidos, por el cirujano Charles Brooks Brigham. El paciente sobrevivió 18 años, sin signos de recaída.⁽⁸⁾

Así, en las últimas décadas del siglo XIX, se demostró que la cirugía por cáncer gástrico era posible, con una mortalidad aceptable para la época. En 1900, en Inglaterra, Mayo-Robson, comunicó una mortalidad de 16,4% sobre 188 cirugías gástricas consecutivas.⁽¹⁾ Esto llevó a que estos pioneros de la cirugía gástrica concomitantemente realizaran importantes esfuerzos enfocados al diagnóstico más precoz de estos tumores, los cuales siempre se diagnosticaban en

etapa clínica muy avanzada. En 1881, Mikulicz fue el primero en describir y proponer la utilización de un gastroscopio para valorar las úlceras gástricas y diferenciarlas en benignas y malignas. Sin embargo, este recurso no fue tenido en cuenta debido a su dificultad, poca exactitud y la incomodidad que le causaba al paciente. Un avance importante se produjo en 1895, cuando Hemmeter reportó el primer estudio radiológico contrastado para valorar el estómago, utilizando rayos X y acetato de plomo como medio radiopaco. En 1897, Kuhn propuso la utilización de una sonda espiralada que se introducía hasta el estómago para realizar un curetaje, pero la misma no fue bien aceptada y su utilización no se expandió.⁽¹⁾

En la primera mitad del siguiente siglo se introdujeron diversas modificaciones en la técnica de las gastrectomías, pero sin cambiarla sustancialmente. En 1920, Pauchet destacó la importancia de resear el epiplón mayor en bloque con el estómago, así como de la extirpación de los ganglios pilóricos y peri pancreáticos para el cáncer antral.⁽¹⁾ En 1937, Balfour analiza una serie de 4793 cánceres gástricos operados entre 1906 y 1931 en la Clínica Mayo, Estados Unidos. La operabilidad era del 45%, la reseabilidad tumoral de solo el 19% y la mortalidad operatoria de 13,9%. El autor destacó el compromiso linfoganglionar como un importante factor pronóstico.⁽¹²⁾ En 1951, McNeer⁽¹³⁾ refería que tras una gastrectomía parcial se producía recurrencia en el remanente gástrico en el 50% de casos, en el duodeno en el 14% y en los ganglios peri gástricos en el 22%. A partir de estas y otras observaciones similares, en Estados Unidos diversos cirujanos, como Longmire⁽¹⁴⁾, propusieron la gastrectomía total con resección de los ganglios peri gástricos como tratamiento sistemático de inicio, intentando realizar una cirugía mas radical y con menor riesgo de recaída. Esto llevo a un largo debate sobre que procedimiento era el mas adecuado para el cáncer gástrico: gastrectomía parcial, con una resección mas económica y menos efectos colaterales, o la gastrectomía total, teóricamente mas radical pero con mayor mortalidad quirúrgica e importantes trastornos nutricionales postoperatorios.⁽⁸⁾

En la segunda mitad del siglo XX, las complicaciones derivadas de la gastrectomía total disminuyeron progresivamente gracias al desarrollo de la endoscopia que permitió diagnosticar lesiones mas precozmente (en occidente aun tumores avanzados en mas del 90% de casos), la mejoría de la anestesia, de los cuidados postoperatorios y al surgimiento de dispositivos de sutura mecánica. Además, comenzó a expandirse el concepto de una cirugía mas radical, con resección gástrica en bloque con órganos vecinos comprometidos y linfoganglionar regional, mejorando gradualmente la sobrevida.⁽⁸⁾ La controversia sobre la extensión de la resección en el estómago se mantuvo hasta la década de 1990, con la realización de los primeros trabajos prospectivos randomizados sobre el tema, demostrando que, para los tumores distales, la gastrectomía subtotal distal con un margen proximal adecuado presenta la misma sobrevida a 5 años que si se realiza una gastrectomía total, con una mejor calidad de vida precoz y tardía.^(15, 16)

1.1.2. Cirugía y cáncer gástrico en Asia.

El cáncer gástrico tiene alta incidencia y ha sido históricamente un problema de salud en varios países asiáticos localizados sobre el océano Pacífico, como Japón, Corea y China. Según la historia japonesa, varios miembros de la familia shogun Tokugawa, quienes dominaron el país desde el siglo XVII al XIX, padecieron y murieron por esta enfermedad. Se cree que Ieyasu Tokugawa, el fundador de esta dinastía, quien unifico Japón en 1615, murió un año después debido a un cáncer gástrico.⁽²⁾

Hasta finales del siglo XIX, en Japón todas las enfermedades se trataban según los preceptos milenarios de la medicina tradicional. En esa misma época comenzó el intercambio de médicos japoneses con los países europeos, coincidiendo con el inicio y gran impulso de la cirugía gástrica en Europa.

Uno de los pioneros de la cirugía gástrica en Japón fue Hayari Miyake, quien obtuvo su formación y aprendizaje con von Mikulicz, cirujano europeo de referencia y alumno directo de Theodore Billroth. En 1921, publico uno de los primeros libros sobre el tratamiento del cáncer gástrico.⁽⁸⁾ En el resto del siglo XX, debido a la combinación de la alta incidencia del adenocarcinoma gástrico y al trabajo metódico de los cirujanos japoneses, la cirugía gástrica tuvo un gran desarrollo en este país, extendiéndose posteriormente al resto de Asia.

A partir de la década de 1950, con el advenimiento y mejoría de la endoscopia digestiva alta, los esfuerzos se enfocaron en el diagnostico mas precoz de estos tumores. Como consecuencia, a partir de 1955, Japón comenzó con una política de detección precoz del cáncer gástrico en toda su población; la cual se ha mantenido hasta la actualidad, cuando aproximadamente 6 millones de japoneses al año se realizan una endoscopia como screening del cáncer gástrico.⁽¹⁷⁾ Esto se refleja en un alto porcentaje de tumores gástricos diagnosticados en sus etapas iniciales, con buenos resultados en termino de sobrevida y curación en las series asiáticas, ampliamente superiores a las reportadas en occidente.

La escuela japonesa ha sido además la pionera e impulsora de la linfadenectomía regional extensa para el cáncer gástrico. Hacia la mitad del siglo XX, al igual que en occidente, estos tumores se diagnosticaban aun en etapa clínica avanzada, con malos resultados en termino de sobrevida. Esto llevo a que, en 1940, el cirujano Tamaki Kajitani fuera el primero en proponer la resección linfoganglionar regional amplia. En un inicio esta no fue aplicada por la enorme mayoría de los cirujanos japoneses de la época; hasta 2 décadas después, cuando se crea y publica la primera versión de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (1962). En la misma se recomendaba la linfadenectomía regional extensa como estrategia de tratamiento para todos los tumores gástricos, a pesar de que no se contaba con comprobación científica bien establecida. Esta conducta fue rápidamente adoptada y desarrollada en todo Japón, con un crecimiento exponencial, ya que la misma paso de realizarse en el 1% de casos en la década de 1960, al 87% en 1970. Esto, asociado

al mayor porcentaje de tumores diagnosticados en etapa precoz, determino que las cirugías curativas pasaran del 28 al 85% en el mismo periodo de tiempo.⁽¹⁸⁾ En la década de 1980, diversos estudios demostraban la superioridad de la linfadenectomía extensa, lo que llevo a que la escuela quirúrgica japonesa ganara gran reconocimiento y prestigio internacional. Japón se convirtió en el polo mundial de referencia para el aprendizaje de esta técnica, brindando cursos destinados a difundir la misma. Uno de los lugares de mayor reconocimiento fue el Centro Nacional del Cáncer, en Tokio, liderado por Maruyama.⁽⁸⁾

En las ultimas 3 décadas, Japón y Corea han sido lideres en el desarrollo del tratamiento mini-invasivo del cáncer gástrico, desarrollando especialmente la resección endoscópica de lesiones precoces, así como el abordaje laparoscópico de los tumores gástricos.

1.1.3. Cirugía Laparoscópica del cáncer gástrico.

Tras el inicio de la cirugía laparoscópica visceral en la década de 1980, algunos procedimientos ganaron rápida aceptación y difusión, convirtiéndose incluso en procedimientos de elección, siendo el paradigma la colecistectomía laparoscópica. Progresivamente se extendió a otras patologías benignas, como la patología del hiato esofágico. Sin embargo, el desarrollo de la cirugía laparoscópica para la patología oncológica fue mas lento, debido a dudas en cuanto a si esta técnica podía cumplir con una cirugía oncológica adecuada, a si favorecía la diseminación intraperitoneal, además de ser procedimientos técnicamente demandantes, al inicio limitados incluso por el material disponible.

En el cáncer gástrico la adopción de los procedimientos laparoscópicos ha sido mas lenta que para otras neoplasias, como el cáncer colo-rectal. La historia oficial de la cirugía gástrica laparoscópica comenzó en 1992, cuando Peter Goh, en Singapur, realizo la primera gastrectomía parcial distal totalmente laparoscópica con reconstrucción tipo Billroth II, en un paciente afecto de una ulcera péptica. La operación duró 4 horas y se utilizaron 17 suturas mecánicas. El paciente tuvo buena evolución y fue dado de alta al cuarto día del postoperatorio.^(19,20)

El mismo año, Kitano ⁽²¹⁾ (Fig. 3), en Japón, realizo la primer gastrectomía parcial distal video-asistida por cáncer gástrico. El caso fue comunicado 2 años después, en 1994. Se trataba de un paciente de 78 años, con un adenocarcinoma antral precoz. Se realizo una gastrectomía subtotal distal con linfadenectomía regional y reconstrucción tipo Billroth I. Durante la misma no se utilizo neumoperitoneo, sino que el autor utilizo separación por tracción de la pared abdominal. Tras la liberación gástrica y linfadenectomía, se realizo una incisión parietal de 5 cm, con sección gástrica y anastomosis de manera convencional. El paciente tuvo buena evolución. En 1994, Ohgami ⁽²²⁾, también en Japón, comunica los primeros 6 casos de resección laparoscópica “en cuña” para cáncer gástrico precoz confinado exclusivamente a la mucosa, logrando buenos márgenes de resección y buena evolución postoperatoria. En 1995, Nagai ⁽²³⁾ comunica 5 casos de gastrectomía distal laparoscópica por cáncer gástrico precoz. En todos se realizo linfadenectomía regional y reconstrucción tipo Billroth I, con buenos resultados. A partir de estos procedimientos y series iniciales, la cirugía laparoscópica por cáncer gástrico ha tenido una amplia aplicación en Japón y otros países de Asia, favorecida sobre todo por el alto porcentaje de lesiones diagnosticadas en etapa precoz.

En occidente, casi simultáneamente, Azagra (Fig. 4) y su equipo, en Bélgica, fueron pioneros en la cirugía gástrica laparoscópica. En 1993, llevaron a cabo su primera gastrectomía distal con reconstrucción tipo Billroth 2 totalmente laparoscópica, en un paciente portador de una ulcera péptica gástrica. Rápidamente extendieron este procedimiento al cáncer gástrico, realizando la primera gastrectomía total completamente laparoscópica, comunicada en el año 1995.⁽²⁴⁻²⁶⁾ En 1999 el autor publica una serie de 13 gastrectomías laparoscópicas por cáncer, llevadas a cabo entre 1993 y 1997. Se incluyo solo un caso de cáncer gástrico precoz (T1/N0), el resto fueron avanzados, la mayoría estadios II (31%) o III (31%). Los procedimientos laparoscópicos o video-asistidos realizados fueron 9 gastrectomías totales D1, 3 gastrectomías totales D2, 1 gastrectomía distal video-asistida. En un caso se asocio una pancreatectomía distal. Un paciente falleció por causa medica en el postoperatorio. Tras un seguimiento medio de 27,5 meses, 11 pacientes estaban vivos, 9 sin evidencia de recidiva.⁽²⁶⁾

Posteriormente en Occidente la resección laparoscópica del cáncer gástrico se difundió lentamente, sobre todo por tratarse habitualmente de tumores mas avanzados que en Asia, que requieren cirugías mas complejas, incluso mas frecuentemente gastrectomías totales, y por dudas en cuanto al resultado oncológico. Esto, hasta que Huscher en el 2005 ⁽²⁷⁾, publica el primer estudio prospectivo, randomizado, comparando la calidad de la resección oncológica y la sobrevida tras gastrectomía subtotal distal laparoscópica y laparotómica. Incluyo 59 pacientes (29 cirugía abierta, 30 cirugía laparoscópica). Globalmente el 30-40% de casos fueron tumores estadio I. Los grupos no difirieron en sus datos demográficos, clasificación de riesgo anestésico-quirúrgico, estadio pTNM, ni tipo histológico tumoral. No hubo diferencias en el numero de ganglios resecaados entre los 2 grupos (mediana de 33 en cirugía abierta y de 30 en cirugía laparoscópica). Las complicaciones y mortalidad postoperatorias fueron similares, bajas en ambos grupos. No hubo diferencia en la sobrevida global ni en la sobrevida libre de enfermedad a 5 años entre ambos grupos (55,7% y 54,8% para cirugía abierta, 58,9 y 57,3% para cirugía laparoscópica). Esto demostró que la gastrectomía laparoscópica por cáncer es posible, oncológicamente segura, con resultados de sobrevida a corto y largo plazo similar al abordaje abierto; con beneficios en cuanto al confort y recuperación postoperatoria del paciente. Tras la evidencia aportada por este trabajo en occidente, cada vez mas centros comenzaron a desarrollar la gastrectomía laparoscópica y su difusión viene en aumento en occidente en la ultima década.



Fig 3. Seigo Kitano.

Primer gastrectomía distal video-asistida por cáncer.



Fig 3. J. S. Azagra

Primer gastrectomía total laparoscópica.

1.1.4. Cirugía y cáncer gástrico en Uruguay.

Hemos realizado una búsqueda histórica según los registros de la Sociedad de Cirugía del Uruguay (SCU), priorizando aquellas exposiciones y/o publicaciones en las que hemos podido acceder al texto completo o al menos a un resumen (aportado por la biblioteca de la SCU o por contacto con los propios autores).

En nuestro país, la primera comunicación científica a la que hemos accedido en texto completo fue presentada en la SCU el 26 de Noviembre de 1930, por el Dr. G. Caprio, titulada: "Consideraciones sobre una serie de gastrectomías por ulcus y cáncer".⁽²⁸⁾ El autor comunicó detalladamente como realizaba el estudio preoperatorio de casos, la preparación preoperatoria, la anestesia, la operación propiamente dicha y la evolución postoperatoria. Los pacientes recibían transfusión sanguínea prácticamente reglada el día previo a la cirugía y habitualmente en el postoperatorio inmediato. Las cirugías se realizaron con anestesia local y espinal, asociando éter como anestésico general solo en caso de necesidad. Tanto el cáncer como el ulcus péptico se trataban mediante resección siempre que fuera posible. Tras gastrectomía distal, la reconstrucción se hacía preferentemente mediante gastro-duodeno anastomosis tipo Billroth I. Si se realizaba una gastro-yeyuno anastomosis se confeccionaba según técnica de Polya. La vía oral se restituía con líquidos no antes del cuarto día del postoperatorio, hasta entonces recibían hidratación por vía rectal e hipodérmica. Para control y tratamiento de la retención gástrica se realizaba sistemáticamente sondaje y lavado gástrico 2 veces por día, hasta el quinto día postoperatorio, cuando el autor refiere que habitualmente se constataba la presencia de bilis en el estómago, lo que indicaba la permeabilización de la anastomosis. A partir de allí, se permitía la ingesta fraccionada de líquidos por vía oral. Se permitía la deambularon a partir del noveno o décimo día. La serie incluyó 20 casos clínicos en los que se realizó gastrectomía parcial distal de extensión variable, 15 fueron por ulcus gastro-duodenal y 5 cánceres gástricos antrales. Tres pacientes fallecieron en el postoperatorio (1 por neumonía, 1 por falla de sutura, 1 por sangrado).

En 1941 el Dr. Prat se refirió al cáncer gástrico incipiente.⁽²⁹⁾ Años mas tarde, en 1949, Lorenzo y Lozada y colaboradores⁽³⁰⁾, analizan el cáncer gástrico superficial, refiriéndose a un caso vivido por los autores. El mismo año, Larghero y colaboradores presentaron un análisis según datos estadísticos de 119 casos de cáncer gástrico⁽³¹⁾, jerarquizando sobre todo la necesidad de diagnosticar esta enfermedad en una etapa mas precoz, para descender el índice de inoperabilidad. Los mismos autores presentan otra publicación sobre tipos anatomotopograficos del cáncer gástrico infiltrante.⁽³²⁾

En 1950 el Dr. J.C del Campo, siguiendo la tendencia de la época, realizó una exposición argumentando a favor de la gastrectomía total en el cáncer antral.⁽³³⁾ En 1956, García Capurro comunica un caso de gastrectomía total por cáncer con sobrevida de 7 años.⁽³⁴⁾ Al año siguiente, Cosco Montaldo⁽³⁵⁾ comunica los primeros 8 casos de esófago-gastro anastomosis con asa "Y" de Roux tras una gastrectomía total, llevados a cabo en el correr de un año. El autor había cambiado la técnica de reconstrucción, ya que previamente realizaba dicha anastomosis ascendiendo un asa yeyunal en continuidad, a la que le asociaban una entero-entero anastomosis; pero los resultados funcionales de la misma no habían sido satisfactorios.

En 1960 del Campo comunica un caso de cáncer gástrico curado, con sobrevida de mas de 30 años.⁽³⁶⁾ En 1961, el cáncer gástrico fue tratado en sesión plenaria en el congreso uruguayo, con la participación de invitados extranjeros como los doctores Iván Goñi Moreno, Félix Pereyra y Emilio Etala.⁽³⁷⁾ Además, Dell'Oca analiza los trastornos metabólicos asociados al cáncer gástrico antes y luego de la resección quirúrgica.⁽³⁸⁾ Años mas tarde, en 1966, Matteucci y colaboradores⁽³⁹⁾ se refieren al cáncer de la neoboca anastomótica en pacientes operados previamente por ulcus).

En 1979 Perrone y colaboradores se refieren a aspectos técnicos de la reconstrucción esófago-yeyunal tras gastrectomía total.⁽⁴⁰⁾ En 1982, L. Carriquiry y colaboradores⁽⁴¹⁾, publican en la revista SCU una casuística de 45 gastrectomías totales con reconstrucción mediante asa defuncionalizada en “Y” de Roux o algunas de sus variaciones, como el asa de Hivet-Warren modificada por Estefan y Praderi. Plantean un protocolo de preparación preoperatoria y de manejo postoperatorio, con el fin de disminuir la morbi-mortalidad.

Más recientemente, en el congreso uruguayo de cirugía del año 2001, L. Ruso y colaboradores⁽⁴²⁾ presentan una mesa de discusión, y posteriormente publican en texto completo en la revista de la SCU, sobre el tema: tratamiento del cáncer gástrico avanzado, aspectos controversiales. En esta, abordan detalladamente diferentes aspectos, como estadificación, valor de la linfadenectomía, resección extendida a bazo y cola de páncreas, resecciones paliativas y tratamiento complementario. Finalizan comunicando los resultados de una casuística de 88 casos de cánceres gástricos operados en el periodo 1986-1997.

En el 2003, Vivas⁽⁴³⁾ y Pignanesi⁽⁴⁴⁾, exponen y publican sobre linfadenectomías en el cáncer gástrico. Este último, analizó retrospectivamente una serie de 166 gastrectomías por cáncer realizadas entre los años 1991 y 2000. Encontró que la media de ganglios resecaos fue de 19. En el 44% de casos se habían resecao menos de 15 ganglios. Del 55,6% con más de 15 ganglios, la resección fue D1 (15 a 25 ganglios) en el 74,7% y D2 (más de 25 ganglios) en el 25,3% restante.

En el 2014, G. Rodríguez y colaboradores⁽⁴⁵⁾ presentan un estudio retrospectivo sobre 101 pacientes operados por cáncer gástrico en el periodo 2010-2014, en 3 hospitales universitarios de Montevideo. Encontraron un claro predominio de cánceres distales, avanzados, con un alto porcentaje de tumores mal diferenciados. 11 gastrectomías fueron realizadas por vía laparoscópica. De 64 resecciones de intención curativa, en 48 (75%) esta fue oncológicamente adecuada al incluir al menos 15 ganglios regionales. La morbilidad y mortalidad postoperatoria fueron de 30 y 17% respectivamente. El seguimiento oncológico a largo plazo fue deficitario. Finalmente, en el congreso uruguayo de cirugía del 2017, F. González y colaboradores⁽⁴⁶⁾ presentan una mesa redonda titulada “Dilemas terapéuticos en cáncer gástrico”, actualizando el tratamiento neoadyuvante, linfadenectomías por cáncer gástrico, gastrectomía abierta y laparoscópica, cirugía paliativa en cáncer gástrico.

En Uruguay, la cirugía laparoscópica por cáncer gástrico ha comenzado a realizarse en las últimas dos décadas y se encuentra aun en desarrollo, ya que es realizada solo por algunos pocos cirujanos y centros, la mayoría, si no todos, aun en curva de aprendizaje (50 procedimientos para la mayoría de los autores). La primera comunicación científica sobre cirugía laparoscópica por cáncer gástrico fue hecha en el 2010 por M. Viola y colaboradores⁽⁴⁷⁾, en el 61° Congreso Uruguayo de Cirugía. Fue una comunicación en formato de video, en el que exponían un caso clínico de una paciente de sexo femenino de 66 años, con un adenocarcinoma de cuerpo gástrico T3/N1/M0, en quien realizaron una gastrectomía total con linfadenectomía D2 (resección de 30 ganglios), con buena evolución postoperatoria. El mismo autor, en el congreso del año 2017 comunico su casuística con un total de 39 gastrectomías laparoscópicas, constituyendo la mayor serie por este abordaje de nuestro país hasta la fecha.⁽⁴⁸⁾ Los datos actualizados de dicha serie serán presentados al final de este relato.

1.2. Situación epidemiológica mundial y en Uruguay.

El cáncer es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. Se estima que al finalizar el 2018 se habrán diagnosticado 18,1 millones de nuevos casos y 9,6 millones de personas morirán por dicha enfermedad. Globalmente, el riesgo acumulado de desarrollar cáncer antes de los 75 años es de 21,4% y el riesgo de morir por el mismo es de 17,7%.⁽⁴⁹⁾

La incidencia del cáncer se encuentra en aumento a nivel mundial. Se proyecta que para el 2030 se producirá un aumento del 70%, a expensas sobre todo de los países menos desarrollados, que representaran aproximadamente 2/3 del total de casos. Según las proyecciones más recientes, considerando el mundo globalmente, se espera que en el siglo XXI el cáncer se convierta en la primera causa de muerte y la barrera más importante para aumentar la expectativa de vida. Este ascenso, coincide con la disminución de muertes por enfermedades infecciosas en el siglo anterior y de las muertes por enfermedades cardiovasculares más recientemente.⁽⁴⁹⁾

El **cáncer gástrico** ha presentado una disminución global en su incidencia en los últimos 50 a 70 años. A pesar de esto, continúa siendo un importante problema sanitario a nivel mundial. Según los datos actualizados al 2018 por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés: International Agency for Research on Cancer) y el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), el cáncer gástrico (incluyendo todas sus topografías y considerando en forma conjunta el cáncer cardial y no cardial) **ocupa el quinto lugar en frecuencia** (sin considerar los cánceres de piel no melanoma, frecuentemente excluidos de las estadísticas por lo variable de su documentación y registro), con el 5,7% del total de nuevos casos de cáncer (1.033.701 casos estimados en el 2018). **Es el segundo cáncer digestivo**, luego del cáncer colo-rectal. A su vez, será la **tercera causa de muerte por cáncer**, con el 8,2% del total (782.685 casos estimados en 2018), solo superado por el de pulmón y colo-rectal.⁽⁵⁰⁾ Esto refleja la alta agresividad y letalidad de este tumor, ya que para ambos sexos la mortalidad siempre ocupa un lugar mayor que el de su incidencia (Figs. 5 y 6).

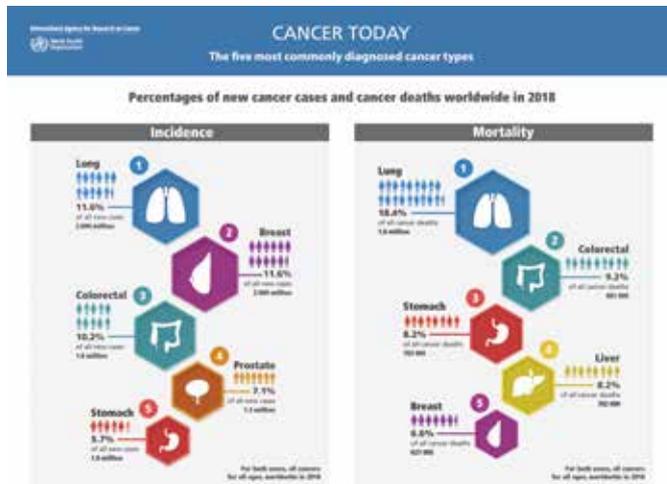


Fig 5. Porcentajes de nuevos casos y de mortalidad por cáncer mundialmente en el 2018. (Tomado de GLOBOCAN 2018)

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)	NO. OF DEATHS (% OF ALL SITES)
Lung	2,093,876 (11.6)	1,761,007 (18.4)
Breast	2,088,849 (11.6)	626,679 (6.6)
Prostate	1,276,105 (7.1)	358,989 (3.8)
Colon	1,096,601 (6.1)	551,269 (5.8)
Nonmelanoma of skin	1,042,056 (5.8)	65,155 (0.7)
Stomach	1,033,701 (5.7)	782,685 (8.2)
Liver	841,080 (4.7)	781,631 (8.2)
Rectum	704,376 (3.9)	310,394 (3.2)
Esophagus	572,034 (3.2)	508,585 (5.3)
Cervix uteri	569,847 (3.2)	311,365 (3.3)
Thyroid	567,233 (3.1)	41,071 (0.4)
Bladder	549,393 (3.0)	199,922 (2.1)

Fig 6. Nuevos casos y mortalidad por cáncer mundialmente en el 2018. (Tomado de GLOBOCAN 2018)

Este tumor presenta clara variación según el sexo, área geográfica y grado de desarrollo del país. Es mas frecuente en el sexo masculino. En el 2018 representara el 7,2% del total de tumores malignos diagnosticados en hombres y el 4,1% en mujeres (relación 1,7/1). A su vez, determinara el 9,5% de las muertes por cáncer en hombres y el 6,5% en mujeres ⁽⁵⁰⁾ (Fig. 7).

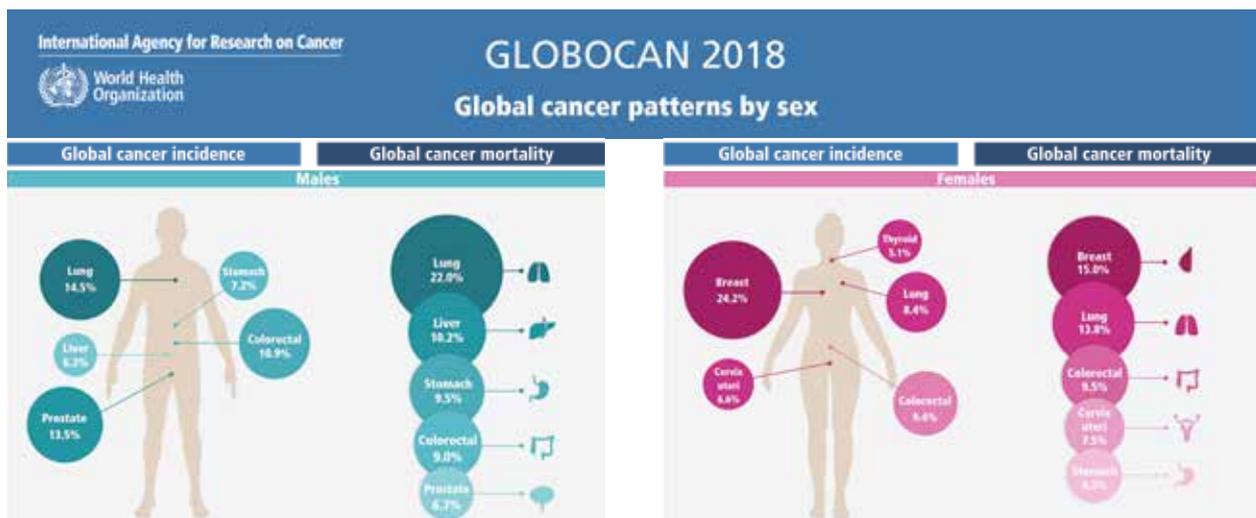


Fig 7. Incidencia global y mortalidad por cáncer a nivel mundial según sexo. (Tomado de GLOBOCAN 2018)

El cáncer gástrico presenta una incidencia marcadamente elevada en países del Este asiático, sobretudo en Corea (país con la mayor tasa de incidencia mundial para ambos sexos: 32,1 cada 100.000 habitantes para hombres y 13,2 para mujeres), Japón y Mongolia. Le sigue la región de Europa del Este, aunque con una tasa de incidencia de casi la mitad. Sudamérica ocupa el tercer lugar, destacando que Chile es un país de alta incidencia, con 23,3 cada 100.000 hombres y de 9,2 cada 100.000 mujeres. Sigue el Oeste asiático, donde en algunos países, como Irán, es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer en el sexo masculino. Norteamérica y el Oeste de Europa presentan tasas de incidencia generalmente bajas (Fig. 8).

Estas diferencias geográficas se atribuyen a una combinación de factores ambientales, infecciosos y genéticos. Distintos estudios sobre migraciones poblacionales han encontrado un componente ambiental potente y determinante como principal explicación. El principal ejemplo esta dado por la migración japonesa hacia Hawaii. La primera generación de migrantes tuvo una menor tasa de cáncer gástrico que los japoneses que vivían en Japón; y luego la misma se hizo cada vez menor con las siguientes generaciones de “japoneses nacidos en Hawaii”, si bien esta se mantuvo siempre por encima que la de los nativos hawaianos.⁽⁵¹⁾ A su vez, existe un claro componente dietético, ya que son factores de riesgo claramente establecidos las comidas conservadas en sal (ricas en nitrosaminas) y la dieta pobre en frutas. También el consumo de alcohol y tabaco.^(52,53)

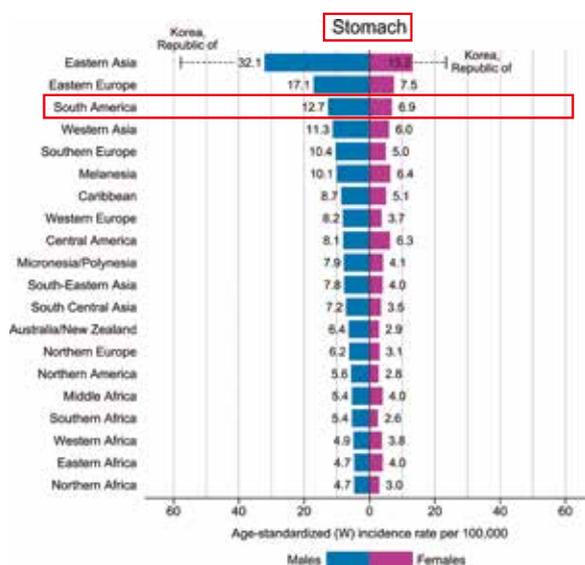


Fig 8. Incidencia anual de cáncer gástrico por sexo según las regiones geográficas en el 2018. (Tomado de GLOBOCAN 2018)

La infección por *Helicobacter Pylori* es un factor de riesgo para el cáncer gástrico no cardial, y la distribución de la infección por este germen se correlaciona razonablemente con la incidencia de cáncer gástrico, sin embargo aun es controversial el rol que su tratamiento ha jugado en la prevención y disminución de las tasas de este tumor.

En cuanto al grado de desarrollo de los países, existen diferencias en la incidencia y mortalidad según sean muy desarrollados-desarrollados o de mediano-bajo desarrollo. Según los datos actualizados al presente año, y contrariamente a los registros históricos anteriores, el cáncer gástrico ha pasado a tener mayor incidencia en los países muy desarrollados-desarrollados, seguramente a expensas del cáncer cardial o de la unión esófago-gástrica (ver mas adelante). Sin embargo, la mortalidad es proporcionalmente mucho menor que en los países de mediano-bajo desarrollo. En el primer grupo de países, para el sexo masculino el 71,5% de los cánceres gástricos diagnosticados morirán por la enfermedad (incidencia de 20 cada 100.000 habitantes, con una mortalidad de 14,3), mientras que en el segundo grupo lo harán el 89,4% (incidencia de 6,6 cada 100.000 habitantes, con mortalidad de 5,9). Lo mismo sucede para el sexo femenino (50) (Fig. 9A y B). La menor mortalidad en los países muy desarrollados-desarrollados probablemente se deba a mayor accesibilidad al sistema de salud, con un diagnóstico mas oportuno y precoz, en algunos países vinculado a programas de screening poblacional, y a un mejor tratamiento.

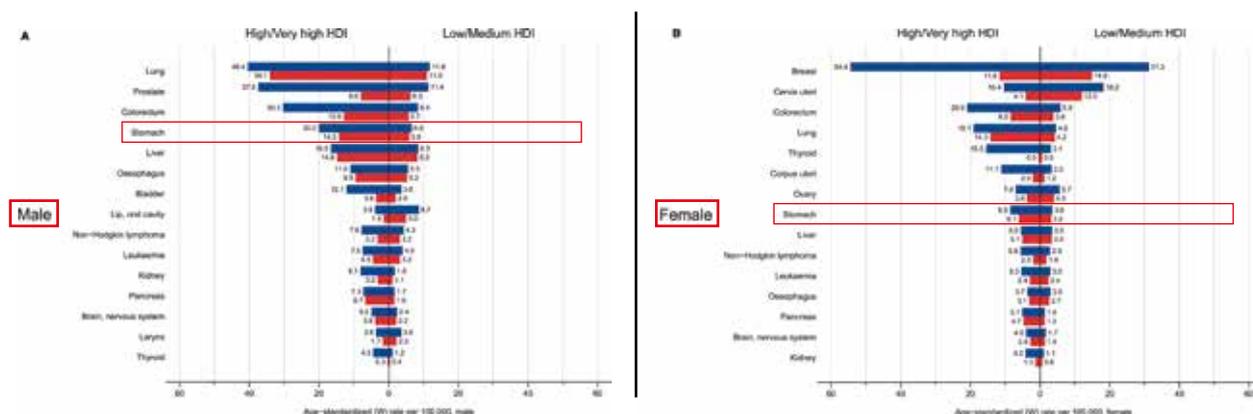


Fig 9 A y B. Tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico en países muy desarrollados-desarrollados y de medio-bajo desarrollo, según el sexo, en el 2018. (Tomado de GLOBOCAN 2018)

Debe destacarse el hecho de que estas tasas de incidencia mundial y regional se refieren al cáncer gástrico en su totalidad, abarcando dos tipos tumorales anátomo-topográficos: los adenocarcinomas cardiales (o de la unión esófago-gástrica) y los cánceres gástricos no cardiales (de antro y cuerpo, o “cáncer gástrico propiamente dicho”; “distales”, o “verdaderos”). Hoy en día, estos se consideran dos entidades completamente diferentes, tanto en cuanto a su epidemiología, etiopatogenia, pronóstico y tratamiento. El cáncer gástrico no cardial o “verdadero”, que es al que nos referiremos

en este relato, ha presentado un descenso mantenido en su incidencia en los últimos 50 a 70 años. Esto se ha vinculado principalmente al cambio ambiental y dietético que ha implicado la refrigeración de alimentos, con disminución del consumo de comidas preservadas en sal, mayor disponibilidad de frutas y verduras frescas. Tal vez se vincule a su vez con una reducción de la infección por *Helicobacter Pylori*. Por el contrario, el cáncer cardial, o de la unión esófago-gástrica, ha aumentado significativamente. Este incremento, ha sido a expensas de los países muy desarrollados-desarrollados, asociado a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, al esófago de Barret y a la obesidad.⁽⁵⁴⁾

En Uruguay, las muertes por cáncer constituyen aproximadamente un cuarto del total de las defunciones anuales, según el Ministerio de Salud Pública⁽⁵⁵⁾ (Fig. 10); y siguiendo la tendencia mundial, su incidencia y mortalidad vienen en aumento. De acuerdo con los datos mas recientes aportados por el Registro Nacional de Cáncer (periodo 2010-2014), en nuestro país se registra un promedio de 15.943 nuevos casos de cáncer al año, siendo el responsable de 7980 muertes anuales. Esto posiciona a Uruguay como un país de alta incidencia de cáncer a nivel mundial, por presentar una tasa mayor a 219,1 casos cada 100.000 habitantes, tanto para hombres como para mujeres.⁽⁵⁶⁾

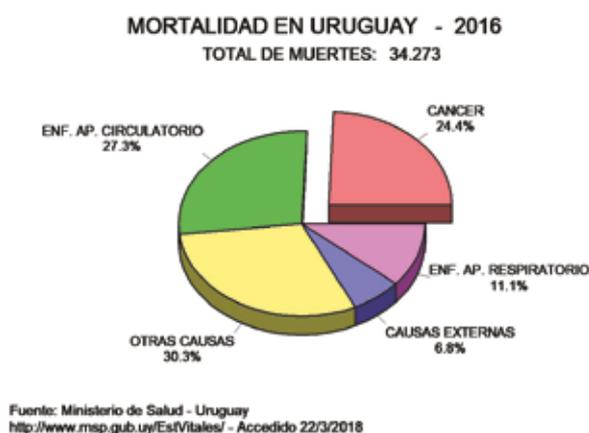
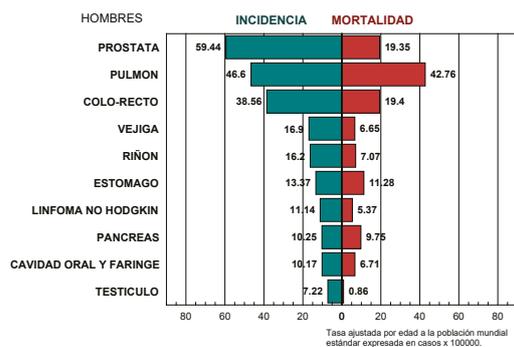


Fig 10. Proporción de mortalidad por cáncer en Uruguay.

Uruguay exhibe una incidencia y patrón de distribución del cáncer similar al de los países desarrollados, con un claro dominio de los cánceres de pulmón, mamario, próstata y colo-rectal. Sin embargo, aun conserva algunas características de los países menos desarrollados, destacándose una relativa alta incidencia de tumores malignos como el cáncer gástrico, esofágico y de cuello uterino. A esto se asocia que los resultados de mortalidad muestran relaciones mas desfavorables que la de los países desarrollados.

En periodo 2010-2014, en el sexo masculino, el cáncer gástrico ocupó el sexto lugar en incidencia (13,4 cada 100.000 hombres/año) y el cuarto lugar en mortalidad por cáncer (11,28 cada 100.000; 6,26% de las muertes anuales por cáncer). En el sexo femenino su incidencia fue significativamente menor, no encontrándose dentro de los 10 cánceres mas frecuentes; pero, sin embargo, ocupó el sexto lugar de mortalidad (4,75 cada 100.000, 4,84% de las muertes anuales por cáncer)⁽⁵⁶⁾ (Figs. 11A y B, 12A y B). O sea que de acuerdo con lo que sucede en el resto del mundo, en Uruguay predomina claramente en hombres, pero es una importante causa de muerte por cáncer en ambos sexos.

CANCER EN URUGUAY 2010-2014
PRINCIPALES SITIOS (ordenados por Incidencia)



MORTALIDAD POR CANCER EN URUGUAY
Principales sitios del cáncer

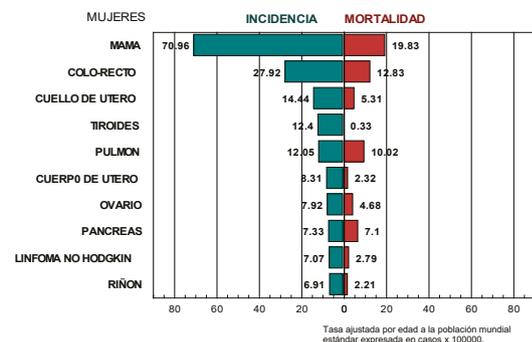
Sitio del Cáncer	T.A.	Período 2010-2014		%
		Casos Período	Casos Promedio anual	
1 PULMON	42.76	5041	1008	22.67%
2 COLO-RECTO	19.40	2560	512	11.51%
3 PROSTATA	19.35	2996	599	13.48%
4 ESTOMAGO	11.28	1391	278	6.26%
5 PANCREAS	9.75	1194	239	5.37%
6 RIÑON	7.07	870	174	3.91%
7 CAVIDAD ORAL Y FARINGE	6.71	744	149	3.35%
8 VEJIGA	6.65	944	189	4.25%
9 ESOFAGO	6.03	746	149	3.36%
10 LINFOMA NO HODGKIN	5.37	646	129	2.91%
TODOS LOS CANCERES	176.41	22233	4447	100.00%
PRIMARIO DESCONOCIDO	8.82	1167	233	5.25%

Fig 11 A y B. Incidencia y mortalidad de los principales sitios de cáncer en hombres en Uruguay en el período 2010-2014.

(Tomado de Registro Nacional del Cáncer. 2018)

CANCER EN URUGUAY 2010-2014

PRINCIPALES SITIOS (ordenados por Incidencia)



MORTALIDAD POR CANCER EN URUGUAY

Periodo 2010-2014

Principales sitios del cáncer

MUJERES

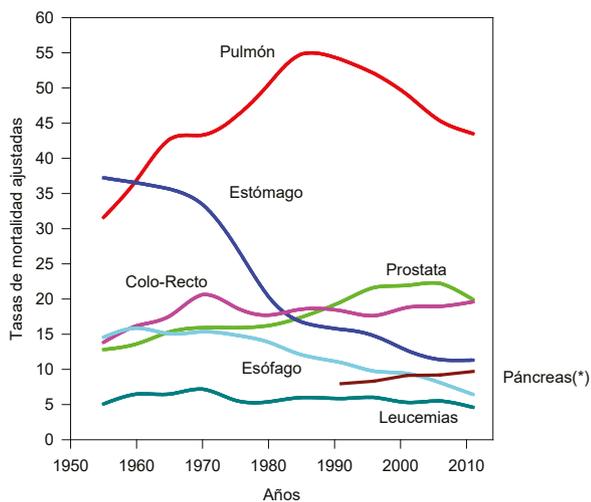
Sitio del Cáncer	T.A.	Casos Período	Casos Promedio anual	%
1 MAMA	19.83	3215	643	18.20%
2 COLO-RECTO	12.83	2593	519	14.68%
3 PULMON	10.02	1471	294	8.33%
4 PANCREAS	7.10	1374	275	7.78%
5 CUELLO DE UTERO	5.31	669	134	3.79%
6 ESTOMAGO	4.75	856	171	4.84%
7 OVARIO	4.68	714	143	4.04%
8 VESICULA Y VIAS BILIARES	3.34	603	121	3.41%
9 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	3.22	445	89	2.52%
10 LINFOMA NO HODGKIN	2.79	507	101	2.87%
TODOS LOS CANCERES	100.94	17669	3534	100.00%
PRIMARIO DESCONOCIDO	5.67	1169	234	6.62%

Fig 12 A y B. Incidencia y mortalidad de los principales sitios de cáncer en mujeres en Uruguay en el periodo 2010-2014.

(Tomado de Registro Nacional del Cancer. 2018)

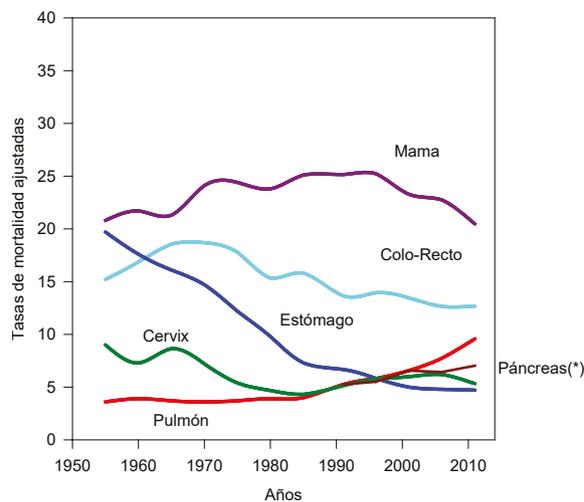
Al observar la tendencia de la mortalidad por cáncer en Uruguay en el largo plazo, considerado el periodo 1953-2013 (56-58) (Figs. 13A y B), el cáncer gástrico ocupaba el primer lugar en la década de 1950, momento a partir del cual ha tenido un descenso marcado y sostenido, hasta ocupar los lugares actuales, antes mencionados. El descenso fue muy pronunciado en la década de 1960, coincidiendo con un vertiginoso ascenso de la mortalidad por cáncer de pulmón. Este fenómeno se explica claramente por la exposición a carcinógenos ambientales: la disminución de la mortalidad por cáncer gástrico se adjudica a la difusión de los refrigeradores y abandono de la sal como conservante de alimentos, lo que sucedió mayormente en la década de 1950; mientras que el ascenso en la mortalidad por cáncer de pulmón se explica por el incremento del tabaquismo. Tras este marcado descenso del cáncer gástrico en la segunda mitad del siglo XX, en los últimos 20 años se observa una atenuación del mismo y probablemente entrara en fase de estabilización.

TASAS AJUSTADAS POR EDAD A LA POBLACION MUNDIAL POR 100000 HABITANTES.



Modificado y Actualizado de:
"Cancer Mortality Trends in Uruguay 1953-1991"
DeStefani E., Fierro L., Barrios E. and Ronco A. Int. J. Cancer 56:634-639 (1994)

TASAS AJUSTADAS POR EDAD A LA POBLACION MUNDIAL POR 100000 HABITANTES.



Modificado y Actualizado de:
"Cancer Mortality Trends in Uruguay 1953-1991"
DeStefani E., Fierro L., Barrios E. and Ronco A. Int. J. Cancer 56:634-639 (1994)

(*) Datos disponibles solamente a partir del quinquenio 1989-1993

Fig 13 A y B. Tendencia a largo plazo de la mortalidad por cáncer en hombres y mujeres en Uruguay, periodo 1953-2013.

(Tomado de Registro Nacional del Cancer. 2018)

Bibliografía.

- 1) Robinson J. The history of gastric surgery. *Postgraduate Medical Journal*. 1960; 36(422):706-13.
- 2) Santoro E. The history of gastric cancer: legends and chronicles. *Gastric Cancer*. 2005;8:71-4.
- 3) Baillie MB. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*. London: L. Johnson. 1793; 7: 85-97.
- 4) Cruveilhier, J. *Anatomie pathologique du corps humain*. Paris: J. B. Baillière. 1835; 1:1829-35; 2: 1835-42.
- 5) Pean J.E. De l'ablation des tumeurs de l'estomac par la gastrectomie, *Gaz. hop. Paris*. 1879;52:473-475.
- 6) Rydygier L. Extirpation des carcinomatösen Pylorus. Tod nach zwölf Stunden. *Dtsch Z Chir*. 1881;14:252-60.
- 7) Weil P, Buchberger R. From Billroth to PCV: A Century of Gastric Surgery. *World J. Surg*. 1999; 23:736-42.
- 8) Toneto MG, Sehn A, Lisot B, et al. História do tratamento do câncer gástrico: os pioneiros, os equívocos iniciais e os marcos de referência atuais. *Scientia Medica*. 2012; 22 (4):216-23.
- 9) Wangenstein OH, Wangenstein SD, Dennis C. The history of gastric surgery. In: Nyhus L, Wastell C, Donahue P. *Surgery of the esophagus, stomach and small intestine*. 5th ed. Boston: Little Brown. 1995;354-85.
- 10) Balfour DC. Restoration of gastrointestinal continuity by means of antecolic gastrojejunostomy following partial gastrectomy for cancer of the pyloric end of the stomach. *Surg Gynecol Obstet*. 1917; 25:473-77.
- 11) Schlatter, C. Ueber Ernährung und Verdauung nach voll-standiger Entfernung des Magens- Oesophagoenterostomie beim Menschen. *Beitr. klin. chir*. 1897;19:757.
- 12) Balfour DC. Factors of significance in the prognosis of cancer of the stomach. *Ann Surg*. 1937;105:733-40.
- 13) McNeer G, Vandenberg Jr H, Donn FY, et al. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of cancer of the stomach. *Ann. Surg*. 1951;134:2-7.
- 14) Longmire Jr, WP. Total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *SGO*. 1947;84:21-9.
- 15) Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 1999;230:170-8.
- 16) Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World J Surg*. 1998;22:1048-55.
- 17) Suzuki H, Gotoda T, Sasako M, et al. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening. *Gastric Cancer*. 2006;9:315-9.
- 18) Nagata T, Ikeda M, Nakayama F. Changing state of gastric cancer in Japan. *Am J Surg* 1983;145:226-33.
- 19) Goh P, Tekant Y, Kum CK, et al. Totally intra-abdominal laparoscopic Billroth II gastrectomy. *Surg Endosc*. 1992; 6:160.
- 20) Goh P, Tekant Y, Isaac J, et al. The technique of laparoscopic Billroth II gastrectomy. *Surg Endosc Laparosc*. 1992;2: 258-260.
- 21) Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surgical laparoscopy and endoscopy*. 1994;4(2):146;48.
- 22) Ohgami M, Kumai K, Otani Y, et al. Laparoscopic wedge resection of the stomach for early gastric cancer using a lesion-lifting method. *Dig Surg*. 1994;11:64-7.
- 23) Nagai Y, Tanimura H, Takifuji K, et al. Laparoscope-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1995;5(4):281-7.
- 24) Azagra JS, Goergen M, Gilbert E, et al. Approche coelioscopique de la gastrectomie totale pour cancer. In: Moüel J (ed). *Actualité's digestives médico-chirurgicales; XVIème série*. Masson, Paris. 1995; 39-45; citado en: Azagra JS, Goergen M, De Simone P, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer. *Surg Endosc*. 1999; 13: 351-57.
- 25) Azagra JS, Goergen M, Féron P, et al. Gastrectomie totale par voie coelioscopique: aspects techniques et résultats préliminaires. *J Coelio-Chir*. 1996;18:45-50.
- 26) Azagra JS, Goergen M, De Simone P, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer. *Surg Endosc*. 1999;13:351-57.
- 27) Huscher C, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic Versus Open Subtotal Gastrectomy for Distal Gastric Cancer. Five-Year Results of a Randomized Prospective Trial. *Ann Surg*. 2005;241:232-37.
- 28) Caprio G. Consideraciones sobre una serie de gastrectomías por úlceras y cáncer. *Bol. Soc. Cir. Uruguay*. 1930; 1: 295-301.
- 29) Prat D. El diagnóstico del cáncer gástrico incipiente. *Bol. Soc. Cir. Uruguay*. 1941;12:66-86.
- 30) Lorenzo y Lozada H, Piovano, S. Cáncer superficial del estómago. Comentarios a propósito de un caso. *Bol. Soc. Cir. Uruguay*. 1949;20:423-42.
- 31) Larghero P, Cabrera I, Cardeza H, y cols. El problema de cáncer del estómago en el Uruguay. A propósito de datos estadísticos sobre 119 observaciones. *Bol. Soc. Cir. Uruguay*. 1949; 20:499-547.
- 32) Larghero P, Piovano, S. Cáncer infiltrante del estómago. Tres tipos anatomo-topográficos. *Bol. Soc. Cir. Uruguay*. 1949; 20:464-9.
- 33) Del Campo J.C. Gastrectomía total en cáncer del antro. *Bol. Soc. Cir. Uruguay*. 1950; 21:614-26.

- 34) García Capurro R. Presentación de un caso de gastrectomía total por neoplasma realizado hace siete años. Bol. Cir. Uruguay.1956;27(6):725.
- 35) Cosco H. Gastrectomía total con asa de Roux en el cáncer de estómago. Bol. Soc. Cir. Uruguay.1957; 28(1):11-29.
- 36) Del Campo, J.C. Sobrevida de 32 años en un caso de cáncer de estómago. Bol. Soc. Cir. Uruguay.1960; 31:249-54.
- 37) Tratamiento quirúrgico del cáncer de estómago (sesión plenaria). (Incl. Disc. P.340-5). Congr. Urug. De Cirugía, 12°, Montevideo.1961;2:314-45.
- 38) Dell'Oca M. Trastornos metabólicos del paciente con cáncer de estómago, antes y después de operado. Congr. Urug. De Cirugía, 12°, Montevideo.1961;1:128-46.
- 39) Matteucci P, Latourette F. Cancerización de la neoboca en las gastroenteroanastomosis de los antiguos operados por ulcus. Bol. Soc. Cir. Uruguay. 1966; 36(2):172-7.
- 40) Perrone L, Bounous M, Paperan J, y cols. Reconstrucción esófago-yeyunal luego de la gastrectomía total según técnica de Nakayama modificada. Cir. Uruguay.1979;49(4):352-4.
- 41) Carriquiry L, Bergalli L, Olivera D, y cols. Gastrectomía total: a propósito de 45 casos. Cir. Uruguay. 1982;52(6):463-71.
- 42) Tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Aspectos controversiales. Cir Uruguay. 2001;71(3-4):36-44.
- 43) Vivas C. Vaciamientos linfoganglionares en el tratamiento del cáncer gástrico (Simposio Vaciamientos ganglionares en las neoplasias digestivas). Cir Uruguay. 2003;73(1):28-33.
- 44) Pignanesi D. Cáncer gástrico. Casuística del Hospital Maciel (Simposio Vaciamientos ganglionares en las neoplasias digestivas). Cir Uruguay. 2003;73(1):47.
- 45) Rodríguez G, Sciuto P, Gayo G, y cols. Cáncer de estómago. Situación actual en 3 hospitales universitarios. Análisis sobre 101 cánceres gástricos operados. Sociedad de Cirugía del Uruguay. Sesión científica. 12/10/2014.
- 46) Dilemas terapéuticos en el cáncer gástrico avanzado. Mesa redonda, coordinador: González F. 68° Congreso Uruguayo de Cirugía. Montevideo. 30/11/2017.
- 47) Viola M, Viola H, Cassinelli J, y cols. Gastrectomía Total Laparoscópica por Cáncer Gástrico (T3N1M0). Congreso Uruguayo de Cirugía, 61°, Montevideo. Presentación de videos. 11/2010.
- 48) Viola M. Cirugía laparoscópica del cáncer gástrico. ¿Cumple con los principios carcinológicos? ¿Como empezar en Uruguay? En: Dilemas terapéuticos en el cáncer gástrico avanzado. Mesa redonda, coordinador: González F. Congreso Uruguayo de Cirugía, 68°, Montevideo. 30/11/2017.
- 49) World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018.
- 50) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN. 2018;0:1-31.
- 51) Kolonel LN, Hankin JH, Nomura AMY. Multiethnic studies of diet, nutrition, and cancer in Hawaii. In: Hayashi Y, Nagao M, Sugimura T, et al, eds. Diet, Nutrition and Cancer. Proceedings of the 16th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund; Tokyo, Japan. 1985. Tokyo: Japan Scientific Societies Press; Utrecht, the Netherlands. VNU Science Press BV.1986:29-40.
- 52) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/ AICR). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. London: World Cancer Research Fund International; 2018. wcrf.org/sites/default/files/Stomach-Cancer-2016-Report.
- 53) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(pt E):1-538.
- 54) Csendes A, Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. Revista Chilena de Cirugía. 2017;69(6):502-7.
- 55) Ministerio de Salud Pública. División Estadística. Estadísticas de mortalidad.[página web] Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/EstVitales>.
- 56) Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. 2018.
- 57) De Stefani E, Fierro L, Barrios E, et al. Cancer mortality trends in Uruguay 1953-1991. Int J Cancer.1994;56(5):634-9.
- 58) Barrios E, Ronco A, Fierro L, y cols. Tendencias de la mortalidad por cáncer en Uruguay 1952-1997. Rev Med Urug. 2002;18(2):167-74.

2. Diagnóstico

2.1. Introducción

Al comenzar este capítulo sobre que exámenes complementarios debemos solicitar ante la sospecha clínica de que un paciente presente un cáncer gástrico, haremos algunas precisiones.

Nos vamos a referir a todos aquellos estudios necesarios o utilizados para el diagnóstico y tratamiento de lesiones avanzadas, y haremos mención somera de aquellos que se emplean para lesiones precoces, e incluso detección de enfermedades preneoplásicas.

Debido a que los pacientes con cáncer gástrico a menudo presentan síntomas imprecisos y no específicos, el diagnóstico en etapas tempranas de esta patología sigue siendo hoy día un desafío para los clínicos.

Al enfrentarnos a un paciente en el cual sospechamos del punto de vista clínico que pueda presentar un cáncer gástrico los estudios tienen como objetivo realizar una evaluación completa de éste, determinar el estadio de su enfermedad y las comorbilidades que presenta. Un hecho significativo, que debe ser el hilo conductor de la exploración paraclínica, es lograr un diagnóstico preciso sobre la enfermedad, su diseminación y el estado biológico, que nos permita realizar una estadificación preterapéutica certera en vistas a proceder a un tratamiento ajustado a la enfermedad y a la condición clínica del paciente. Es muy importante esta evaluación dado que condicionará el tipo y oportunidad del tratamiento a instituir, ya que es la estadificación TNM la que establecerá el pronóstico inicial y definirá la conducta terapéutica posterior, que deberá ser “de medida” para cada paciente en particular.

El diagnóstico de cáncer gástrico puede hacerse mediante el hallazgo en un esófago-gastro-duodeno con doble contraste o una fibrogastroscofia, de lesiones de diferente magnitud en la pared del estómago. Una tercera parte de los pacientes que presentan un neoplasma gástrico tienen síntomas vinculados al tracto digestivo superior, de distinta intensidad, por lo que una historia clínica cuidadosamente realizada nos puede permitir sospechar la presencia del mismo. Éstos síntomas pueden ser vagos como náuseas, vómitos, distensión abdominal, ardor/dolor epigástrico y/o pirosis; pero también pueden ser muy sugestivos de ese tipo de neoplasia, como falta de ritmo y periodicidad en el dolor, plenitud precoz, repugnancia selectiva, repercusión general, una masa palpable epigástrica, la presencia de nódulos umbilicales, supraclaviculares o en el Douglas, ascitis, anemia sintomática o no, y/o sangrados digestivos aparentes (hematemesis y melenas) o inaparentes (sangre oculta en heces, síndrome funcional anémico). En esta variedad de presentaciones clínicas del cáncer gástrico, desde asintomáticos o paucisintomáticos hasta metastásicos, hacen que su diagnóstico pueda ser clínicamente sencillo y evidente hasta encontrarnos con un hallazgo en una endoscopia realizada por cualquier otra indicación.

La Tomografía Computada (TC) tóraco-abdomino-pélvica, la Ecoendoscopia, la Resonancia Nuclear Magnética de abdomen, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC) y la laparoscopia son los exámenes más usualmente utilizados en la estadificación del cáncer gástrico, con variada sensibilidad y especificidad, dependiendo de la forma de presentación del mismo y su etapa clínica.

Otro punto muy importante en esta etapa diagnóstica de los pacientes con un probable cáncer gástrico es la evaluación del estado nutricional y las comorbilidades que podrían presentar. No ahondaremos en esta parte de la evaluación en este momento, dado que no es el tópico de este capítulo, pero si lo abordaremos al momento de hablar de la optimización del paciente para la cirugía.

2.2. Para confirmación diagnóstica

2.2.1. Endoscopia

2.2.1a. Endoscopia Standard

La Fibrogastroscofia es el estudio inicial para la pesquisa de un cáncer gástrico, ya que permite la identificación de lesiones sospechosas de acuerdo a su apariencia macroscópica y la realización de biopsias para su confirmación anatomopatológica. De la misma manera que permite evaluar la superficie mucosa del esófago, resto del estómago y duodeno, descartando la presencia de lesiones sincrónicas, tanto benignas como malignas.

El cáncer gástrico se diagnostica en más del 90% de los casos solamente con la exploración visual de la cámara gástrica. Tras la realización de las biopsias el diagnóstico de certeza supera el 95%, llegándose a un rendimiento cercano al 100% al añadir el estudio citológico (sensibilidad: 95%, especificidad: 99%). La precisión diagnóstica de la endoscopia está influenciada por muchos factores, los propios del tumor, otros vinculados a la capacidad y experiencia del técnico que la realizó y el número de tomas biopsicas que se obtuvieron. Con 1 sola muestra la exactitud en el diagnóstico ronda el 70%, con cuatro el 95% y con siete o más supera el 98%.⁽¹⁾

Las recomendaciones del consenso británico sobre el cáncer gástrico son que el diagnóstico se realice mediante la visualización de una lesión en la endoscopia y mediante confirmación histológica utilizando al menos seis muestras de biopsia de la misma y el tejido adyacente.⁽²⁾

Las imágenes observadas endoscópicamente corresponden a la clasificación macroscópica de Borrmann, subdivididas en cuatro categorías: tipo 1 tumores polipoides no ulcerados, tipo 2 tumores polipoides ulcerados, tipo 3 tumores ulcero-infiltrantes y tipo 4 difuso-infiltrativo o linitis plástica. Existe una gran variedad en las formas de crecimiento del cáncer gástrico, protrusión hacia la luz, forma plana, ulcerada e invasión en profundidad a través de la pared gástrica, por lo cual la experiencia del endoscopista es fundamental no sólo para la búsqueda de las lesiones, sino para su caracterización macroscópica. Muchas veces solamente la descripción del aspecto macroscópico de la lesión hecha por un técnico avezado permite con un grado de certeza cercano al 100% el diagnóstico de cáncer gástrico.⁽³⁾

Actualmente existen diversos video-endoscopios que permiten evaluar imágenes con alta definición, incluso utilizando colorantes supravitales y tinción electrónica para la valoración de lesiones mucosas apenas perceptibles con las técnicas convencionales. El escalón inicial en el diagnóstico del cáncer gástrico es la identificación de un área de mucosa de aspecto decolorado, vascularización irregular con elevación o depresión central; pudiendo aportar también datos de valor en la estadificación endoscópica y predecir el riesgo de invasión en profundidad de la submucosa, lo que aumenta la probabilidad de metástasis ganglionares.

Otro dato relevante que puede aportar la fibrogastroscofia es definir, en algunos casos, la posibilidad de tratamiento endoscópico de la lesión identificada. Alrededor de un 10% de los casos puede ser necesaria la realización de una segunda endoscopia debido a una falla en el reconocimiento de la lesión, o a la ausencia de malignidad en las biopsias realizadas.^(4,5)

La tendencia actual respecto a la indicación de realizar una endoscopia digestiva alta es establecer un límite, que viene dado por la edad del paciente. Aquellos enfermos menores de 45 años (en algunas guías menores de 55 años) que presenten una clínica sugestiva de patología gástrica y no tengan ningún signo de alarma (pérdida de peso, sangrado, anemia, alteraciones objetivas en el examen físico) pueden ser tratados en forma sintomática. Los pacientes cuya sintomatología persista o recidive tras el tratamiento, los mayores de 45 años (55 años según algunas recomendaciones) y todos aquellos que presenten algún signo de alarma deben ser estudiados endoscópicamente para descartar patología orgánica esófagogastroduodenal y más concretamente la presencia de un cáncer gástrico.⁽⁶⁾

2.2.1b. Magnificada, Cromoendoscopia convencional y virtual

Las nuevas tecnologías, como la endoscopia de aumento o magnificada, la endocitosis, el NBI (narrow band image) y la endomicroscopia láser confocal, permiten una evaluación de alta resolución de áreas de la mucosa digestiva sospechosas de presentar alteraciones premalignas o malignas. Estas modalidades se combinan con tinciones tópicas, como el ácido acético y el índigo carmín, que permiten al endoscopista distinguir entre lesiones benignas y malignas. Estas lesiones se identifican mediante la evaluación de la mucosa en busca de cambios anormales, como la falta de un patrón de red capilar subepitelial o la microvascularización irregular. La combinación de todas estas herramientas para el diagnóstico de lesiones mucosas han permitido mejorar la sensibilidad y especificidad de la endoscopia digestiva, identificando alteraciones que con la técnica convencional seguramente pasarían desapercibidas para la gran mayoría de los endoscopistas.⁽⁷⁾

Para el análisis de la arquitectura de la microvascularización gástrica es necesaria la correcta visualización de la mucosa capilar; dado que el diámetro aproximado de dichos capilares es de 6-8mm, la magnificación con estas herramientas mejora claramente su rendimiento. Tiene especial valor en el diagnóstico de lesiones pequeñas, en el cáncer gástrico precoz y en la evaluación de la extensión lateral de ciertos tumores, siendo su mayor limitante la dificultad de unificar criterios sugestivos de cambios malignos entre los distintos endoscopistas.

Por lo tanto las recientes innovaciones en las técnicas utilizadas durante la exploración endoscópica del tracto digestivo superior han contribuido a encontrar un mayor número de cánceres gástricos en etapa inicial. Esto impactará directamente en los resultados del punto de vista oncológico, e incluso muchas veces permite incluso utilizar procedimientos endoscópicos de disección submucosa con intención curativa.^(8,9,10)

La endoscopia virtual, que utiliza la tomografía computada (TC) multicorte logre un mayor desarrollo, seguido de estudios prospectivos aleatorizados que evalúen su precisión diagnóstica, será una herramienta de suma utilidad en la evaluación no invasiva de distintas enfermedades gastrointestinales.

2.2.2 Esófagogastroduodeno doble contraste

Su sensibilidad ronda el 80%, con una especificidad del 85%. El estudio radiológico con contraste baritado y aire aporta sólo información complementaria, que puede ser útil en la medición del tamaño y profundidad de una lesión, en la valoración de una estenosis, del vaciamiento gástrico en la linitis plástica, para el estudio de posibles fístulas tumorales, para tener una imagen objetiva de la relación entre el tamaño del estómago y el tamaño tumoral, para precisar en forma objetiva la topografía del tumor y eventualmente evaluar el margen de resección proximal en el órgano.

Este estudio si bien con el desarrollo de nuevas tecnologías ha ido cayendo en desuso, debe ser considerado una herramienta complementaria de la endoscopia en la evaluación diagnóstica anatómica del cáncer gástrico; no teniendo utilidad en la evaluación de las lesiones tempranas.

2.3 Para estadificación

El objetivo final de cualquier terapia contra el cáncer debería ser mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, los estudios en los pacientes con cáncer gástrico después del diagnóstico tisular, deben enfocarse a identificar rápidamente a aquellos que son candidatos para la resección quirúrgica primaria, en comparación con aquellos que mucho se beneficiarán con planes de quimioterapia neoadyuvante, y otros a los que sólo podremos ofrecerles tratamientos de soporte y mejora de su calidad de vida.

La estadificación del cáncer es un componente crucial para proporcionar un tratamiento óptimo, establecer un pronóstico primario en cuanto a la resecabilidad del mismo y la sobrevida para los pacientes con cualquier tumor maligno. Aunque los componentes de la estadificación pueden variar según el tipo de cáncer, los objetivos generales de ésta permanecen constantes siempre. Desde la perspectiva del médico clínico, la estadificación identifica los factores pronósticos más importantes para ese tumor en particular, como la profundidad de la invasión parietal en los órganos huecos, el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica, que en su conjunto y en diferente magnitud, impactaran en la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad del paciente.

Una vez que se completa la estadificación clínica, los pacientes se estratifican de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, y cada etapa es capaz de dirigir el mejor curso y el orden del tratamiento que se propondrá a cada paciente en particular. Dependiendo de la etapa, se definen los objetivos del tratamiento y se encamina al paciente hacia la cura de la enfermedad a largo plazo; o se inicia un tratamiento para prolongar la cantidad y la calidad de vida pero sin curar la patología; u ofrecer solo tratamiento paliativo con vistas a dar soporte y mejorar la calidad de vida.

Aunque la estadificación se divide finalmente en cuatro categorías con varias subcategorías, desde una perspectiva práctica, primero debemos determinar si los pacientes tienen o no enfermedad metastásica, y luego si tienen una enfermedad resecable o no. Para aquellos pacientes con una enfermedad pasible de resección, la estadificación clínica es muy útil, pues nos permite determinar si la mejor opción es la cirugía primaria o el comienzo con una terapia neoadyuvante, para después realizar la cirugía. Cuando se dispone de la estadificación patológica final de la pieza de resección, se definirá si es necesario o no un tratamiento adyuvante. Ciertamente, estas decisiones se toman mejor en el entorno de un equipo multidisciplinario, multimodal, utilizando todas las herramientas disponibles, del que deben participar los cirujanos, los oncólogos y radioterapeutas, los endoscopistas, los imagenólogos, los anatomopatólogos, nurses, el propio paciente y su familia, así como cada especialista que sea necesario para la atención integral del paciente.

2.3.1 Tomografía Computada

El rol de la TC tóraco-abdomino-pélvica en el estudio del cáncer gástrico está representado fundamentalmente por la estadificación preoperatoria locoregional y a distancia. Este estudio representa la principal prueba complementaria para valorar la presencia de adenopatías locoregionales (perigástricas, de los pedículos principales, mesentéricas y pericavaoárticas) y descartar enfermedad metastásica. La evaluación de ganglios que están fuera del campo de la resección quirúrgica (pericavaoárticos, infrapancreáticos) le confieren a la enfermedad menores chances de curación y hacen muy poco probable una resección libre de remanente tumoral (R0). Dado que la invasión en profundidad del tumor es el factor pronóstico más importante cuando no hay ganglios positivos y si los hay, es el segundo en importancia, es fundamental el impacto de la TC en la estadificación del cáncer gástrico, y ésta mejora cuando se realizan ciertas técnicas especiales, como imágenes bidimensionales, reconstrucción tridimensional y endoscopia virtual.⁽¹¹⁾

Referente a la técnica y protocolos de la TC en la evaluación del cáncer gástrico, ésta se realiza con contraste intravenoso y oral, lo que proporciona una buena resolución y una distensión adecuada del órgano para permitir la evaluación de las anomalías parietales. Puede evaluar además del tumor y adenopatías, la presencia de ascitis, lesiones hepáticas, metástasis anexiales e implantes peritoneales. También es útil en la evaluación de la invasión del tumor a otros órganos y estructuras vasculares, lo que ayuda en la planificación quirúrgica. A nivel del tórax descartará la presencia de un derrame pleural, nódulos o masas pulmonares y/o pleurales.⁽¹²⁾

Una desventaja de la TC es la resolución espacial, que dificulta la pesquisa de lesiones menores de 5mm, por lo que podría haber una enfermedad peritoneal, pulmonar, pleural o hepática de ese tamaño o menor que fuera muy difícil detectarla por éste método y contraindicaría eventualmente la resección quirúrgica inicial. Además, del 20 al 30% de los pacientes puede tener enfermedad intraperitoneal en la exploración quirúrgica que no se encontró en la exploración clínica ni en las pruebas diagnósticas de estadificación. Esta información debe transmitirse al paciente antes de someterse a una eventual resección, ya que de encontrarnos en esa situación se debe recorrer otro camino terapéutico, que implica la no realización de la resección y la utilización de terapias oncoespecíficas. Con el advenimiento de la exploración con TC de alta resolución y multidetector (TCMD), las imágenes ahora tienen un mejor rendimiento diagnóstico. Bhandari et al. evaluaron la TCMD en comparación con la Ecoendoscopia (USE) y no encontraron diferencias importantes en la precisión diagnóstica, la sensibilidad o la especificidad en la estimación del estadio T y la presencia de afectación serosa.⁽¹³⁾

A medida que la tecnología mejora, y con el uso creciente de la reconstrucción en 3D, la TC puede convertirse en una modalidad cada vez más útil en la evaluación de la invasión tumoral en profundidad en la pared del órgano (T).

Los tejidos neoplásicos generalmente presentan una menor densidad en la tomografía sin contraste en comparación con las paredes gástricas normales, y luego de la inyección de contraste intravenoso aumenta la densidad de los mismos

y solo excepcionalmente aparecen como isodensos. Generalmente, la presencia de paredes engrosadas con alta densidad son muy sugestivas de cáncer gástrico, por lo que la endoscopia y la biopsia siguen siendo imprescindibles para su diagnóstico. En los cánceres precoces su identificación es muy dificultosa, pero las lesiones que protruyen más de 5mm dentro de la luz gástrica son las más fáciles de reconocer, mientras que aquellas que lo hacen menos de 5mm y las que corresponden a lesiones ulceradas son las más difíciles de detectar.⁽¹⁴⁾

Muchas veces las características histológicas del tumor pueden modificar los patrones de presentación en la tomografía de la lesión primaria, el contenido mucinoso presente en ella determina un menor realce y puede generar dificultad en su identificación por este método. Por el contrario cuando se logra una distensión del estómago adecuada, el cáncer gástrico avanzado puede ser fácil de reconocer en la TC en el 95% de los casos mediante la identificación de una alteración del grosor parietal circunscripto o difuso con lesiones ulceradas o protruidas. En caso de linitis plástica las paredes del estómago se encuentran comprometidas en forma difusa y circunferencial con ausencia de una distensión gástrica normal, lo que torna su diagnóstico tomográfico más difícil.

En los casos de neoplasias malignas es imprescindible la evaluación de la invasión en profundidad intramural de la lesión, la extensión a estructuras contiguas, las adenopatías locorregionales y las metástasis a distancia. La necesidad de definir el estadio T de acuerdo a la clasificación TNM es crucial para planificar el tratamiento de estos pacientes, pero la precisión diagnóstica mediante TC sigue siendo controversial. La certeza para evaluar dicho parámetro varía entre un 41% y 98% según la técnica utilizada y los estudios relevados. Los resultados se han mejorado debido a las adquisición de imágenes de alta resolución producidas por métodos específicos, como por ejemplo mediante la utilización de Vessel Probe reconstructions. Este programa define con detalle la arquitectura de las paredes del estómago luego de la inyección de contraste intravenoso, aportando datos sobre la invasión en profundidad del tumor (T) mostrando claras ventajas con respecto a las otras reconstrucciones tomográficas.⁽¹⁵⁾ Estas nuevas reconstrucciones de alta calidad podrían solucionar el problema de la definición entre los cánceres gástricos T2 y T3. Su capacidad de diferenciación entre T2/T3 es del 73%, y entre T1/T2 con T3/T4 es del 83%.⁽¹⁶⁾

La estadificación de la afectación ganglionar necesita de la evaluación de las diferentes 16 estaciones ganglionares propuestas por la escuela japonesa. Es recomendable poder definir el compromiso de los ganglios según su topografía para estadificarlos adecuadamente.

Para intentar disminuir el número de falsos negativos y positivos se considera que el compromiso de numerosas adenopatías sugiere enfermedad metastásica en alrededor de 95% de los casos, mientras que si existe una sola adenopatía comprometida la posibilidad de enfermedad metastásica se estima en un 50% aproximadamente. Otras dificultades en este campo están representadas por el tamaño de los ganglios, la localización de los mismos y la morfología del tumor, siendo que los tumores voluminosos con desarrollo extraparietal pueden dificultar la identificación de ganglios perigástricos; y las topografías más difíciles de evaluar son los paracardiales y las del ligamento hepatoduodenal.

Las características morfoestructurales del paciente son un punto muy importante a tener en cuenta, ya que en aquellos pacientes caquéticos con pobre cantidad de tejido adiposo el reconocimiento de los ganglios afectados puede ser más difícil de realizar.

Existen ciertas características tomográficas que permiten la identificación de ganglios linfáticos probablemente malignos, como son: 1) Diámetro del eje corto de 6-8 mm en los ganglios linfáticos perigástricos; 2) forma redondeada; 3) la necrosis central y 4) su realce heterogéneo o alto.^(14,17,18) Sin embargo, la sensibilidad de la TC para la estadificación de los ganglios linfáticos es variable (62,5% -91,9%), sabiendo que el consenso mundial carece de criterios diagnósticos específicos.⁽¹⁹⁾

El compromiso del peritoneo puede ser difícil de evaluar mediante la TC, siendo más sencillo de realizar en formas avanzadas de la enfermedad. La presencia de ascitis y nódulos peritoneales, sobre todo los localizados en el mesocolon y el epiplón mayor son los hallazgos más frecuentes en estas etapas de la enfermedad (carcinomatosis peritoneal más o menos florida).

La adquisición de imágenes tomográficas multicorte son imprescindibles para mejorar la exactitud diagnóstica respecto al compromiso ganglionar, siendo muy importante asociar a la imagen axial, el análisis multiplanos, el Vessel-probe y la reconstrucción tridimensional.⁽²⁰⁾

2.3.2 Ecoendoscopia

La ecoendoscopia (USE) es una técnica diagnóstica que añade las ventajas de la ecografía endoluminal a las de la endoscopia. En ella, el espesor de la pared gástrica aparece dividida en cinco capas, que alternan entre hiper e hipoeogenicidad. Las dos primeras corresponden a la mucosa, la tercera a la submucosa, la cuarta a la muscular y la quinta a la serosa. En la clasificación tumoral TNM, la ecoendoscopia indicará la profundidad de la penetración tumoral en la pared gástrica (T) y la presencia o no de adenopatías regionales (N) siendo menos sensible para los tumores de antro.

Este es el mejor método para la determinación del estadio tumoral antes de comenzar cualquier tratamiento, permitiendo una estadificación TNM muy certera. Su rendimiento diagnóstico es del 80%-85%, muy superior al de la TC, sobretodo en la profundidad de invasión parietal y la presencia de adenopatías hasta en un radio de 6-8cm circunferencialmente. Existen patrones endosonográficos de sospecha de malignidad de los ganglios hallados, como ser hipoeogenicidad, forma redondeada, margen bien definido y tamaño >1cm. Se ha mostrado muy sensible en el diagnóstico de cánceres infiltrantes y en el diagnóstico diferencial con los tumores submucosos.^(21,22)

Las pautas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) incluyen el uso de ultrasonido endoscópico en el estudio de pacientes con cáncer gástrico; sin embargo, su uso varía según la disponibilidad en las diferentes instituciones. Los dos usos principales de esta herramienta diagnóstica son la estimación del grado de invasión parietal (T) de la lesión y la evaluación de la enfermedad ganglionar positiva.

Un metaanálisis de 54 estudios que comprendió un total de 5601 pacientes sugirió que la ecografía endoscópica tenía una sensibilidad y especificidad del 86% y 91% para definir el T y 69% y 84% para el compromiso ganglionar, respectivamente.⁽²³⁾ Sin embargo, debido a la capacidad limitada de esta técnica para estadificar la enfermedad confinada a la mucosa gástrica, las actuales directivas diagnósticas en el Reino Unido recomiendan su uso solo para tumores de la unión gastroesofágica y algunos cánceres gástricos seleccionados.⁽²⁴⁾

Aunque la USE es recomendada por las guías NCCN, su aplicación en la evaluación del cáncer gástrico debe ser cuidadosamente seleccionada. Puede proporcionar una buena estimación del T y tiene la capacidad de detectar la afectación ganglionar, lo que puede inclinar al profesional tratante hacia el uso de una terapia neoadyuvante o de la laparoscopia de estadificación antes de la resección quirúrgica. Sin embargo, tiene limitaciones y ciertas áreas del estómago, como el fondo posterior y la curvatura menor, donde puede no ser posible una evaluación completa; y su capacidad para distinguir el grado de invasión parietal específico no es tan precisa. Además, los estudios que evaluaron la certeza diagnóstica de la USE se realizaron en base al antiguo sistema de estadificación TNM. Entonces, cuando se extrapola a la actual 7ma edición, la fortaleza de la USE realmente está diferenciando T1/T3 versus T4. Cuando se considera ofrecer una terapia neoadyuvante en la que la distinción entre las lesiones T1 y T2 es crucial, es posible que la ecoendoscopia no sea precisa para proporcionar esta información. El principal inconveniente de ésta puede ser la evaluación de las verdaderas lesiones T3, debido al potencial de estadificación o sobreestimación según las características de la lesión.⁽²⁵⁾

Por tanto y ante el análisis realizado la ecoendoscopia es una excelente herramienta diagnóstica en situaciones precisas, por lo que su uso debería estar considerado en forma selectiva para la evaluación diagnóstica de los pacientes con cáncer gástrico, fundamentalmente aquellos en que se requieren definir una conducta terapéutica inicial no quirúrgica.

2.3.3 Resonancia Nuclear Magnética

El rol de la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) en la estadificación del cáncer gástrico es todavía poco claro, pero el uso de esta técnica en este campo ha aumentado sobre todo para mujeres embarazadas o en caso de pacientes en los cuales la utilización de medios de contraste yodados está contraindicada. Se ha reportado un porcentaje de exactitud diagnóstica del 73% al 88% para definir el T y de 55% al 65% para evaluar el N.⁽²⁶⁾ De todas formas no existe evidencia que demuestre ventajas de dicho estudio en comparación con la realización de una TC multicorte y/o una ecoendoscopia.⁽²⁷⁾

Las limitaciones de la RNM están representadas por el tiempo que conlleva la realización del estudio, que es muy prolongado, los posibles artefactos y su elevado costo, razones por las que no ha sido tan popular en el diagnóstico del cáncer gástrico. Sin embargo algunos cambios han mejorado los hallazgos obtenidos con dicha técnica. La TC multicorte sigue siendo el método de elección para la evaluación locoregional y sistémica del cáncer gástrico, pero la RNM puede ser una alternativa útil. Debiendo considerarse su realización en pacientes con insuficiencia renal, mujeres embarazadas o hipersensibilidad a medios de contraste yodados.

2.3.4 PET TC

Los resultados oncológicos en los pacientes con cáncer gástrico avanzado dependen en gran medida de si se realiza una resección curativa o no. La presencia de metástasis hepáticas y ganglios linfáticos comprometidos en forma extensa pueden estar asociadas a resecciones no curativas, los que se han diagnosticado con mayor precisión debido a los avances recientes en las tecnologías de diagnóstico por imágenes, como la tomografía computada y la resonancia magnética.

La tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computada (PET TC) se ha vuelto cada vez más disponible en los centros terciarios. Un reciente estudio prospectivo de cohortes de 113 pacientes encontró que esta técnica detectó enfermedad metastásica con una sensibilidad del 35% (19% a 55%) y una especificidad del 99% (93% a 100%)⁽²⁸⁾ Así también se han publicado algunos trabajos sobre la efectividad de la PET TC para estadificación del cáncer gástrico.^(29,30)

La incidencia de metástasis óseas es excepcional en pacientes con cáncer gástrico, con una tasa de 0.7-1.4%.⁽³¹⁾ La gammagrafía o centellograma se reconoce como el examen más útil para detectar metástasis óseas. La detección temprana de las metástasis óseas es importante para prevenir fracturas patológicas y poder diferenciarlas de una enfermedad ósea metabólica postoperatoria. Además de la gammagrafía ósea, el PET TC también es útil para la detección temprana de la metástasis óseas; este ha demostrado ser especialmente beneficioso para identificar metástasis que no podrían detectarse mediante imágenes convencionales, como la TC multicorte con todas sus variantes. Hay casos de pacientes con niveles crecientes de marcadores tumorales encontrados durante el seguimiento después de una cirugía con pretensión curativa, pero con hallazgos negativos en la endoscopia y las imágenes convencionales. Utilizar el PET TC podría ser de utilidad para identificar metástasis ocultas en estos pacientes y facilitar la planificación del tratamiento para los casos preoperatorios y postoperatorios de cáncer gástrico.

Un reciente estudio prospectivo demostró que el PET TC preoperatorio fue útil para la estadificación precisa y también para reducir los costos de la atención del paciente.⁽³²⁾

También se ha informado que el PET TC es útil para evaluar la respuesta a la quimioterapia; se ha informado que los cambios en el metabolismo de la glucosa por las células tumorales aparecen temprano durante la quimioterapia.⁽³³⁾ Cuando se administra quimioterapia neoadyuvante, poder determinar el mejor momento para la intervención quirúrgica requiere una evaluación oportuna y precisa de los efectos del tratamiento instaurado. En ese sentido es que el PET TC puede también tener su utilidad en ese momento, como una herramienta de diagnóstico precisa de lesiones secundarias e incluso del propio tumor primario, pero con menor rendimiento. Se necesitan más estudios clínicos para determinar si el PET TC es una modalidad de diagnóstico con alto rendimiento que puede proporcionar beneficios de supervivencia para pacientes con cáncer gástrico.

En suma, el PET TC es un estudio imagenológico que tiene un alto rendimiento diagnóstico para la valoración de metástasis ocultas para otros métodos, para eventualmente evaluar respuesta al tratamiento neoadyuvante y con vistas a conocer el estado metabólico de lesiones encontradas por otros métodos que no pueden definir dicha situación.

2.3.5 Laparoscopia

Cuando los estudios imagenológicos son negativos para detectar lesiones durante la estadificación de un cáncer gástrico, se puede utilizar la laparoscopia para detectar focos de enfermedad peritoneal y metastásica abdominal de menos de 5mm de diámetro, que pueden pasarse por alto incluso con imágenes radiológicas de alta calidad.

La laparoscopia también permite la obtención de biopsias peritoneales a partir de lesiones sospechosas y debe considerarse antes de iniciar un tratamiento definitivo. Una revisión retrospectiva de 511 pacientes encontró que la laparoscopia de estadificación cambió las decisiones de tratamiento en 28% de los pacientes con cáncer gástrico después de tomografía computada y ultrasonografía endoscópica.⁽³⁴⁾

La diseminación peritoneal, que ha sido difícil de identificar usando técnicas convencionales de diagnóstico por imágenes, es la manifestación no curativa más frecuente del cáncer gástrico. En algunos pacientes, la diseminación peritoneal no se puede encontrar antes de la cirugía, y la laparotomía programada como procedimiento pretendidamente curativo en un paciente sin evidencia imagenológica de enfermedad diseminada se convierte en un procedimiento de exploración, después de que se descubre la presencia de nódulos peritoneales, y/o hepáticos y/o anaxiales. La laparoscopia de estadificación es un procedimiento breve, mínimamente invasivo que sólo requiere unas pequeñas incisiones, pero no exento de riesgos derivados de la anestesia general y de la propia cirugía.⁽³⁵⁾

Las ventajas de la laparoscopia estadificadora incluyen proporcionar un diagnóstico preciso de la diseminación peritoneal y la invasión extraserosa, así como la capacidad de realizar un lavado peritoneal para citología, que puede revelar la presencia de una enfermedad peritoneal subclínica. En pacientes con cáncer gástrico avanzado para quienes las imágenes no arrojan un diagnóstico de enfermedad metastásica, la citología del lavado peritoneal obtenida antes del tratamiento puede ser muy importante para la replanificación del mismo. Se cree que la citología del lavado peritoneal obtenida por laparoscopia para la evaluación de la diseminación peritoneal es útil también para valorar los efectos de la quimioterapia neoadyuvante. Los hallazgos negativos en la citología peritoneal pueden ayudar en la decisión de realizar una resección después de la quimioterapia neoadyuvante. Los pacientes con cáncer gástrico con hallazgos positivos en la citología del lavado peritoneal se consideran con enfermedad en estadio IV, según la séptima edición de la clasificación TNM para cáncer gástrico, lo cual condicionará su tratamiento definitivo, y señalará su pronóstico.⁽³⁶⁾ La carcinomatosis peritoneal ocurre en forma frecuente, incluso en pacientes sin diseminación a distancia, en los que se demuestra la presencia de células neoplásicas libres intraperitoneales en la citología del lavado peritoneal.^(37,38)

Por lo tanto, la laparoscopia de estadificación se puede aplicar a pacientes con cáncer gástrico muy avanzado y posible diseminación peritoneal. Ésta es probablemente útil para pacientes con lo siguiente condición clínica: (1) hallazgos endoscópicos o de TC que sugieren invasión extraserosa, (2) cáncer gástrico escirroso, que tiende a diseminarse a lo largo del peritoneo, (3) hallazgos que sugieren diseminación peritoneal o una pequeña cantidad de ascitis y (4) indicaciones para la quimioterapia neoadyuvante.

La European Society of Medical Oncology (ESMO) recomienda la realización de una laparoscopia con o sin lavados peritoneales para células malignas en todos los pacientes con cáncer gástrico en estadio IB-III que se consideren potencialmente resecables, para descartar la enfermedad metastásica radiológicamente oculta. Este beneficio puede ser incluso mayor para los pacientes con enfermedad T3/T4.⁽³⁹⁾

En un estudio del MSKCC, se evaluó la laparoscopia de estadificación en pacientes mayores de 65 años que se presentaron con cáncer gástrico. Durante un período de ocho años, fueron evaluados 11759 pacientes con adenocarcinoma gástrico y de estos a 6388 se les realizó algún procedimiento quirúrgico. Se realizó laparoscopia de estadificación en 506 (7.9%) pacientes; 151 (29.8%) de estos que fueron evaluados por laparoscopia tenían enfermedad irresecable o metastásica. El uso de la laparoscopia de estadificación por lo tanto evitó a estos pacientes una laparotomía no terapéutica. Además, en comparación con los pacientes que se sometieron a laparotomía no curativa, hubo una menor tasa de mortalidad hospitalaria y una menor duración de la hospitalización. Los hallazgos muestran que una gran parte de los pacientes que parecen resecables tendrán enfermedad metastásica y no son candidatos para la resección con intención curativa. La laparotomía no curativa con problemas potenciales de la herida, íleo postoperatorio y la posible debilidad

derivada de una estancia hospitalaria más prolongada pueden contribuir a retrasar el inicio de la quimioterapia en la población de pacientes que más necesita tratamiento sistémico.⁽⁴⁰⁾

Por su parte las guías de la NCCN recomiendan que los pacientes con sospecha de compromiso subseroso (T3) o ganglionar se evalúen con laparoscopia de estadificación con citología peritoneal previo al inicio de cualquier terapéutica.

Bibliografía

1. Voutilainen ME, Juhola MT. Evaluation of the diagnostic accuracy of gastroscopy to detect gastric tumours: clinicopathological features and prognosis of patients with gastric cancer missed on endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(12): 1345-9.
2. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60:1449-72.
3. Borrmann R. Geschwülste des Magens und Duodenums. In: Henske F, Lubarsch O, ed. *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Berlin: s.n., Julius Springer; 1926. Rosai and Ackerman. *Surgical Pathology* 10th. Edition.
4. Bramble MG, Suvakovic Z, Hungin AP. Detection of upper gastrointestinal cancer in patients taking antisecretory therapy prior to gastroscopy. s.l.: *Gut* 2000;46:464e7.
5. Yalamarthy S, Witherspoon P, McCole D, et al. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. s.l.: *Endoscopy* 2004;36:874e9.
6. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A and Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): 38-49, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw350
7. El Abiad R, Gerke H. Gastric cancer: endoscopic diagnosis and staging. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21(1):1-19.
8. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Doyama H, Yao K, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology* 2011;141: 2017-25.
9. Nagahama T, Yao K, Maki S, Yasaka M, Takaki Y, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A, Ota A. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2011;74:1259-67.
10. Inamoto K, Kouzai K, Ueda T, Marukawa T. CT virtual endoscopy of the stomach: Comparison study with gastric fiberoscopy. *Abdom. Imaging* 2005;30:473-79.
11. Blackshaw GR, Stephens MR, Lewis WG, Boyce J, Barry JD, Edwards P, Allison MC & Thomas GV. Progressive CT system technology and experience improve the perceived preoperative stage of gastric cancer. s.l.: *Gastric Cancer* 2005(3);8:29-34.
12. Kwee R, Kwee T. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2107-16.
13. Bhandari S, Sup Shim C, Hoon Kim J, Seop Jung I, Young Cho J, et al. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(6):619-26.
14. Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M et al. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiographics* 2003;23:625-44.
15. Moschetta M., Stabile Ianora A.A., Anglani A., Marzullo A., Scardapane A. & Angelelli G. Preoperative T staging of gastric carcinoma obtained by MDCT vessel probe reconstructions and correlations with histological findings. *Eur Radiol.* 20:138-45, 2010.
16. Fukuya T., Honda H., Kaneko K., Kuroiwa T., Yoshimitsu K., Irie H., Maehara Y., Masuda K. Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1997 Jan-Feb. 21(1):73-81.
17. Chen CY, Hsu JS, Wu DC et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT—correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007; 242:472-82.
18. Kim YN, Choi D, Kim SH et al. Gastric cancer staging at isotropic MDCT including coronal and sagittal MPR images: endoscopically diagnosed early vs. advanced gastric cancer. *Abdom Imaging* 2009;34:26-34.
19. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 6-22.
20. Hur J., Park MS., Lee JH., et al. Diagnostic accuracy of multidetector row computed tomography in T- and N staging of gastric cancer with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006: 30:372e7
21. Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994;40:442-46.
22. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997;45:474-79.

23. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1122-34.
24. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60:1449-72.
25. El Abiad R, Gerke H. Gastric cancer: endoscopic diagnosis and staging. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012;21(1):1-19.
26. Arocena MG, Barturen A, Bujanda L, Casado O, Ramírez MM, Oleagoitia JM, Galdiz Iturri M, Múgica P, Cosme A, Gutiérrez-Stampa MA, Zapata E & Echenique-Elizondo M. MRI and endoscopic ultrasonography in the staging of gastric cancer. *s.l. : Rev Esp Enferm Dig* 98: 582-590., 2006.
27. Sohn KM., Lee JM., Lee SY., et al. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *s.l. : 174:1551e7, AJR Am J Roentgenol* 2000. Wu LF., Wang BZ., Feng JL., et al. Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2003; *s.l.:*9:219-24.
28. Smyth E, Schoder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012;118:5481-8.
29. Kole, A.C, Plukker J.T, Nieweg O.E, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br. J. Cancer* 1998;78:521-27.
30. McAteer D, Wallis F, Couper G, Norton M, Welch A, Bruce D, Park K, Nicolson M, Gilbert FJ, Sharp P. Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography in gastric and oesophageal carcinoma. *Br. J. Radiol* 1999;72:525-29.
31. Yoshikawa K, Kitaoka H. Bone metastasis of gastric cancer. *Jpn J Surg* 1983;13:173-76.
32. Smyth E, Scölder H, Strong V.E, Capanu M, Kelsen D.P, Coit D.G, Shah, M.A. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F] fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012;118:5481-88.
33. Suittie, S.A.; Welch, A.E.; Park, K.G. Positron emission tomography for monitoring response to neoadjuvant therapy in patients with oesophageal and gastro-oesophageal junction carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1019-29.
34. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT. The role of staging laparoscopy in oesophago-gastric cancers. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:988-92.
35. Burke E.C, Karpeh M.S, Conlon K.C, Brennan M.F. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 1997, 225, 262-267. Lowy, A.M.; Mansfield, P.F.; Leach, S.D.; Ajani, J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996;119:611-14.
36. Edge S.B, Byrd D.R, Compton C.C, Fritz A.G, Greene F.L Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed.; Springer-Verlag: New York, NY, USA, 2009;pp117-26.
37. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12:347-53.
38. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T. Peritoneal washing cytology: Prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* 1999;72:60-5.
39. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl. 1): S27-S37.
40. Karanicolas P, Elkin E, Jacks L, Atoria C, Strong V, Brennan M, Coit D. Staging laparoscopy in the management of gastric cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg.* 2011;213(5):644-51.

3. Tratamiento

3.1 Optimización perioperatoria

Debemos hacer énfasis en algunos detalles que consideramos de importancia en la evaluación preoperatoria de estos enfermos. Una de las claves para el éxito del tratamiento quirúrgico es poder definir si estamos ante un paciente operable con un riesgo quirúrgico aceptable; lo que dependerá de una correcta evaluación de sus comorbilidades y de la puesta en marcha de medidas que nos permitan optimizar a estos pacientes para que lleguen en las mejores condiciones posibles a la cirugía.

Esta evaluación debe comprometer al cirujano, al anestésico y a otros especialistas de acuerdo a los factores que se deben mejorar, así como al paciente y su familia, claves para obtener los mayores beneficios.

Los episodios adversos causados por la técnica quirúrgica y la anestesia son infrecuentes en relación con el número de procedimientos que se realizan, pero debemos intentar llevarlos a su mínima expresión, utilizando todas las estrategias que nos permitan un tratamiento seguro y eficaz.

La mayoría de los pacientes sufren cierto grado de morbilidad postoperatoria causada por cambios fisiológicos, endocrinológicos e inflamatorios debidos a los traumatismos tisulares producidos por la cirugía. Si bien en la mayoría de los casos las consecuencias son leves, como dolor e inmovilidad transitorios, pueden aparecer complicaciones graves e incluso mortales. Las enfermedades crónicas inciden en estas complicaciones y en este punto es donde se deben enfatizar los esfuerzos para determinar el riesgo de cada paciente y mejorar los factores modificables antes de ser sometidos a una cirugía.⁽¹⁾

La medicina en el nuevo milenio ha traído el desarrollo de múltiples avances técnicos y tecnológicos que han llevado a una mejoría indudable en la calidad de atención de nuestros pacientes.

Desde hace ya más de 15 años un grupo de cirujanos de 5 países europeos comenzaron a promover la elaboración de protocolos de actuación multimodal perioperatoria, en pos de mejorar nuestra calidad de atención quirúrgica, integrando metodologías que ya todos conocemos desde hace mucho tiempo, ordenando su uso de forma estandarizada, sin necesidad de nuevas y costosas tecnologías.

Actualmente existe un programa llamado ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) que está destinado a mejorar la recuperación de los pacientes sometidos a cirugía, con el principio de una pronta recuperación, intentando minimizar la respuesta al stress quirúrgico, siendo dados de alta en forma temprana con menor morbimortalidad.^(2,3,4,5,6,7,8)

ERAS no es un protocolo rígido, sino que es una nueva forma de trabajar, donde el punto clave es priorizar el trabajo en equipo (TEAMWORK), donde cada uno es esencial, pero lo más importante es el todo. Trabajar en grupo no es un equipo, sino es respetar y confiar en el otro, es cuidar al otro, y fundamentalmente aprender que cada uno es clave en el funcionamiento, pero juntos somos el mejor equipo que nuestro paciente puede tener.

Este programa optimiza resultados y recursos, mejora la calidad de nuestro trabajo apuntando a la excelencia, empodera a cada uno en forma particular para el beneficio de todos, ofrece muchos beneficios a la atención de nuestros pacientes, regulariza el circuito perioperatorio, tiene un rol fundamental en la seguridad del paciente y mejora la ecuación Costo/Beneficio en salud.

Este protocolo engloba medidas pre, intra y postoperatorias, destinadas a que el paciente y su familia vivan el proceso terapéutico de una forma amigable, con menos preocupaciones y sobretodo como parte activa del mismo.

Las medidas preoperatorias están centradas en un "counselling" (entrevista con la nurse de 60-90min) en la cual ésta instruye al paciente sobre todos los hechos que ocurrirán desde el momento de la consulta hasta el alta y seguimiento. Esta etapa es crucial para el buen desarrollo del proceso de atención, ya que allí el paciente y su familia se sienten contenidos, instruidos y pasan a formar parte de su propia atención. Con esto se logra que el paciente tenga menos miedos y ansiedad, lo que redundará en un mejor perioperatorio.^(9,10)

En esta etapa que comienza cuando tomamos contacto con el paciente la primera vez, se inician tres fases de suma importancia para el resultado final, la optimización de todas las patologías intercurrentes para tener al paciente en las mejores condiciones biológicas para iniciar el tratamiento; la fisioterapia motora y respiratoria intensivas para lograr mejor performance física, que incluyen la cesación del hábito tabáquico y el alcohol al menos 4 semanas antes de la cirugía; y por último la adecuación de la alimentación, que comprende una evaluación exhaustiva desde el punto de vista nutricional, así como la instauración de una dieta hiperprotéica e hipercalórica suplementada, para cubrir los requerimientos del paciente y el hipercatabolismo tumoral. Esta fase finaliza en el perioperatorio inmediato en la cual el paciente comienza el ayuno para sólidos 6hs previas a la cirugía, y de líquidos claros 2hs antes, incluyendo la administración de Maltodextrina la noche previa y hasta esas horas previas, lo que aseguran que el paciente llegue al acto anestésico quirúrgico euvolémico y euglicémico.^(11,12)

Se inicia la profilaxis antitrombótica 12hs previas a la cirugía con heparinas de bajo peso molecular, suspendiéndola el día de la cirugía y se reinstalará al día siguiente.

En el intraoperatorio una de las herramientas más importantes del protocolo ERAS es la utilización de técnicas miniinvasivas para realizar el procedimiento (no es exclusiva ni imprescindible la cirugía laparoscópica), lo que determina un menor impacto sobre la fisiología del paciente y su sistema inmunitario, impactando directamente en la

morbimortalidad perioperatoria, e incluso en la mortalidad relacionada al cáncer de acuerdo al grado de adherencia al protocolo.⁽¹³⁾ En esta etapa los anestesiólogos cumplen un rol fundamental dentro del protocolo, fundamentalmente enfocados en la utilización de analgesia multimodal libre de opiáceos, fluidoterapia guiada por objetivos, administración de antibioticoterapia profiláctica, y manutención de la normotermia a lo largo de toda la cirugía. Los cirujanos a parte de intentar realizar procedimientos miniinvasivos debemos enfocarnos en minimizar la utilización de drenajes, no colocar sonda nasogástrica ni vesical a menos que sean imprescindibles, que serán retiradas al finalizar la cirugía o lo más pronto posible en el postoperatorio inmediato.

Durante el postoperatorio insistiremos en que el paciente retome la vía oral de ser posible el mismo día de la cirugía con líquidos y luego en forma progresiva desde la hora 0 (hora que termina la cirugía), así como mantener una fluidoterapia balanceada, por el menor tiempo posible, intentando el equilibrio necesario entre la deshidratación y la hiperhidratación. La analgesia debe ser libre de opiáceos, multimodal e intentando realizarla por vía oral lo más pronto posible. Se estimulará la deambulación y retomar la fisioterapia respiratoria y motora desde las primeras horas luego de la cirugía.

Un elemento muy importante de la aplicación de esta nueva forma de trabajo es el seguimiento postoperatorio durante el primer mes por parte de la nurse, además del que realiza el cirujano. Esto permite no sólo seguir acompañando al paciente, sino despistar en forma precoz cualquier evento que se salga del normal devenir de un postoperatorio normal y esperado, lo que redundará en un tratamiento precoz y adecuado del mismo si así lo requiriera.

Varios ensayos clínicos controlados randomizados y estudios retrospectivos habían documentado los beneficios y la seguridad de la implementación de programas de rehabilitación multimodal en la gastrectomía radical para el cáncer gástrico.^(14,15,16,17)

Hay varios estudios terminados y otros en curso que evalúan el agregado a estos protocolos de rehabilitación el uso de cirugía laparoscópica para el cáncer gástrico.^(18,19,20,21,21,22)

Una metaanálisis⁽²³⁾ sobre 6 estudios randomizados controlados publicados entre 2012 y 2016, que incluyó 400 pacientes, reveló que la estancia hospitalaria postoperatoria fue significativamente más corta en el grupo en que se utilizaron protocolos de recuperación mejorada que en el grupo convencional. Tanto la aplicación de medidas ERAS como la cirugía laparoscópica podrían reducir por sí solas la respuesta al estrés postoperatorio y promover la rehabilitación.^(24,25,26) Por lo tanto, la combinación de los dos métodos daría como resultado una recuperación postoperatoria más rápida y con menor morbilidad. También encontraron que había una tendencia hacia un tiempo más corto de los primeros flatos para el grupo en que se aplicaron medidas ERAS. El grupo de fast track tuvo costos médicos más bajos que el grupo convencional, lo que podría explicarse por el efecto del sistema de recuperación rápida y menos días de internación. Con respecto a la tasa de complicaciones, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Este metaanálisis mostró que la atención perioperatoria de vía rápida tiene estancias hospitalarias postoperatorias más cortas y menos gastos de hospitalización que las estrategias de recuperación convencionales en la gastrectomía laparoscópica. Concluyen por tanto los autores que la utilización de las medidas ERAS es efectiva y segura, por lo tanto, se recomienda su uso en la gastrectomía radical laparoscópica para el cáncer gástrico. Sin embargo, la muestra de estudios controlados randomizados incluidos en el metaanálisis es pequeña. Por lo que se deben alentar los ensayos controlados aleatorizados de muestras grandes para garantizar que los beneficios de estos protocolos se puedan aplicar a la gastrectomía laparoscópica.

Por otra parte también el grupo de trabajo de cirugía esofagagástrica del grupo español de rehabilitación multimodal (GERM) realizó una reunión de consenso multidisciplinaria, con una amplia revisión de la bibliografía en el año 2015 y la publicó en la Revista Española de Cirugía en el año 2016.⁽²⁷⁾ La implantación de estas medidas no debe interpretarse de una forma rígida y debe adecuarse a las posibilidades, organización e infraestructura de cada centro, y recomiendan la aplicación en conjunto de la mayor parte de ellas, lo cual favorece la obtención de mejores resultados. Además, es necesario el trabajo multidisciplinario de muchos especialistas para obtener una secuencia de cuidados bien estructurada y organizada, intentando que el personal hospitalario trabaje de forma global en un mismo programa, lo que permitirá que todas las partes del proceso se sucedan de manera más rápida y efectiva.

Bibliografía

1. Pearse R, Holt P, Grocott M. Determinación del riesgo y manejo perioperatorio. *BMJ* 2011;s.l:343:d5759.
2. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet* 1995;345:763-4.
3. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J of Anaesthesia* 1997;78:606-17.
4. Kehlet H, Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J of Surgery* 183 (2002) 630-41.
5. Li Z, Zhao Q, Bai B, Ji G, Liu Y. Enhanced Recovery After Surgery Programs for Laparoscopic Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4656-0>.
6. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin S.M, and Lassen K on behalf of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group. Consensus guidelines for en-

- hanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg*. 2014 Sep;101(10):1209-29. doi: 10.1002/bjs.9582. Epub 2014 Jul 21.
7. Scott MJ, Baldini G, Fearon KC, Feldheiser A, Feldman LS, Gan TJ, Ljungqvist O, Lobo DN, Rockall TA, Schricker T, Carli F. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015 Nov;59(10):1212-31. doi: 10.1111/aas.12601. Epub 2015 Sep 8.
 8. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BPBW, Fearon KCH, Feldman LS, Gan TJ, Kennedy RH, Ljungqvist O, Lobo DN, Miller T, Radtke FF, Ruiz Garces T, Schricker T, Scott MJ, Thacker JK, Ytrebø LM, Carli F. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 60 (2016) 289-334. doi: 10.1111/aas.12651
 9. Watson D.J. El papel de la coordinadora de enfermería en el programa de mejora de la recuperación posquirúrgica. *Nursing* 2018;35:11-4. DOI: 10.1016/j.nursi.2018.05.004.
 10. Montgomery R, McNamara S. Multimodal Pain Management for Enhanced Recovery: Reinforcing the Shift From Traditional Pathways Through Nurse-Led Interventions. *AORN J* 104 (December 2016) S9-S16. AORN, Inc, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aorn.2016.10.012>.
 11. Blasco Redondo R. Gasto energético en reposo. Métodos de evaluación y aplicaciones. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2015;21(Supl.1):243-251. DOI:10.14642/RENC.2015.21.sup1.5071.
 12. Wischmeyer P.E, Carli F, Evans D.C, Guilbert S, Kozar R, Pryor A, Thiele R.H, Everett S, Grocott M, Gan T.J, Shaw A.D, Thacker J.K.M, Miller T.E, Hedrick T.L, McEvoy M.D, Mythen M.G, Bergamaschi R, Gupta R, Holubar S.D, Senagore A.J, Abola R.E, Bennett-Guerrero E, Kent M.L, Feldman L.S, Fiore J.F. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. *Anesthesia & Analgesia*. 126(6):1883-1895, JUN 2018. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002743.
 13. Gustafsson, U.O., Opielstrup, H., Thorell, A. et al. *World J Surg* (2016) 40: 1741. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3460-y>.
 14. Liu XX, Jiang ZW, Wang ZM, Li JS. Multimodal optimization of surgical care shows beneficial outcome in gastrectomy surgery. *J Parenter Enter Nutr*. 2010;34:313-21.
 15. Wang D, Kong Y, Zhong B, Zhou X, Zhou Y. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: a randomized comparison with conventional postoperative care. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:620-7.
 16. Feng F, Ji G, Li JP, Li XH, Shi H, Zhao ZW, et al. Fast-track surgery could improve postoperative recovery in radical total gastrectomy patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19:3642-8.
 17. Yamada T, Hayashi T, Cho H, Yoshikawa T, Taniguchi H, Fukushima R, et al. Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer*. 2012;15:34-41.
 18. Kim JW, Kim WS, Cheong JH, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized clinical trial. *World J Surg* 2012;36:2879-87.
 19. Abdikarim I, Cao XY, Li SZ, Zhao YQ, Taupyk Y, Wang Q. Enhanced recovery after surgery with laparoscopic radical gastrectomy for stomach carcinomas. *World J Gastroenterol*. 2015;21:13339-44.
 20. Liu G, Jian F, Wang X, Chen L. Fast-track surgery protocol in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. *Onco Targets Ther*. 2016;9:3345-51.
 21. Fang F, Gao J, Bi X, Han F, Wang HJ. Effect and clinical significance of fast track surgery combined with laparoscopic radical gastrectomy on the plasma level of vascular endothelial growth factor in gastric antrum cancer. *Spring*. 2016;5:50.
 22. Xia M, Zhang L, Tang Z, Zhao Y, Wang Q. Laparoscopic radical gastrectomy for resectable advanced gastric cancer within enhanced recovery programs: a prospective randomized controlled trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016. PMID: 27875094; <https://doi.org/10.1089/lap.2016.0057>.
 23. Li MZ, Wu WH, Li L, Zhou XF, Zhu HL, Li JF, He YL. Is ERAS effective and safe in laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma? A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2018 Jan 26;16(1):17. doi: 10.1186/s12957-018-1309-6
 24. Jiang ZW, Zhang S, Wang G, Zhao K, Liu J, Ning L, et al. Single-incision laparoscopic distal gastrectomy for early gastric cancer through ahomemade single port access device. *Hepato-Gastroenterology* 2015;62:518-23.
 25. Chen S, Zou Z, Chen F, Huang Z, Li G. A meta-analysis of fast track surgery for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;97:3-10.
 26. Aoyama T, Yoshikawa T, Hayashi T, Hasegawa S, Tsuchida K, Yamada T, et al. Randomized comparison of surgical stress and the nutritional status between laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1983-90.
 27. Esteban MB, Vorwald P, Ortega Lucea S, Ramírez Rodríguez JM et al. Rehabilitación multimodal en la cirugía de resección gástrica. *Cir Esp*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.10.013>

3.2 Cirugía

3.2.1 Introducción

Un aspecto fundamental cuando vamos a ofrecerle a un paciente una cirugía con carácter oncológico, es actuar con proporcionalidad, la cual muchas veces es difícil de establecer. La mejor forma de saber si se es proporcional, siguiendo las premisas éticas, es hacer el ejercicio mental de lo que se va a lograr con el procedimiento, con el cual debe cumplirse, como mínimo, con uno de los tres siguientes objetivos: curación, aumento de la supervivencia con el menor deterioro en la calidad de vida o algún grado de alivio sintomático. La primera expectativa del paciente con diagnóstico reciente de cáncer es curarse y la segunda es vivir más, luego, el médico no puede dejar de ofrecer las alternativas que cumplan estas expectativas solo porque su opinión personal lo inducen a ofrecer otras menos agresivas.

Para los pacientes con cáncer gástrico, la resección quirúrgica con linfadenectomía en bloque es la piedra angular del tratamiento pretendidamente curativo; por tanto ésta asociada con terapias adyuvantes, con la excepción de los pacientes con enfermedad en estadio IA, que se tratan sólo con la exéresis sigue siendo el estándar terapéutico.⁽¹⁾

Las opciones para los tratamientos adyuvantes actualmente incluyen quimiorradioterapia adyuvante^(2,3), quimioterapia perioperatoria⁽⁴⁾ y quimioterapia adyuvante^(5,6), y se ha demostrado que todas estas opciones determinaron una gran mejora en los resultados oncológicos determinando un beneficio en la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

Pero sigue siendo hoy en día la cirugía el mejor tratamiento pretendidamente curativo del cáncer gástrico localmente avanzado, al que se han sumado en los últimos años múltiples herramientas como ya hemos comentado. Sin una intervención quirúrgica, ya sea una gastrectomía distal o total, la mediana de supervivencia para los pacientes con enfermedad avanzada es de 5,4 meses. Las consideraciones técnicas son particularmente importantes dado que hasta el 85% de los pacientes tienen afectación de los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico, y se requiere una linfadenectomía adecuada, que incluya la cosecha de al menos 15 ganglios linfáticos para una estadificación precisa.

Dado el desarrollo de las diferentes herramientas terapéuticas que se utilizan junto a la cirugía en el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado, han surgido nuevas controversias en cuanto al encare terapéutico de éstos. Ya sea en cuanto a la oportunidad de los tratamientos oncoespecíficos, incluso su secuencia y que drogas utilizar, así como también si se deben realizar linfadenectomías tipo D2 o D1, si es necesaria la resección completa del epiplón mayor, y por último si es segura y eficaz la gastrectomía laparoscópica.

Intentaremos en este capítulo aclarar las controversias en cuanto a la cirugía, ya que las vinculadas a los tratamientos oncológicos ya fueron abordadas previamente.

Es de gran importancia remarcar la necesidad del trabajo en equipos multidisciplinarios en el marco de un comité de tumores para el tratamiento multimodal del cáncer gástrico. Éste requerirá de la experiencia y conocimiento de muchos especialistas que seguramente trabajando en forma independiente lo podrán hacer de buena forma, pero sin dudas en el intercambio y aprendizaje conjunto, en el marco de un equipo multidisciplinario, se hará en forma más completa y eficaz.

Depth Tumor	JCGC Stage	Total No. of Tumors	N+		N0		N1		N2		No. of N4 Tumors
			No.	%	No. of Tumors	No. of Tumors	No.	%	No. of Tumors	No. of Tumors	
T1	M	619	1	2	605	9	5	0.8	0	0	
	SM	499	89	18	410	60	29	5.8	0	0	
T2	MP	276	126	46	150	74	47	17	5	0	
	SS	207	130	63	77	65	57	28	3	5	
T3	SE	646	484	75	162	171	266	41	28	19	
T4	SI	152	121	80	31	31	65	43	12	13	
Total		2,399	964	40	1,435	410	469	20	48	37	

Abbreviations: JCGC, Japanese Classification of Gastric Cancer; M, mucosal; SM, submucosal; MP, muscularis propria; SS, subserosa; SE, serosa exposed; SI, serosa infiltrating (neighboring organ or organs involved).

Fig 1. Porcentaje de ganglios según la profundidad de invasión parietal. Tomado de Sasako M. Principles of Surgical Treatment for Curable Gastric Cancer. J Clin Oncol 2003⁽⁸⁾

El cáncer gástrico rara vez produce metástasis a distancia hasta que la invasión en profundidad sobrepasa la muscular propia (T3).⁽⁷⁾ Sin embargo, la incidencia de metástasis ganglionares cuando existe infiltración solamente mucoso ronda el 2%, pero es bastante alta en cuando la infiltración llega a la submucosa, alcanzando entre un 15-20%. Evidenciándose esto en la sobrevida a 5 años, que pasa de un 65-70% para lesiones que alcanzan la subserosa, a un 30-35% para aquellas que tienen exposición serosa, y alrededor de 10% en los que infiltran la serosa visceral. El patrón de recurrencia después de cirugía extendida es completamente diferente al de una cirugía limitada y la regla es la recurrencia locorregional en la mayoría de los casos.^(8,9) Cuanto más profunda es la invasión tumoral, los ganglios linfáticos más distantes se ven afectados por la metástasis. Por lo tanto la resección de los ganglios de segundo nivel son el principal objetivo del control locorregional de la enfermedad, por lo que ésta es esencial cuando se realiza una cirugía con intención pretendidamente curativa del cáncer gástrico.⁽⁸⁾ (Figs. 1 y 2)

Tumor Depth	JCGC Stage	No. of Tumors	Lymph Node (%)	Liver (%)	Peritoneum (%)	5-Year Survival Rate (%)
T1	M	1,063	3.3	0.0	0.0	93.3
	SM	881	17.4	0.1	0.0	88.9
T2	MP	436	46.4	1.1	0.5	81.3
	SS	325	63.7	3.4	2.2	65.8
T3	SE	1,232	78.9	6.3	17.8	35.5
T4	SI	724	89.8	15.5	41.6	10.1
Overall		4,683	47.8	4.5	11.5	60.3

NOTE. Patients operated on between 1972 and 1991, National Cancer Center Hospital, including exploratory laparotomy. In 22 patients, tumor depth could not be obtained.

Abbreviations: JCGC, Japanese Classification of Gastric Cancer; M, mucosal; SM, submucosal; MP, muscularis propria; SS, subserosa; SE, serosa exposed; SI, serosa infiltrating (neighboring organ or organs involved).

Fig 2. Relación entre la profundidad de invasión parietal, ganglios positivos y sobrevida a 5 años. Tomado de Sasako M. Principles of Surgical Treatment for Curable Gastric Cancer. J Clin Oncol 2003⁽⁸⁾

En los últimos veinte años, una tendencia inconfundible hacia los abordajes quirúrgicos mínimamente invasivos ha llevado al mundo de la cirugía por una tormenta de opciones terapéuticas tanto en la cirugía general como en la oncológica gastrointestinal propiamente dicha. Esta creciente popularidad se puede ver en el aumento del número de resecciones laparoscópicas del cáncer gástrico, que está ganando rápidamente popularidad y apoyo basada en la evidencia en todo el mundo. Este procedimiento técnicamente exigente pero elegante ha demostrado en gran medida resultados iguales o superiores en comparación con la gastrectomía abierta convencional en ensayos controlados aleatorizados a gran escala a corto y largo plazo.

Retrospectivamente observando todo el desarrollo de la cirugía de cáncer gástrico, no es difícil encontrar que su dirección principal viene cambiando gradualmente de una "resección quirúrgica extendida y estandarizada" a una "cirugía individualizada y precisa" para la seguridad oncológica y la calidad de vida postoperatoria de nuestros pacientes. El nuevo concepto de cirugía mínimamente invasiva basada en cirugía laparoscópica enfatiza más que acortar la incisión quirúrgica, en minimizar el trauma tisular y maximizar la preservación funcional. Sobre la base de este nuevo concepto mínimamente invasivo, los cirujanos se han permitido seleccionar el tratamiento más racional e individualizado para cada paciente en particular.

3.2.2 Análisis de las guías y recomendaciones para la cirugía del cáncer gástrico localmente avanzado

En esta sección de nuestro trabajo intentaremos realizar un análisis de las recomendaciones de las 3 guías más importantes a nivel mundial en cuanto al tratamiento del cáncer gástrico. La guía de la European Society of Medical Oncology (ESMO)⁽¹⁰⁾, la de la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)⁽¹¹⁾, la de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de EE.UU.⁽¹²⁾ Analizaremos también una publicación de Julio 2018 sobre las tendencias actuales de tratamiento del cáncer gástrico en Europa, realizada por el Hospital Universitario y el Instituto Karolinska de Estocolmo, Suecia.⁽¹³⁾

Antes de comenzar diremos que solamente analizaremos lo que tiene que ver con las recomendaciones vinculadas a la cirugía del cáncer gástrico localmente avanzado, descartando el cáncer gástrico temprano y el metastásico.

Debemos definir que se entiende por cáncer gástrico localmente avanzado (CGLA), y para ellos utilizaremos las

definiciones de la American Joint Committee Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual⁽¹⁴⁾ y la clasificación japonesa⁽¹⁵⁾ que ambas coinciden en cuanto a la estadificación. Consideraremos como CGLA a todos aquellos tumores en el que su grado de infiltración parietal es mayor o igual a T1b (Infiltración de la submucosa) o que presente ganglios linfáticos positivos, tomando en cuenta que la presencia de éstos es uno de los factores pronóstico independientes más importante, en ausencia de metástasis peritoneales o sistémicas.

Debemos considerar que tanto la invasión en profundidad en la pared del estómago como la presencia de adenopatías serán las que determinen el pronóstico final de éstos pacientes, siempre que no se trate de una enfermedad diseminada, donde la sobrevida estará determinada por las metástasis perdiendo jerarquía los linfonodos y la invasión parietal.

De este modo incluiremos como CGLA aquellos tumores en estadio IB en adelante, siempre que no presenten metástasis, lo que los transformaría en estadio IV, quedando fuera del alcance de este relato. (Figs. 4 y 5)

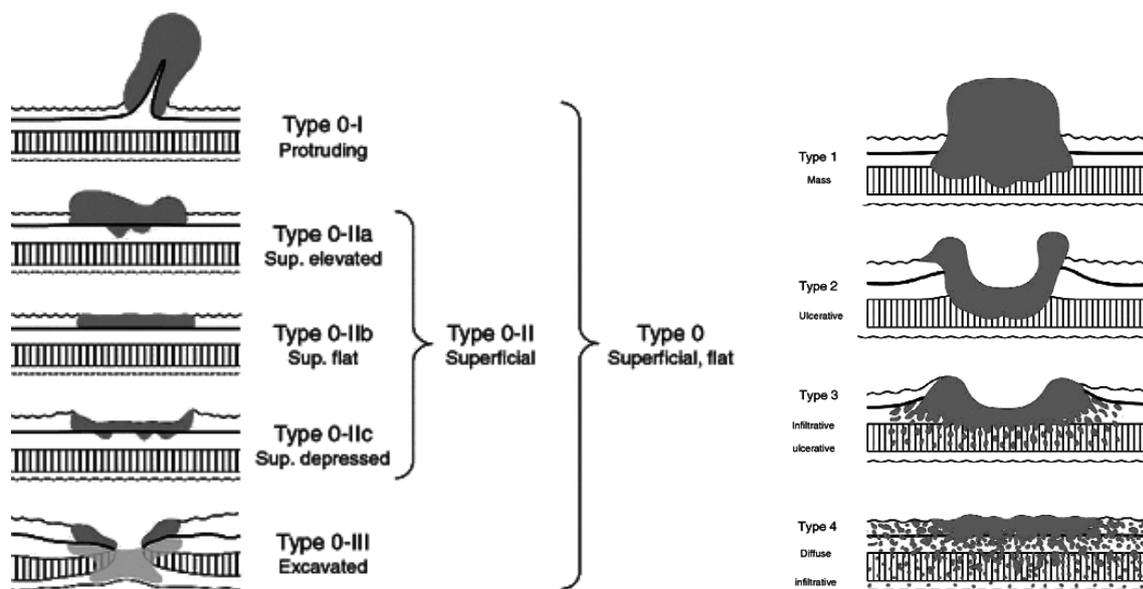


Fig 4. Clasificación macroscópica endoscópica del cáncer gástrico. Tomado de Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer 2011⁽¹⁵⁾

	N0	N1	N2	N3
T1a (M), T1b (SM)	IA	IB	IIA	IIB
T2 (MP)	IB	IIA	IIB	IIIA
T3 (SS)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a (SE)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b (SI)	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
M1 (Any T, Any N)	IV			

Fig 5. Estadificación del cáncer gástrico. Tomado de Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer 2011⁽¹⁵⁾

Comenzando con las recomendaciones de la ESMO⁽¹⁰⁾, en referencia al tratamiento del CGLA en sus guías del 2016 proponen para aquellos pacientes que son operables, la cirugía radical R0 con linfadenectomía D2 y quimioterapia perioperatoria, en el entorno de un manejo multimodal de la enfermedad y dentro de un protocolo de cuidados de recuperación mejorada tipo ERAS. En cuanto a los márgenes libres de resección proponen que deben ser de 5cm, pero si se trata de un carcinoma tipo difuso de la clasificación de Lauren, éste debe ser de 8cm o realizar una gastrectomía total. Con estas conductas refieren que aumentan en número las resecciones sin residuo tumoral micro y macroscópico (R0), aumenta el tiempo libre de enfermedad y mejora la sobrevida a 3, 5 y 10 años, en los pacientes con CGLA.^(1,4,11,16,17,18,19,20,21,22,23) (Fig. 6)

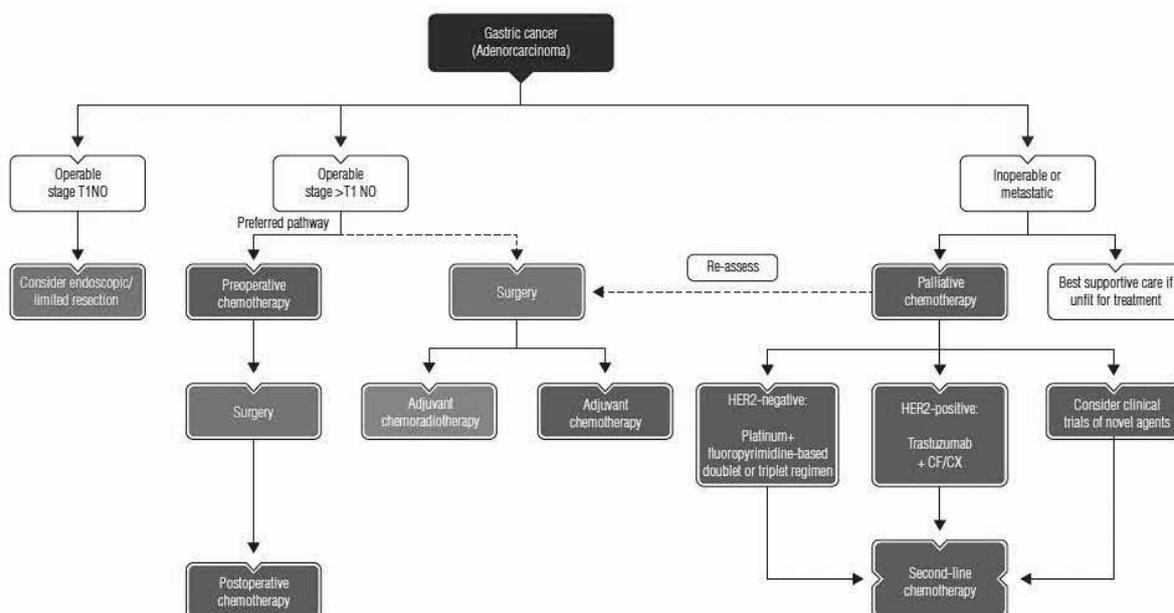


Fig 6. Guía de actuación clínica de la ESMO.

Tomado de Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016⁽¹⁰⁾

Por su parte las guías clínicas de la JGCA⁽¹¹⁾ recomiendan como tratamiento estándar para el CGLA realizar una gastrectomía de extensión variable, y hacen referencia a los márgenes de los mismos, siendo de 3cm para los tumores expansivos y 5cm para los infiltrantes. En principio la linfadenectomía D1 o D1+ está indicada en los tumores T1N0 y la linfadenectomía D2 para los pacientes con ganglios positivos o tumores T2-T4. Dado que el diagnóstico pre e intraoperatorio de metástasis ganglionares sigue siendo poco fiables, una linfadenectomía D2 debe ser realizada siempre que se sospeche una afectación ganglionar.

Por lo tanto la linfadenectomía tipo D2 estaría indicada en tumores T2-T4 potencialmente curables y en tumores T1N+. El rol de la esplenectomía para la resección completa de los grupos 10 y 11 ha sido un punto de controversia. Mientras tanto se plantea realizar la esplenectomía con remoción completa del grupo ganglionar 10 en tumores T2-T4 que invaden la curvatura mayor gástrica. Los resultados del estudio JCOG 0110⁽²⁴⁾ plantean que no existe diferencia en la supervivencia en los pacientes en que se realizó la preservación del bazo, y que la misma debe ser evitada en pacientes con tumores T2-T4 que se localicen en la curvatura mayor gástrica y que no invadan directamente el bazo. Realizar la esplenectomía aumenta la morbilidad operatoria sin mejorar la supervivencia.

Las recomendaciones japonesas califican a la gastrectomía con linfadenectomía extendida D2 (D2+) como una gastrectomía no estándar y su realización tiene algunos puntos de discusión. El beneficio de la linfadenectomía profiláctica de los ganglios paraaórticos ha sido negada por el estudio JCOG 9501.⁽²⁵⁾ Aunque la resección R0 puede ser posible en los tumores con afectación ganglionar paraaórtica, el pronóstico de estos pacientes es pobre y podría mejorarse con la QT neoadyuvante seguida de una linfadenectomía D2+.

En suma las guías japonesas del 2014 en cuanto a la magnitud de la resección linfoganglionar aconsejan la realización de una linfadenectomía tipo D2, que las ejemplificamos en las Figs. 7 y 8. En dichas guías se hace mucho hincapié en la importancia del trabajo en equipo multidisciplinario, la utilización de terapias multimodales con un enfoque terapéutico individualizado, y la adhesión a protocolos de rehabilitación multimodal acelerada, del tipo ERAS.^(5,23,26)

Respecto a la esplenectomía asociada a la linfadenectomía D2, recomiendan sólo realizarla cuando exista invasión directa o cuando se trata de grandes tumores de la gran curva gástrica.

Las guías oncológicas de práctica clínica de la NCCN de Estados Unidos⁽¹²⁾ en su versión de Mayo 2018 recomiendan para aquellos pacientes operables con CGLA resecables (T1b-T4a) realizar una gastrectomía con márgenes microscópicos negativos (clásicamente ≥ 4 cm), pudiendo ir desde una cirugía subtotal distal respetando dichos márgenes hasta una gastrectomía total. De tratarse de un tumor T4b la resección debe realizarse en block. En cuanto a linfadenectomía ésta debe incluir al menos 15 ganglios, aconsejando realizar una disección tipo D2, abarcando todos los ganglios perigástricos y aquellos que acompañan a los pedículos vasculares, arterias coronaria estomáquica o gástrica izquierda, hepática común, tronco celíaco, esplénica e hilio esplénico (la esplenectomía solamente de necesidad si está comprometido o si hay invasión grosera de los ganglios del grupo 10, hilio esplénico).

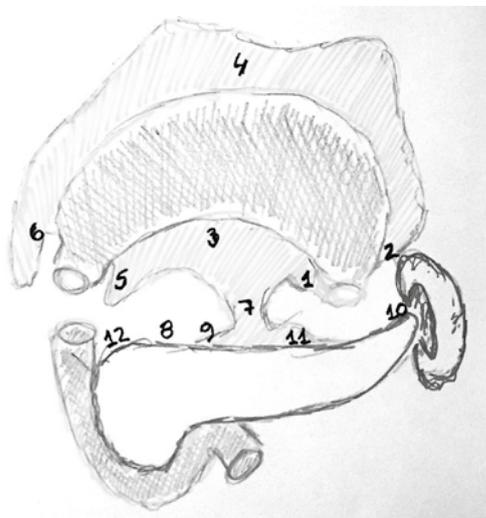


Fig 7. Linfadenectomía en la Gastrectomía Total.



Fig 8. Linfadenectomía en la Gastrectomía Subtotal Distal.

D0: Linfadenectomía < que D1
 D1: Grupos 1-7
 D1+: D1 + 8, 9 y 11p
 D2: D1 + 8, 9, 11p, 11d y 12

D0: Linfadenectomía < que D1
 D1: Grupos 1, 3, 4, 5, 6 y 7
 D1+: D1 + 8 y 9
 D2: D1 + 8, 9, 11p y 12

La evidencia reciente proporcionada por ensayos clínicos aleatorizados y el desarrollo tecnológico moderno han facilitado en gran medida el empleo de un enfoque multimodal en el tratamiento del cáncer gástrico. Así mismo la gastrectomía laparoscópica ha ido ganando popularidad en Asia y Europa para el tratamiento de esta patología. La gastrectomía con márgenes libres debe ser acompañada de una linfadenectomía tipo D2, la cual es hoy en día la cirugía estándar en la mayoría de los centros europeos de alto volumen.⁽¹³⁾

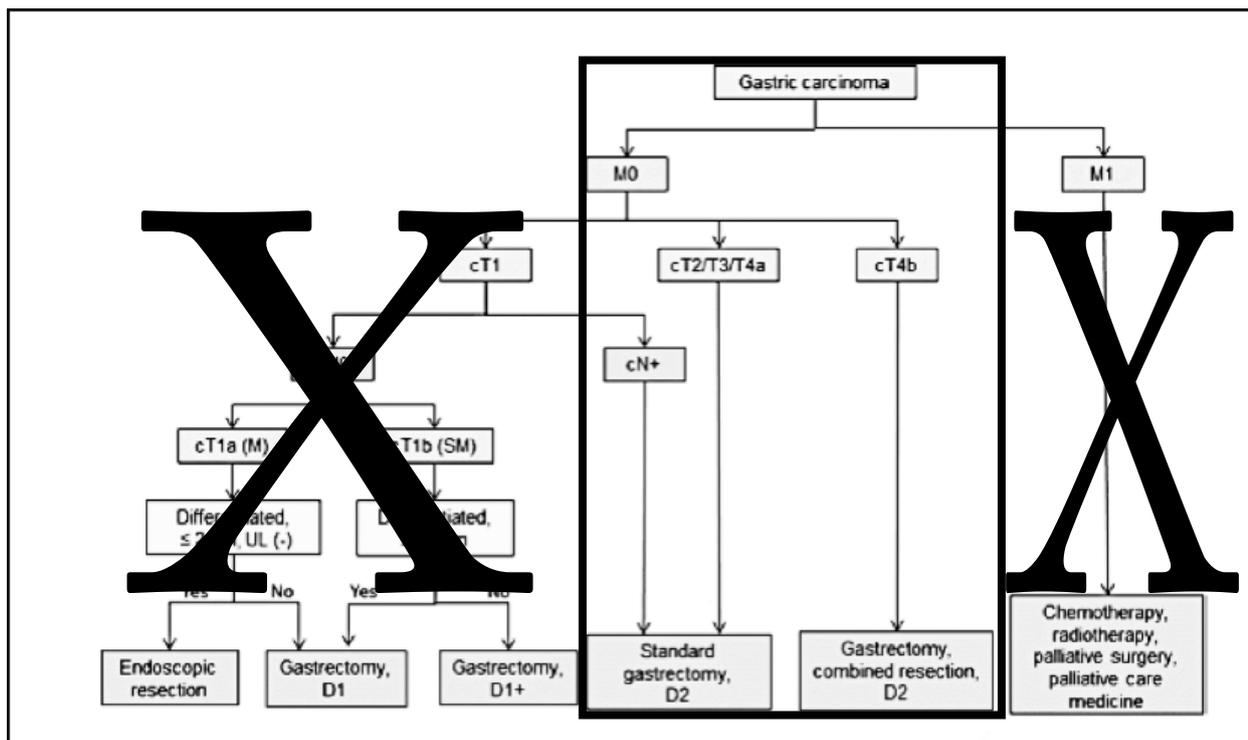


Fig 9. Guía de actuación clínica de la asociación japonesa de cáncer gástrico. Tomado de Kodera Y, Sano T. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) Gastric Cancer 2017⁽¹¹⁾

En Occidente, a diferencia de los países del Asiáticos, la mayoría de los cánceres gástricos se diagnostican en el estómago proximal como tumores localmente avanzados, los que posteriormente generalmente requieren una gastrectomía total con disección linfoganglionar tipo D2 para obtener los mejores resultados oncológicos. Por lo tanto las técnicas de resección proximales no se utilizan en los países del oeste, siendo la gastrectomía subtotal con márgenes oncológicos suficientes o la gastrectomía total las dos cirugías que se realizan en Occidente para el tratamiento del CGLA.

Tradicionalmente, la disección de los ganglios linfáticos tipo D2 se ha realizado en Japón como práctica estándar desde los años '60, sobre la base de excelentes resultados a largo plazo. Por lo tanto la linfadenectomía D2 es la norma en los países de Oriente, mientras que muchos cirujanos occidentales prefieren realizar aún hoy en día la disección tipo D1. Una de las razones son los resultados del conocido ensayo clínico aleatorizado holandés⁽²⁷⁾, que comparó la ventaja de supervivencia de la disección tipo D2 con la resección D1, sin demostrar ningún beneficio en el grupo D2 en el análisis de sobrevida global. Sin embargo, en este ensayo, la mortalidad postoperatoria fue muy alta en el brazo D2, lo que contrarrestó cualquier ventaja potencial de supervivencia de esta disección a los 5 años. Un análisis estratificado mostró que una gran proporción de la morbimortalidad en el grupo D2 se relacionó con la realización de esplenectomía y pancreatomectomía sincrónicas, mientras que en el subgrupo de pacientes sin esplenopancreatectomía el riesgo de recaída fue significativamente menor en el grupo D2 en comparación con el grupo D1. Aún más en 10 años de seguimiento hubo una ventaja significativa en la supervivencia global para el grupo D2.⁽¹⁾ Estos resultados y otras publicaciones que muestran excelentes resultados después de la gastrectomía con linfadenectomía D2 en centros occidentales de alto volumen han llevado al consenso actual que la disección D2 debería ser el procedimiento estándar si se lleva a cabo en centros especializados de alto volumen.

En referencia a la gastrectomía laparoscópica, el objetivo con esta técnica es minimizar el trauma quirúrgico y proporcionar la misma radicalidad oncológica que la gastrectomía abierta. Las ventajas sugeridas y hasta cierto punto comprobadas con la gastrectomía laparoscópica, en comparación con la cirugía abierta, son menos dolor posoperatorio, una recuperación más temprana de la función intestinal, una estancia hospitalaria más corta y un mejor resultado cos-mético. Además, se ha logrado rebatir la preocupación de los escépticos con respecto a la eficacia de la linfadenectomía laparoscópica, ya que se ha demostrado que el número de ganglios linfáticos es comparable al obtenido en la cirugía abierta.⁽¹³⁾

La gastrectomía distal laparoscópica para el cáncer gástrico temprano se ha ido aceptando gradualmente como una alternativa oncológicamente segura por los cirujanos Europeos. Pero por su parte la gastrectomía laparoscópica con linfadenectomía D2 para casos avanzados aún se consideran desafiantes, debido a su dificultad técnica. Con respecto a la seguridad quirúrgica y oncológica, estos procedimientos deben implementarse en manos expertas en centros con una alta carga de casos anual, para asegurar cumplir con esos requisitos técnicos y oncológicos.⁽¹³⁾

Como conclusión podemos decir que en los países occidentales, los abordajes mínimamente invasivos y la disección tipo D2 se han implementado con éxito en algunos centros de gran volumen. Sin embargo, estos procedimientos aún no están estandarizados en toda la población, debido a la baja incidencia de cáncer gástrico en Europa y otras poblaciones occidentales. Aunque los ensayos clínicos prospectivos realizados han logrado mejoras claras en los resultados terapéuticos y el pronóstico de los pacientes en las últimas décadas, no se ha establecido un tratamiento óptimo para el cáncer gástrico avanzado, dada la supervivencia general aún deficiente.

3.2.3 Gastrectomía Abierta vs Laparoscópica

En 1992 Kitano realiza su primera gastrectomía distal asistida laparoscópica con anastomosis extracorpórea y publica dicho trabajo en el año 1994.⁽²⁸⁾

Un año más tarde Nagai⁽²⁹⁾ presenta sus resultados luego de realizar una gastrectomía distal asociada a linfadenectomía regional con reconstrucción tipo Billroth I en 5 pacientes seleccionados que presentaban cáncer gástrico precoz distal y ausencia de compromiso ganglionar evaluado mediante realización de ecoendoscopia preoperatoria. Con dicha selección de pacientes obtiene como resultados un tiempo operatorio de 245 a 353 minutos, un volumen de pérdida sanguínea de 14 a 250ml y buen curso postoperatorio, definiendo a dicha técnica como reproducible y aplicable en pacientes con cáncer gástrico precoz.

Se siguieron publicando diversos trabajos en los años siguientes en los cuales se mantiene el desarrollo de dicha técnica, hasta que en el año 2002 Kitano⁽³⁰⁾, y Huscher⁽³¹⁾ en 2005 publican los resultados de dos estudios prospectivos y randomizados comparando la técnica laparotómica y laparoscópica en el tratamiento del cáncer gástrico precoz.

El primer estudio⁽³⁰⁾ tiene como propósito comparar los resultados del abordaje laparotómico y laparoscópico en 28 pacientes. Los autores evalúan determinados parámetros, como la función respiratoria (capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado en 1 segundo) la cual se considera un claro problema durante la cirugía abdominal debido a la afectación del diafragma, el dolor postoperatorio y la estadía hospitalaria. Concluyendo en base a los resultados obtenidos que la cirugía laparoscópica muestra ciertas ventajas como menor dolor posoperatorio, menor afectación de la función pulmonar y recuperación más temprana, lo que la hace un abordaje recomendable para el tratamiento del cáncer gástrico precoz. De todos modos surgen ciertas dudas con respecto a la capacidad de dicho abordaje para obtener resultados oncológicos satisfactorios en lo que se refiere a la cosecha ganglionar obtenida, el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida luego de dicho tratamiento.

El estudio realizado por Huscher⁽³¹⁾ en 59 pacientes tiene como objetivo analizar los resultados a 5 años luego de la realización de gastrectomía laparoscópica para el cáncer gástrico. Planteando como procedimiento estándar la realización de una gastrectomía distal con linfadenectomía tipo D2. Luego del seguimiento de estos pacientes por un período de 5 años concluyen que el porcentaje de sobrevida no se ve influenciado por el abordaje realizado. Observando como sucede en otros procedimientos laparoscópicos claras ventajas en el intra y posoperatorio de los pacientes sometidos a dicho abordaje, con menor pérdida sanguínea, recuperación de la función intestinal más temprana y alta hospitalaria más precoz sin modificar el criterio de curabilidad.

Estos resultados permiten plantear el abordaje laparoscópico como un procedimiento seguro, factible, con resultados a corto y mediano plazo similares a los obtenidos en cirugía abierta, que requiere un entrenamiento técnico adecuado para lograr cumplir los criterios oncológicos recomendados.

En el proceso de análisis sobre los resultados de dicha técnica encontramos que gran parte de la literatura publicada se origina en oriente demostrando seguridad y resultados oncológicos adecuados del abordaje laparoscópico, si bien en estos países el mismo es indicado en la mayoría de los casos para cánceres gástricos precoces. En Japón el cáncer gástrico temprano (T1-T2N0) es considerada la única indicación totalmente aceptada para la realización de una gastrectomía laparoscópica, si bien existen algunos estudios que analizaremos más adelante que muestran resultados alentadores en el tratamiento del cáncer localmente avanzado.

En el 2007 Kitano y colaboradores⁽³²⁾ presenta los resultados obtenidos de un estudio multicéntrico (1294 pacientes) con datos recogidos en 16 centros miembros del grupo de cirugía laparoscópica japonesa para el tratamiento del cáncer gástrico precoz poniendo especial atención en los resultados a corto y largo plazo con dicha técnica. La tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años en esos pacientes tratados con cáncer gástrico precoz fue de 99.8% para estadio IA, 98.7% para estadio IB, y 85.7% para estadio II; utilizando el sistema de estadificación de la UICC. Por su parte la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años de acuerdo a la cirugía realizada fue de 99.4% para la gastrectomía distal laparoscópica, de 98.7% para la parcial, y 93.2% para la gastrectomía total.

El pronóstico del cáncer gástrico precoz es bueno, con porcentajes de sobrevida de 90% o más.^(33,34) Muchos estudios plantean que el compromiso ganglionar es el único factor predictivo para la recurrencia de la enfermedad y que el mismo está asociado con el tamaño y la invasión en profundidad del tumor.⁽³⁵⁾

Aunque la extensión de la linfadenectomía en el tratamiento del cáncer gástrico precoz sigue siendo un tema controversial, los pacientes incluidos en este estudio fueron sometidos a linfadenectomías aceptadas como oncológicas. Los resultados obtenidos luego de un seguimiento promedio de 21.5 meses mostraron que no existe diferencias en cuanto a la curabilidad en comparación con el abordaje laparotómico, con resultados oncológicos similares. Presentando un porcentaje de morbilidad del 14%, 0.6% de recurrencia luego de seguimiento de 36 meses y sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 99.8% para el estadio IA; 98.7% para el IB y 85.7% para el estadio II. En base a estos datos es que plantean que dicho abordaje obtiene resultados oncológicos comparables al abordaje abierto con las ventajas antes analizadas.⁽³⁰⁾

En occidente, existen múltiples grupos que han trabajado y publicado sobre el tratamiento del cáncer gástrico avanzado con resultados comparables a la cirugía laparotómica.

Dentro de estos grupos se destacan los estudios presentados por Dulucq⁽³⁶⁾, Azagra⁽³⁷⁾ y Pugliese⁽³⁸⁾; dado que son estudios bien conducidos y con un número de pacientes significativos analizaremos sus resultados.

El estudio prospectivo realizado por Dulucq y colaboradores⁽³⁶⁾ en 2005 concluye que la gastrectomía laparoscópica para el tratamiento del cáncer gástrico precoz y avanzado puede obtener márgenes libres de tumor adecuados siguiendo los principios oncológicos establecidos y que no hay diferencia en cuanto al número de ganglios resecaados en comparación con la cirugía abierta.

Por su parte el Dr. Azagra⁽³⁷⁾ en su publicación del año 2006 muestra los resultados obtenidos en una serie de 101 pacientes, con sus argumentos para considerar que dicho procedimiento es una herramienta adecuada con "intención de tratar con laparoscopia" a los pacientes con cáncer gástrico avanzado. Los datos recogidos muestran buenos resultados oncológicos, con un porcentaje de sobrevida global comparable a los obtenidos con cirugía laparotómica, con mejor calidad de vida y mínimo costo social.^(39,40,41,42)

El grupo dirigido por Pugliese⁽³⁸⁾ en Italia (año 2006) intenta definir la efectividad del abordaje laparoscópico poniendo especial énfasis en los resultados a largo plazo luego de gastrectomías con disección tipo D2, obteniendo resultados que permiten validar este método como un alternativa adecuada para estos pacientes, con resultados comparables a los obtenidos en cirugía abierta. Este mismo grupo publica en el año 2009⁽⁴³⁾ una nueva revisión que confirma los resultados demostrados previamente, considerando la gastrectomía laparoscópica con linfadenectomía D2 un método efectivo para el tratamiento del cáncer gástrico precoz y avanzado.

Debido a la experiencia creciente en cirugía laparoscópica, se siguen realizando estudios comparando ambos procedimientos con la finalidad de definir las ventajas de uno respecto al otro; existen detractores y propulsores de dicha técnica, por lo que se intenta que los trabajos sean bien conducidos y elaborados para poder comparar de forma objetiva los resultados de uno y otro.

La publicación presentada por el grupo de Tanimura⁽⁴⁴⁾ en 2008 con más de 600 pacientes operados, concluye que el abordaje laparoscópico con linfadenectomía es menos invasivo que el convencional y tan curativo como éste. Al comparar el curso postoperatorio de la gastrectomía laparoscópica versus la realizada con cirugía convencional, muestran que

la deambulaci3n, la expulsión de gases, el comienzo con la vía oral y el alta hospitalaria son más precoces en aquellos que se realizó un abordaje miniinvasivo.

En la revisi3n de Kunisaki⁽⁴⁵⁾ realizada en 2011 se intenta comparar la factibilidad y seguridad de la cirugía laparosc3pica para tratar cánceres localmente avanzados, aceptando que ambos, tanto el c3ncer precoz como el avanzado pueden ser tratados por dicho abordaje, si bien reconoce que en los casos en que fue necesario realizar gastrectomías totales la dificultad t3cnica es mayor que en las gastrectomías distales y que por lo tanto los resultados obtenidos deben contemplar que existe una curva de aprendizaje. De todos modos, confirman la menor morbilidad del abordaje laparosc3pico y la seguridad oncol3gica del mismo, pero dado que es un estudio caso control consideran que se necesitan estudios controlados randomizados y bien diseñados para poder sacar conclusiones.

En el año 2012 otro grupo japon3s⁽⁴⁶⁾ presenta los resultados obtenidos en un estudio cohorte retrospectivo que tiene como objetivo comparar los resultados a largo plazo de ambos procedimientos. El mismo incluye a 167 pacientes con c3ncer gástrico avanzado estadio IB a IIIB sometidos 66 de ellos a gastrectomía laparosc3pica y 101 a cirugía abierta con linfadenectomía D2 en todos los casos. Los controles realizados son clínicos y paraclínicos, con marcadores tumorales (CEA y CA19-9), endoscopia y TC cada 3 meses los dos primeros años y cada 6 meses los siguientes 3 años. Los resultados obtenidos en cuanto al tiempo libre de recurrencia de enfermedad y el tiempo de sobrevida global medidos mediante curvas de Kaplan- Meier no difieren significativamente con ambos procedimientos, lo que permite reafirmar que al abordaje laparosc3pico es aplicable en el tratamiento del c3ncer gástrico avanzado.

En ese mismo año, en Korea se realiza otro estudio⁽⁴⁷⁾ con el mismo objetivo seleccionando 139 pacientes de diferentes centros con c3ncer gástrico avanzado en los que se realizaron gastrectomías laparosc3picas con linfadenectomía D2. Luego de comparar estos resultados con los obtenidos en cirugía abierta, se concluye que ambos abordajes presentan resultados comparables en el porcentaje de recurrencia de la enfermedad y en la sobrevida global de los pacientes.

En Europa las primeras series de resecciones laparosc3picas para el c3ncer gástrico fueron publicadas por Azagra y colaboradores hace más de 10 años, como ya hemos comentado. Desde ese momento dicho abordaje ha ganado aceptaci3n para el tratamiento del c3ncer gástrico, si bien algunos aspectos se planteaban como inciertos, la obtenci3n de márgenes libres de tumor y la extensi3n de la linfadenectomía adecuada utilizando el abordaje laparosc3pico han sido bien documentados.

Un meta análisis dirigido por el departamento de Cirugía General y Digestiva del Hospital General de Castell3n en España⁽⁴⁸⁾ presentado en el año 2011 evidencia que hay pocos estudios con aceptable nivel de evidencia, siendo la mayoría de ellos realizados en pacientes con c3ncer gástrico precoz, lo cual no es extrapolable para los casos de c3ncer avanzado. Debiendo tener en cuenta también que la poblaci3n analizada en regiones de alta incidencia como China y Jap3n presentan claras diferencias con la poblaci3n en el occidente, esta última es porcentualmente 10 años mayor, presenta sobrepeso en muchos casos y tiene un número más elevado de comorbilidades. Sin embargo dado que este meta análisis combina resultados de oriente y occidente se puede lograr una síntesis de los mismos.

De la evaluaci3n de esto se concluye, que en cuanto al tiempo operatorio existe una clara diferencia, con un mayor tiempo en el abordaje laparosc3pico, lo cual puede deberse a una curva de aprendizaje determinada que se considera un punto mejorable debido a los avances y mejoras t3cnicas que permiten reducirlos. De todos modos la diferencia fue de 40 minutos promedio y no es posible afirmar que sea universal y exacta pudiendo implicarse factores propios del equipo quirúrgico actuante. Una explicaci3n similar puede plantearse al analizar la p3rdida sanguínea intraoperatoria, sin claros elementos para su evaluaci3n, pero afirmando que no fue significativa, con una diferencia de 300ml entre ambos abordajes. La extensi3n de la linfadenectomía fue similar en ambos abordajes, la estadía posoperatoria, la que sabemos está influenciada por el dolor posoperatorio, la presencia de íleo paralítico, el comienzo de la alimentaci3n oral y las posibles complicaciones evolutivas fue significativamente menor en los pacientes sometidos a cirugía laparosc3pica y con respecto a la sobrevida a 5 años debemos decir que no existen claras diferencias entre ambos abordajes. Como resumen del mismo se pueden sacar dos conclusiones relevantes, los resultados en cuanto a la disecci3n ganglionar y porcentaje de sobrevida a largo plazo son similares mediante ambos abordajes. La gastrectomía laparosc3pica se asocia con un mayor tiempo operatorio, pero con menor p3rdida sanguínea y menor estadía hospitalaria posoperatoria. Considerando que es necesario focalizar la investigaci3n en los resultados a largo plazo y sobrevida a 5 años de dicho procedimiento.

En América de sur, Chile es el país que presenta una incidencia más elevada de esta enfermedad y es donde se han realizado mayor número de estudios para comparar los resultados a largo plazo de los diferentes abordajes. En base a esto se analiza un estudio de cohorte presentado en el año 2012⁽⁴⁹⁾ que incluye el análisis de los resultados obtenidos en grupos comparables en cuanto a edad, sexo, localizaci3n, tamaño e histología tumoral sometidos a gastrectomía con abordaje laparot3mico y laparosc3pico.

Realizaron un seguimiento de los mismos y se concluyó que el abordaje laparosc3pico con disecci3n linfoganglionar no afecta la seguridad oncol3gica y que los porcentajes de sobrevida a tres años son comparables en ambos grupos.

Otro aspecto a tener en cuenta como indicador a favor de la gastrectomía laparosc3pica (más allá de los antes citados) se refiere a la modificaci3n en la respuesta inflamatoria sistémica que se produce con este abordaje. Una de las vías más comunes de diseminaci3n del c3ncer gástrico es la peritoneal. Estos implantes peritoneales se presentan en varias etapas; adherencia a las células mesoteliales, migraci3n a través de la capa mesotelial y posterior colonizaci3n de la matriz extracelular submesotelial.⁽⁵⁰⁾ El trauma quirúrgico genera la liberaci3n de citoquinas proinflamatorias que

aumentan la adhesión celular y la migración como parte de la respuesta a la cicatrización. Un estudio prospectivo⁽⁵¹⁾ randomizado analizó y comparó dicho comportamiento en pacientes con gastrectomías laparotómicas y laparoscópicas mediante la dosificación de citoquinas intraabdominales y en sangre y los resultados definieron que en la cirugía laparoscópica existe un menor volumen de interleukina 1B, menor estímulo para adherencias de células de cáncer gástrico al peritoneo y teóricamente una menor capacidad de implantes tumorales a nivel peritoneal. Esto sería una ventaja oncológica del abordaje laparoscópico, pero se necesitan más datos para poder definirlo completamente.⁽⁵²⁾

El número de pacientes sometidos a una gastrectomía laparoscópica ha ido en aumento, y ésta se ha convertido en un tratamiento quirúrgico común en los últimos años para el cáncer gástrico en los países del este de Asia. Una serie de metaanálisis combinó los resultados de los ensayos controlados aleatorizados que comparaban la gastrectomía laparoscópica con la laparotómica para el cáncer gástrico operable.

En el año 2013, un análisis conjunto realizado en Guansu, China⁽⁵³⁾, de ocho ensayos controlados aleatorizados, que incluyó 784 pacientes reveló superioridad en la morbilidad postoperatoria global asociada a gastrectomía laparoscópica, pérdida sanguínea estimada, frecuencia de la administración de analgésicos e incidencia de complicaciones pulmonares. También se demostró una estancia hospitalaria más corta. No se observaron diferencias significativas en el número de ganglios linfáticos cosechados o fugas anastomóticas. Sin embargo, la gastrectomía laparoscópica se asoció con un tiempo operatorio más prolongado. Reconociendo también que ésta tiene una curva de aprendizaje más árdua y prolongada.

Por su parte en Europa, Haverkamp y cols. publican un metaanálisis⁽⁵⁴⁾ cuyo objetivo era comparar la gastrectomía total laparoscópica con la abierta mediante una evaluación exhaustiva de la evidencia disponible. Con base en estudios pioneros, se demostró que el abordaje miniinvasivo reduce significativamente la morbilidad a corto plazo y mejora la recuperación postoperatoria. En conclusión, los resultados de los estudios de cohortes comparativos pioneros muestran que la gastrectomía total laparoscópica es un procedimiento seguro y factible. En estos estudios, ésta se asoció con una pérdida sanguínea menor, menores tasas de complicaciones a corto plazo y una recuperación funcional más rápida, a costas de un tiempo operatorio más prolongado.

Un metaanálisis de un grupo Chino⁽⁵⁵⁾ del año 2016 incluyó 14 estudios controlados aleatorizados sobre 2.307 pacientes con cáncer gástrico, mostró que la gastrectomía laparoscópica se asoció con una mejor satisfacción del paciente y calidad de vida, menor tiempo hasta la primera deambulación y hasta retomar la vía oral. No hubo diferencias significativas entre los grupos laparoscópico y abierto en cuanto a mortalidad, recidiva, supervivencia global a largo plazo y supervivencia sin enfermedad. En el mismo año, se combinaron los datos en una revisión sistemática de la base de datos Cochrane sobre 2,794 participantes asignados al azar en 13 ensayos, y generalmente no se observaron diferencias significativas entre los brazos.⁽⁵⁶⁾ No hubo diferencias significativas en la mortalidad a 30 días entre los grupos de gastrectomía abierta y laparoscópica. Tampoco las hubo en recidivas a corto plazo, casos que requirieron transfusión de sangre y márgenes positivos en ninguno de los grupos. No se observaron diferencias significativas con respecto a mortalidad a largo plazo, eventos adversos graves dentro de los tres meses, recurrencia a largo plazo, cantidad de transfusión de sangre perioperatoria y duración de la estadía hospitalaria. En particular, el número de ganglios linfáticos cosechados entre los grupos fue comparable. Por lo tanto, en general, la técnica laparoscópica parece tener el mismo rendimiento en términos de seguridad, viabilidad y eficacia en comparación con el procedimiento abierto convencional.

Por su parte un grupo de trabajo multicéntrico chino publica en 2016 un estudio controlado aleatorizado, el CLASS-01⁽⁵⁷⁾ que comparó la gastrectomía distal abierta con la laparoscópica con linfadenectomía D2 para el cáncer gástrico avanzado. Incluyeron 1.056 pacientes con cáncer gástrico en estadio clínico T2-4aN0-3M0. Este estudio cuyo punto final secundario indicó que la gastrectomía laparoscópica con linfadenectomía D2 para el cáncer gástrico avanzado puede ser realizada con seguridad por cirujanos experimentados, ha proporcionado la evidencia de mayor nivel para definir esta controversia en el mundo.

La gastrectomía abierta ha sido desde el inicio el enfoque quirúrgico preferido en todo el mundo. Sin embargo, este procedimiento está asociado con una morbilidad considerable. Varios metaanálisis han demostrado una ventaja en los resultados a corto plazo de la gastrectomía laparoscópica en comparación con los procedimientos abiertos, con resultados oncológicos similares. Sin embargo, no está claro si estos resultados de estudios asiáticos se pueden extrapolar a la población occidental. En un ensayo de los Países Bajos⁽⁵⁸⁾ los pacientes con cáncer gástrico resecable fueron asignados al azar para la gastrectomía laparoscópica o abierta. En dicho estudio, se incluyeron todos los pacientes consecutivos con adenocarcinoma de estómago que se sometieron a una gastrectomía laparoscópica entre diciembre de 2006 y noviembre de 2014. Todos los pacientes se sometieron a una disección linfática D2, que incluía omentectomía (parcial), sin resección adicional del bazo y el páncreas.⁽¹¹⁾ Los pacientes con enfermedad mayor que cT1 y/o mayor que cN0 recibieron quimioterapia perioperatoria. Los resultados oncológicos fueron satisfactorios a corto plazo y una tasa de mortalidad a 30 días, comparable con la literatura existente de cirugía abierta. Además, la gastrectomía laparoscópica se asoció con una pérdida de sangre intraoperatoria más baja y una internación más corta que lo reportado generalmente para las gastrectomías abiertas. Como conclusión de dicho estudio el procedimiento laparoscópico parece proporcionar resultados oncológicos satisfactorios a corto plazo y mejoría de los resultados postoperatorios en comparación con el procedimiento abierto, pudiendo ser realizado en occidente por equipos entrenados.

Actualmente este grupo está desarrollando un estudio, cuyo protocolo fue publicado en 2015⁽⁵⁹⁾, en este ensayo controlado aleatorizado se compara la gastrectomía abierta y laparoscópica en pacientes con cáncer gástrico resecable. Se espera que la gastrectomía laparoscópica presente una recuperación más rápida del paciente y una estadía hospitalaria más corta. En segundo lugar, se espera que ésta se asocie con una menor morbilidad postoperatoria, menos reingresos, mayor costo-efectividad, mejor calidad de vida, con mortalidad y resultados oncológicos similares, en comparación con la gastrectomía abierta. El estudio comenzó el 1 de diciembre de 2014. La inclusión y el seguimiento tomarán 3 y 5 años respectivamente. Los resultados a corto plazo serán analizados y publicados después del alta del último paciente aleatorizado.

El Gastric Cancer Surgical Study Group del Grupo de Oncología Clínica de Japón (JCOG 0912)⁽⁶⁰⁾ y el grupo Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS 01)⁽⁶¹⁾ han demostrado en ensayos prospectivos aleatorizados multiinstitucionales que la gastrectomía laparoscópica distal asistida es segura y no inferior a la gastrectomía distal abierta en términos de resultados clínicos adversos a corto plazo. También se está llevando a cabo en Corea un estudio separado de fase III para evaluar la viabilidad de la cirugía laparoscópica en el cáncer gástrico avanzado (KLASS 02).

La evidencia actual aleatorizada y/o prospectiva analizada en una revisión sistematizada publicada por Huang et al.⁽⁶²⁾ apoya principalmente la no inferioridad de la cirugía laparoscópica especialmente para el tratamiento del cáncer gástrico precoz localizado en el estómago distal, mientras que la eficacia definitiva del abordaje laparoscópico para situaciones más complejas del punto de vista quirúrgico (Tumores en etapas más avanzadas y con ubicaciones más proximales) sigue necesitando la realización de más estudios que lo apoyen definitivamente.

En un estudio publicado este año⁽⁶³⁾ se incluyeron 1315 pacientes en el análisis, entre junio 2007 y junio 2012, 459 pacientes sometidos a gastrectomía laparoscópica asistida y 856 pacientes a gastrectomía abierta. No se observaron diferencias significativas en la sobrevida global a 5 años ni en la sobrevida libre de enfermedad entre ambos grupos. El análisis estratificado mostró que las tasas de sobrevida global y libre de enfermedad a 5 años fueron comparables entre los dos grupos en cada estadio tumoral. El análisis multivariado reveló que el modo de abordaje no era un factor de pronóstico independiente para la sobrevida global ni para el tiempo libre de enfermedad. El índice de recurrencias fue similar entre los dos grupos. Siendo la conclusión de estos autores, que la gastrectomía laparoscópica asistida es un procedimiento quirúrgico factible y seguro de realizar para el cáncer gástrico localmente avanzado, en términos de pronóstico a largo plazo, aunque los resultados deben ser confirmados por los ensayos controlados aleatorios en curso. (Fig. 10)

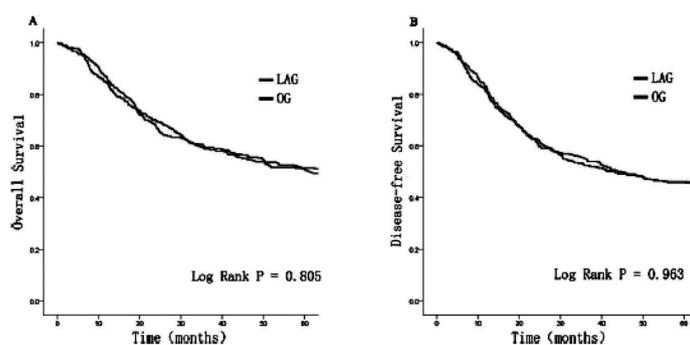


Fig 10. Sobrevida Global y Sobrevida libre de enfermedad para la Gastrectomía Laparoscópica y abierta.

Tomado de Li Z et al Surg Oncol 2018.⁽⁶³⁾

Este otro estudio de los mismos autores⁽⁶⁴⁾ y complementario del anterior, incluyeron 1208 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, operados entre Junio 2008 y Diciembre 2014, a los que se les realizó una gastrectomía total laparoscópica o abierta con linfadenectomía D2. Finalmente se comparó una cohorte de 592 pacientes, 296 en cada brazo macheados 1 a 1 para evitar y disminuir sesgos. El tiempo quirúrgico fue mayor para el abordaje laparoscópico, lo que es atribuible a la mayor exigencia técnica para realizar la linfadenectomía y la restitución del tránsito digestivo, hecho que va mejorando con el aumento de la experiencia. Respecto a otros resultados la cirugía miniinvasiva tuvo menos pérdida de sangre y una recuperación postoperatoria más temprana. No se encontraron diferencias significativas en las principales complicaciones como fuga anastomótica, colecciones abdominales y complicaciones pulmonares entre los dos grupos. El número de ganglios linfáticos resecados fue similar en ambos grupos, mayor a 30. La tasa de readmisión fue similar entre ambos grupos, inferior al 4%. No se produjo mortalidad intraoperatoria o postoperatoria a los 30 días. No se observaron diferencias significativas en la sobrevida global ni en la sobrevida libre de enfermedad a 5 años entre los dos grupos en general, ni aún cuando se compararon por estadios. (Fig. 11)

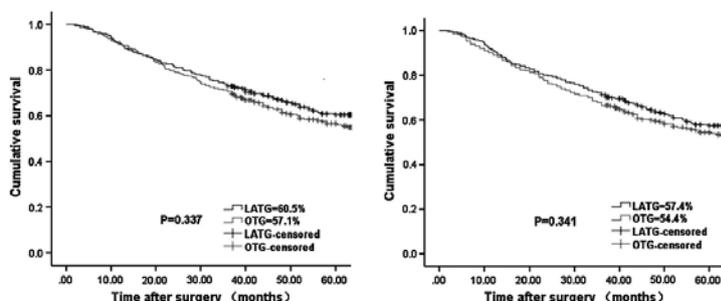


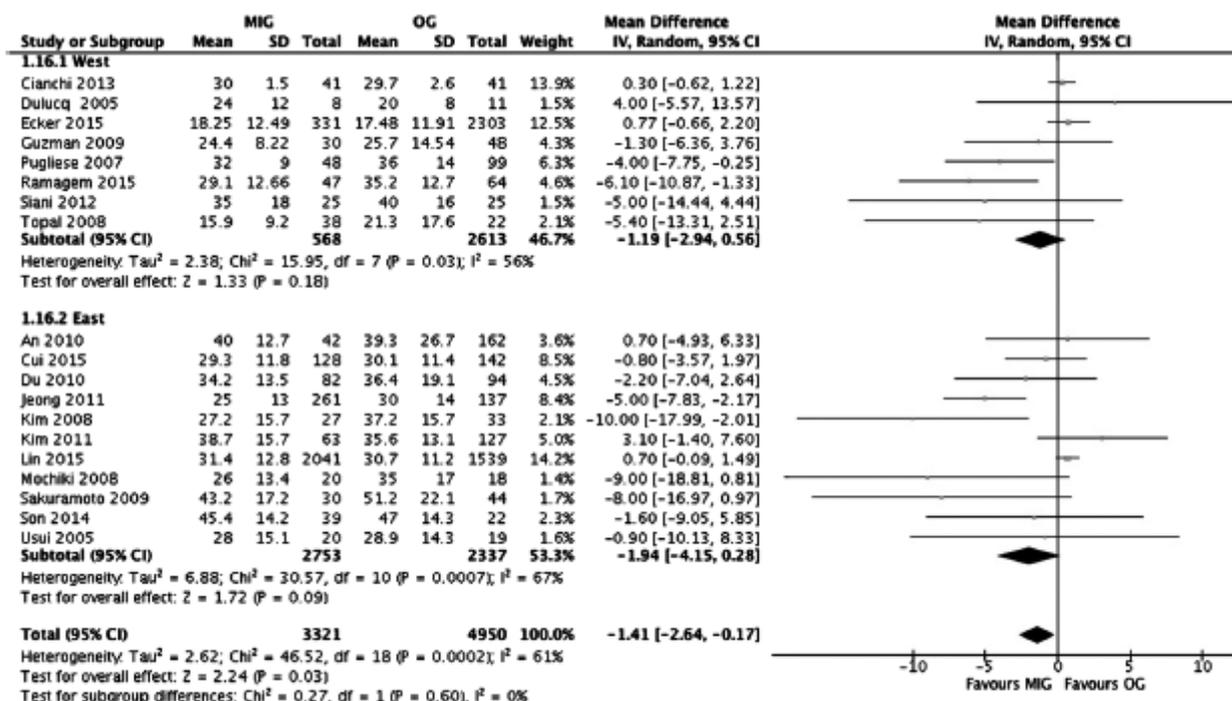
Fig. 1 Kaplan-Meier curves of OS between the LTG and the OTG groups

Fig. 2 Kaplan-Meier curves of DFS between the LTG and the OTG groups

Fig 11. Sobrevida Global y Sobrevida libre de enfermedad para la Gastrectomía Laparoscópica y abierta.

Tomado de Li Z et al. World J Surg 2018⁽⁶⁴⁾

En un metaanálisis publicado este año por autores de los Países Bajos⁽⁶⁵⁾ concluyen que los resultados luego de la gastrectomía mínimamente invasiva (GMI) son mejores, tanto en estudios occidentales como asiáticos, en comparación con la gastrectomía abierta (GA). Los resultados generales, como la cosecha de los ganglios linfáticos, las complicaciones y la mortalidad, están a favor de la cirugía miniinvasiva. (Figs. 12,13 y 14)



Caption

Forest plot of comparison: 1 Minimally invasive vs open gastrectomy, outcome: 1.16 Lymph nodes.

Fig 12. Cosecha Ganglionar en la Gastrectomía miniinvasiva vs abierta.

Tomado de van der Wielen N et al. Gastric Cancer 2018⁽⁶⁵⁾

Está en prensa un metaanálisis⁽⁶⁶⁾ basado en estudios retrospectivos de alta calidad y estudios clínicos controlados randomizados publicados entre Enero del 2000 y Febrero de 2017. Se incluyeron 15 estudios con 9337 pacientes, 5000 en los que se realizó una gastrectomía laparoscópica y 4337 a los que se practicó una gastrectomía abierta. (Fig. 15) El abordaje miniinvasivo mostró un tiempo quirúrgico más prolongado, menos pérdida de sangre intraoperatoria y una recuperación más rápida después de la cirugía. El número de ganglios linfáticos recolectados, la morbilidad posoperatoria y la sobrevida global a 5 años fueron similares en los dos grupos. (Fig. 16) Concluyen los autores que la gastrectomía laparoscópica puede realizarse como una alternativa a la cirugía abierta para el cáncer gástrico avanzado, con una recuperación postoperatoria más rápida, una morbilidad, seguridad oncológica y eficacia comparables.

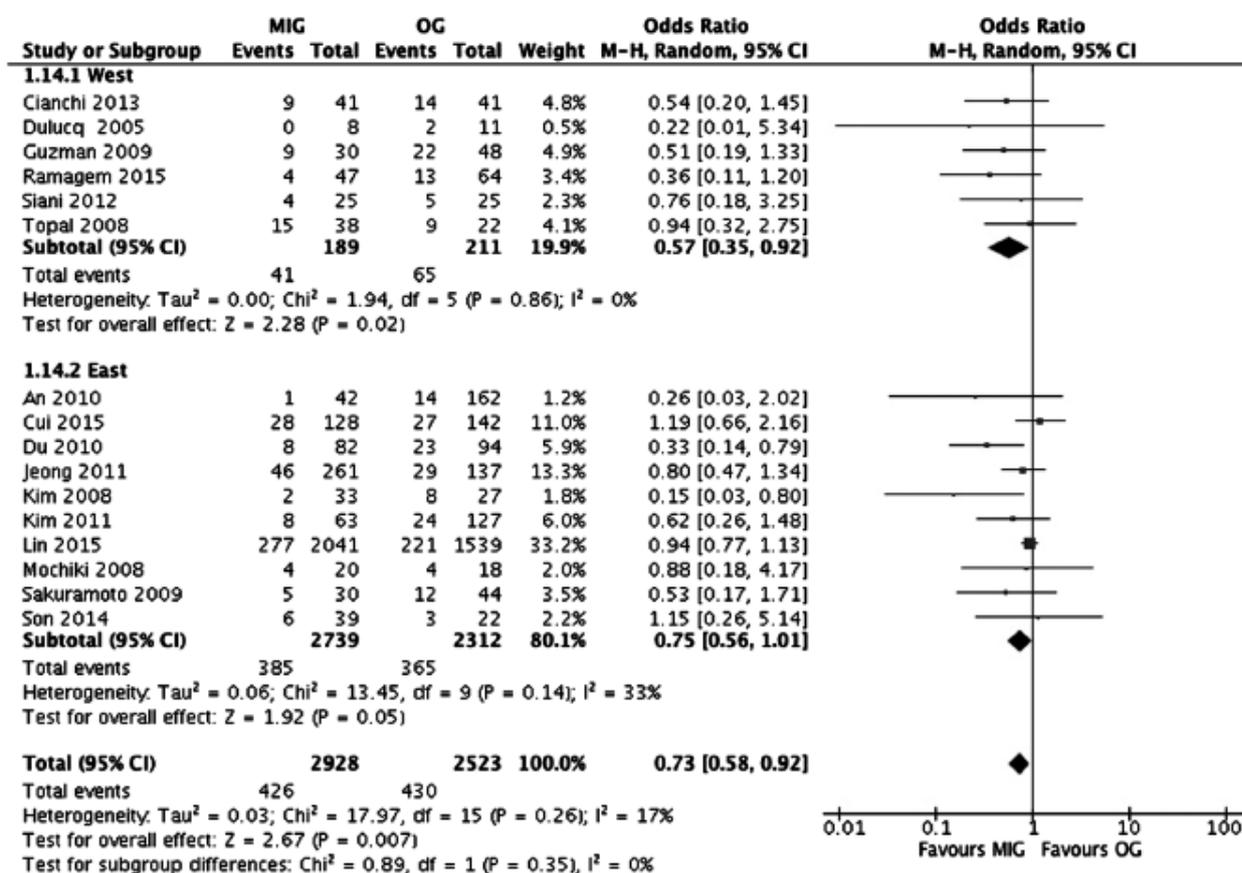
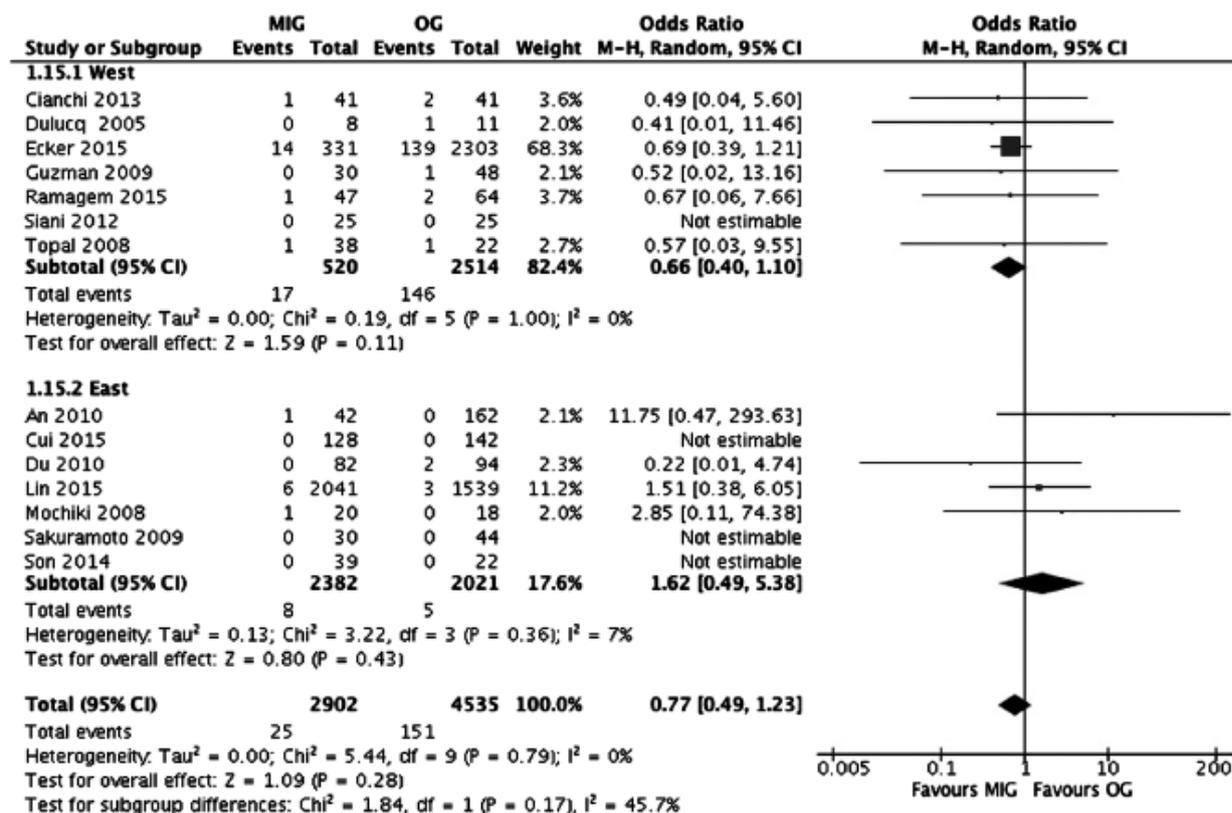


Fig 13. Morbilidad de la Gastrectomía miniinvasiva vs abierta. Tomada de van der Wielen N et al. Gastric Cancer 2018⁽⁶⁵⁾



Caption

Forest plot of comparison: 1 Minimally invasive vs open gastrectomy, outcome: 1.15 Mortality.

Fig 14. Mortalidad de la Gastrectomía miniinvasiva vs abierta. Tomado de van der Wielen N et al. Gastric Cancer 2018⁽⁶⁵⁾

Table 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis.

Author, year	Country	Study design	Group	Cases	Type of gastrectomy	Lymph node dissection	BMI (Kg/m ²)	ASA (1:2:3)	Tumor size (cm)
Huscher et al. 2005	Italy	RCT	LG	29	DG, TG	D1, D2	NA	10/10/10	NA
Cai et al. 2011	China	RCT	OG	30	PG, DG, TG	D2	NA	7/14/8	NA
			LG	49			21.99	NA	4.15
Scattizzi et al. 2011	Italy	CCS	OG	47	DG	D2	22.87	NA	4.14
			LG	30			22	4/13/8	7.2
Shuang et al. 2011	China	CCS	OG	30	DG	D2	24	4/12/9	5.6
			LG	35			21	10/15/10	NA
Chen et al. 2012	China	CCS	OG	35	DG, TG	D2	23	9/13/13	NA
			LG	224			22.3	122/94/8	4.7
Kim et al. 2012	Korea	CCS	OG	112	PG, SG, TG	D2	22	58/49/5	4.4
			LG	88			22.9	NA	3.8
Motsan et al. 2012	Chile	Cohort	OG	88	PG, DG, TG	D2	22.5	NA	5.2
			LG	31			26	10/20/1	3.7
Shinohara et al. 2013	Japan	Cohort	OG	31	PG, DG, TG	D2	25.5	12/18/1	4.5
			LG	186			21.5	102/77/7	NA
Cui et al. 2015	China	RCT	OG	123	PG, DG, TG	D2	21.4	71/50/2	NA
			LG	128			23.03	NA	NA
Lin et al. 2015	China	CCS	OG	142	PG, DG, TG	D1 + β/α , D2	23.66	NA	NA
			LG	2041			22.3	NA	4.6
Zhang et al. 2015	China	CCS	OG	1539	DG	D2	22.6	NA	5.1
			LG	86			NA	54/23/9	NA
Hu et al. 2016	China	RCT	OG	86	DG, TG	D2	NA	53/26/7	NA
			LG	519			22.7	NA	4.0
Li et al. 2016	China	CCS	OG	520	DG, TG	D2	22.7	NA	4.0
			LG	101			23.7	29/54/18	NA
Tu et al. 2016	China	CCS	OG	101	PG, DG, TG	D1 + β/α , D2	23.7	28/52/21	NA
			LG	1361			NA	1297/64/0	NA
Zhang et al. 2016	China	CCS	OG	1361	DG, TG	D2	NA	1280/81/0	NA
			LG	92			19	59/23/10	NA
			OG	92			22	61/24/7	NA

RCT: randomized controlled trial; CCS: case-controlled study; LG: laparoscopic gastrectomy; OG: open gastrectomy; TG: total gastrectomy; DG: distal gastrectomy; PG: proximal gastrectomy; NA: not available.

Fig 15. Características demográficas, linfadenectomía y tipo de gastrectomía. Tomado de Wei Y et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018.⁽⁶⁶⁾

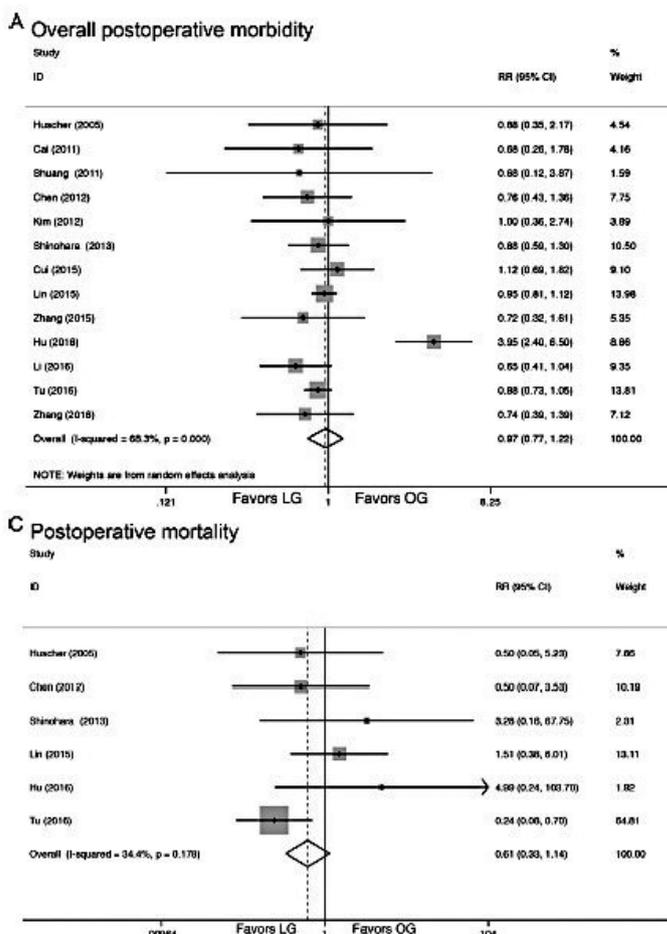


Fig 16. Morbilidad y mortalidad comparando la Gastrectomía Laparoscópica vs abierta. Tomado de Wei Y et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018.⁽⁶⁶⁾

En forma de corolario a este capítulo podemos definir las ventajas del abordaje laparoscópico en comparación con la cirugía abierta en base a los resultados obtenidos en los diversos estudios que hemos analizado. Evaluaremos los resultados en base a 6 puntos que creemos de importancia para justificar la utilización y el desarrollo de la cirugía laparoscópica en el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado:

1. En cuanto al tiempo quirúrgico se comprueba mayor tiempo operatorio en la realización del abordaje laparoscópico, lo cual tendría implicancias para el paciente porque lo somete a una anestesia más prolongada que aumenta la morbimortalidad sobretodo en pacientes añosos o con comorbilidades. De todos modos debemos considerar que dicho factor está relacionado a la curva de aprendizaje y a la mayor complejidad que representan los procedimientos de linfadenectomía y restablecimiento del tránsito digestivo; habiéndose demostrado en todas las series que el tiempo quirúrgico disminuye a medida que aumenta el número de casos realizados.

2. La pérdida de sangre es menor en la cirugía laparoscópica, lo que determina menor número de transfusiones en el período perioperatorio disminuyendo los efectos adversos de ésta, como sobrecarga de volumen, edema pulmonar, hipotermia y efectos inmunomoduladores. Quedando demostrado de esta forma los beneficios inmunológicos, biológicos y económicos que se obtienen al reducir la necesidad de transfusión sanguínea.

3. El rápido retorno de la función gastrointestinal normal luego de la cirugía laparoscópica, es otra ventaja del procedimiento. Esto está directamente relacionado con un comienzo de la dieta oral más precoz, con mejores efectos nutricionales y en relación a la maduración del enterocito, determinando también el alta hospitalaria más rápida, generando un beneficio tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

4. Respecto al dolor posoperatorio, se ha demostrado que éste es menor, asociado a una disminución en el consumo de analgesia en la cirugía laparoscópica, debido en parte a la ausencia de grandes incisiones abdominales, lo que mejora el retorno rápido de las funciones biológicas y un reintegro temprano a su actividad normal. El menor dolor posoperatorio contribuye a una mejor dinámica respiratoria, disminuye la incidencia de atelectasia, hipoventilación y neumonía; estando bien establecido el mayor número de complicaciones cardiorespiratorias con la realización de laparotomías. Otro aspecto importante es la ausencia de grandes incisiones, con menor índice de infección de herida operatoria y un mejor resultado cosmético.

5. En cuanto a la mortalidad operatoria a los 30 días no se documentan diferencias significativas en los trabajos analizados.

6. Del punto de vista de la seguridad oncológica, no existen diferencias entre ambos procedimientos en la revisión bibliográfica realizada. Ni en el número de ganglios resecaados, ni en la radicalidad de la resección y los márgenes quirúrgicos, así como tampoco en la sobrevida global a 5 años y el tiempo libre de enfermedad (recurrencia) en cualquiera de sus formas.

3.2.4 Principios Generales de la Gastrectomía

Como ya dijimos la resección quirúrgica radical con vaciamiento ganglionar es el tratamiento gold standard del cáncer gástrico cuando existe riesgo de metástasis ganglionares y/o cuando la resección endoscópica no es curativa, o cuando la lesión no cumple los criterios patológicos de una resección pretendidamente curativa independientemente del margen de resección. El objetivo de la gastrectomía por cáncer, con intención de curar al paciente, consiste en obtener una resección R0; lo que implica no dejar ningún residuo tumoral conocido, local o metastásico, luego de la cirugía. Para ello, se deben cumplir las exigencias de la cirugía oncológica.

La situación del tumor dentro de la cámara gástrica, el tipo histológico, la invasión locorregional y el estado del paciente nos permiten precisar que tipo de gastrectomía y vaciamiento ganglionar se debe efectuar.⁽⁶⁷⁾

El paso inicial antes de realizar una gastrectomía es definir de forma contundente la ausencia de metástasis hepáticas y de carcinomatosis peritoneal ocultas a la radiología, que pueden cambiar el rumbo de la estrategia terapéutica. La evaluación final de la presencia de una enfermedad metastásica peritoneal puede realizarse por una laparoscopia diagnóstica, como ya analizamos en el capítulo Diagnóstico, o en el momento de realizar la exploración intraoperatoria como hallazgo, ya sea por laparoscopia o laparotomía. La presencia de cualquiera de éstas la convierten en una enfermedad "incurable", pero no necesariamente irreseccable. Por lo que hay autores que aún frente a esta eventualidad aconsejan la resección paliativa, ya que sería ésta la mejor forma de evitar la progresión a complicaciones (sangrado y anemia, perforación y obstrucción) del tumor primitivo, así como intentar aplacar la anorexia por la impregnación neoplásica y la halitosis debida a la necrosis tumoral y putrefacción de alimentos dentro del estómago. Por otra parte, hay quienes defienden ante esta eventualidad, la abstención quirúrgica resectiva y pasar al paciente a un tratamiento exclusivo oncoespecífico y eventualmente paliativo, tomando en cuenta que se trata de una enfermedad en esta etapa con una sobrevida muy limitada que no justifica los riesgos de la morbimortalidad de la cirugía. Ahora bien, si se está en un ambiente de trabajo en equipo multidisciplinario, con equipos entrenados en esta cirugía, con una morbimortalidad quirúrgica aceptable, creemos que es posible seguir la conducta resectiva, siempre y cuando el balance entre la magnitud de la cirugía y el beneficio que ésta le otorgará al paciente sea favorable.

Una vez descartada la enfermedad metastásica peritoneal y confirmada la reseccabilidad de la lesión al completar la exploración quirúrgica, hay que cumplir 3 pasos fundamentales, la disección linfática, la resección visceral y la restitución del tránsito digestivo.

La descripción anatómica precisa y el conocimiento exhaustivo de las estaciones ganglionares permiten realizar vaciamientos ganglionares sistemáticos, cuyo análisis anatomopatológico se puede reproducir, y permitirá una evaluación de la extensión linfática muy detallada, con el consiguiente impacto en la estadificación final y pronóstico definitivo del paciente.⁽⁶⁷⁾

La estrategia de la disección linfática se basa en la anatomía de los vasos abdominales supramesentéricos, que forman las referencias anatómicas que van a guiar al cirujano. Es preciso definir el tipo de técnica de exéresis en monobloque o selectiva por grupos ganglionares. La primera tiene como ventaja que es más rápida, porque precisa menos ligaduras o colocación de clips, pero el anatomopatólogo puede tener problemas para identificar de forma precisa los diferentes grupos ganglionares si éstos no son reperados correctamente por el cirujano en la pieza de resección al finalizar la cirugía. Tiene además la ventaja de respetar los criterios de la cirugía oncológica, limitando los riesgos de siembra tumoral relacionada con la exéresis grupo por grupo.

Para realizar una linfadenectomía con un número de ganglios suficientes del punto de vista oncológico, que a veces tienen un tamaño milimétrico, es necesario realizar la resección de toda la grasa que rodea a los pedículos vasculares. Esta grasa, presente en cantidad variable según los pacientes, puede hacer que la disección sea más sangrante, larga y tediosa. La hemostasis y la linfostasis deben ser una preocupación constante del equipo a lo largo de toda la intervención; hay autores que relacionan la recaída peritoneal e incluso sistémica a la pobre o mala linfostasis, con posterior linforragia que podría ser la responsable de éstas.

El número de ganglios que fueron reseçados durante la linfadenectomía es una variable que nos permite auditar la calidad de la cirugía que realizamos, así como el trabajo del patólogo. La media de ganglios en un vaciamiento tipo D2 puede variar de 8 a más de 100, situándose la media entre 30 y 50. El recuento preciso del número de ganglios en la pieza operatoria, que está influenciado por diversos factores, como son la experiencia del patólogo y del cirujano, el tipo y localización del tumor y características propias del paciente, representa un factor pronóstico independiente en el tratamiento del cáncer de estómago.

En cuanto a la extensión de la resección visceral puede variar entre una gastrectomía total y distintos grados de gastrectomías subtotales (2/3, 4/5, 7/8, etc) dependerá fundamentalmente de las características propias del tumor, de la estadificación T (grado de invasión parietal), de la topografía, de la variante histológica y su patrón de crecimiento. Lo que si parece esencial y no es aceptado por la mayoría de los cirujanos, es que deben realizarse resecciones R0 (sin residuo tumoral alguno); si bien hay quienes argumentan que un margen positivo microscópico en el contexto de un tumor avanzado, no cambiaría el pronóstico final.

La necesidad de establecer cual debe ser el margen oncológico suficiente proximal y distal en la gastrectomía por cáncer gástrico, aún es punto de debate entre distintas publicaciones y sociedades. Aceptándose un margen proximal entre 3 y 5cm como el estándar para la mayoría de las recomendaciones de los distintos grupos.

Respecto a la restitución de la continuidad del tránsito digestivo ésta dependerá fundamentalmente del tipo de resección visceral realizada, de la experiencia del equipo actuante y de la intención con la cual fue realizada la cirugía.

Fundamentalmente podemos destacar dos variantes de restitución del tránsito digestivo de acuerdo a la resección visceral, una gastroyeyunostomía con o sin asa desfuncionalizada si se realizó una gastrectomía parcial; mientras que si se hizo una gastrectomía total la continuidad del tubo digestivo se realiza mediante una esófago-yeyuno anastomosis sobre una asa desfuncionalizada, preferentemente en Y de Roux.

3.2.5 Gastrectomía Laparoscópica

Los avances recientes en técnicas mínimamente invasivas han mejorado el arsenal quirúrgico para lograr la estadificación completa del cáncer gástrico y la resección curativa. Más importante aún, los ensayos aleatorizados que compararon la gastrectomía laparoscópica con la abierta no solo demostraron la equivalencia oncológica de los 2 enfoques, sino que también demostraron resultados favorables en la recuperación postoperatoria con abordajes mínimamente invasivos.^(30,31,68,69,70) Como resultado, la cirugía mínimamente invasiva está emergiendo como una opción válida, segura y eficaz en el tratamiento del cáncer gástrico.

Múltiples estudios han demostrado la efectividad y los resultados oncológicos de la técnica laparoscópica. En una revisión reciente de Son y colaboradores⁽⁷¹⁾, los resultados acumulados de múltiples ensayos no mostraron diferencias significativas en términos de tasa de supervivencia o recurrencia después de la cirugía en base a la evaluación de seguimiento a largo plazo. Así como muchos estudios han demostrado que el número de los ganglios linfáticos cosechados fue equivalente en los dos grupos.

Las técnicas mínimamente invasivas son el enfoque preferido en el tratamiento del cáncer gástrico en pacientes bien seleccionados en la actualidad. Las resecciones gástricas laparoscópicas tienen varias ventajas, que incluyen menos pérdida de sangre intraoperatoria, un tiempo de recuperación más rápido, menos dolor, una menor duración de la internación y un retorno más rápido al trabajo. Comparando las técnicas mínimamente invasivas con las abiertas, se han informado que las tasas de complicaciones ocurren con igual o menor frecuencia, además de las numerosas ventajas conocidas de los abordajes mínimamente invasivos (discutidos previamente), incluyendo menos efectos a largo plazo, como hernias incisionales y adherencias / obstrucciones intestinales.⁽⁷²⁾

La puesta en marcha de una gastrectomía laparoscópica conlleva una serie de recaudos a tomar en cuenta, la posición del o los monitores, de los dispositivos de energía (bisturí eléctrico y sellador de vasos), del paciente y de los puertos a utilizar. Todos los pasos de la técnica de la gastrectomía laparoscópica han sido muy bien definidos por el Dr. Toscano y cols⁽⁷³⁾ en su publicación del año 2010 sobre cirugía laparoscópica del cáncer gástrico.

El paciente y el equipo quirúrgico se colocan como se muestra en la figura 17A. El posicionamiento del paciente es capital para que la cirugía transcurra fluidamente, siempre recordando que alrededor de él se puede necesitar la rotación del equipo quirúrgico, y dentro de la cavidad abdominal es la posición y la gravedad las que ofician de separadores en la cirugía laparoscópica. La posición del paciente será en "Y" invertida con las piernas abiertas y los brazos junto al cuerpo, con antitrendelemburg de 30°, vendaje compresivo de los miembros inferiores. El monitor lo colocamos sobre el hombro izquierdo del paciente, de contar con un segundo monitor irá sobre el hombro derecho del paciente. Recalcamos que esta es la posición inicial, pudiendo requerir en el transcurso de la cirugía cambios de la misma, para lograr una separación exitosa.

El cirujano se coloca entre las piernas del paciente, el primer ayudante que manejará la cámara a la derecha del paciente, la instrumentista a la izquierda del cirujano, y el segundo ayudante a la izquierda del paciente. (Fig. 17A)

El primer trócar supraumbilical a unos 15-20cm del apéndice xifoides, algo lateralizado a izquierda de la línea media. Se introducirá de acuerdo a la forma en que relizaremos el neumoperitoneo, cerrado, con trócar óptico o por técnica abierta utilizando el trócar de Hasson de acuerdo a la preferencia del cirujano y las condiciones anatómicas del paciente. Este puerto (P1) se utilizará principalmente para la colocación de la cámara durante la cirugía.

El resto de los trócares se colocan bajo visión directa en la localización que se muestra en la figura 17 B. Un trócar de 12mm en la línea medio clavicular izquierda (P2), unos 5cm por encima del de la línea media, para la mano derecha del cirujano; un trócar de 12mm en igual topografía que el anterior pero a derecha (P3), para la mano izquierda del cirujano; un trócar de 5mm en la línea axilar anterior izquierda (P4), próximo al reborde costal, que utilizará el segundo ayudante; un quinto trócar de 5mm lo utilizamos para colocar la pinza para la retracción hepática, generalmente en la línea medio clavicular derecha (P5), inmediatamente por debajo del reborde costal. El P5 puede ser cambiado de posición, de acuerdo al tamaño del hígado y la amplitud del ángulo subxifoideo, donde colocaremos un separador de Nathanson o similar para la retracción hepática inmediatamente por debajo del apéndice xifoides a través de un trócar de 5mm (P5).



Fig 17 A y B. Posicionamiento del paciente y los trócares. Dr. Viola y cols. MUCAM 2015.

La laparoscopia inicial nos permitirá una meticulosa exploración, mediante la cual descartaremos elementos de incurabilidad e irreseccabilidad no evidenciados en los estudios imagenológicos preoperatorios, debiendo considerarse el último gesto diagnóstico antes de embarcarnos en la resección oncológica pretendidamente curativa. De existir ascitis o sospecha de carcinomatosis peritoneal podemos enviar muestras a anatomía patológica extemporánea, e incluso realizar un lavado peritoneal para centrifugar y realizar una citología del líquido, lo que nos podrá descartar una enfermedad diseminada de inicio, lo que pondrá en duda la continuidad de la cirugía.

Los pasos en la gastrectomía están claramente sistematizados y siguen los principios planteados por Tanimura⁽⁴⁴⁾ (Fig. 18)

La exploración continúa con la localización del tumor, pudiendo utilizar en caso de tumores de pequeño tamaño la realización de una endoscopia intraoperatoria o realizar dicho procedimiento previo a la cirugía con marcado de la lesión.



Fig 18. Gastrectomía laparoscópica paso a paso. Tomada de Tanimura S. et al.⁽⁴⁴⁾

Identificación de la arcada gastroepiploica y apertura de transcavidad de los epiplones a 3-4cm a la izquierda de la misma. Disección hasta la raíz de la arteria gastroepiploica izquierda. Evaluación de la cara posterior gástrica, descartando compromiso pancreático fundamentalmente.

Disección y clipado en el origen de la arteria gastroepiploica derecha liberando los ganglios del grupo 6. Creación de un túnel por detrás del duodeno siguiendo la arteria gastroduodenal hasta la arteria pilórica, comenzando la disección de los ganglios del grupo 5.

Sección duodenal con sutura lineal articulada de 60mm con carga azul o violeta.

Clipado y sección de la arteria gástrica derecha (pilórica) y se completa la disección del grupo 5.

Linfadenectomía del grupo 12 extremando el cuidado para no lesionar el pedículo hepático ni la vena porta.

Clipado y sección en el origen de arteria gástrica izquierda (coronaria estomáquica) y linfadenectomía de los grupos 8,7 y 9.

Linfadenectomía del grupo 11p. De tratarse de una gastrectomía total debemos llegar tan a la izquierda sobre el cuerpo y cola de páncreas como sea posible, completar la resección del grupo 11p y los del grupo 10 del hilio esplénico si anatómicamente es posible, sin aumentar el riesgo de complicaciones como sangrado o fístula pancreática. De ser necesario se realizará la esplenectomía con preservación pancreática (tumores que infiltran hilio esplénico, compromiso linfático masivo del mismo, tumores exteriorizados de cuerpo gástrico alto o fundus)

Se completa la linfadenectomía de los grupos 1 y 3, agregando el grupo 2 si la gastrectomía es total.

Sección gástrica o esofágica, dependiendo de la extensión visceral de la resección. En caso de esta última se liberan y seccionan los vasos cortos y la arteria gastroepiploica izquierda.

No realizamos omentectomía mayor total, basados en los hallazgos de Sasako que plantea la ausencia de nodos linfáticos más allá de los 2-3cm de la arcada gastroepiploica. Este punto será discutido más adelante.

Realizamos la linfadenectomía con sellador tisular de 5-10mm (Ligasure™) para prevenir la linforragia y la posible diseminación de células tumorales, probablemente responsable de la recaída locorregional y la mortalidad por dicha causa de estos tumores.

Completa la linfadenectomía realizamos la restitución del tránsito mediante una esófagoyeyunostomía o gastroyeyunostomía en "Y" de Roux, dependiendo de la extensión de la resección visceral. No entraremos en detalles sobre la restitución del tránsito, dado que será abordado más adelante en forma exhaustiva.

Nos referiremos a tres elementos que merecen discusión aparte como son la elección de la técnica de abordaje para realizar el neumoperitoneo, el neumoperitoneo y su impacto en la fisiología del paciente, y por último la importancia del sellado tisular y su impacto en la recaída peritoneal de la enfermedad.

1-Técnica de entrada.

A menudo las complicaciones relacionadas con la cirugía laparoscópica se relacionan con la técnica de entrada. No existe un consenso claro en cuanto al método óptimo de entrada en la cavidad peritoneal para la realización del neumoperitoneo. El estudio realizado por Ahmad y colaboradores⁽⁷⁴⁾, (Revisión Cochrane 2011) intenta comparar las diferentes técnicas de entrada laparoscópica en cuanto a su influencia sobre las complicaciones intra y posoperatorias.

Comparan las diferentes técnicas de realización del neumoperitoneo analizando 17 ensayos controlados aleatorios que reclutan 3040 pacientes. Las complicaciones más graves que pueden ser potencialmente mortales, incluyen, perforación intestinal, lesión de vasos abdominales principales y lesión de vasos de la pared abdominal anterior. Afortuna-

damente éstas complicaciones son poco frecuentes, la incidencia de perforación intestinal es de 1,8 por 1000 casos, la lesión de vasos abdominales principales y de vasos de la pared es de 0,9 por 1000 casos. Además de estas complicaciones, existen otras de menor entidad como la infección de la herida operatoria, el enfisema subcutáneo y la insuflación extraperitoneal.

Se han descrito métodos diferentes de entrada laparoscópica. Estos incluyen la técnica cerrada que tiene dos variantes, la inserción de aguja de Veress en la cavidad abdominal y luego de la insuflación la colocación del primer trócar y la segunda es la inserción directa de un trócar óptico (trócar transparente que permite ver a su través con la óptica colocada en su interior, identificando todos los planos de la pared abdominal) en la cavidad peritoneal. Los beneficios potenciales de la técnica cerrada son el menor tiempo operatorio y la exclusión inmediata del fracaso de la entrada. La técnica abierta es una alternativa válida, y supone una incisión peritoneal seguida de la inserción de un trocar bajo visión directa y la creación del neumoperitoneo. Los beneficios potenciales de la misma son la prevención de la lesión vascular, el embolismo gaseoso, la insuflación extraperitoneal y una incidencia baja de lesión visceral.

Aún frente a la falta de consenso sobre el método óptimo de creación del neumoperitoneo, existen algunos puntos apoyados por la mayoría de los autores. La incisión debe ser realizada de preferencia a nivel supraumbilical, la posición del paciente totalmente plana horizontal, y se recomienda utilizar la presión de gas y no el volumen para determinar cuándo el trocar se encuentra en la cavidad abdominal.

En definitiva la técnica de creación del neumoperitoneo debe ser a la que el equipo actuante tenga mejor adaptación y experiencia, debiendo conocer todas las posibilidades, y sabiendo que en algunas ocasiones es más prudente y seguro utilizar una forma que otra. Por ejemplo en abdomen hostil el abordaje abierto es el recomendado.

2- Neumoperitoneo.

Los efectos fisiológicos del neumoperitoneo han sido bien estudiados desde los inicios de la laparoscopia. La realización del mismo genera múltiples alteraciones que analizaremos con detalle, dado que deben tenerse en cuenta al momento de emprender un abordaje laparoscópico para adecuarlo a las características de cada paciente. Debiendo tener en cuenta que los efectos causados por este pueden mejorarse manejando presiones bajas (9-11mmHg) con un flujo de volumen determinado, lo que conlleva un mejor posoperatorio sin afectar las condiciones de trabajo del equipo quirúrgico (campo de visión) ni la fisiología del paciente.

*Efectos cardiovasculares

El aumento de la presión intraabdominal (PIA) en pacientes eurolémicos genera una disminución del retorno venoso, aumento de las resistencias periféricas y aumento de la presión intratorácica/pleural. Diferentes estudios demuestran que esto determina un pequeño cambio o disminución de gasto cardíaco con una PIA de 15mmHg.^(75,76,77)

Estos cambios raramente ocasionan problemas en pacientes eurolémicos, pudiendo causar en pacientes con enfermedad cardíaca, neumoperitoneo prolongado y a presiones altas (>12mmHg) stress cardíaco significativo, no estando dicha alteración relacionada con el agente utilizado (dióxido de carbono).⁽⁷⁸⁾

*Efectos Pulmonares

El aumento de la PIA, eleva el diafragma y genera cambios a nivel de la función respiratoria. La disminución de la excursión diafragmática resulta en una restricción de la expansión pulmonar. Esta disminución de la compliance determina disminución de la capacidad funcional total, de la capacidad residual y del volumen residual. Si la PIA aumenta desde 10 a 16mmHg, la compliance pulmonar disminuye un 50%. Todo esto resulta en hipoxemia, hipercapnia, pudiendo generar algún grado de acidemia.^(79,80)

La posición de Trendelenburg es otro factor que puede contribuir a la disminución de la compliance pulmonar.

Por estos motivos es importante el monitoreo de los parámetros ventilatorios en pacientes con compromiso pulmonar que son sometidos a cirugía laparoscópica; debiendo adecuar la PIA a las modificaciones que se puedan presentar en cada caso particular, siendo necesario en algunos casos la disminución de la misma.

*Efectos a nivel renal

Existe una compleja interacción entre el aumento de la presión intraabdominal y la función renal. El aumento de la PIA genera efectos en ésta mediante diferentes mecanismos, disminución del flujo sanguíneo debido a la disminución del gasto cardíaco, compresión del parénquima y vasos renales con la consiguiente alteración del flujo y retorno venoso, considerándose la compresión extrínseca el elemento de mayor significado para dichos cambios.

Cuando la PIA es mayor de 15 mmHg se produce una elevación plasmática de los niveles de renina y aldosterona (no se sabe exactamente su mecanismo) los cuales podrían contribuir a la vasoconstricción y disminuir el flujo sanguíneo renal.^(81,82)

Algunos estudios han demostrado mejoras en la función renal mediante la utilización de volumen de expansión intravascular y con el uso de drogas vasoactivas. De todos modos se considera que en pacientes con una función renal preoperatoria normal la elevación de la PIA durante el neumoperitoneo genera cambios fisiológicos pero con detrimentos clínicos limitados. Sin embargo en pacientes con insuficiencia renal previa se debe realizar una monitorización estricta de los fluidos y si es necesario en algunos casos la utilización de ciertas drogas.

*Efectos endócrinos

La respuesta neuroendócrina al stress quirúrgico ha sido bien establecida. La mayoría de los estudios que analizaron dichos cambios lo realizaron comparando pacientes sometidos a colecistectomía abierta y laparoscópica. En ambos casos se encontraron resultados similares en cuanto a la elevación en plasma de ACTH, cortisol, norepinefrina y epinefrina, insulina y nivel de concentración de glucosa. También se encontraron elevados los niveles de marcadores tiroideos, vasopresina y hormona antidiurética vinculados a los cambios en la resistencia vascular sistémica antes analizados.

Si bien las alteraciones en ambos abordajes son similares; el retorno de dichos parámetros a niveles basales es mucho más rápido en el abordaje laparoscópico. Lo que podría contribuir a la recuperación más precoz de estos pacientes.

(83,84,85)

*Efectos inmunológicos

Los procedimientos realizados bajo anestesia general generan una inmunodepresión significativa y la severidad de la misma está directamente relacionada con la magnitud de la cirugía. La respuesta fisiológica a la cirugía es una elevación inmediata de las hormonas de stress y una disminución de la respuesta de inmunidad celular. Los niveles de citoquina y reactantes de fase aguda son estudiados como marcadores de activación del sistema inmune. La proteína C reactiva (PCR) se eleva a las 4-12 horas luego de la cirugía y alcanza un pico a las 24-72 horas, otros marcadores analizados son la interleukina-6, interleukina -1, interleukina -8. Se ha demostrado que los niveles de éstos se ven menos afectados en la cirugía laparoscópica que en la laparotómica.^(83,86,87)

En base a estos resultados es posible concluir que la cirugía laparoscópica genera menos alteraciones en el sistema inmunitario en comparación con la cirugía abierta, generando un beneficio sustancial para el paciente, que puede contribuir al menor dolor posoperatorio y a la recuperación más rápida.⁽⁸⁸⁾ Queda por contestar si este beneficio inmunológico tiene impacto directo sobre los resultados oncológicos, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global, hecho que parece ser cierto a la luz de algunos trabajos analizados, pero faltan datos de estudios con mayor número de pacientes, randomizados y aleatorizados para poner luz definitiva sobre este hecho.

*Gas ideal

El gas utilizado generalmente para la realización del neumoperitoneo en la cirugía laparoscópica es el dióxido de carbono. El mismo es bien tolerado en la mayoría de los pacientes, sin embargo en cirugías prolongadas y en pacientes añosos podría generar efectos fisiológicos negativos como hipercapnia y acidemia.

Presenta como ventaja que es soluble en plasma, con una alta afinidad por la hemoglobina en comparación con otros gases lo cual hace menos probable que genere embolismo pulmonar si se inyecta en hígado o en vena.

En base a lo antes analizado se plantea como beneficioso trabajar con una presión de dióxido de carbono de 9 a 12mmHg, lo que permite crear un campo de trabajo adecuado y seguro, disminuyendo los riesgos de utilizar mayores presiones, como compresión de vena cava inferior, alteración de circulación esplácnica, restricción de excursión diafragmática y enfriamiento del paciente (cada 50 litros de gas infundido la temperatura corporal disminuye 1°C).

3- Sellado Tisular

La diseminación peritoneal es una de las causas principales de fallo terapéutico (recaída) y mortalidad en el cáncer gástrico, el 50% de las recurrencias en estos pacientes son intraperitoneales. Los factores que influyen en la diseminación peritoneal son la manipulación del tumor, el sellado tisular linfático inadecuado y la resección incompleta del tumor.⁽⁸⁾

La resección tumoral se realiza siempre con criterio R0 (remoción macroscópica y microscópica del tumor) en todos los casos y se debe cumplir con una manipulación cuidadosa del tumor, con extracción de la pieza en una bolsa para evitar diseminación de células tumorales.

En cuanto al sellado tisular, actualmente se plantea la utilización de selladores vasculares para cumplir estos preceptos, este mecanismo actúa fusionando el colágeno y la elastina de las paredes vasculares para crear un sellado autólogo y permanente, permitiendo de esta forma el sellado de vasos de hasta 7mm de diámetro, con una mínima dispersión térmica.

Todo esto redundará en una reducción media en la duración de la cirugía de un 30% aproximadamente.

Un estudio realizado en el Hospital POVISA (Vigo-España) intentó demostrar la incidencia de linforragia en pacientes sometidos a linfadenectomía laparoscópica en el tratamiento del cáncer gástrico utilizando LigaSure®. Se evaluaron 97 pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico en los que se utilizó este dispositivo, en estos se realizó linfadenectomía D2 en 56% y D1 en 44%, con una media de ganglios resecaos de 29 y 10 adenopatías respectivamente, no demostrándose linforragia en ninguno de los casos. En base a estos hallazgos, comparados con la literatura internacional es que se plantea la utilización de LigaSure® como un método rápido, seguro y eficaz de sellado tisular, el cual determinará seguramente una menor tasa de recaída peritoneal, si nos basamos en dicho análisis.

3.2.6 Gastrectomía Abierta

Las gastrectomías curativas llamadas estándar se basan en un vaciamiento ganglionar D2 y son totales o subtotales dejando en su lugar el quinto superior del estómago. Las gastrectomías curativas no estándar incluyen las gastrectomías modificadas y las gastrectomías ampliadas.

El paciente se coloca en decúbito dorsal con los miembros superiores al costado del cuerpo y un rollo sobre la espalda para abrir el ángulo subxifoideo y así exponer mejor la unión esófago-gástrica.

El cirujano y la instrumentista se colocan a la derecha del paciente, y los ayudantes a la izquierda. La incisión será definida por la anatomía del paciente (sobre todo por el ángulo subxifoideo u obesidad) y por la preferencia del equipo actuante, pudiendo realizar una mediana supraumbilical extendida a infra todo lo que sea necesario para una correcta exposición; la otra opción es la bisubcostal o una boca de horno, éstas últimas con menor impacto sobre la función respiratoria en el postoperatorio inmediato. Para disminuir esta contingencia habitualmente se solicita al anestesiista la colocación de un catéter peridural para analgesia o la realización de una anestesia regional asociada.

La cirugía comienza al igual que en el abordaje laparoscópico (incluso se puede comenzar por una laparoscopia exploradora) con la evaluación completa de la cavidad abdominal para descartar elementos de incurabilidad o irreseccabilidad que hubieren pasado desapercibidos a la evaluación imagenológica preoperatoria.

Seguidamente descartados estos hechos, se procede a realizar una gastrectomía pretendidamente curativa con linfadenectomía D2, cuya extensión dependerá de la localización y tamaño del tumor, de la posibilidad de lograr márgenes oncológicos de seguridad y del tipo histológico.

La cirugía comienza con el decolamiento colo epiploico en vistas a la resección en block de todo el epiplón mayor (discutiremos más adelante si esto es necesario al igual que la burssectomía).(Fig. 19A y B)



Fig 19 A y B. Decolamiento coloepiploico. Gentileza Dr. F. González Calcagno. Hsop. Pasteur.

El resto de la cirugía tiene el mismo proceso que el que ya describimos para la cirugía laparoscópica, realizando la resección de todas las estaciones ganglionares en block necesarias para lograr una linfadenectomía D2. (Fig. 20A y B, 21, 22 y 23)



Fig 20 A y B. Sección duodenal con máquina lineal 80mm, carga verde o azul. Gentileza Dr. F. González Calcagno. Hsop. Pasteur.

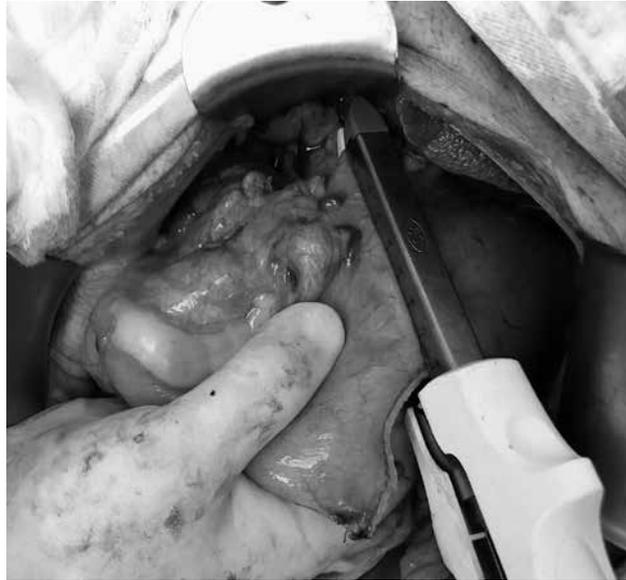


Fig 21. Transección gástrica con sutura lineal 80mm carga verde o azul.
Gentileza Dr. F. González Calcagno. Hsop. Pasteur.

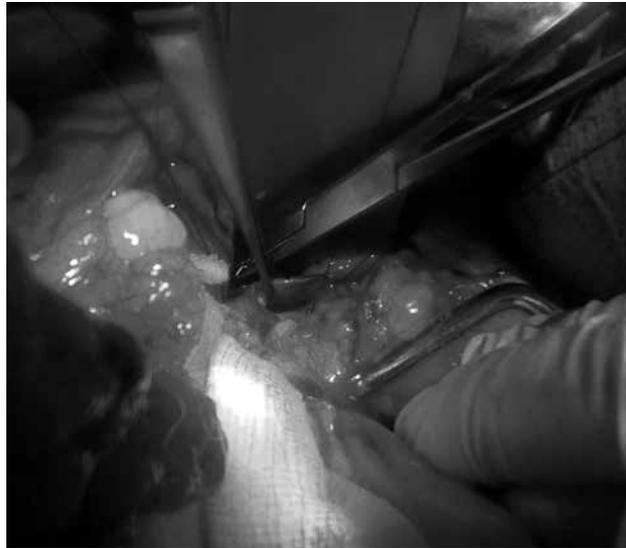


Fig 22. Sección esofágica y confección de jareta de prolene 2-0.
Gentileza Dr. F. González Calcagno. Hsop. Pasteur.



Fig 23. Colocación del anvil de sutura mecánica circular 21mm para anastomosis esófagoyeyunal.
Gentileza Dr. F. González Calcagno. Hsop. Pasteur.

En cuanto a la restitución del tránsito digestivo, la esófagoyeyunostomía se puede realizar con máquina circular de 21mm (Fig.24, 25A,B y C, 26) o en forma manual.

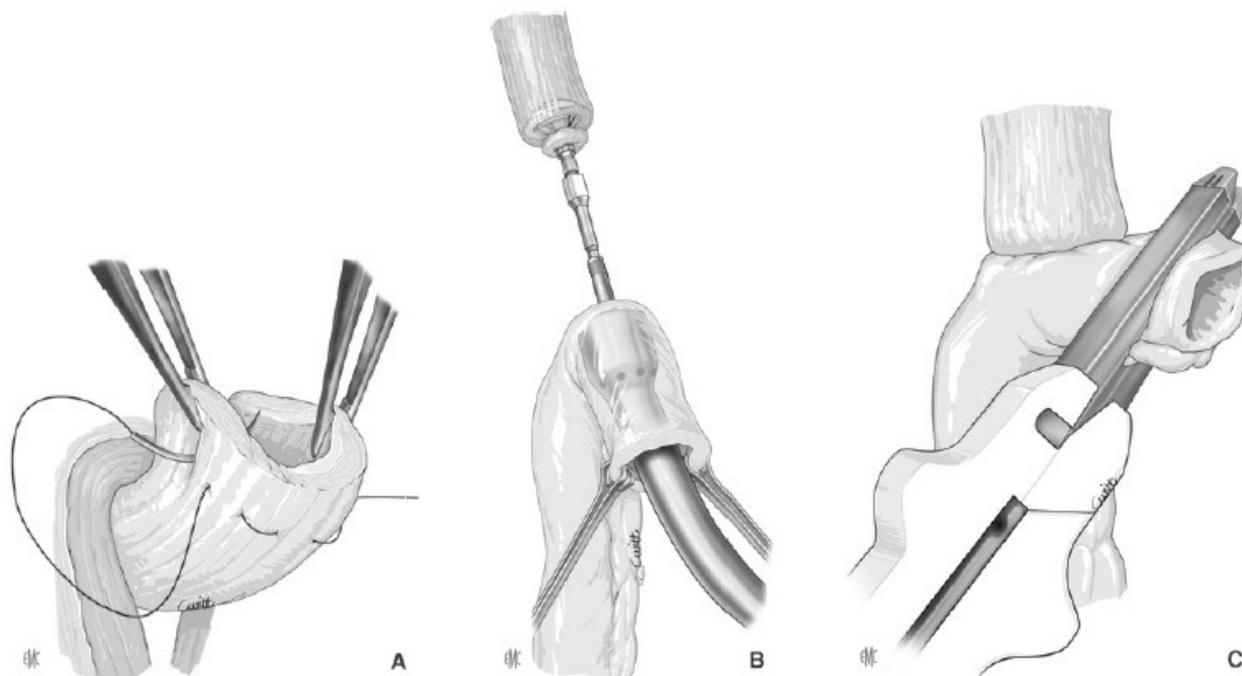


Fig 24. Esófagoyeyunostomía término-lateral mecánica circular 21mm.

Tomado de Dumont F et al. Gastrectomías por Cáncer. EMC - Técnicas quirúrgicas - Aparato digestivo.⁽⁸⁹⁾

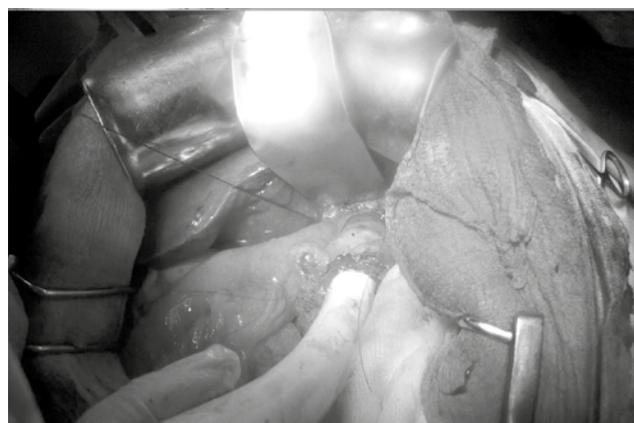


Fig 25 A, B y C. Esófagoyeyunostomía término-lateral con máquina circular 21mm y sección del asa remanente.

Gentileza Dr. F. González Calcagno. Hsop. Pasteur.

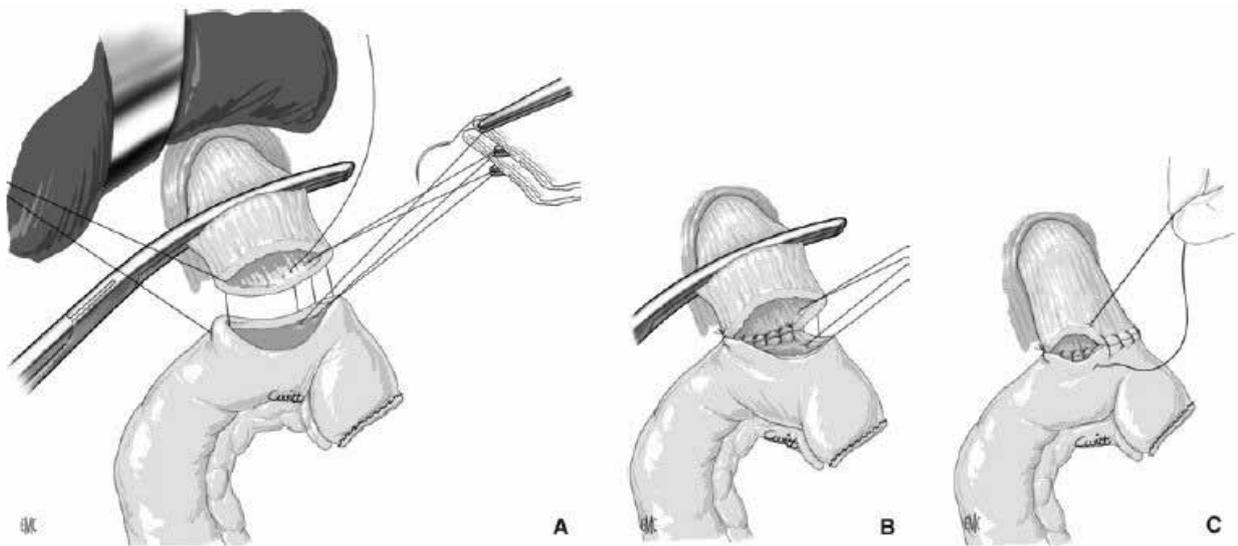


Fig 26. Esófagoyunostomía término-lateral manual.

Tomado de Dumont F et al. Gastrectomías por Cáncer. EMC - Técnicas quirúrgicas - Aparato digestivo.⁽⁸⁹⁾

La gastroyeyunostomía puede confeccionarse con sutura mecánica lineal de 45mm con carga azul o violeta (27A, B y C, y 28) o en forma manual oral parcial. Ambas sobre asa desfuncionalizada tipo "Y" de Roux.

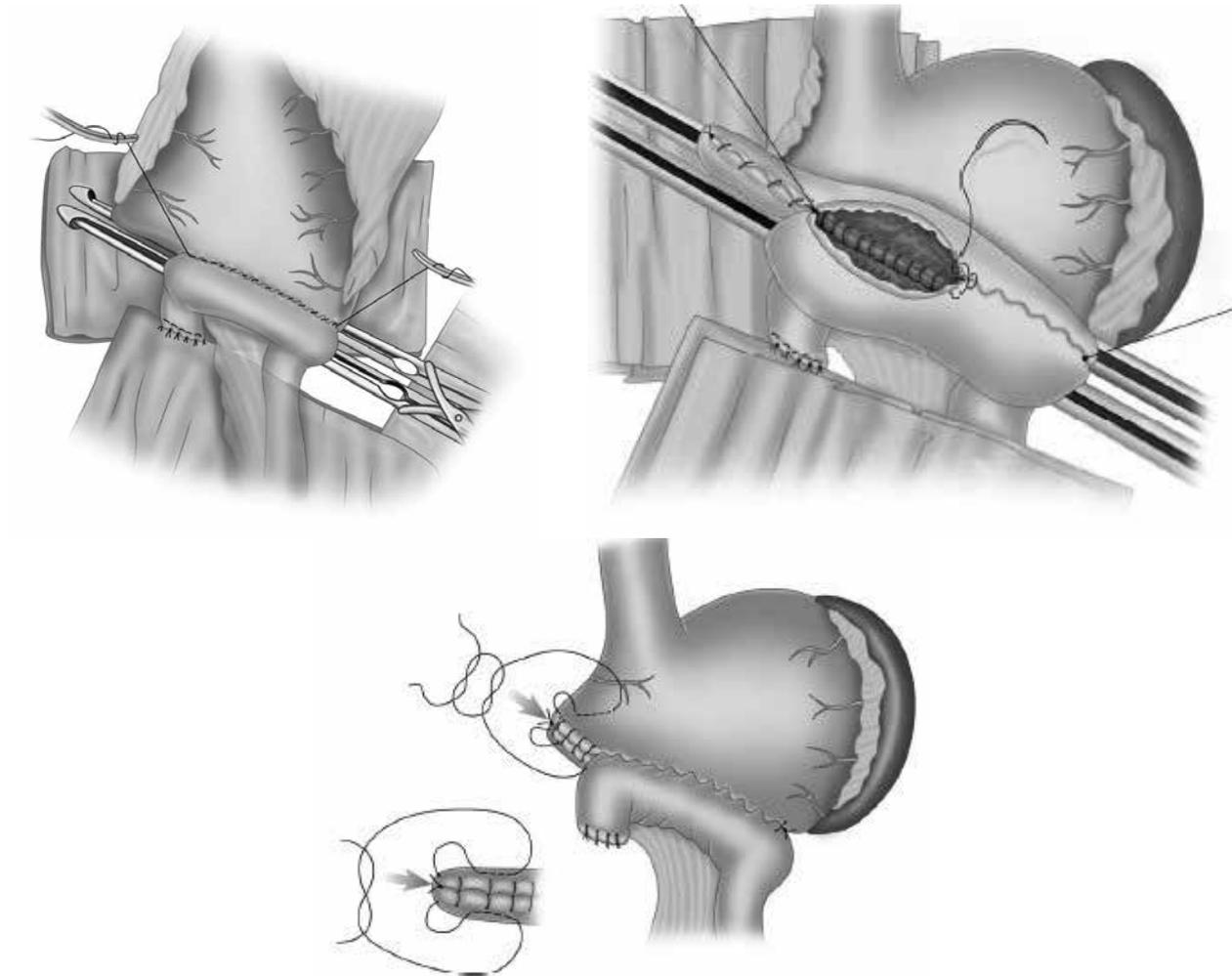


Fig 27 A, B y C. Gastroyeyunostomía término-lateral oral parcial. Siquini W et al. Total, Subtotal and Proximal Gastrectomy in Cancer.⁽⁹⁰⁾



Fig 28. Gastroyeyunostomía Látero-lateral oral parcial manual. Gentileza Dr. F. González Calcagno. Hsop. Pasteur.

La anastomosis al pie se puede realizar con máquina de sutura lineal o en forma manual (Fig. 29). No profundizaremos en aspectos técnicos de las anastomosis ya que las describiremos en la cirugía laparoscópica y éstas dependen fundamentalmente de la preferencia y experiencia del equipo actuante y de los materiales con que se cuenta.



Fig 29. Anastomosis al pie término-lateral manual. Gentileza Dr. F. González Calcagno. Hsop. Pasteur.

3.2.7 Linfadenectomía D1 vs D2. Este vs Oeste.

El Cáncer Gástrico es la sexto cáncer más frecuente en Europa y la cuarta causa de muerte por cáncer en este continente. El abordaje terapéutico ha estado influenciado por las guías Japonesas⁽¹¹⁾ y de la ESMO⁽¹⁰⁾, y requiere un abordaje multidisciplinario, tomándose como referencia para la realización de los tratamientos. Se debe considerar que en occidente el tipo histológico más frecuente es el difuso y sobretodo localizado en el estómago proximal, siendo en la mayoría de los casos diagnosticados en estadios avanzados dado que no existe un programa de screening, estos datos determinan diferencias en la presentación de la enfermedad y una mayor proporción de gastrectomías totales en comparación con los tratamientos de los pacientes asiáticos.

Si bien la presentación clinopatológica de los tumores gástricos es diferente entre los países del este y oeste como hemos analizado, incluyendo su histología, localización, y estadio al momento de la presentación, los factores que determinan las diferencias en la sobrevida no están claros. Siendo considerablemente mayor la sobrevida en las series de los países del este.

Lo que si podemos definir es que el tratamiento quirúrgico difiere fundamentalmente en que en los países de Asia la linfadenectomía extendida se realiza en forma rutinaria, resultando en una remoción de un mayor número de ganglios. Así como los tratamientos peroperatorios también difieren en cuanto a oportunidad, tiempo de aplicación y drogas utilizadas. Todo lo cual redundo en ciertas diferencias en cuanto a sobrevida de esos pacientes.⁽⁹¹⁾

Repasemos un poco la historia en los últimos años de la estadificación del cáncer gástrico en Japón y el TNM de la American Joint Committee Cancer (AJCC) y su implicancias en el tratamiento. En 2011 la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) publica la nueva versión de la clasificación⁽¹⁵⁾ del cáncer gástrico y sus guías de tratamiento, utilizando las mismas definiciones que la séptima edición de la AJCC/TNM para poder comparar la experiencia en Japón con las series a nivel internacional.

La modificación de la categoría N (ganglios linfáticos afectados) fue el cambio más significativo. Tradicionalmente las estaciones ganglionares han sido clasificadas en tres grupos dependiendo de la posición anatómica de los ganglios en cuestión, en relación a la localización del tumor primario. La JGCA agrupa los nodos linfáticos en 16 estaciones, siendo los grupos 1 a 6 que corresponden a los perigástricos, mientras que los 10 restantes grupos están localizados en relación a grandes pedículos vasculares, sector posterior del páncreas y con la aorta. Estos grupos ganglionares están definidos con estaciones numéricas como se muestra en las Fig. 30 y 31. Las estaciones de la 1 a la 12 y la 14v (parte de la estación 6) son definidas como ganglios linfáticos regionales, las metástasis en otros grupos ganglionares deben considerarse metástasis.

Nº	Definición
1	Paracardiales Der
2	Paracardiales Izq
3a	Pequeña curva a lo largo de las ramas de la Coronaria Estomáquica
3b	Pequeña curva a lo largo de las ramas de la Pilórica
4 sa	Gran curva sobre vasos cortos
4 sb	Gran curva sobre Gastroepiploica izquierda
4 d	Gran curva sobre Gastroepiploica derecha
5	Suprapilóricos. Origen Pilórica
6	Infrapilóricos. Origen Gastroepiploica derecha
7	Coronaria estomáquica (Gástrica Izquierda)
8 a	Anterosuperior Hepática común
8 p	Posterior Hepática común
9	Tronco celíaco
10	Hilio esplénico
11p	Esplénica proximal
11d	Esplénica distal
12a	Hepática propia
12b	Hepática sobre la VBP
12p	Hepática retroportal
13	Retropancreático por encima de la papila
14v	Vena Mesentérica superior
14a	Arteria Mesentérica superior
15	Pedículo Cólico medio
16a1	Paraaórticos en el hiato
16a2	Paraaórticos entre Tronco celíaco y vena Renal izquierda
16b1	Paraaórticos entre vena Renal izquierda y arteria Mesentérica inferior
16b2	Paraaórticos entre arteria Mesentérica inferior y bifurcación Aórtica

Fig 30. Número y Clasificación topográfica anatómica de las estaciones ganglionares del cáncer gástrico según la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA). Gastric Cancer 2011⁽¹⁵⁾

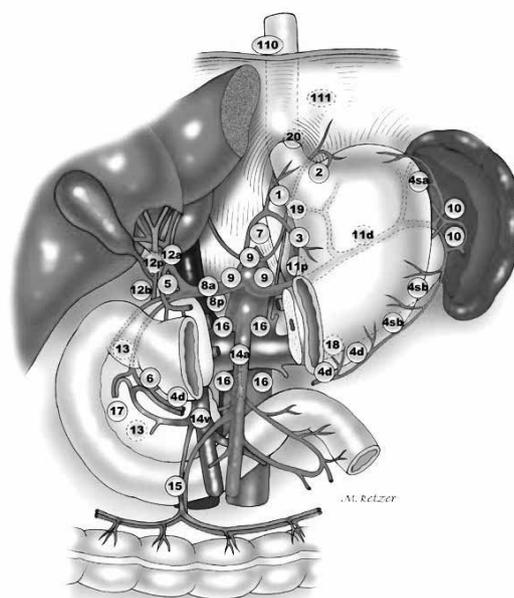


Fig 31. Estaciones ganglionares según la clasificación Japonesa.

Tomada de Bruno Zilberstein et al. Cáncer Gástrico - Estado Atual e Perspectivas. Gastro 2013.⁽⁹²⁾

Se define como D1 a la disección limitada a los linfáticos perigástricos, mientras que la disección D2 (estación 1-12) extiende la linfadenectomía a los nodos localizados en el trayecto de la arteria gástrica izquierda, arteria hepática común, tronco celíaco, arteria esplénica, hilio esplénico, e incluye los nodos perigástricos. El grado de compromiso ganglionar se define como N1-3 y por su parte la extensión de la linfadenectomía de D1 a D3; por ejemplo las metástasis en el segundo grupo nodal se designa como N2 independientemente del número de ganglios afectados y la completa disección de los ganglios del segundo grupo se define como D2.

En la última versión de la clasificación Japonesa, esta definición de la ubicación anatómica de los ganglios afectados ha sido completamente abandonada, y el N únicamente significa la cantidad de ganglios linfáticos metastásicos como se determina en la séptima edición de UICC / TNM.

La extensión de la linfadenectomía debe definirse nuevamente independientemente de la categoría N en las nuevas directivas Japonesas (Fig. 32). La estadificación por etapas de la séptima edición de UICC / TNM también se adoptó en la nueva clasificación Japonesa (Fig. 33) con la finalidad de unificar criterios de categorización y así poder hablar el mismo idioma en cuanto al estadio tumoral, su tratamiento y pronóstico.

Table 2 Differences in N category in Japanese classification of gastric cancer between second and third English edition		
	Second English Edition	Third English Edition
NX	Unknown	Regional lymph node cannot be assessed
N0	No evidence of lymph node metastasis	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis to group 1 lymph nodes, but no metastasis to group 2 or 3 lymph nodes	Metastasis in 1-2 regional lymph nodes
N2	Metastasis to group 2 lymph nodes, but no metastasis to group 3 lymph nodes	Metastasis in 3-6 regional lymph nodes
N3	Metastasis to group 3 lymph nodes	Metastasis in 7 or more regional lymph nodes
N3a	Not described	Metastasis in 7-15 regional lymph nodes
N3b	Not described	Metastasis in 16 or more regional lymph nodes

Fig 32. Diferencias entre la definición de N, entre la 2da y 3ra Edición de en inglés de la clasificación japonesa.

Tomado de Ueno T, Et al. Surg Clin N Am 2017.⁽⁹¹⁾

	Second English Edition				Third English Edition				
	N0	N1	N2	N3	N0	N1	N2	N3	
T1	IA	IB	II	IV	T1a (M), T1b (SM)	IA	IB	IIA	IIB
T2	IB	II	IIIA	IV	T2 (MP)	IB	IIA	IIB	IIIA
T3	II	IIIA	IIIB	IV	T3 (SS)	IIA	IIB	IIA	IIIB
T4	IIIA	IIIB	IV	IV	T4a (SE) T4b (SI)	IIB	IIA	IIB	IIIC
H1, P1, CY1, M1	IV				M1 (any T, any N)	IV			

Fig 33. Diferencias entre la definición de N, entre la 2da y 3ra Edición de en inglés de la clasificación japonesa. Tomado de Ueno T, Et al. Surg Clin N Am 2017.⁽⁹¹⁾

Los términos D1/D2/D3 definidos en la clasificación Japonesa han sido utilizados en todo el mundo para describir la extensión de la linfadenectomía y se han utilizado en varios estudios randomizados y controlados. Sin embargo, no siempre han sido utilizados en forma estricta y se han generado varios errores. Pero dada la complejidad de dicha clasificación y que la localización del tumor para definir la misma presenta muchas variaciones es que la JGCA propone una nueva definición más simple de la linfadenectomía, las estaciones ganglionares disecadas D1, D1+ y D2 se definen para la gastrectomía total o distal independientemente de la localización del tumor.

Las guías de la NCCN y la ESMO indican que la disección D1 implica la remoción de parte o todo el estómago incluyendo los ganglios linfáticos del epiplón menor y mayor (los que incluyen ganglios paracardiales derechos e izquierdos, ganglios de la curvatura mayor y menor, ganglios suprapilóricos, infrapilóricos y de la arteria gástrica derecha o pilórica). Así mismo indican que D2 incluye todos los ganglios perigástricos (D1) más los de la arteria gástrica izquierda o coronaria estomáquica, arteria hepática, tranco celiaco, hilio esplénico y arteria esplénica.

Los ganglios de la arteria gástrica izquierda (estación 7) que eran clasificados como N2 para tumores de cualquier localización en la clasificación Japonesa previa, actualmente son considerados como D1 para cualquier tipo de gastrectomía.

El primer gran trabajo colaborativo de Occidente relacionado a la linfadenectomía en cáncer gástrico fue publicado en 1999 por Bonenkamp et al⁽¹⁶⁾, reconocido como el trabajo del Dutch Gastric Cancer Trial (DGCT). Como ya mencionamos la JGCA ha estandarizado y recomienda la disección ganglionar D2 en la cáncer gástrico y plantea que la linfadenectomía D1 es un procedimiento insuficiente, debiendo considerarse solamente como parte de tratamientos paliativos del cáncer gástrico. El objetivo de dicho estudio era demostrar si existían ventajas en la realización de dicho procedimiento.

Para brindar más evidencia se tomaron en cuenta los resultados de estudios randomizados llevados adelante en el Reino Unido y en el grupo de cáncer gástrico de los países bajos entre los años 1989 y 1993 con un total de 996 pacientes comparando la realización de linfadenectomía D1 vs D2, con resultados comparables entre ambos grupos.^(93,94,95)

Dentro de las conclusiones de este trabajo se destaca que los pacientes sometidos a linfadenectomías D2 tuvieron mayor porcentaje de complicaciones (34% vs 25%), un mayor número de muertes postoperatorias (10% vs 4%), una mayor estadía hospitalaria (16 vs 14) (Fig. 34) y con un porcentaje de supervivencia a 5 años similar en ambos grupos 45% para el D1 y 47% para D2, sin mejoras en los porcentajes de recaída. (Fig. 35) Frente a estos resultados no recomiendan la realización de una linfadenectomía D2 de rutina en pacientes con cáncer gástrico.⁽¹⁶⁾

OUTCOME	DISSECTION		P VALUE
	D1 (N= 380)	D2 (N=331)	
Median duration of hospital stay — days	14	16	<0.001
Complications — no. (%)	94 (25)	142 (43)	<0.001
In-hospital death — no. (%)	15 (4)	32 (10)	0.004

Fig 34. Resultados perioperatorios comparando la linfadenectomía D1 vs D2. Tomado de Bonenkamp et al. N Engl J Med 1999⁽¹⁶⁾

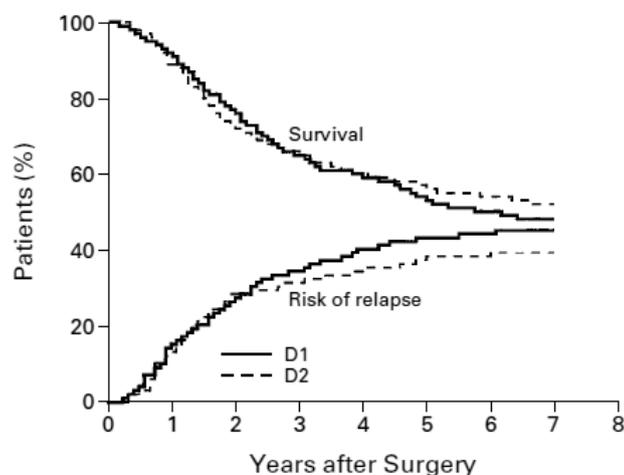


Fig 35. Sobrevida y Riesgo de recaída con la linfadenectomía D1 vs D2.

Tomado de Bonenkamp et al. N Engl J Med 1999⁽¹⁶⁾

Unos años más tarde realizan un análisis⁽²⁵⁾ con un seguimiento de más de 10 años a aquellos pacientes del trabajo del Dutch Gastric Cancer Trial (DGCT), valorando la morbimortalidad a largo plazo de los pacientes que fueron sometidos a linfadenectomía por cáncer gástrico. Se cuestionaban aún si la extensión de linfadenectomía podía contribuir a la mejoría en la morbimortalidad del cáncer gástrico, dado que esos resultados no se habían podido comprobar en estudios randomizados.^(16,17,96,97)

En dichos estudios la morbimortalidad fue significativamente mayor en los grupos con linfadenectomía tipo D2. Si bien teóricamente la remoción de un mayor número de ganglio linfáticos aumentaría las chances de curabilidad, la misma puede ser irrelevante si los ganglios no están afectados o si su realización determina un aumento sustancial de la morbimortalidad.

Estos autores concluyen que los estudios randomizados con seguimiento a largo plazo (a diferencia de los estudios Japoneses) no han demostrado una mejora en la sobrevida global de los pacientes tratados con disección ganglionar extendida (D2). La morbimortalidad de los mismos está relacionada con la extensión de la disección ganglionar, la realización de esplenectomía y/o pancreatectomía, y la edad mayor a 70 años. Solo debería considerarse la disección extendida tipo D2 en pacientes con enfermedad en N2, lo cual es difícil de identificar en el intraoperatorio. (Fig.36) Aún así revisando bien los resultados se puede observar un porcentaje de sobrevida más alto con la linfadenectomía D2 en los estadios avanzados IIIA en adelante, lo que denota que esta extensión en la disección ganglionar mejora los resultados oncológicos a largo plazo (mortalidad por cáncer), a pesar de algún porcentaje mayor de complicaciones perioperatorias; lo que queda bien demostrado en la Fig. 36, lo que fue demostrado años más tarde como lo analizaremos en un estudio del 2010.

Tumor-node-metastasis stage†	D1	D2	D1	D2
IA	75	60	69	58
IB	97	47	72	44
II	93	23	77	37
IIIA	60	4	54	22
IIIB	24	0	20	10
IV	28	0	36	3

Fig 36. Comparación de la linfadenectomía D1 vs D2 y su relación % de SG de acuerdo al estadio tumoral.

Tomado de Hartgrink H et al. J Clin Oncol 2004.⁽²⁵⁾

La opinión de consenso en las recomendaciones de la ESMO(10) es que, en los países occidentales, los pacientes deben someterse a una disección D2, la que debe llevarse a cabo de forma especializada, en centros de alto volumen con experiencia quirúrgica y cuidado postoperatorio adecuado.^(98,99,100,101) La cirugía laparoscópica tiene el beneficio potencial de disminuir la morbilidad postoperatoria y reducir el tiempo de recuperación postoperatoria. Aunque existen inquietudes respecto a la posibilidad de una reducción de la cosecha ganglionar con un abordaje laparoscópico, un metaanálisis reciente sugiere que los rendimientos de los ganglios linfáticos son comparables para ambos enfoques.⁽¹⁰²⁾ Por tanto se debe tener en cuenta que el abordaje laparoscópico con disección de tipo D2 tiene resultados comparables con el laparotómico cuando se realiza en centros especializados.

Aunque la extensión de la linfadenectomía es un punto controversial que ha sido discutido durante décadas, la mayoría de los cirujanos Japoneses y Koreanos están de acuerdo en que la linfadenectomía extendida D2 determina mejores resultados y sobrevida a largo plazo.^(103,104,105)

En las últimas guías Japonesas la JGCA recomienda que todos los cánceres gástricos potencialmente curables deben ser tratados con linfadenectomías tipo D2. D1 y D1+ deberían considerarse como una opción en tumores T1. Pudiendo plantearse la linfadenectomía D1+ en pacientes de pobre riesgo o en los casos en que por determinadas circunstancias no pueda realizarse una linfadenectomía D2 segura. Siendo recomendable la evaluación de por lo menos 16 ganglios para establecer el estatus ganglionar N.

Si bien la resección tipo D1 ha sido llevada adelante por varios centros^(17,25,95) que no consideraban el beneficio de la disección D2, el seguimiento a largo plazo ha podido determinar que existe un beneficio real de la linfadenectomía en la sobrevida para los pacientes a los que se les realizó una linfadenectomía D2.⁽¹⁾

Los porcentajes de sobrevida global a 15 años fueron de 21% y 29% para los grupos en que se realizó linfadenectomía tipo D1 y D2 respectivamente. La disección D2 se asoció con un menor porcentaje de recurrencia local (12% vs 22%) y regional (13% vs 19%). Lo más importante es que la muerte determinada por cáncer gástrico fue significativamente menor en el grupo de las D2 en relación con el grupo de las D1 (37% vs 48%).⁽¹⁾ (Fig. 37 y 38)

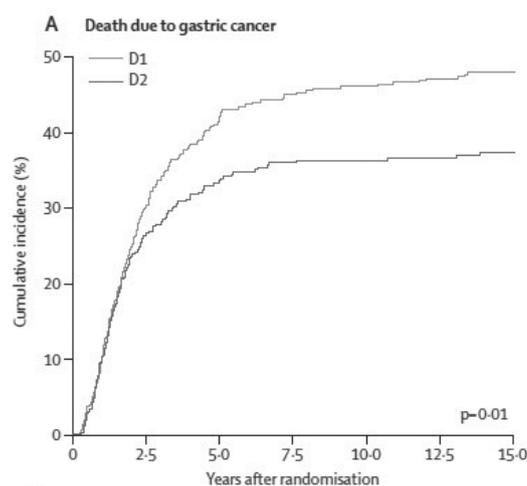


Fig 37. Mortalidad por cáncer comparando linfadenectomía D1 vs D2.

Tomado de Songun I. et al. Lancet Oncol 2010⁽¹⁾ Tomado de Hartgrink H et al. J Clin Oncol 2004.⁽²⁵⁾

N stage					
N0	171	35% (27-42)	144	39% (31-47)	
N1	138	15% (9-21)	113	28% (19-36)	
N2	50	0% (0)	47	19% (8-30)	
N3	21	0% (0)	27	0% (0)	
TNM stage (UICC, 1997)†					
IA	75	41% (29-52)	69	53% (42-65)	
IB	97	36% (26-45)	72	27% (17-38)	
II	93	15% (7-22)	77	33% (23-44)	
IIIA	60	3% (0-8)	54	19% (8-29)	
IIIB	24	0% (0)	20	10% (0-23)	
IV	28	0% (0)	36	3% (0-8)	

Fig 38. Evaluación a 15 años de la SG luego de linfadenectomía D1 vs D2.

Tomado de Songun I et al. Lancet Oncol 2010⁽¹⁾

En base a los resultados de este estudio con un seguimiento medio de 15 años⁽¹⁾ realizado al grupo de pacientes del DGGT⁽¹⁶⁾, se demuestra que la linfadenectomía D2 está asociada a una menor recurrencia locoregional, menor número de muertes relacionadas a cáncer gástrico en comparación con la linfadenectomía D1, teniendo como contrapartida que se asocia a una mayor morbimortalidad postoperatoria.

Sin embargo dado que actualmente se considera apropiada la preservación del bazo y del páncreas distal en la linfadenectomía D2 (a menos que exista invasión tumoral) y dado que ésta determina una menor recurrencia y mayor sobrevida, la misma debe ser recomendada en todos los pacientes con cáncer gástrico reseccables sometidos a cirugía

con criterio curativo. Esta técnica es segura y aplicable, siendo de suma relevancia que el equipo que la realiza esté entrenado y que se estandarice la técnica quirúrgica con el objetivo de disminuir el índice de complicaciones.

En las últimas guías de la NCCN⁽¹²⁾ los reportes de los países del oeste también sugieren que la disección D2 está asociada con menor índice de complicaciones postoperatorias y tiende a mejorar la sobrevida global cuando es realizada en centros de referencia con experiencia en dicha cirugía. En las mismas se recomienda la realización de una gastrectomía con linfadenectomía D1 o D2 modificada para los pacientes con cáncer gástrico reseccable y la excisión de por lo menos 15 ganglios linfáticos. En el Este la linfadenectomía D2 está indicada para tumores potencialmente curables T2-T4 y en tumores T1 con sospecha de compromiso ganglionar.

En suma desde que existe evidencia contundente que apoya que la linfadenectomía D2 puede ser realizada en forma segura con preservación del bazo y que los resecciones extendidas (D2 más ganglios para-aórticos) no mejoran la sobrevida, se plantea que la misma, debe ser considerada como el procedimiento estándar en el abordaje de los pacientes con CGLA tratados con criterio pretendidamente curativo. Por lo tanto la gastrectomía de extensión variable con linfadenectomía D2 conservando el páncreas distal y el bazo está aceptada actualmente como el tratamiento quirúrgico estándar para el cáncer gástrico reseccable con criterio pretendidamente curativo en el este y el oeste.⁽⁹¹⁾

3.2.8 Omentectomía parcial o total?

El omento es un delantal de tejido mesentérico que cuelga del estómago, proporcionando protección y reducción de la adhesión intestinal. Tiene también un papel en la defensa antibacteriana, absorbe materiales extraños en la cavidad abdominal y proporciona cobertura a los procesos inflamatorios abdominales a modo de barrera de defensa.^(106,107) En el epiplón mayor existe un tipo de tejido linfoide, llamado punto lácteo, que actúa como una puerta a través de la cavidad abdominal hacia el subperitoneo⁽¹⁰⁸⁾, que contribuye a la siembra peritoneal de las células tumorales. Por lo tanto, se cree que su resección completa es esencial para eliminar las células tumorales durante la cirugía del cáncer gástrico.^(109,110,111)

Sin embargo, hasta el momento no ha habido evidencia que muestre una mejora definitiva de la supervivencia después de la gastrectomía con omentectomía, incluso en casos de cáncer gástrico avanzado. En las pautas de tratamiento japonés del cáncer gástrico publicadas en el 2017⁽¹¹⁾, no hay un comentario definido con respecto a la omentectomía; pero en cambio, éstas establecen que “La extirpación del omento mayor generalmente se integra en la gastrectomía estándar para T3 (SubSerosa) o tumores más profundos.

En la década de 1960, gracias a los trabajos del Dr. Jinnai D. et al. la bursectomía se constituyó como un elemento integral del manejo quirúrgico radical del cáncer gástrico, con la finalidad de eliminar completamente micro metástasis presentes en la trascavidad de los epiplones y la enfermedad linfonodal peri pancreática, al lograr la remoción en bloque de dicha cavidad, disminuyéndose así la recurrencia local de la enfermedad.⁽¹¹²⁾

La eliminación completa del peritoneo de la cavidad abdominal es teóricamente imposible; por lo tanto, el efecto de la omentectomía mayor en la prevención de la recaída peritoneal puede ser seguramente limitado. De hecho, algunos estudios realizados en Japón demostraron que la gastrectomía conservadora del epiplón mayor para el cáncer gástrico avanzado podría no tener ningún efecto significativo en la supervivencia del paciente.

En los últimos años se ha venido desarrollado rápidamente la cirugía laparoscópica para el cáncer gástrico en Oriente, siguiendo dicho rumbo algunos países europeos y estados unidos; estando en desarrollo actualmente varios ensayos clínicos de cirugía laparoscópica gástrica para la enfermedad avanzada.

El epiplón mayor en la cirugía laparoscópica generalmente se conserva en forma parcial, por motivos diversos, inmunológicos, mejor manejo de la pieza y disminución del tiempo operatorio, anatómicos (no hay ganglios más allá de 3-4cm de la arcada gastroepiploica), su impacto sobre la albúmina sérica y la relación de ésta con la cicatrización, entre otras.

Las funciones principales del omento mayor como mecanismo de defensa se centran en, su capacidad de adherirse a los sitios de inflamación, la absorción de bacterias y cuerpos extraños, su capacidad para proveer leucocitos con lo que se logra una respuesta inmune local y la capacidad para promover la angiogénesis en las estructuras contiguas.^(107,114,115)

En diversos modelos animales se ha demostrado que la omentectomía tiene un impacto en la supervivencia de células neoplásicas libres intraperitoneales y disminuye la incidencia de recurrencia local. Esto y el hecho de que el omento se encuentra íntimamente relacionado con el estómago y el drenaje linfático gástrico, hacen que la omentectomía sea parte integral de la gastrectomía radical en cáncer gástrico.^(116,117,118) Sin embargo, no existe evidencia científica contundente sobre la extensión de la resección omental y su relación con la sobrevida postcirugía.^(107,111)

Por otra parte la bursectomía como parte del tratamiento radical del CGLA también hay quienes la fundamentan y defienden, aunque tampoco hay evidencia clara que esa conducta afecte significativamente las posibilidades de recaída y la supervivencia. Se cree que podría tener su indicación más precisa y contundente en aquellos tumores de la pared posterior gástrica con compromiso seroso. Lo que si está laudado es que para que ésta sea una indicación estándar en la cirugía del cáncer gástrico, debe ser segura y otorgar un beneficio real en cuanto al tiempo libre de enfermedad y sobrevida.

Hasegawa S. et al. estudiaron 330 pacientes entre 2000 y 2009, que se dividieron en dos grupos, grupo R que son los pacientes a los que se les realizó la omentectomía y grupo P a los pacientes en los que se hizo una gastrectomía con preservación del epiplón.

La mediana de tiempo de seguimiento de los sobrevivientes en cada grupo fue de 5.1 (rango, 0.5–10.9) años en el grupo R y 3.3 (rango, 0.3–5.8) años en el grupo P, respectivamente. Las tasas de sobrevida sin recaída a 3 y 5 años fueron 72.9% (intervalo de confianza del 95%, 64.1–81.7) y 66.2% (56.6–75.8%) en el grupo R, y 76.7% (67.9–81.2) y 67.3% (55.1–79.5) en el grupo P, que no fueron significativamente diferentes ($P = 0.750$). (Fig. 31) La sobrevida global no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos. Las tasas de supervivencia a 3 y 5 años fueron 77.9% (69.5–86.3) y 66.6% (57.0–76.2) en el grupo R y 89.3% (82.6–96.0) y 79.6% (68.2–91.0) en el grupo P ($P = 0.051$). (Fig. 39 y 40)

En definitiva la sobrevida libre de recurrencia a 3-5 años, no tuvo diferencias significativas en ambos grupos, lo que sugiere que la gastrectomía con preservación del epiplón realizada en pacientes con cáncer gástrico avanzado no aumenta la recurrencia peritoneal ni afecta la sobrevida de los pacientes en comparación con la gastrectomía convencional, de todos modos la comparación presenta algunos sesgos y la misma debería ser evaluada mediante estudios controlados y randomizados.⁽¹¹³⁾

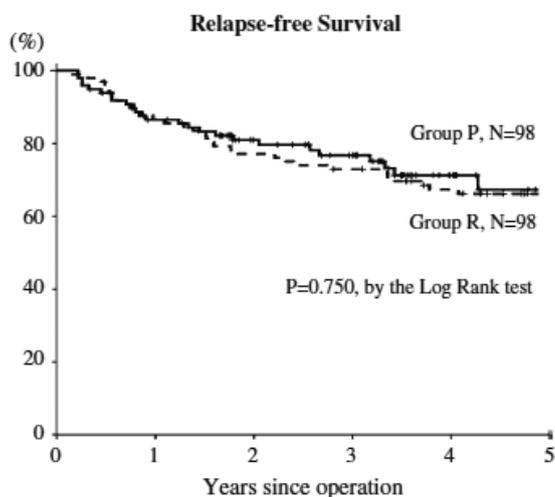


Fig 39. Sobrevida libre de enfermedad luego de omentectomía parcial (P) vs total (R). Tomado de Hasegawa S. et al. Gastric Cancer 2013⁽¹¹³⁾

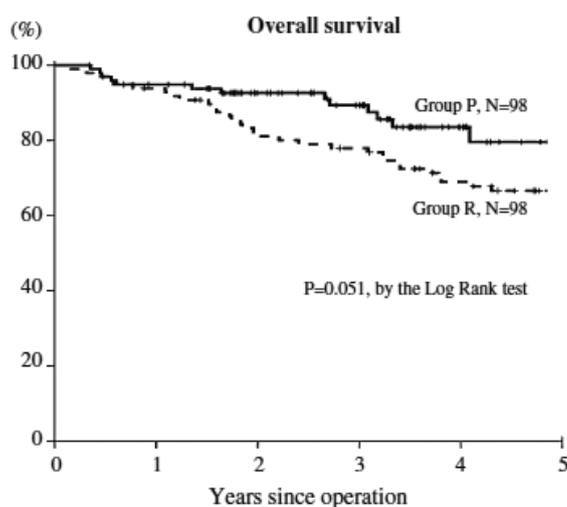


Fig 40. Sobrevida global luego de omentectomía parcial (P) vs total (R) Tomado de Hasegawa S. et al. Gastric Cancer 2013⁽¹¹³⁾

El tratamiento quirúrgico estándar del cáncer gástrico como ya hemos mencionado en reiteradas ocasiones en el transcurso de este relato consiste en la gastrectomía de extensión variable, linfadenectomía de la primera y segunda barrera ganglionar más la omentectomía, con la finalidad de reseca la enfermedad macro y microscópica con márgenes quirúrgicos libres.^(10,11,12) Dicho procedimiento constituye la única opción de curación en estos pacientes.

En la gran mayoría de las publicaciones sobre la extensión de la linfadenectomía en cáncer gástrico, se demostró el beneficio oncológico de la misma, mientras que el papel de la omentectomía total en este contexto últimamente ha sido ampliamente cuestionado⁽¹¹⁹⁾ y actualmente la Japanese Gastric Cancer Association recomienda la omentectomía parcial para tumores T1 y T2 y la omentectomía total únicamente para tumores T3 y T4 como procedimiento estándar.⁽¹¹⁾

El estudio de Kim et al, publicado en 2014, reporta los resultados de una cohorte retrospectiva en la que incluyen 146 pacientes con cáncer gástrico avanzado (T2 y T3) sometidos a gastrectomía laparoscópica más omentectomía total y pacientes con gastrectomía laparoscópica más omentectomía parcial. Con respecto a la recidiva tumoral, ésta se presentó en 17,3% en el grupo sometido a omentectomía total y en 7,6% el grupo de omentectomía parcial. No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en lo referente a sobrevida libre de enfermedad. (Fig. 41)

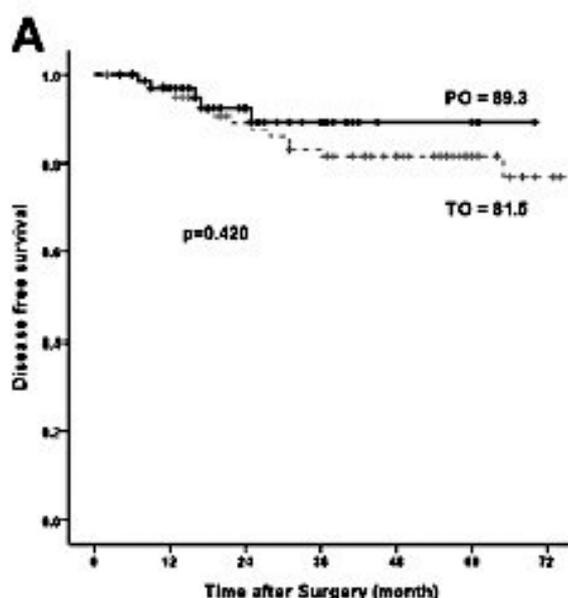


Fig 41. Sobrevida libre de enfermedad luego de omentectomía parcial vs total.
Tomado de Kim DJ et al. World J of Surg Oncol. 2014⁽¹¹⁹⁾

En definitiva diversos estudios han mostrado resultados contradictorios en lo referente a la utilidad de la burssectomía en el contexto del cáncer gástrico. Sin embargo, la evidencia científica actual no ha revelado resultados concluyentes que apoyen o descarten su utilidad, razón por la que este procedimiento no debe ser abandonado y debiera ser evaluado con más estudios prospectivos.

Por otra parte, la omentectomía parcial parece presentar resultados oncológicos similares a la omentectomía total en cáncer gástrico, con una menor morbilidad y menor tiempo operatorio, principalmente en el contexto de la cirugía laparoscópica. Sin embargo, la evidencia científica no es concluyente en lo referente a resultados oncológicos por lo que parece prudente esperar resultados de estudios con mejor diseño metodológico antes de abandonar la práctica de la omentectomía total sobre todo en cáncer gástrico con afección de la serosa.⁽¹²⁰⁾

3.2.9 Diferentes tipos de anastomosis

1- Esofagoyeyunostomía-

La gastrectomía total laparoscópica no ha sido tan popular como la gastrectomía distal debido fundamentalmente a la mayor dificultad que implica la reconstrucción del tránsito digestivo en estos pacientes, es un paso técnicamente difícil y crítico para el éxito de la cirugía. Los principios que se deben mantener al momento de realizar una anastomosis están bien establecidos en la cirugía abierta y se aplican en el abordaje laparoscópico, siendo fundamental la correcta vascularización de los cabos a anastomosar, que se encuentren libres de tensión y la utilización de una técnica quirúrgica de buena calidad.

En la evolución de la gastrectomía laparoscópica han surgido diferentes modalidades de restablecimiento del tránsito digestivo. Analizaremos algunas de las que consideramos de mayor relevancia, tanto en para la esofagoyeyunostomía como para la gastroyeyunostomía.

Okabe y colaboradores⁽¹²¹⁾ presentan en el año 2007 su experiencia en la realización de la esófago-yeyunoanastomosis con Y de Roux a través de una minilaparotomía realizando ciertas modificaciones con respecto al método de stappler lineal. En primer lugar realiza la anastomosis esófago-yeyunal látero-lateral con sutura lineal antes de la sección esofágica (no planteable en tumores que comprometan el sector distal del esófago, dado que no es posible su correcta

evaluación). Otra modificación es la creación de la anastomosis en el sector izquierdo del esófago (que habitualmente se realiza en su lado derecho) permitiendo de este modo una manipulación con mayor espacio y en tercer lugar el stapler para el cierre del orificio común es operado a través de un trocar y no por la minilaparotomía, siendo dicha manipulación más fácil y permitiendo de este modo su monitoreo bajo visión directa. (Fig. 42)

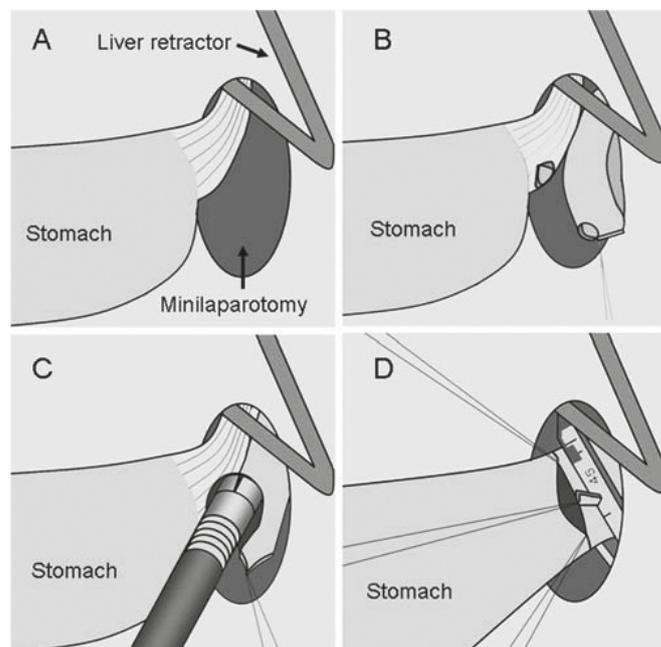


Fig 42. Esófagoyeyunostomía látero-lateral con sutura mecánica lineal.
Tomado de Okabe H. et al⁽¹²¹⁾

Un año más tarde el mismo equipo de Okabe y colaboradores⁽¹²²⁾ presentan un nuevo trabajo en que plantean que se bien el método analizado es simple y seguro tiene algunas desventajas a considerar, como la dificultad que puede generar la realización de este procedimiento a través de una minilaparotomía en pacientes obesos, requiriendo en muchos casos su ampliación y que la realización de una anastomosis esófago-yeyunal previo a la sección esofágica no permite examinar los bordes de sección.

En base a estos conceptos los autores plantean nuevas modificaciones en el método de la anastomosis intracorpórea con stapler lineal. Para realizar la anastomosis de una manera más simple, realizan la sección esofágica utilizando un stapler flexible de 45mm con carga azul o violeta, mientras rotan el esófago en sentido antihorario 45 grados. Exterio-rización del estómago, marcado y sección del asa yeyunal y confección de la anastomosis yeyuno-yeyunal látero-lateral al pie con poliglactina 910 3-0. Realización de un orificio en el sector distal del asa yeyunal que reintegran a la cavidad abdominal y restablecen el neumoperitoneo. Confección luego la anastomosis esófago-yeyunal latero-lateral previa apertura en el sector distal del esófago, tutorizado por sonda nasogástrica. La anastomosis se confecciona en el sector dorsal izquierdo del esófago utilizando un stapler flexible de 45mm con carga azul o violeta. El orificio común se cierra posteriormente con grapas y luego con máquina stapler lineal, o eventualmente en forma manual.

Las ventajas con respecto al procedimiento anterior son que la rotación esofágica permite realizar la anastomosis más cómodamente, la colocación de la sonda nasogástrica en el orificio del esófago permite su correcta identificación, dado que luego de seccionado asciende al mediastino y es difícil su localización. (Fig 43A,B y C)



Fig 43 A, B y C. Anastomosis esófago-yeyunal látero-lateral con stapler 45mm carga azul. Dr. Viola y cols. MUCAM 2105.

Otro método utilizado para la confección de dicha anastomosis es la realización de un anastomosis esófago-yeyunal latero-lateral con stapler flexible de 45mm carga azul o violeta, previo a la sección esofágica.⁽¹²³⁾

En este procedimiento se comienza por la movilización completa del estómago y se realiza una tracción esofágica. Se identifica el yeyuno a 15-20cm del ángulo de Treitz y se realiza una disección del mesenterio del mismo(3-5cm). Luego se asciende el asa yeyunal y se enfrenta su borde antimesentérico a la pared derecha del esófago, se realiza una apertura pequeña en ambos y se confecciona la anastomosis esófago-yeyunal látero-lateral con endostapler de 60mm con carga azul o violeta. Posteriormente se identifica el sector desnudo del yeyuno y se secciona el esófago y el asa yeyunal con otro endostapler de 60mm con carga blanca o azul. Se realiza una pequeña incisión para exteriorizar la pieza y confeccionar la anastomosis yeyuno-yeyunal látero-lateral al pie con poliglactina 910 3-0.

Este procedimiento presenta como ventajas según sus autores la posibilidad de ser realizado totalmente intra-corpóreo, la confección de una anastomosis larga (60 mm) con menor riesgo de estenosis y su realización en forma látero-lateral, que no requiere congruencia de cabos. Por dichos motivos lo consideran un procedimiento seguro y de sencilla realización. (Fig. 44)

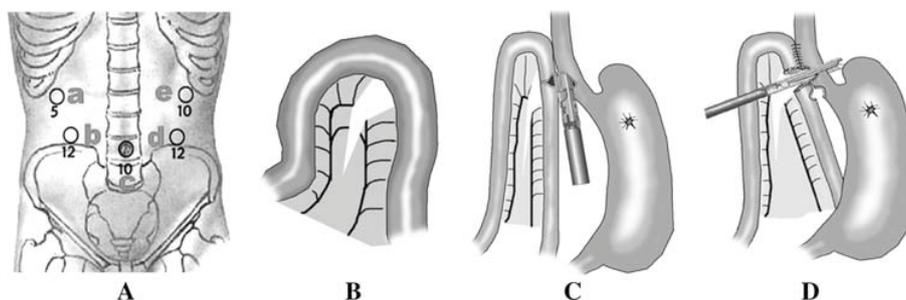


Fig 44. Esófagoyunostomía látero-lateral con sutura mecánica lineal. Tomada de Ziqiang W. et al⁽¹²³⁾

Otro método utilizado para confeccionar la anastomosis esófago-yeyunal es la utilización del anvil transoral. Jeong y Park⁽¹²⁴⁾ presentaron su experiencia con dicho procedimiento en 16 pacientes sometidos a gastrectomía total laparoscópica. Los pasos para su realización implican en primer lugar la movilización completa del esófago abdominal y su sección a 2cm de la unión esófago gástrica con máquina lineal carga azul o violeta de 45 o 60mm. Se introduce luego el tubo del sistema OrVil™ transoral (anvil de 21mm) en el esófago, cuando se identifica su sector distal, se crea un pequeño orificio en el esófago y se extrae el tubo a través del mismo hasta que el anvil alcanza el extremo del esófago. Luego de marcar el loop yeyunal para realizar la reconstrucción en Y de Roux se realiza una minilaparotomía (protegida por un dispositivo con nylon) para exteriorización del estómago y el asa previamente marcada, realizando la anastomosis yeyuno-yeyunal latero-lateral al pie con poliglactina 910 3-0. Se inserta una máquina circular en el extremo del asa yeyunal, se introduce en la cavidad abdominal, se restablece el neumoperitoneo (cerrando el dispositivo sobre el mango de la sutura circular), se cambia la posición de la cámara y se confecciona la anastomosis esófago-yeyunal circular término-lateral bajo visión directa. Se cierra el orificio yeyunal con máquina de sutura lineal articulada de 45 o 60mm carga azul o blanca, y se deja drenaje enfrentado a la anastomosis.

Las ventajas obtenidas con este método es su fácil realización, ya que el sistema OrVil™ está diseñado para insertar el anvil transoral en el esófago sin necesidad de realizar jareta y la utilización del dispositivo que protege la pared permite manejar la máquina circular en la cavidad abdominal manteniendo el neumoperitoneo. Estos avances en la técnica acortan los tiempos quirúrgicos y presentan buenos resultados. (Figs. 45, y 46A, B, C y D)



Fig 45. Sistema OrVil™, permite el pasaje transoral del anvil para una sutura esófago-yeyunal circular de 21mm.

Tomado de Knight B.C et al. J Gastrointest Surg 2014.⁽¹²⁵⁾

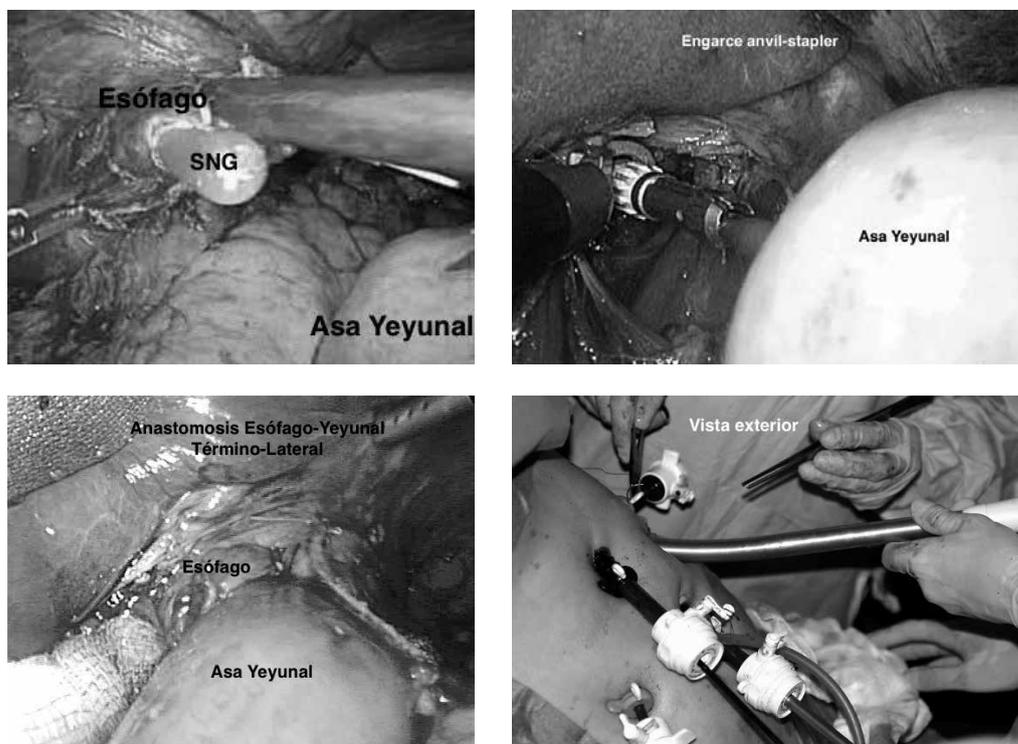


Fig 46 A, B C y D. Anastomosis esófago-yeyunal término-lateral con OrViil™.
Gentileza Dr. Toscano E y cols. POVISA. Vigo-España.

Por nuestra parte realizamos la esófagoyeyunostomía latero-lateral a la izquierda del esófago con máquina lineal articulada de 45mm con carga azul o violeta, subimos el asa yeyunal sin seccionar y luego de terminar la anastomosis y cerrar las ostomías con sutura continua de poliglactina 910 3-0 en 2 planos (como ya fue mostrado precedentemente). Realizamos la sección del asa a la izquierda del esófago, para luego confeccionar la anastomosis al pie a unos 60-70cm, con sutura lineal articulada de 45mm carga blanca o azul, cerrando las ostomías de igual forma que las de la esófagoyeyunostomía. También hemos confeccionado la anastomosis al pie en forma manual a través del puerto por donde extraemos la pieza, protegiendo la piel y el plano músculo aponeurótico con un dispositivo plástico.

Otra alternativa para la anastomosis Esófago-Yeyunal Término-Lateral, es realizarla con sutura circular de 21mm. Colocamos el anvil a través de una gastrotomía en la unión esófago-gástrica, con el punzón colocado y con una hebra de 5cm de poliglactina 910 2-0 en el extremo, la cual la sacamos por la cara anterior del esófago inmediatamente por encima del lugar de sección. Procedemos a la sección esofágica con máquina lineal articulada 60mm carga azul o violeta (Fig. 47)



Fig 47. Sección esofágica con máquina lineal articulada 45mm carga azul o violeta.
Dr. Viola y cols. MUCAM 2107.

Identificación del asa yeyunal para la anastomosis a unos 25-30cm del ángulo de Treitz. Ampliación del puerto sobre la línea medio clavicular, colocación del protector plástico en la pared. Extracción de la pieza y del asa yeyunal, sección de la misma a unos 25-30cm del ángulo de Treitz.

Colocación de la máquina de sutura circular 21mm y exteriorización del punzón de la máquina sobre la cara antemesentérica del asa yeyunal eferente a unos 8-10cm del borde de sección. (Fig. 48)



Fig 48. Colocación de la máquina de sutura circular 21mm. Dr. Viola y cols. MUCAM 2107.

Introducción de la máquina al abdomen, cierre del dispositivo plástico y regeneración del neumoperitoneo. Exteriorización del anvil en el esófago traccionando del punto de poliglatina 910 3-0. (Fig. 49)



Fig 49. Exteriorización del anvil en el esófago. Dr. Viola y cols. MUCAM 2107.

Se procede al engarce de la máquina con el anvil, para confeccionar la esófagoyeyunostomía término-lateral con máquina circular 21mm. (Fig. 42A y B)

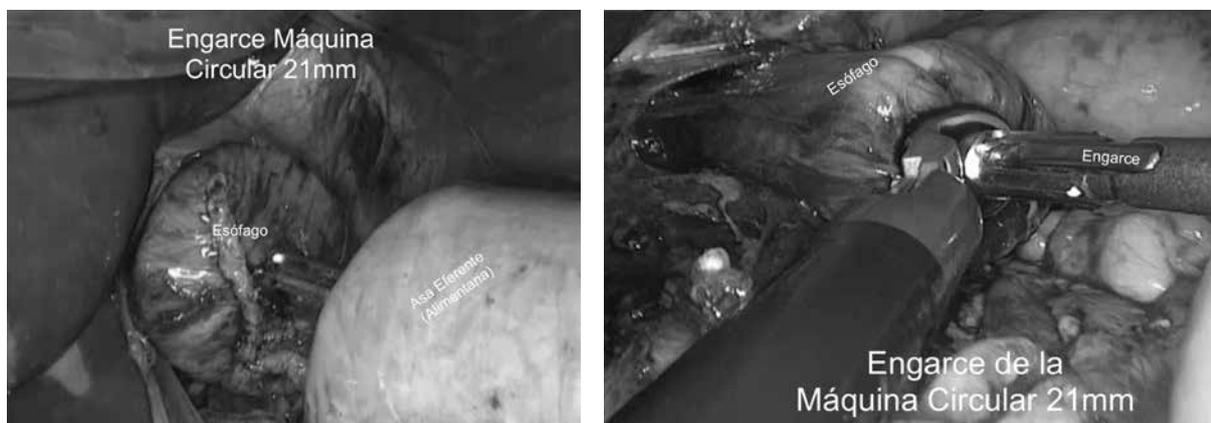


Fig 50 A y B. Engarce de la máquina de 21mm con el anvil. Dr. Viola y cols. MUCAM 2107.

Se completa la anastomosis (Fig. 51) y se secciona el asa remanente con una máquina lineal articulada de 60mm carga azul o blanca. (Fig 52)



Fig 51. Esófagoyeyunostomía término-lateral finalizada. Dr. Viola y cols. MUCAM 2107.



Fig 52. Sección del asa remanente. Dr. Viola y cols. MUCAM 2107.

En alguna ocasiones hemos realizado la esofagoyeyunostomía en forma manual, con dos hemisuturas continuas de poliglactina 910 3-0, con una sutura de amarre seroserosa con el mismo tipo de hilo en la cara posterior, y otra sutura con igual material sobre la cara anterior seroserosa.

2- Gastroyeyunostomía

La gastrectomía subtotal distal es un procedimiento mucho más amigable al momento de realizar la reconstrucción de tránsito digestivo, hemos realizado anastomosis gastroyeyunales látero-laterales oral parcial en forma manual con poliglactina 910 2-0 o 3-0 en dos planos de sutura continua, así como mediante el uso de máquinas de sutura.

Para las gastroyeyunoanastomosis látero-laterales oral parcial con máquina de sutura utilizamos habitualmente stapler lineal articulado de 45 o 60mm con carga azul o violeta; las hemos realizado en forma horizontal o vertical indistintamente. Cuando las realizamos horizontales iniciamos la anastomosis con una sutura seroserosa gastroyeyunal de amarre sobre el borde antemesentérico del asa y la cara posterior del remanente gástrico. Colocamos la máquina desde la derecha del paciente, habiendo previamente realizado dos ostomías enfrentadas para la introducción de la sutura. Terminada la anastomosis cerramos la ostomía con sutura continua de poliglactina 910 2-0 en 2 planos.

Si realizamos la sutura de manera vertical colocamos la máquina por la izquierda del paciente (Fig. 53A y B), habiendo previamente realizado las ostomías para su introducción sobre la cara posterior del estómago y en el asa eferente a 8 a 10cm del extremo de la misma sobre el borde antemesentérico, para evitar la perforación intestinal con la punta de la máquina. Previo a retirar la máquina comprobamos la ausencia de sangrado en la línea de sutura. Procediendo posteriormente a cerrar la ostomía con una doble sutura continua de poliglactina 910 2-0. (Fig. 54)

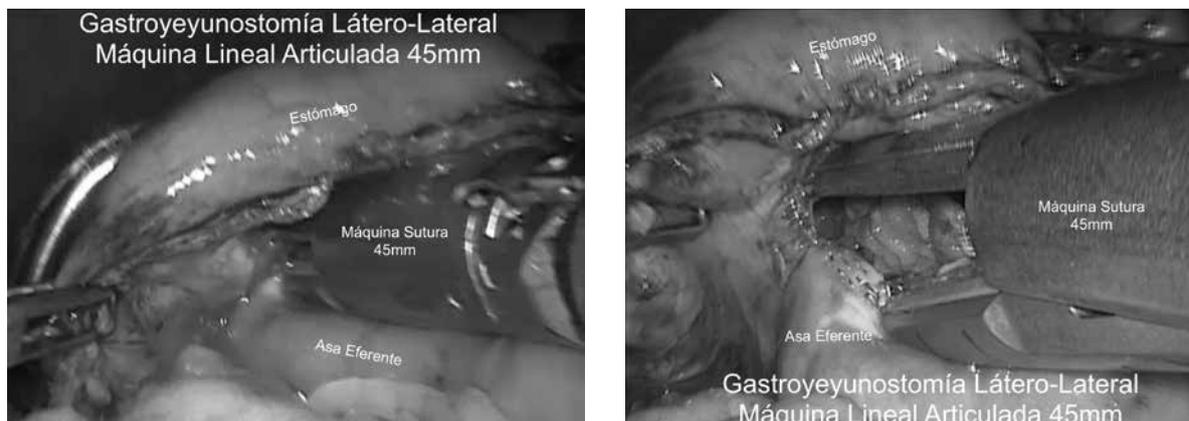


Fig 53 A y B. Gastroyeyunostomía látero-lateral vertical. Dr. Viola y cols. MUCAM 2107.



Fig 54. Gastroyeyunostomía látero-lateral vertical finalizada.
Dr. Viola y cols. MUCAM 2107.

La anastomosis al pie a 60-70cm de la gastroyeyunostomía la hemos realizado en forma manual con poliglactina 3-0 monoplano extramucoso, látero-lateral o término-lateral, por el puerto ampliado y protegido por donde retiramos la pieza sobre la línea medioclavicular izquierda (puerto N°2); también en ocasiones la confeccionamos totalmente intracorpórea látero-lateral, con sutura lineal articulada 45mm con carga blanca y cierre de la ostomía en dos planos con poliglactina 910 3-0. Este tipo de anastomosis al pie lo utilizamos tanto en la gastrectomía total como en la subtotal distal para confeccionar el asa desfuncionalizada en Y de Roux. (Fig. 55)



Fig 55. Anastomosis al pie látero-lateral con sutura lineal 45mm.

Dr. Viola y cols. MUCAM 2107.

En algunas ocasiones realizamos solamente un procedimiento tipo Billroth II, determinado fundamentalmente por la extensión de la enfermedad, el terreno del paciente o por condiciones técnicas.

Si bien cada técnica presenta sus ventajas y desventajas debemos tener en cuenta que la elección de cada una de ellas depende de la disponibilidad de medios en el sitio en que se realiza la cirugía, y de la experiencia y preferencia del equipo actuante.

Bibliografía

1. 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 [PMID: 20409751 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X]
2. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327-2333 PMID: 22585691 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7136.
3. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim do H, Hong ME, Kim KM, Sohn I, Jung SH, Choi MG, Lee JH, Bae JM, Kim S, Kim ST, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3130-3136 PMID: 25559811 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3930.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
5. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. 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 PMID: 22010012 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
6. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-21 PMID: 22226517 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
7. Sasako M: Surgical Management of gastric cancer: the Japanese experience, in Daly JM, Hennesy TPH, Reynolds JV (eds): *Management of Upper Gastrointestinal Cancer*. London, W.B. Saunders, 1999:107-22.
8. Sasako M. Principles of Surgical Treatment for Curable Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(23s):274s-75s. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.172.
9. Gunderson LL, Sosin H: Adenocarcinoma of the stomach: Area of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1-11.
10. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Sep;27(5):38-49. doi:10.1093/annonc/mdw350.
11. Kodera Y, Sano T. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver.

- 4) Gastric Cancer 2017; 20(1):1-19. DOI 10.1007/s10120-016-0622-4.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer. Version 2.2018. May 22, 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
13. Kamiya S, Rouvelas S, Lindblad M, Nilsson M. J Cancer Metastasis Treat 2018;4:35. DOI <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2017.76>
14. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. AJCC cancer staging manual. Eighth edition. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer, Springer, 2017; Part III: Uper Gastrointestinal Tract. Cap 17:203-20. ISBN 978-3-319-40618-3 (eBook) DOI 10.1007/978-3-319-40618-3.
15. Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer 2011;14:101. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0041-5>.
16. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 1999; 340: 908-914.
17. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Br J Cancer 1999; 79: 1522-30.
18. Degiuli M, Sasako M, Ponti A et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. Br J Surg 2014; 101: 23-31.
19. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011; 29: 1715-1721.
20. 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: 725-730.
21. Smalley S.R, Benedetti J.K, Haller D.G, Hundahl S.A, Estes N.C, Ajani J.A, Gunderson L.L, Goldman B, Martenson J.A, Jessup J.M, Stemmermann G.N, Blanke Ch.D, and Macdonald J.S. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. J Clin Oncol 2012; 30:2327-2333.
22. Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 315-321.
23. Noh SH, Park SR, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1389-96.
24. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal Gastric carcinoma. Annals of Surgery 2017;265(2):277-83. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001814
25. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 2008;359:453-62.
26. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007;357:1810-20.
27. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. J Clin Oncol 2004;22:2069-77.
28. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. Surg Laparosc Endosc 1994; 4:146-8.
29. Nagai Y, Tanimura H, Takifuji K, Kashiwagi H, Yamamoto H, Nakatani Y. Laparoscope-assisted Billroth I gastrectomy. Surg Laparosc Endosc 1995;5(4):281-7.
30. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: An interim report. Surgery 2002;131:S306-11.
31. Huscher C, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, Ponzano C. Laparoscopic Versus Open Subtotal Gastrectomy for Distal Gastric Cancer. Five-Year Results of a Randomized Prospective Trial. Ann Surg 2005;241: 232-37.
32. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N. and the Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A Multicenter Study on Oncologic Outcome of Laparoscopic Gastrectomy for Early Cancer in Japan. Ann Surg 2007; 245:68-72.
33. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T et al. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach: 23:360-368, Semin Oncol. 1996.
34. Siewert JR, Sendler A. The current management of gastric cancer. Adv Surg.1999;33:69-93.
35. Isozaki H., Tanaka N., Okajima K. General and specific prognostic factor of early gastric carcinoma treated with curative surgery. Hepatogastroenterology 1999;46:1800-08.
36. Dulucq J-L., Wintringer P., Stabilini C., Solinas L., Perissat J., Mahajna A. Laparoscopic and open gastric resections for malignant lesions. A prospective, comparative study. Surg Endosc 2005;19:933-38.

37. Azagra J.S, Ibañez-Aguirre J.F, Goergen M, Ceuterick M, Bordas-Rivas J.M, Almendral-López M.L, Moreno-Elola A, Takeddin M, Guérin E. Long-term Results of Laparoscopic Extended Surgery in Advanced Gastric Cancer: A Series of 101 Patients. *Hepato-Gastroenterology* 2006;53:304-08.
38. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Scandroglio I, Ferrari G.C, Di Lernia S, Costanzi A, Pauna J, de Martini P. Total and subtotal laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:21-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.02.001>.
39. Kitano S, Shiraichi N, Kakisako K, et al. Laparoscopy assisted Billroth 1 gastrectomy (LADG) for cancer: our 10 year's experience. *Surg Laparosc Endosc Percut Tech* 2002;12:204-7,.
40. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T et al. Should systemic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer* 1998 s.l;34:1480-83.
41. Adachi Y, Suematsu T, Shiraishi N, et al. Quality of Life after laparoscopy-assisted Billroth 1 gastrectomy. *Ann Surg* 1999;229:49-54.
42. Adachi Y, Shiraishi N, Ibeke K, et al. Evaluation of the cost for laparoscopy-assisted Billroth 1 gastrectomy. *Surg Endosc* 2001;15:932-36.
43. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Ferrari G.C, Forgione A, Costanzi A, Magistro C, Pauna J, Di Lernia S, Citterio D, Brambilla C. Outcomes and survival after laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. Analysis on 65 patients operated on by conventional or robot-assisted minimal access procedures. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Mar;35(3):281-8. doi: 10.1016/j.ejso.2008.02.001.
44. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Takemura M, Tanaka Y, Fujiwara Y, Osugi H. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: experience with more than 600 cases. *Surg Endosc* 2008;22:1161-64.
45. Kunisaki C, Makino H, Kosaka T, Oshima T, Fujii S, Takagawa R, Kimura J, Ono H, Akiyama H, Taguri M, Morita S, Endo I. Surgical outcomes of laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: a case-control study. *Surg Endosc* 2012;26:804-10.
46. Hamabe A, Omori T, Tanaka K, Nishida T. Comparison of long-term results between laparoscopy-assisted gastrectomy and open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Surg Endosc* 2012;26:1702-09.
47. Park DJ, Han S-U, Hyung WJ, Kim MC, Kim W, Yeob Ryu S, Ryu S-W, Young Song K, Lee H-J, Cho G-S, Kim H-H. Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: a large-scale multicenter retrospective study. *Surg Endosc* 2012;26:1548-53.
48. Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM, Cuesta M, Escrig-Sos J, Van der Peet D, Hoashi J, Salvador-Sanchis JL. Laparoscopy versus open surgery for advanced and resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2011;103(3):133-41.
49. Moisan F, Norero E., Slako M., Varas J., Palominos G., Crovari F., Ibañez L., Perez G., Pimentel F., Guzmán S., Jarufe N., Boza C., Escalona A., Funke R. Completely laparoscopic versus open gastrectomy early and advanced gastric cancer: a matched cohort study. *Surg Endosc* 2012;26:661-72.
50. Van Grevenstein WM., Hofland LL., van Rossen ME., van Koetsveld PM., Jeekel J. et al. Inflammatory cytokines stimulate the adhesion of colon carcinoma cells to mesothelial monolayers. *Dig Dis Scis* 2007;52:2775-83.
51. Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999;165:1012-19.
52. Yu G, Tang B, Yu P-W, Peng Z-H, Qian F, Gang S. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic-assisted gastrectomy and the effect of inflammatory cytokines on adhesion of gastric cancer cells to peritoneal mesothelial cells. *Surg Endosc* 2010;24:2860-70.
53. Jiang L, Yang KH, Guan QL et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: an update meta analysis based on randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2013; 27(7):2466-80.
54. Haverkamp, L., Weijs, T.J., van der Sluis, P.C. et al. Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27:1509-20. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2661-1>
55. Li HZ, Chen JX, Zheng Y, Zhu XN. Laparoscopic-assisted versus open radical gastrectomy for resectable gastric cancer: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol* 2016;113(7):756-67.
56. Best LMJ, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016(3):CD011389. DOI:10.1002/14651858.CD011389.pub2.
57. Hu Y, Huang C, Sun Y et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1350-57.
58. Haverkamp L, Ruurda J.P, Offerhaus G.J.A, Weijs T.J, van der Sluis P.C, van Hillegersberg R. Laparoscopic gastrectomy in Western European patients with advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:110-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.09.018>.

59. Haverkamp et al. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02248519. *BMC Cancer* (2015)15:556 DOI 10.1186/s12885-015-1551-z.
60. 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* 2016;1-10.
61. Kim W, Kim HH, Han SU, et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg* 2016;263:28-35.
62. Huang L and Li T-J. Laparoscopic surgery for gastric cancer: where are we now and where are we going? Expert Review of Anticancer Therapy, 2018. DOI:10.1080/14737140.2018.1520098.
63. Li Z, Li B, Bai B, Yu P, Lian B, Zhao Q. Long-term outcomes of laparoscopic versus open D2 gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Oncol* 2018; 27:441-48.
64. Li Z, Li B, Bai B, Yu P, Lian B, Zhao Q. Surgical and Long-Term Survival Outcomes After Laparoscopic and Open Total Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *World J Surg* <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4799-z>.
65. van der Wielen N, Straatman J, Cuesta M.A. et al. Short-term outcomes in minimally invasive versus open gastrectomy: the differences between East and West. A systematic review of the literature. *Gastric Cancer* 2018;21:19-30. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0747-0>.
66. Wei Y, Yu D, Li Y, Fan C, Li G. Laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: A meta analysis based on high-quality retrospective studies and clinical randomized trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018 Aug 23; S2210-7401(18)30080-9. doi: 10.1016/j.clinre.2018.04.005.
67. Mutter D, Nedelcu A. Gastrectomías por cáncer: principios generales diagnósticos y terapéuticos. EMC - Técnicas quirúrgicas - Aparato digestivo. E - 40-330-A Agosto 2016;32(3):1-18. [http://dx.doi.org/10.1016/S1282-9129\(16\)79452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1282-9129(16)79452-9).
68. Kim H-H, Hyung WJ, Cho GS, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Gastrectomy Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer An Interim Report—A Phase III Multicenter, Prospective, Randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010;251(3):417-20.
69. Kim Y-W, Baik YH, Yun YH, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2008;248(5):721-7.
70. Lee JH, Han HS. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc* 2005;19(2):168-73.
71. Son T, Hyung WJ. Laparoscopic gastric cancer surgery: current evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2016;22(2):727-35.
72. Gholami S, Cassidy M.R, Strong V.E. Minimally Invasive Surgical Approaches to Gastric Resection. *Surg Clin N Am* 97 (2017) 249-264. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.11.003>.
73. Toscano, E. . Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer . In *Minimally Invasive Abdominal Surgery*. Lisboa: s.n, Instituto Piaget. 2010, Vol 83:171-79.
74. Ahmad G., Duffy JMN., Phillips K., Watson A. Técnica de entrada laparoscópica. s.l: Oxford:Update Software Ltd., Biblioteca de Cochrane Plus 2008 Número 4.
75. Dorsay DA, Greene FL, Baysinger CL Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy monitored with transesophageal echocardiography. *Surg Endosc* 1995;9:128-33.
76. Myre K, Buanes T, Smith G, Stokland O. Simultaneous hemodynamic and echocardiographic changes during abdominal gas insufflations. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:415-19.
77. Elliot S, Savill P, Eckersall S. Cardiovascular changes during laparoscopic cholecystectomy: a study using transesophageal Doppler monitoring. *Eur J Anaesthesiol*;119;15:50-5.
78. Wachsberg RH. Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure: sonographic observations. *J Ultrasound Med* 2000;19:217-22.
79. Ridings PC, Bloomfield GL, Blocher CR, Surgerman HJ. Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J Trauma* 1995;39:1071-75.
80. Obeid F, Saba A, Fath J, Gusliits B, Chung R, Sorensen V, Buck J, Horst M. Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance. *Arch Surg* 1995;130:544-47.
81. Gudmundsson FF, Gislason HG, Myking OL, Viste A, Grong K, Svances K. Hormonal changes related to reduced renal blood flow and low urine output under prolonged increased intra-abdominal pressure in pigs. *Eur J Surg* 2002;168:178-86.
82. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugerman HJ. Elevated intra-abdominal pressure increased plasma rennin activity and aldosterone levels. *J Trauma* 1997;42:997-1004.
83. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997;84:467-71.
84. Ortega AE, Peters JH, Incarbone R, Estrada L, Ehsaan A, Kwan Y, Spencer CJ, Moore-Jeffries E, Kuchta K,

- Nicoloff JT. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy. *Ann Surg* 1995;21:372-80.
85. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995;221:372-80.
 86. Grande M, Tucci GF, Adorisio O, Barini A, Rulli F, Neri A, Franchi F, Farinon AM. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:313-6.
 87. Delgado S, Lacy AM, Filella X, Castells A, García-Valdecasas JC, Pique JM, Momblan D, Visa J. Acute phase response in laparoscopies and open colectomy in colon cancer: randomized study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:638-46.
 88. Grace PA, Quereshi A, Coleman J, Keane R, MEntee G, Broe P, Osborne H, Bouchier-Hayes D. Reduced postoperative hospitalization after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1991;78:160-62.
 89. Dumont F, Thibaudeau E. *Gastrectomías por Cáncer. EMC - Técnicas quirúrgicas - Aparato digestivo*. Ed. Elsevier Masson SAS. Volume 34(2) Mayo 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S1282-9129\(18\)89912-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1282-9129(18)89912-3).
 90. Siquini W, Ridolfo R, Stortoni P, Feliciotti E. *Total, Subtotal and Proximal Gastrectomy in Cancer. A Color Atlas*. 15th Edition. Springer-Verlag Mailand. Springer-Verlag. Italia 2015; pp 61-91.
 91. Ueno T, Iida M, Yoshino S, Takeda S, Kubota H, Higashida M, MD, Oka Y, Tsuruta A, Matsumoto H, Nagano H. East Versus West Differences in Surgical Management in Asia Compared with Europe and North America. *Surg Clin N Am* 97 (2017):453-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.12.002>
 92. Zilberstein B, Jacob CE, Kenji Yagi O, Mucerino D, Bresciani C, Ribeiro Jr.U, Stelko G, Cecconello I. *Cáncer Gástrico - Estado Atual e Perspectivas. 40° Curso de Atualização em Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia, Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo*. *Gastro* 2013;93-118. <https://slidex.tips/download/oadenocarcinoma-e-o-tipo-mais-comum-de-neoplasia-maligna-do-estomago>
 93. Sue-Ling HM. Radical surgery is essential for treating gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:179-82.
 94. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet* 1996;347:995-9.
 95. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745-8.
 96. Dent DM, Madden MV, Price SK: Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:110-12.
 97. Robertson CS, Chung SCS, Woods SDS, et al: A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994;220:176-82.
 98. Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg* 2013;100:83-94.
 99. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998; 280: 1747-51.
 100. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-37.
 101. National Oesophago-Gastric Cancer Audit 2015. Healthcare Quality Improvement Partnership Ltd, 2015. <http://www.hqip.org.uk/resources/national-oesophagogastric-cancer-audit-report-2015/>.
 102. Quan Y, Huang A, Ye M et al. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19: 939-950.
 103. Sasako M, Inoue M, Lin JT, et al. Gastric Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(Suppl 1):i28-37.
 104. Sasako M, Saka M, Fukagawa T, et al. Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. *Dig Surg* 2007;24:101-7.
 105. Yoon SS, Yang HK. Lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma: should West meet East? *Oncologist* 2009;14:871-82.
 106. Liebermann-Meffert D. The greater omentum. Anatomy, embryology, and surgical application. *Surg Clin N Am* 2000;80:275-293, xii.
 107. Platell C, Cooper D, Papadimitriou JM, et al. The omentum. *World J Gastroenterol*. 2000;6:169-76.
 108. Higgins GM, Bain CG. The absorption and transference of particulate material by the great omentum. *Surg Gynecol Obstet*. 1930;50:851-60.
 109. Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, Taniguchi H, Shimotsuma M, Okano S, et al. Milky-spots as the implantation site for malignant cells in the peritoneal dissemination in mice. *Cancer Res*. 1993;53:687-92.
 110. Lawrance RJ, Loizidou M, Cooper AJ, Alexandar P, Taylor I. Importance of the omentum in the development of intra-abdominal metastases. *Br J Surg*. 1991;78:117-19.
 111. Hagiwara A, Sawai K, Sakakura C, Shirasu M, Ohgaki M, Yamasaki J, et al. Complete omentectomy and extensive lymphadenectomy with gastrectomy improves the survival of gastric cancer patients with metastases in the adjacent peritoneum. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:1922-29.

112. Eom BW, Joo J, Kim YW, Bae JM, Park KB, Lee JH, et al. Role of bursectomy for advanced gastric cancer: Result of a case control study from a large volume hospital. *EJSO* 2013;39:1407-14.
113. Hasegawa S, Kunisaki C, Ono H. et al. Omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer: a propensity-matched retrospective cohort study. *Gastric Cancer* (2013) 16: 383-88. <https://doi.org/10.1007/s10120-012-0198-6>.
114. Hall J, Heel K, Papadimitriou J, Platell C. The pathobiology of peritonitis. *Gastroenterology* 1998;114:185-96.
115. Cartier R, Brunette I, Hashimoto K, Bourne WM, Schaff HV. Angiogenic factor: a possible mechanism for neovascularization produced by omental pedicles. *J Thoracic Cardiovascular Surg.* 1990;99:264-8.
116. Lawrance RJ, Loizidou M, Cooper AJ, Alexander P, Taylor I. Importance of the omentum in the development of intra-abdominal metastases. *Br J Surg.* 1991;78:117-9.
117. Weese JL, Ottery FD, Emoto SE. Does omentectomy prevent malignant small bowel obstruction. *Clin Exp Metastasis* 1988;6:319-24.
118. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, et al. Quantitative detection of disseminated cancer cells in the greater omentum of gastric carcinoma patients with real-time RT-PCR: a comparison with peritoneal lavage cytology. *Gastric Cancer* 2002;5:69-76.
119. Kim DJ, Lee JH, Kim W. A comparison of total versus partial omentectomy for advanced gastric cancer in laparoscopic gastrectomy *World J of Surg Oncol.* 2014;26:12-64.
120. Csendes J.A, Matus J, Zamorano D.M, Cárdenas S.G. Omentobursectomía en cáncer gástrico: controversias actuales. *Rev Chil Cir.* Vol 67 - N° 6, Diciembre 2015; pág. 653-58.
121. Okabe H, Satoh S, Inoue H, Kondo M, Kawamura J-I, Nomura A, Nagayama S, Hasegawa S, Itami A, Watanabe G, Sakai Y. Esophagojejunostomy through minilaparotomy after laparoscopic total gastrectomy *Gastric Cancer* 2007;10:176-80.
122. Okabe H., Obama K., Tanaka E., Nomura A., Kawamura J., Nagayama S., Itami A., Watanabe G., Kanaya S., Sakai Y. Intracorporeal esophagojejunal anastomosis after laparoscopic total gastrectomy for patients with gastric cancer. *Surg Endosc* 2009 Sep;23(9):2167-71. doi: 10.1007/s00464-008-9987-8.
123. Ziqiang W, ZhiMin C, Jun C, Xiao L, Huaxing L, PeiWu Y. A modified method of laparoscopic side-to-side esophagojejunal anastomosis: report of 14 cases. *Surg Endosc* 2008;22:2091-94.
124. Jeong O, Park YK. Intracorporeal circular stapling esophagojejunostomy using the transorally inserted anvil (OrVil™) after laparoscopic total gastrectomy. *Surg Endosc.* 2009 Nov;23(11):2624-30. doi: 10.1007/s00464-009-0461-z.
125. Knight B.C, Rice S.J, Devitt P.G. et al. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1345-49. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2478-4>.

3.3 Tratamiento Complementario /Multimodal

En occidente la gran mayoría de los cánceres gástricos (CG) se diagnostican en etapa avanzada, por lo que al momento del diagnóstico solo el 40 a 50% de casos son pasibles de tratamiento con intención curativa. Así, la sobrevida (SV) global para el CG avanzado es de 20 a 35% a 5 años. Esta mejora notoriamente para el CG precoz, siendo de 70 a 95%.⁽¹⁾

La cirugía es indispensable para el tratamiento pretendidamente curativo del CG, pero como tratamiento exclusivo frente a tumores avanzados sus resultados continúan siendo limitados. Esto ha determinado que en las últimas décadas se hayan hechos esfuerzos para mejorar la SV de esta enfermedad, tanto mediante una cirugía oncológica de mejor calidad, así como asociando otros métodos terapéuticos que coadyuven a esta última, lo que constituye el tratamiento multimodal.

Las modalidades terapéuticas coadyuvantes han sido tradicionalmente la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT); solas o en combinación (RT- QT). Las mismas pueden asociarse a la cirugía según diferentes estrategias: neoadyuvante (antes de la cirugía), perioperatoria (antes y después) o adyuvante (luego de la cirugía). En los últimos años, se están investigando y tratando de desarrollar nuevas opciones terapéuticas, como las terapias dirigidas (ver más adelante).

Actualmente es universalmente aceptado que frente al diagnóstico de CG avanzado, los mejores resultados se obtienen mediante un tratamiento multimodal, tratando la enfermedad de forma integral y complementaria con todas las herramientas disponibles. La cirugía y la RT apuntan al control locorregional, mientras que la QT y las terapias con anticuerpos monoclonales actúa de forma sistémica. Sin embargo, aún no está claro cuál es la mejor estrategia o esquema de tratamiento.

Desde un punto de vista histórico y geográfico, podemos decir que han existido 3 corrientes o estrategias de tratamiento, todas apoyadas y basadas por diferentes estudios e investigaciones : 1) la “estrategia asiática”, que consiste en el tratamiento quirúrgico inicial con linfadenectomía D2 sistemática y QT adyuvante⁽²⁻⁴⁾; 2) la “estrategia norteamericana”, que consiste en tratamiento quirúrgico inicial con linfadenectomía mayormente D1 y RT-QT adyuvante^(5,6); 3) la “estrategia europea”, consiste en QT perioperatoria asociada a cirugía con linfadenectomía mayormente D1.^(7,8) Sin embargo, en los últimos años la escuela estadounidense ha cambiado, adoptando y favoreciendo la QT perioperatoria como la estrategia de elección.⁽⁹⁾

En este capítulo, y fiel al objetivo de esta revisión, nos refriremos al tratamiento complementario del CG avanzado “verdadero” o “no cardinal”; intentando diferenciarlo de los adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica, ya que hoy en día se acepta que estos son tumores biológicamente diferentes, con un pronóstico y tratamientos distintos del cáncer gástrico propiamente dicho.

A su vez, priorizaremos los resultados terapéuticos obtenidos en occidente sobre los de Oriente (o Asia); dado que, como se explicará posteriormente, para estos tumores existen marcadas diferencias geográficas en cuanto a la epidemiología, biología tumoral, pronóstico, tratamiento y sus resultados.

3.3.1 Problemas / Limitantes para la evidencia científica del tratamiento multimodal.

Antes de pasar al análisis de las diferentes opciones y estrategias de tratamiento multimodal, deben destacarse las limitaciones y dificultades que se presentan al intentar determinar cuál es la real y mejor evidencia sobre este tema:

- Existen una diversidad de estudios y publicaciones con diferentes diseños, muchos con bajo número de pacientes
- Frecuentemente se han considerado los tumores esófago-gástricos en su conjunto; o sea incluyendo en un único análisis los resultados de adenocarcinomas gástricos, de la unión esófago-gástrica y del esófago distal (incluso en algunos de los estudios más importantes, que aportan la mayor evidencia). Como veremos, existen diferencias en cuanto a los resultados del tratamiento complementario según la topografía del tumor. Se han aplicado diferentes estrategias de tratamiento multimodal y diferentes regímenes de quimioterapia. A su vez, sus resultados son comprados generalmente contra los de la cirugía exclusiva; menos frecuentemente se comparan las diferentes estrategias terapéuticas entre sí.
- Los tipos de resecciones quirúrgicas, especialmente en lo referente a la extensión de la linfadenectomía, no han sido protocolizados, estandarizados ni controlados en la mayoría de los trabajos de occidente. Esto ha determinado que la calidad de la cirugía oncológica sea muy diferente en cada estudio, introduciendo una variable de relevancia a la hora de comparar resultados, tomando en cuenta que como ya dijimos la cirugía sigue siendo el pilar fundamental con criterio curativo, en el tratamiento de esta patología. Debe destacarse que esto no sucede para los estudios provenientes de Asia, donde desde hace décadas se realiza la linfadenectomía D2 de forma sistemática.
- Existen importantes diferencias entre Asia y occidente, lo cual dificulta la interpretación de algunos resultados. En cuanto a la propia biología tumoral, etapa diagnóstica, pronóstico, tratamiento y sus resultados.
- En Asia existe una alta incidencia de CG, lo que justifica la existencia de programas poblacionales de screening, determinado que una mayor proporción de los CG se diagnostiquen en etapas precoces. Predominan los cánceres antrales de tipo intestinal, por lo que la cirugía más realizada es la gastrectomía subtotal. A su vez, realizan linfadenectomía D2 de forma sistemática. Los resultados reportados en términos de SV son significativamente mejores que los de Occidente.

- En occidente, la gran mayoría de los CG se diagnostican en etapa avanzada, más frecuentemente los tumores son proximales y de tipo difuso o mal diferenciados, con una mayor tendencia a la diseminación linfática y peritoneal. Por lo tanto, es más frecuente que se requiera realizar una gastrectomía total, técnicamente más demandante. Hasta hace algunos años la linfadenectomía D2 se realizaba generalmente en menos de la mitad de casos. La SV reportada es sensiblemente menor que la comunicada desde los países asiáticos.^(10,11)

3.3.2 Neoadyuvancia

3.3.2a QT Neoadyuvante y Perioperatoria

La QT perioperatoria es aceptada hoy en día como un tratamiento standard para el tratamiento del CG avanzado. Esto se basa en estudios clínicos randomizados fase 3 que compararon la quimioterapia perioperatoria + cirugía versus cirugía exclusiva.

Los potenciales beneficios de la QT preoperatoria son:

- Habitualmente es mejor tolerada que la QT postoperatoria.
- Sería más efectiva que la QT postoperatoria al actuar sobre tejidos mejor perfundidos
- Eliminaría precozmente las micrometástasis.
- Disminuirá el estadio tumoral (downstaging) y aumentaría la probabilidad de resección curativa (resección R0: márgenes macro y microscópicos negativos).
- Permite valorar la respuesta tumoral al tratamiento, evaluando la quimio-sensibilidad, evolutividad y agresividad biológica tumoral. Tras la QT preoperatoria pueden diferenciarse los tumores respondedores de los no-respondedores. Los pacientes respondedores se beneficiarían de una cirugía oncológica resectiva. Por el contrario, los pacientes cuya enfermedad progresa bajo QT, habitualmente desarrollando metástasis viscerales y/o peritoneales tempranamente, tienen un pésimo pronóstico y no se beneficiarán de una cirugía resectiva, por lo que se les evita la morbilidad de la misma (aunque este concepto es discutido por algunos grupos que priorizan la paliación resectiva como la mejor opción). Los casos con alto riesgo de presentar mala respuesta a la QT y progresión metastásica precoz son los que al momento del diagnóstico presentan: tumores voluminosos T3- T4, adenomegalias visibles en los estudios de imagen o apariencia de linitis plástica. Algunos autores ven esta situación como una desventaja de la QT perioperatoria, con el argumento de que aquellos tumores resecables que son resistentes a la QT, podrían crecer y volverse irresecables.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Finalmente, como todo tratamiento oncológico, el objetivo final y más importante es lograr un aumento de la SV de los pacientes con CG avanzado.

1) Estudios Clínicos Randomizados Fase III.

El primer trabajo controlado randomizado que busco evaluar el beneficio de la neoadyuvancia en CG fue el estudio holandés FAMTEX, realizado por el Dutch Gastric Cancer Group (DGCG) y publicado en 1999⁽¹⁵⁾, con una actualización de resultados a largo plazo en el 2004.⁽¹⁶⁾ Los mismos fueron decepcionantes y actualmente este estudio solo tiene un valor histórico. Se incluyeron pacientes menores de 75 años con CG verdadero avanzado sin metástasis a distancia, los cuales se asignaban a 2 brazos de tratamiento: uno de neoadyuvancia (2 a 4 ciclos de 5-Fluoruracilo, doxorubicina y metotrexate - FAMTX -) + cirugía; otro de cirugía exclusiva. Los cánceres cardiales fueron excluidos. La resección quirúrgica consistía en una linfadenectomía D1. El reclutamiento de pacientes fue muy lento, lo que obligó a suspender el estudio, el cual incluyó 56 casos (27 en grupo de neoadyuvancia y 29 en el de cirugía exclusiva). El grupo tratado con neoadyuvancia pudo completar los 4 ciclos planeados solo en el 44% (12/27) de casos, debido mayormente a progresión tumoral (9 casos) o toxicidad del tratamiento. Se constató respuesta tumoral imagenológica en el 32%, pero según la anatomía patológica postoperatoria no hubo diferencias en la frecuencia de los estadios I-II entre ambos grupos. El grupo que recibió neoadyuvancia tuvo menos cirugías curativas (56 versus 62%), con menor mediana de SV (18,2 meses versus 30,3 meses) y menor SV a 5 años (21% versus 34%), aunque sin diferencia estadística ni clínicamente significativa ($p=0,17$). Los autores comentaron que el régimen de QT utilizado era ya obsoleto y demasiado tóxico, y que se debían buscar otros planes de QT más apropiados.

Actualmente existen tres estudios mayores de referencia, controlados randomizados, que estudiaron el uso de la QT neoadyuvante o perioperatoria: el estudio del Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC), el estudio de la French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) / Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), y el estudio de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40984 (Tabla 1).

Estudio	Brazos del estudio	Resección R0 (%)	Recaída local (%)	SV libre de enf (%)	SV global (%)
MAGIC ⁽⁷⁾	Cirugía	66	21	HR= 0,66 P<0.001	23
	ECF - cirugía - ECF	69	14		36 HR =0,75 P=0.009
FNCLCC-	cirugía	74	26	19	24
FFCD ⁽⁸⁾	5FU/cisp - cirugía - 5FU/cisp	84	24	34 HR = 0,65 P = .0003	38 HR= 0,69 P = 0.02
EORTC 40954 ⁽²¹⁾	cirugía		67	— HR= 0,76	69,9
	5FU/cisp - cirugía		82	— P = 0.20	72,7 HR =0,84 P = 0.466

Tabla 1. Estudios sobre Quimioterapia perioperatoria o neoadyudante.

El estudio MAGIC es el más grande realizado hasta la fecha, se llevó a cabo en el Reino Unido, sus resultados se publicaron en el año 2006.⁽⁷⁾ El criterio de inclusión fue: adenocarcinomas del tercio inferior del esófago o gástricos, que sobrepasaran la submucosa (T2 o mayores) según la tomografía computada, ecoendoscopia y/o laparoscopia; sin evidencia de enfermedad locorregional irresecable ni metástasis a distancia, en pacientes con buen estado general (performance status 0 o 1). Comparó un grupo experimental en el que se realizó QT perioperatoria + cirugía versus un grupo control de cirugía exclusiva. El protocolo de tratamiento perioperatorio consistió en QT con el régimen epirrubicina, cisplatino y 5-Fluoruracilo (abreviados como régimen ECF); administrados cada 21 días, 3 ciclos preoperatorios y 3 ciclos postoperatorios. El objetivo primario era comparar la SV global entre ambos grupos. Los secundarios eran: valorar la SV libre de enfermedad, la disminución de estadio según la cirugía y la anatomía patológica, el porcentaje de cirugía curativa según el cirujano y la calidad de vida.

Se reclutaron 503 pacientes entre los años 1994 y 2002; 250 casos en el grupo experimental y 253 en el grupo control. El 74% fueron tumores gástricos, 15% adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica y 11% tumores de esófago distal. De los 250 pacientes que comenzaron la QT preoperatoria, 229 (91,6%) fueron operados; mientras que en el grupo de cirugía exclusiva se operaron 244 (96,4%). Los no operados se debieron principalmente a progresión tumoral, sucediendo esto en 21 pacientes (8,4 %) del grupo con QT (progresión tumoral bajo QT) y en 9 (3,6%) en el grupo de cirugía exclusiva.

La QT perioperatoria fue regularmente tolerada (toxicidad grado 3-4 alrededor del 12 %) y no hubo diferencias en las complicaciones postoperatorias (46% y 45%) ni en la mortalidad entre ambos grupos. Sin embargo, debe destacarse que solo el 42% de los pacientes del grupo experimental pudo completar la QT postoperatoria, y 34% de ellos no llegaron ni siquiera a comenzarla (mayormente la misma no se realizó o abandonó debido a progresión tumoral postoperatoria precoz, mala tolerancia o complicaciones durante la misma).

La tasa de resección tumoral no tuvo diferencias entre los 2 grupos (76% el grupo experimental vs 73% el grupo control). La resección R0 también fue informada como similar (69% vs 66%, respectivamente). El tipo de linfadenectomía tampoco mostró diferencias; el brazo de QT perioperatoria tuvo 43% de resecciones D1 y 40% de D2, mientras que el de cirugía exclusiva tuvo el 44% y 42% respectivamente. Según la impresión del cirujano actuante, el grupo que recibió QT perioperatoria tuvo un mayor porcentaje de cirugía radical de intención curativa (79 vs 70%). Asimismo, los que recibieron QT perioperatoria tuvieron tumores de menor estadio, dado por una mayor proporción de tumores T1-2 (51.7% vs 36.8%, P= 0,002) y N0-1 (84.4% vs 70.5%, P= 0,01). Este hecho se interpretó como disminución del estadio (down-staging) debido a la QT preoperatoria.

La media de seguimiento fue de 4 años. El grupo con QT perioperatoria tuvo menor incidencia de recidiva local (14 vs 21%) y metástasis a distancia (24 vs 37%). A su vez, presentó mejores resultados de SV con ventajas estadísticamente significativas, tanto para la SV libre de enfermedad (HR 0,66; IC 95%, 0,53-0,81; P< 0,001) como para la SV global a 5 años, 36 vs 23% (HR para muerte 0,75; IC 95%, 0,60-0,93; P = 0.009) (figura 1). La QT perioperatoria determinó una disminución en el riesgo de muerte por cáncer del 25%. Los autores concluyeron que frente a adenocarcinomas gástricos y esofágicos dislates, reseables, la QT perioperatoria con ECF disminuye el tamaño y estadio tumoral, determinando un aumento significativo en la SV libre de enfermedad y SV global.

El estudio MAGIC ha recibido múltiples críticas tanto en cuanto a su diseño y conducción, así como por el análisis e interpretación de sus resultados.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Fue inicialmente diseñado solo para CG, pero debido a un reclutamiento muy lento, tras 5 años, se decidió incluir también los tumores del esófago distal. Así, el reclutamiento de casos fue muy prolongado, de 8 años y medio, con participación de más de 50 centros y 129 cirujanos. No había un protocolo preestablecido de estadificación preoperatoria, ni se consignó el estadio tumoral clínico (cTNM) antes de comenzar el tratamiento. La técnica quirúrgica no fue protocolizada, estandarizada ni supervisada, dejando el tipo de linfadenectomía a criterio del cirujano actuante. Así, las resecciones D2 se realizaron en solo aproximadamente el 40% de casos. Además, hubo omisiones en los reportes de anatomía patológica postoperatoria, ya que se documentaron menos informes histológicos que el número de cirugías realizadas. Igualmente, nunca se reportó el número de ganglios reseca-

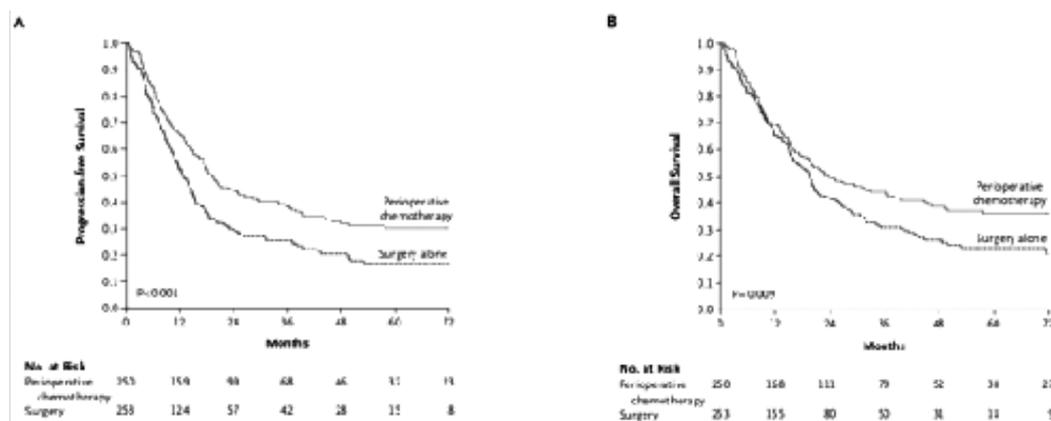


Fig 1. Estudio MAGIC.⁽⁷⁾ A) Sobrevida libre de enfermedad. B) Sobrevida global

El estudio se diseñó en base al criterio de “intención de tratamiento” al incluir un paciente. Sin embargo, en el análisis final de sobrevida no se incluyeron los casos que no se llegaron a operar (debido principalmente a progresión tumoral), los que constituyeron el 8,4% del grupo con QT perioperatoria versus el 3,6% del grupo de cirugía exclusiva. O sea que para el análisis final se abandona el criterio de “intención de tratamiento”, descartando los no operados. Esto claramente crea un sesgo en todos los resultados, ya que se favorece y aumenta la magnitud del efecto del tratamiento multimodal.

La QT preoperatoria no aumentó la reseabilidad tumoral, ya que tasa de resección entre ambos grupos fue similar (76 vs 73%). En cuanto a la respuesta a la QT perioperatoria y disminución de estadio (“down-staging”), este no se basó en una evaluación imagenológica individualizada antes y después de la QT, sino que es una inferencia según los resultados de la anatomía patológica postoperatoria (mayor proporción de tumores T1-2 y N0-1). Por otro lado, si bien el grupo con tratamiento perioperatorio tuvo menos tumores N0-1, al analizar los subgrupos se encuentra que la proporción de tumores N0 (que es más probable que sean los reales respondedores) no tiene diferencias significativas (31% grupo experimental y 27% grupo control).

El porcentaje de resección R0 no fue reportada según la anatomía patológica, sino según la impresión intraoperatoria del cirujano actuante. Un punto de particular relevancia desde la visión quirúrgica, es que la cirugía fue oncológicamente de regular calidad, ya que los procedimientos quirúrgicos fueron realizados de forma no estandarizada ni controlada, por muchos centros y cirujanos diferentes, con linfadenectomías D0 o D1 en la mayoría de casos, que hoy se consideran insuficientes o inadecuadas. Además, el tipo de linfadenectomía fue establecida solo según el informe del cirujano actuante, sin relacionarlo con el número de ganglios reseca-

do. Sobre la calidad de la cirugía del estudio, los autores han referido que esto refleja la realidad de las gastrectomías realizadas en la práctica habitual.

En cuanto al beneficio sobre la SV global, esta también ha sido cuestionada para el CG verdadero. Al realizar el subanálisis según la topografía tumoral, el beneficio de la QT perioperatoria es significativamente más fuerte para los tumores de la unión esófago-gástrica y del esófago distal (en conjunto constituyen el 26% de la muestra) que para los tumores gástricos verdaderos. Para estos últimos el beneficio fue mínimo y no significativo, ya que para un intervalo de confianza del 95% el Hazard Ratio incluye el uno (HR= 0,94; IC 95%, 0,8-1,09), contrariamente a lo que sucede para los cánceres de la unión esófago-gástrica.

A pesar de todos los cuestionamientos citados, el estudio MAGIC fue aceptado en sus conclusiones finales, asumiéndose que la QT perioperatoria determina un beneficio significativo en la SV en comparación con la cirugía exclusiva. Su publicación tuvo un alto impacto y cambió el manejo del CG avanzado, especialmente en Europa, donde esta estrategia pasó a constituir el estándar de tratamiento.

El estudio francés ACCORD 07, de la FNCLCC/FFCD⁽⁸⁾, prospectivo, randomizado, fase 3, fue publicado en el 2011; se realizó con los mismos objetivos que el anterior. Comparó un grupo que recibió QT perioperatoria en base al régimen cisplatino y 5-Fluoruracilo (2 o 3 ciclos pre y 4 postoperatorios) + cirugía versus otro grupo de cirugía exclusiva. Incluyó adenocarcinomas esófago-gástricos resecables estadio II o superior. Fue realizado entre 1995 y el 2003, con participación de 28 centros. Se reclutaron 224 pacientes, 113 con QT perioperatoria y 111 con cirugía exclusiva. La mayoría fueron adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica con 144 casos (64%); los CG verdaderos fueron 55 (24%) y 25 fueron de esófago distal (11%).

El tratamiento sistémico con QT tuvo toxicidad grado 3-4 en el 38% de casos (mayormente neutropenia y neutropenia febril) y la morbilidad postoperatoria fue similar en los 2 brazos del estudio. La progresión tumoral durante la QT se dio en el 11% de casos. El grupo que recibió QT perioperatoria tuvo una mayor proporción de resecciones microscópicamente R0 (84% versus 73%, p= 0,04) y menos tumores con compromiso ganglionar o N+ (67% versus 80%), aunque esta última diferencia no fue estadísticamente significativa (p= 0,54). En el grupo que recibió tratamiento perioperatorio únicamente el 48% de los pacientes recibieron algún ciclo del tratamiento sistémico adyuvante.

En cuanto a los resultados a largo plazo, tras un seguimiento medio de 5,7 años, el grupo de tratamiento multimodal tuvo disminución del 35% en el riesgo de recaída local y una SV libre de enfermedad significativamente mayor, de 34% versus 19% (HR para muerte 0.65; IC 95%, 0.48 - 0.89; P = 0.003). La SV global a 5 años también fue significativamente mayor, de 38% versus 24% (HR para muerte 0.69; IC 95%, 0.50 - 0.95; P = 0.02) (figura 2), con una disminución del riesgo de muerte del 31%. Los autores llegaron a las mismas conclusiones que el estudio MAGIC, pero basados en un régimen de QT sin epirrubicina.

Este estudio tiene debilidades que han sido fuertemente remarcadas.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ El estudio fue inicialmente diseñado solo para tumores de la unión esófago-gástrica, agregando posteriormente las otras topografías. El reclutamiento fue muy lento (8 años), lo que llevo a cerrar el estudio precozmente, antes de llegar al número requerido de casos. Si bien en el protocolo de tratamiento se recomendaba realizar una resección con linfadenectomía D2, posteriormente no se informaron los tipos de linfadenectomías realizadas en ninguno de los 2 brazos del estudio.

Más de la mitad de casos son cánceres de la unión esófago-gástrica. El subgrupo de CG verdadero fue muy pequeño, con solo 55 casos, por lo que el peso estadístico de su análisis es muy relativo. De hecho, los propios autores en su análisis multivariable encuentran 2 factores pronóstico para la SV global: la QT perioperatoria (p= 0,01) y la topografía tumoral (p< 0,01); encontrando que el efecto beneficioso de la QT perioperatoria era significativa solo para los tumores de la unión esófago-gástrica, que representaban casi 2/3 de la muestra. Los otros 2 subgrupos (cáncer esofágico distal y CG verdadero) eran demasiado pequeños para poder valorar la magnitud de la eficacia de los tratamientos. Llamativamente, este hecho no fue incluido en las conclusiones finales.⁽¹⁸⁾ Además, en un meta-análisis posterior que incluye el estudio ACCORD 7, en el que a los autores de cada trabajo se les solicitaban los datos individualizados de los pacientes, encontró que para el subgrupo de CG verdadero la QT perioperatoria no demostraba ningún beneficio en la SV a 5 años (HR= 1).⁽²⁰⁾

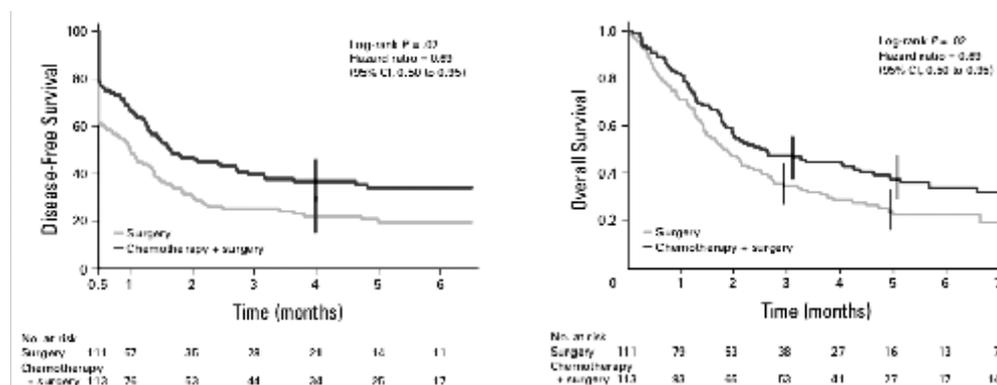


Fig 2. Estudio FNCLCC/FFCD.⁽⁸⁾ A) Sobrevida libre de enfermedad. B) Sobrevida global

Tanto en el estudio MAGIC como en el ACCORD 07, los tests de heterogeneidad muestran que el efecto de la QT es mucho más evidente para los cánceres de la unión esófago-gástrica y marcadamente menor para el CG verdadero. En ambos estudios la cirugía oncológica fue inadecuada, ya que la linfadenectomía extensa (resección D2) se llevó a cabo en menos del 50% de casos o no fue descrita; además en los resultados no se documentó el número de ganglios resecados, como elemento para evaluar su calidad. De hecho, hoy en día se ha demostrado que una cirugía radical apropiada (resección D2) puede anular el beneficio en la SV descrito para la QT tras una cirugía inadecuada.⁽¹⁸⁾

El estudio europeo randomizado fase 3, EORTC 40954⁽²¹⁾, reclutó pacientes entre los años 1999 y 2004, y fue publicado en el 2010. Comparó 2 brazos de tratamiento, uno de QT neoadyuvante en base a cisplatino, leucovorin y

5-fluoruracilo + cirugía versus otro grupo de cirugía exclusiva. Incluyo tumores de la unión esófago-gástrica (Siewert tipo II y III, se excluyeron los tipo I por considerarlos tumores esofágicos) y CG verdaderos avanzados, definidos como estadios III y IV cM0 de la American Joint Committee on Cancer [AJCC]. El protocolo exigía como criterio de inclusión realizar una laparoscopia estadificadora previamente. Todos los pacientes debían tener una resección con al menos una linfadenectomía D1 o preferiblemente D2.

El estudio fue planificado con una muestra de 282 casos para poder obtener un buen poder estadístico, pero debió cerrarse antes de tiempo por lento reclutamiento, con una muestra total de 144, 72 en cada brazo. El 53% (76 pacientes) fueron adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica y 47% (68 pacientes) CG verdaderos. Aproximadamente el 94% de las lesiones fueron T3-4, documentadas por ecoendoscopia. Solo 45 de los 72 (62,5%) pacientes asignados a neoadyuvancia completaron el tratamiento sistémico planificado. Se obtuvo una respuesta tumoral evidente en el 36% de casos, con 7,1% de respuesta patológica completa. La resección quirúrgica asocio una linfadenectomía D2 en más del 90% de casos en ambos subgrupos (95,7% en el brazo con neoadyuvancia y 92,6% en el de cirugía exclusiva).

El subgrupo de QT neoadyuvante tuvo mayor porcentaje de resecciones R0 (81,9 % versus 66,7%, $P= 0,036$) y de tumores sin compromiso ganglionar -N0- (39% versus 23%, $P= 0,018$). A su vez, esta se asoció a una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias (27% vs 16%), aunque sin diferencia estadísticamente significativa ($P= 0,09$). Tras un seguimiento medio de 4,4 años, no hubo diferencia significativa en la SV libre de enfermedad ni en la SV global entre ambos brazos del estudio (HR 0.84, IC 95%, 0.52-1.35; $P= 0,466$) (figura 3). A los 2 años de seguimiento, esta última fue de 72,7% (IC 95%, 60.7%-81.7%) para la neoadyuvancia y de 69,9% (IC 95%, 57.7%-79.2%) para la cirugía exclusiva. Los autores concluyeron que la QT neoadyuvante incrementa significativamente la posibilidad de resección R0 pero sin determinar un beneficio en la SV.

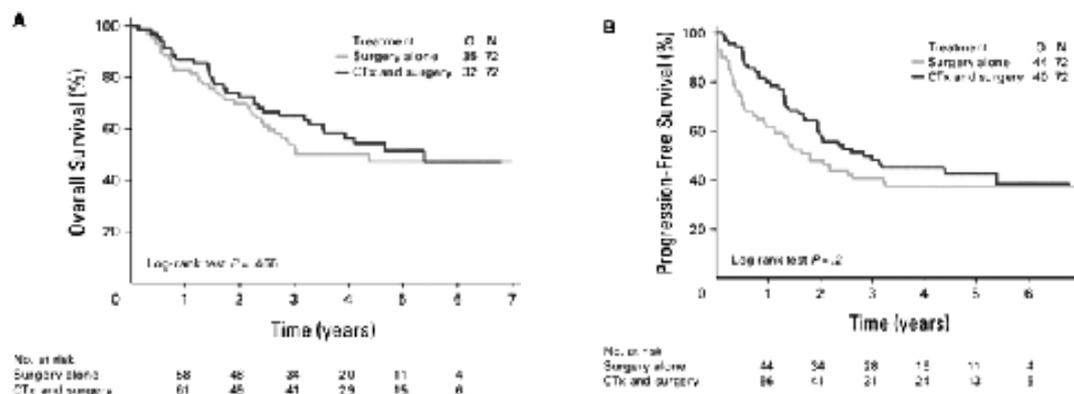


Fig 3. Estudio EORTC.⁽²¹⁾ A) Sobrevida global. B) Sobrevida libre de enfermedad

La principal limitante y crítica de este estudio es su bajo poder estadístico, limitado por el tamaño final de la muestra. Otros factores que potencialmente pueden haber influido en la falta de beneficio de la QT neoadyuvante son ⁽¹³⁾: 1) los tumores eran promedialmente de menor estadio que los tratados en el estudio MAGIC, por lo que se beneficiarían menos de la QT; 2) casi el 40% de los pacientes asignados a neoadyuvancia no pudieron completar la misma, disminuyendo el efecto de la QT en este brazo del estudio; 3) la técnica quirúrgica fue mejor que en los otros estudios, con resecciones D2 en 9 de cada 10 casos. De hecho, la SV obtenida en el grupo de cirugía exclusiva se encuentra muy por encima de lo esperada y habitual en occidente (70% a los 2 años y con una SV media mayor a 50 semanas), lo que se ha sido atribuido a la alta calidad de la cirugía oncológica de este estudio. Esto dejó abierta la pregunta sobre si el tratamiento neoadyuvante tiene real beneficio si se realiza una linfadenectomía D2; dicho de otra manera; si la linfadenectomía D2 anula el potencial beneficio de la QT neoadyuvante o perioperatoria.⁽²²⁾ El hecho de que las curvas de SV de Kaplan-Meier no tiendan a separarse con el correr del tiempo, así parece indicarlo.⁽¹⁷⁾

Múltiples autores y publicaciones en los últimos años han realizado un análisis crítico de estos estudios ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, casi todos concluyen que los mismos tienen déficits metodológicos y que a pesar de las conclusiones expresadas no aportan un nivel de evidencia definitiva. A modo de ejemplo, Bauer y colaboradores ⁽¹⁹⁾ encontraron que los estudios MAGIC, ACCORD 07 y EORTC, presentan irregularidades en su diseño y ejecución, ya sea en la selección de pacientes, homogeneidad de la muestra, cambios de protocolos durante el estudio, calidad de la cirugía y análisis de los resultados. El EORTC fue el estudio mejor diseñado y conducido, pero su poder estadístico es insuficiente. Concluyen que ninguno de los 3 estudios es lo suficientemente robusto como para justificar una recomendación definitiva para la indicación de QT perioperatoria o neoadyuvante en el CG avanzado y que deberían de revisarse las recomendaciones de las guías internacionales sobre cáncer gástrico.

A pesar de este hecho, la QT perioperatoria se ha instalado en occidente como un estándar de tratamiento. Además, no se han emprendido nuevos estudios prospectivos randomizados, mejor diseñados que los anteriores, para volver a

valorar el real beneficio de la QT perioperatoria o neoadyuvante en comparación al tratamiento quirúrgico de inicio. Si se han hecho algunos esfuerzos mediante revisiones retrospectivas, unicéntricos. Un estudio noruego⁽²³⁾, retrospectivo, unicéntrico, comparo los resultados de una serie consecutiva de casos, todos menores a 75 años; divididos en 2 grupos, uno de pacientes tratados con cirugía de inicio (91 pacientes, periodo 2001-2007) versus otro grupo tratado con QT perioperatoria similar al estudio MAGIC + cirugía (100 pacientes, periodo 2007-2011). Las poblaciones eran comparables.

La respuesta a la QT preoperatoria se valoraba mediante tomografía antes y después de la misma. Se realizó linfadenectomía D2 siempre que fuera posible. El seguimiento mínimo fue de 24 meses. La QT preoperatoria fue completada por el 87% de los pacientes, pero el esquema perioperatorio completo solo lo pudieron cumplir menos de la mitad de los mismos (44%). La respuesta tumoral a la QT preoperatoria según la tomografía fue de 43%. La QT no tuvo ningún impacto en la morbi- mortalidad postoperatoria. La SV a 5 años fue similar en ambos grupos (40,7% en primer intervalo y 41,7% en el segundo, $p=0,765$).

Otro análisis retrospectivo de origen alemán⁽²⁴⁾, unicéntrico, trato de evaluar si la QT neoadyuvante beneficia más a los tumores de la unión esófago-gástrica que a los CG verdaderos. El análisis incluyó 551 pacientes (394 cánceres de la unión esófago-gástrica y 157 CG verdaderos) que recibieron QT preoperatoria seguida de cirugía oncológica. Concluyen que el efecto beneficioso de la QT neoadyuvante es mucho mas probable frente a cánceres de la UEG que frente a CG verdaderos. Además, refieren que es cuestionable la indicación sistemática de QT neoadyuvante a todos los pacientes con cánceres localmente avanzados de la UEG o gástricos, porque solo el 25% se beneficiarán en términos de respuesta histopatológica y de SV, mientras que el 75% restante no obtendrán ningún beneficio.

2) Revisiones y Meta-Análisis.

Con el fin de aumentar el poder estadístico aumentando el número de pacientes incluidos y esclarecer la incertidumbre sobre el valor de la QT neoadyuvante o perioperatoria, recientemente se han realizado múltiples meta-análisis. Uno de los más frecuentemente citados en la literatura occidental es el de Xiong, del año 2014.⁽²⁵⁾

Buscó estudios clínicos randomizados que compararan QT neoadyuvante o perioperatoria + cirugía versus cirugía exclusiva, para cánceres de la unión esófago-gástrica y CG verdaderos. Incluyó 12 estudios realizados entre el año 1990 y 2012, 6 de Asia y 6 de occidente, entre los que se incluían los estudios MAGIC, ACCORD 07 y EORTC. El número total de casos fue de 1820.

La QT neoadyuvante/perioperatoria demostró una reducción significativa del estadio tumoral y una mayor proporción de resecciones R0 (OR 1,38; IC95%, 1,08-1,78; $p=0,01$), sin aumentar la morbi- mortalidad perioperatoria. También mostró una mayor SV libre de enfermedad, con diferencia significativa (OR= 1,85; IC95%, 1,39-2,46; $p<0,0001$). Con respecto a la SV global a largo plazo, para un seguimiento medio a 3 años, la QT tuvo un beneficio muy leve, significativo pero marginal (OR= 1,32; IC95%, 1,07-1,64; $p=0,01$) (figura 4). Según el cálculo de los propios autores, 1 de cada 17 pacientes tratados con neoadyuvancia tendrá beneficio significativo en la sobrevida. Este leve beneficio se proviene de los estudios conducidos de occidente (OR 1.39; IC95%, 1.07-1.80; $p=0,01$), mientras que en los estudios conducidos en Asia presentan la misma SV con o sin neoadyuvancia (OR 1.21; IC95%, 0.83-1.75; $p=0,32$). Además, el análisis de subgrupos sugiere que el beneficio de la QT es mayor en los tumores de la unión esófago-gástrica que en el CG verdadero. Llamativamente, a pesar de que los autores remarcan todos estos hechos en sus comentarios y conclusiones, este meta-análisis es habitualmente citado como un argumento claramente a favor de la QT neoadyuvante / perioperatoria.

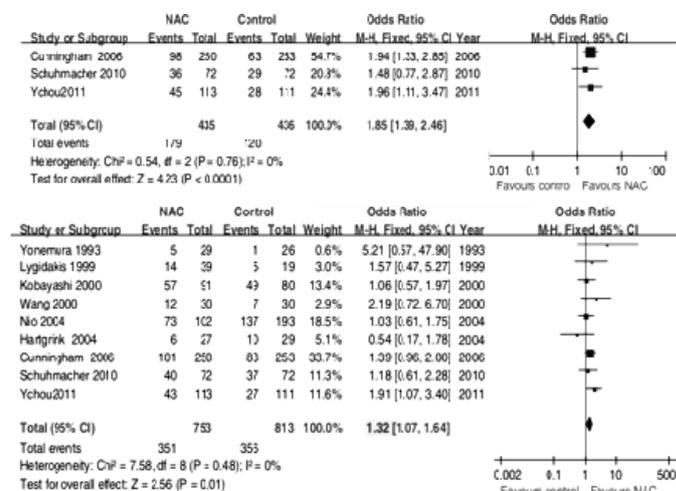


Fig 4. Meta-análisis de Xiong, et al⁽²⁵⁾; comparando cirugía exclusiva versus QT neoadyuvante o perioperatoria.

A) Gráfica Forest Plot de Sobrevida libre de enfermedad. B) Gráfica Forest Plot de Sobrevida Global.

Otros múltiples meta-análisis realizados, comparando QT neoadyuvante o perioperatoria versus cirugía exclusiva, han tenido resultados opuestos entre sí, y no han terminado de dar respuestas definitivas. Li y colaboradores⁽²⁶⁾, en el 2010, concluyó que la QT preoperatoria disminuye el estadio tumoral y mejora la SV significativamente. El análisis incluyó más de 2000 pacientes de 14 estudios, la mayoría de los cuales eran asiáticos (56% de la muestra), muchos anteriores al año 2000; por lo que su validez para occidente es relativa. Ge y colaboradores⁽²⁷⁾, en el 2012, analizaron 7 estudios (incluidos en el meta-análisis anterior), la mayoría europeos, todos posteriores al año 2000 y basados en regímenes con 5-fluoruracilo. La QT demostró mejorar levemente la SV global (OR 1.40, IC95%, 1.11–1.76; $p=0.005$); pero este estudio estuvo fuertemente influido por los resultados de los estudios MAGIC y ACCORD 07, los que representaban el 54% del peso estadístico. Un año después, Liao⁽²⁸⁾ utilizó los mismos criterios de inclusión, pero excluyó los estudios MAGIC y ACCORD 07 introduciendo un sesgo en la selección. Analizó 6 estudios, no existiendo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de resección R0 ni en la SV global. En el 2014, Xu y colaboradores⁽²⁹⁾, incluyeron 9 estudios, la mayoría asiáticos, encontrando como única diferencia que los pacientes que recibían QT tenían una mayor proporción de tumores N0 (25.68% vs 16.95%, RR: 1.92; IC95%, 1.20–3.06; $P=0.006$). El resto de las variables analizadas, incluida la SV, fueron similares con y sin QT neoadyuvante. Zhang publicó otro meta-análisis⁽³⁰⁾, que básicamente incluyó los mismos estudios que Li en el 2010, pero con el objetivo de evaluar primariamente las resecciones R0 con y sin QT neoadyuvante. No encontraron diferencias al respecto (OR= 0.96; IC95%, 0.57–1.64; $p=0.89$). El objetivo secundario era la SV a largo plazo. No encontraron diferencia significativa al considerar los estudios con QT exclusivamente neoadyuvante (OR= 1.49; IC95%, 0.69–3.20; $p=0.31$). Para la QT perioperatoria sí se encontró diferencia significativa a favor de la misma (OR 1.92; IC95%, 1.39–2.65; $p < 0.0001$), pero los 2 únicos estudios incluidos en este subanálisis fueron el MAGIC y el ACCORD 07.

Ninguno de los anteriores meta-análisis realizó un subanálisis según la localización tumoral. Escasos estudios han discriminado la respuesta a la QT neoadyuvante según el tumor se localiza en la unión esófago-gástrica o más distalmente (CG verdadero). Ronellenfitsch y colaboradores, en un meta-análisis del 2010⁽³¹⁾, encuentran que el beneficio significativo en la SV de la QT perioperatoria se da solo para los tumores de la unión esófago-gástrica, pero no para el CG verdadero, aunque el poder estadístico de este último análisis era bajo. Posteriormente, en el 2013⁽²⁰⁾ publica otro meta-análisis sobre tratamiento con QT y RT-QT neoadyuvante versus cirugía primaria para cánceres esófago-gástricos. Incluyen 14 estudios con datos individualizados de la historia de los pacientes (disponibles de 8 estudios). El análisis global concluye que el brazo de tratamiento multimodal presenta beneficio significativo en la SV (HR 0.81; IC 95%, 0.73–0.89; $p < 0.0001$). Sin embargo, en el subanálisis según la topografía tumoral, no encontraron diferencia significativa en la SV a largo plazo para el subgrupo de CG verdadero (figura 5). Es más, según los datos individualizados no encontraron diferencia significativa para los CG verdaderos del estudio MAGIC (HR= 0.94; IC95%, 0.82–1.06; $p=0.31$) ni del estudio ACCORD 07 (HR= 0.92; IC 95%, 0.42–2.06; $p=0.26$).

En otro meta-análisis de Kumagi y colaboradores⁽³²⁾, quienes realizaron un subanálisis según la topografía tumoral, se encuentran resultados similares para la QT en el subgrupo de CG verdadero. La QT preoperatoria no determinó ningún beneficio en la SV en comparación a la cirugía de inicio (HR= 0.98; IC95%, 0.78–1.28).

Una revisión crítica del 2017⁽¹⁷⁾ analizó cual es la real evidencia a favor de la QT neoadyuvante o perioperatoria para el cáncer gástrico verdadero, especialmente en occidente. Concluye que la QT perioperatoria no ha demostrado un real beneficio en la SV para los CG verdaderos. Plantea que las conclusiones sobre el efecto de la QT perioperatoria se han confundido debido a la disminución del estadio y mejora en SV que la RT-QT preoperatoria ha demostrado para el cáncer de cardias y de esófago distal. Propone que se debería dar un paso hacia atrás y volver a diseñar nuevamente un estudio controlado randomizado que compare la QT versus cirugía exclusiva para CG verdadero. Además, hasta la fecha de su análisis, en occidente ningún régimen de QT había demostrado aumentar a SV a largo plazo para el CG verdadero tras una resección D2 adecuada.

Otra revisión sistemática del presente año⁽¹⁸⁾ busco investigar el efecto de la QT neoadyuvante en el CG verdadero, especialmente cuando se realiza una gastrectomía D2. Incluyeron 16 estudios controlados randomizados, realizados entre 1993 y 2017, que incluyó 2062 pacientes. Solo en 6 estudios la linfadenectomía estaba informada o al menos sugerida en el protocolo. En los 2 únicos estudios en los que la linfadenectomía D2 se realizó en casi la totalidad de casos, no se demostró beneficio en la SV en el brazo de QT neoadyuvante. En 3 estudios la linfadenectomía D2 se realizó en menos de la mitad de casos (incluye los estudios MAGIC y ACCORD 07), en estos la QT neoadyuvante no demostró beneficio en la SV o esta era solo significativa para el subgrupo de tumores de la unión esófago-gástrica, pero no para el CG verdadero. Por otra parte, los autores destacan el hecho de que la SV reportada por centros de referencia europeos⁽³³⁻³⁶⁾ tras una resección D2 en CG verdadero avanzado es superior a la SV luego de neoadyuvancia seguida de cirugía inadecuada (< a D2) en los trabajos antes mencionados. Esta revisión concluye que la QT neoadyuvante se introdujo rápidamente en las guías internacionales de occidente, sin sustentarse en la medicina basada en la evidencia, y sin haber comprobado su efectividad para el CG verdadero en el que se realiza una resección adecuada (resección D2). Refiere que se necesita un gran estudio randomizado, multicéntrico, que compare los nuevos regímenes de QT neoadyuvante (incluyendo terapias moleculares) + resección D2 versus resección D2 exclusiva.

Una revisión reciente en conjunto de la Asociación Internacional del Cáncer Gástrico (IGCA) y la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (JGCA)⁽²²⁾, destaca que en occidente el cáncer esófago-gástrico se presenta localmente

más avanzado, con tumores mas voluminosos que en oriente, lo que se traduce en cirugías mas agresivas, con mayor morbilidad postoperatoria, lo que a su vez impacta negativamente en la posibilidad de tolerar y completar la QT adyuvante. En este contexto, en occidente los beneficios de la QT perioperatoria son la disminución del estadio tumoral con mayor posibilidad de resección R0.

A su vez, la QT preoperatoria es mejor tolerada que la postoperatoria. Este hecho es más marcado para los cánceres gástricos proximales y de la unión esófago-gástrica, ya que la gastrectomía subtotal distal para los CG antrales es mejor tolerada, haciendo más probable que se pueda realizar la adyuvancia. De todas formas, están de acuerdo en que la QT neoadyuvante no ha demostrado mejorar claramente la SV en pacientes con tumores resecables. Basado en los datos anteriores, en su consenso, refiere que en occidente los CG verdaderos resecables pero más voluminosos, se beneficiarían de QT perioperatoria.

Valorando todos estos estudios en su conjunto, se puede ver que las principales dudas o factores limitantes para la evidencia en cuanto al beneficio de la QT neoadyuvante / perioperatoria en la SV son: 1) la topografía tumoral: esta demostrado que la neoadyuvancia mejora la SV para los cánceres de esófago distal y de la unión esófago-gástrica, pero esto no ha podido demostrarse claramente para los CG verdaderos; 2) la extensión de la linfadenectomía: la resección D2 es lo recomendado actualmente, pero esta no se realiza rutinariamente en Europa ni Estados Unidos, excepto en centros de referencia de alto volumen. Además, no era el estándar de tratamiento cuando se realizaron los principales estudios de QT perioperatoria - MAGIC, ACCORD 07-, los que tuvieron una resección oncológica adecuada (D2) en menos de la mitad de casos. Estudios de Asia y también de occidente han demostrado que en CG verdadero la linfadenectomía D2 puede lograr una SV similar e incluso superior a cuando se realiza neoadyuvancia, planteando la duda de si la QT perioperatoria aporta algún beneficio cuando la resección oncológica es adecuada (D2).

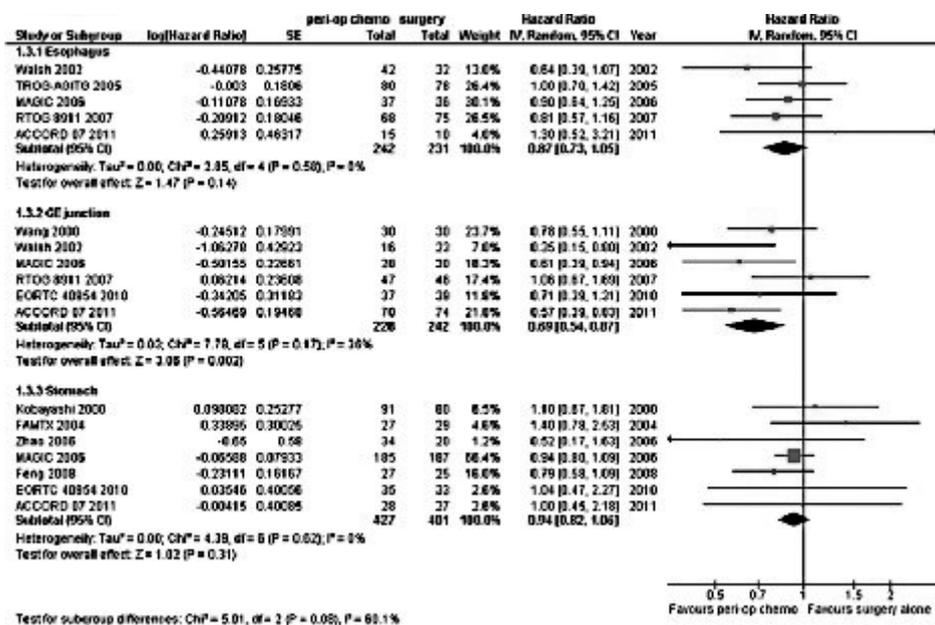


Fig 5. Meta-análisis de Ronellenfitch, et al.⁽²⁰⁾ Gráfica Forest Plot de Sobrevida global discriminada según la topografía tumoral (esófago, unión esófago-gástrica, estomago). Nótese que el beneficio es claramente significativo solo para los adenocarcinomas de la union esófago-gástrica.

3) Neoadyuvancia guiada por 18-FDG - PET.

Consiste en la realización sistemática de un 18-fluor-desoxi-glucosa (FDG) PET o PET-TC antes de comenzar la QT y otro luego del primer ciclo de esta. El objetivo es evaluar la respuesta metabólica del tumor a la QT. El tratamiento neoadyuvante dirigido por el PET es una alternativa atractiva para seleccionar pacientes quimio-sensibles que se benefician del tratamiento sistémico y deben continuar con el mismo; diferenciándolos de los tumores metabólicamente no respondedores, en quienes es mejor suspender la QT y evitar la toxicidad de un tratamiento inútil.

Los adenocarcinomas esófago-gástricos frecuentemente captan niveles significativos de 18-fluor-desoxi-gen el PET-TC con FDG. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esto es menos frecuente en los tumores gástricos tipo difuso de Lauren.⁽³⁷⁾ Los pacientes en los que el PET TC no muestra una reducción en la captación de glucosa luego de un ciclo de QT tienen un peor pronóstico que aquellos que si la presentan, independientemente de si el paciente continua con QT o se procede rápidamente a una cirugía resectiva.^(38, 39) Una opción para los no respondedores en el PET TC, es pasar a un regimen de RT-QT neoadyuvante de salvataje, la cual podría mejorar el control regional de la enfermedad y la tasa de resección, pero sin impactar en la SV global debido a la alta tasa de aparición de enfermedad sistémica en el corto plazo.⁽⁴⁰⁾ Los estudios que han evaluado la neoadyuvancia guiada por PET TC en CG son pocos y

están limitados por el bajo número de pacientes reclutados, por lo que no tienen poder estadístico suficiente para hacer recomendaciones basadas en la evidencia.⁽²²⁾

4) Mejor régimen de QT neoadyuvante - perioperatoria.

Hasta el día de hoy, aún no se ha establecido definitivamente cual es el mejor régimen de QT neoadyuvante o perioperatoria, y este es muy variable en la práctica clínica.

i. Regímenes basados en Epirrubicina.

El plan ECF (Epirrubicina, Cisplatino, 5-Fluoruracilo) es uno de los más utilizados, ya que fue el aplicado en el estudio MAGIC. Otra opción es el plan ECX (Epirrubicina, Cisplatino, Capecitabine), en el que el capecitabine vía oral diario sustituye al 5-Fluoruracilo en infusión continua, por lo que es más cómodo para el paciente y con similares resultados.

En cuanto al esquema de aplicación, lo clásico es el "esquema MAGIC", dando 3 ciclos pre y 3 ciclos postoperatorios. Sin embargo, dado que casi todos los estudios clínicos muestran que la probabilidad de poder completar la QT postoperatoria es de solo aproximadamente 37 a 60%, otra opción aceptada es administrar los 6 ciclos de forma preoperatoria.⁽¹⁴⁾

ii. Regímenes no basados en epirrubicina.

Distintos regímenes sin epirrubicina han sido utilizados en diversos estudios, demostrando su validez al obtener similares resultados que los esquemas ECF/ECX. Los más frecuentemente utilizados son: Cisplatino + 5-Fluoruracilo (utilizado en estudio ACCORD 07⁽⁸⁾), 5-Fluoruracilo + Oxaliplatino (FOLFOX) o Capecitabine + Oxaliplatino (XELOX, utilizado en el estudio CLASSIC.⁽³⁾ Otra opción es el fármaco S-1 (basado en el estudio japonés ACTS-GC⁽²⁾ disponible solo en Asia y parte de Europa del Este.

Hoy en día debe destacarse un régimen más reciente y aun en fase final de investigación, pero con resultados preliminares alentadores, que podría pasar a ser el plan de elección. El régimen FLOT incluye Docetaxel, Oxaliplatino y Leucovorin con 5-Fluoruracilo en infusión el día 1. El plan se administra cada 15 días. El estudio fase II-III FLOT4-AIO⁽⁴¹⁾, comparó el régimen FLOT versus regímenes basados en epirrubicina (ECF o ECX), ambos administrados como QT perioperatoria (FLOT: 4 ciclos pre y 4 postoperatorios; ECF/ECX: 3 pre y 3 postoperatorios) para cánceres resecables de la unión esófago-gástrica y CG verdaderos. En un reporte preliminar fase II del estudio, sobre 300 pacientes, el plan FLOT obtuvo un mayor porcentaje de respuesta patológica completa (16% versus 8%), con toxicidad más favorable en general. El componente fase III de este estudio ha enrolado 716 pacientes (56% con cáncer de la unión esófago-gástrica y 44% con CG verdadero), con los mismos esquemas antes mencionados. En el año 2017 se presentó un reporte preliminar.⁽⁴²⁾ El régimen FLOT fue completado en el preoperatorio en 90% y en el postoperatorio en el 50%; mientras que los planes ECF/ECX lo fueron en el 91 y 37% respectivamente. Para un seguimiento medio de 43 meses, la mediana de SV y la SV global a 3 años fueron estadística y clínicamente mayores en forma significativa con el plan FLOT (50 versus 35 meses HR 0.77; IC 95%, 0.63 - 0.94; p = 0.012) y 57 versus 48%, respectivamente). La tasa de complicaciones postoperatorias fueron similares para ambos regímenes (50% para FLOT, 51% para ECF/ECX). Estos resultados han llevado a que rápidamente muchos autores recomienden ya este régimen como la primera opción frente a un adenocarcinoma gástrico avanzado resecable, en un paciente con un buen estado general y funcional (performance status de 0 o 1) que le permita tolerar QT intensiva.⁽¹⁴⁾

5) Conclusiones sobre la QT neoadyuvante y perioperatoria.

La QT neoadyuvante / perioperatoria en CG esta indicada para tumores al menos T2 o con compromiso ganglionar (N+). Sobre la misma podemos decir que:

- Es bien tolerada y presenta una tasa de respuesta de aproximadamente 40-50%, determinando disminución del tamaño y (a veces) del estadio tumoral, lo que aumenta la posibilidad de poder realizar resecciones R0. Esto es particularmente relevante en Occidente, donde el CG tiende a presentarse en una etapa local avanzada (T3-T4), con tumores voluminosos y frecuentemente con compromiso ganglionar regional.

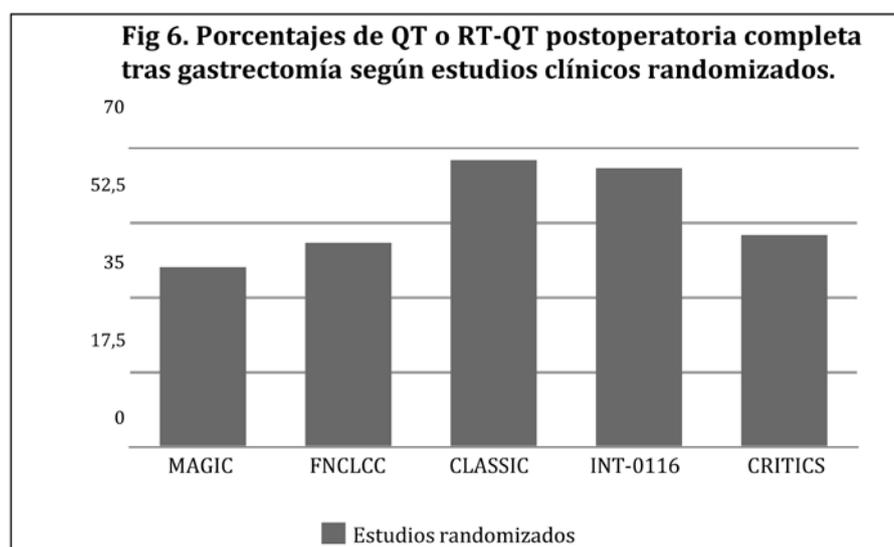
- No se ha demostrado un beneficio real, claro, significativo y sistemático, en la SV a largo plazo para el CG verdadero cuando se lo compara con la cirugía exclusiva. En el mejor de los casos, este parece ser muy leve o marginal. Sin embargo, esto parece depender además del tipo de linfadenectomía asociada. Es muy probable que la QT neoadyuvante/perioperatoria no aporte ningún beneficio cuando se realiza una resección D2; mientras que si mejora el pronóstico cuando se realiza una cirugía oncológicamente menos satisfactoria (< D2), compensando de alguna forma el déficit del tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, el tipo de linfadenectomía que realiza cada centro y cirujano, así como el más factible a realizar en cada paciente individual, es hoy en día un factor de gran relevancia a la hora de planificar el tratamiento multimodal. Por contrapartida, resulta difícil predecir la magnitud de la linfadenectomía en el preoperatorio, ya que depende del equipo quirúrgico, de las características anatómicas del tumor y del paciente. Por lo tanto, en nuestra opinión creemos que de todas maneras, si no existen contraindicaciones, es de buena práctica realizar la QT neoadyuvante o perioperatoria.

- Las principales fortalezas o ventajas en comparación al tratamiento adyuvante son:

- a. Es mejor tolerada y mucho más factible de ser completada que la QT postoperatoria. La QT neoadyuvante

o preoperatoria se puede realizar de forma completa en aproximadamente el 60-90% de casos. Por el contrario, la QT postoperatoria es peor tolerada; y la llegan a recibir y completar solo el 40-50% de casos (Fig. 6). O sea que, en occidente, la mejor chance de asegurar un tratamiento multimodal para el CG avanzado es mediante QT neoadyuvante / perioperatoria, ya que de lo contrario, si se deja el tratamiento sistémico exclusivamente para el postoperatorio, solo lo recibirá 1 de cada 2 pacientes.

b. Permite evaluar la quimio-sensibilidad y agresividad biológica tumoral. Según la respuesta a la QT, se pueden diferenciar los tumores respondedores, quimio-sensibles, de mejor pronóstico, quienes claramente se benefician de una cirugía oncológica radical; de tumores quimio-resistentes, que progresan rápidamente bajo QT con aparición de metástasis (10% aproximadamente), de pésimo pronóstico, en quienes se evita la morbilidad de una cirugía resectiva innecesaria. Debido a esto, se puede decir que en occidente existe acuerdo en que los tumores resecables con factores de mal pronóstico al momento del diagnóstico (tumores T3-T4 voluminosos, linitis plástica, adenomegalias regionales evidentes por estudios de imagen, citología peritoneal positiva) claramente tienen indicación de QT neoadyuvante como tratamiento de inicio, ya que presentan alto riesgo de que su resección sea incompleta y de presentar micrometástasis con desarrollo de lesiones a distancia a corto plazo.



3.3.2b RT-QT Neoadyuvante.

Una opción para mejorar la eficacia de la neoadyuvancia, es “reforzar” o aumentar la potencia de la misma. La asociación de RT a la QT en el preoperatorio podría aumentar el control locorregional de la enfermedad, con una mayor tasa de respuesta tumoral al tratamiento, haciendo mas probable la realización de una resección R0.

Actualmente existen estudios que han demostrado el beneficio de la RT-QT para los cánceres de esófago y de la unión esófago-gástrica⁽⁴³⁻⁴⁶⁾, por lo que la RT-QT neoadyuvante se ha convertido en el estándar de tratamiento para estos tumores, especialmente para los epidermoides.

En occidente, los mas destacados son los estudios POET⁽⁴⁵⁾ y CROSS.⁽⁴⁶⁾ Sin embargo, no está claro que estos resultados sean extrapolables al CG verdadero. Al analizar los estudios mencionados para los tumores esofágicos y de la unión esófago- gástrica, se pueden hacer algunas consideraciones que pueden tener relevancia a la hora de pensar en sus resultados en el CG mas distal: 1) el beneficio en SV de la RT-QT fue mayor y significativo solo para los cánceres epidermoides de esófago, mientras que para el adenocarcinoma este fue no significativo. 2) para los adenocarcinomas la RT-QT mejoró el control regional de la enfermedad, pero la tasa de recaída sistémica no se redujo significativamente, siendo la principal responsable de las muertes en la evolución. O sea, la RT ofreció un mejor control local que no se tradujo en un aumento de la SV global, debido a la mayor frecuencia de recaída sistémica cuando se compara con la QT neoadyuvante exclusiva.^(22, 39) Estos hechos ponen al menos en duda la posibilidad de que los beneficios de la RT-QT sean reproducibles para los tumores gástricos no cardiales, ya que se trata exclusivamente de adenocarcinomas.

No existen estudios controlados randomizados en occidente que hayan valorado la RT-QT neoadyuvante en el CG verdadero. Si se han realizado algunos estudios pilotos fase 2, con diferentes protocolos de RT-QT, que globalmente muestran una tasa de respuesta patológica completa que oscila entre el 20 y 30% y de resecciones R0 que varia entre el 70 y 77% de casos. Dado que estos estudios no incluyeron un brazo control, es decir no fueron comparativos, no está claro si estos resultados son mejores que los que se hubieran alcanzado con otras estrategias de tratamiento (desde cirugía exclusiva, hasta QT perioperatoria, QT o RT-QT adyuvantes). Un estudio multicéntrico del M.D. Anderson Cancer Center⁽⁴⁷⁾, que incluyó 33 pacientes con cáncer gástrico resecable en los que se hizo neoadyuvancia con QT de

inducción (cisplatino, leucovorin y 5-fluoruracilo) + RT-QT (45 Gy + 5 fluoruracilo). Los campos de RT incluyeron el estómago, tejidos perigastricos y ganglios regionales. Se administraron 45 Gy en 25 fracciones de 1.8 Gy durante 5 semanas. La mayoría eran CG proximales T3/N1 según la ecoendoscopia. Veintiocho pacientes llegaron a la cirugía. Se documentó una tasa de respuesta patológica completa del 30% y la tasa de resección R0 fue de 70%. La mediana de SV para los 33 pacientes fue de 34 meses. En un trabajo multicéntrico de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)⁽⁴⁸⁾ se realizó neoadyuvancia con QT de inducción (cisplatino, leucovorin y 5-fluoruracilo) + RT- QT con paclitaxel semanal por 5 semanas + 5 fluoracilo en bomba de infusión continua por 5 días, seguida de cirugía. El campo de RT incluía el estómago, los tejidos perigástricos y los ganglios regionales. Se administraron 45 Gy en 25 fracciones de 1.8 Gy durante 5 semanas con RT conformal tridimensional. El objetivo primario era valorar la tasa de respuesta patológica completa al tratamiento. Incluyeron 43 pacientes con cáncer gástrico resecables (27 de cuerpo y fundus, 12 antro-pilóricos, 2 linitis plásticas, 2 no especificados). Obtuvieron respuesta patológica completa en el 26% y una resección R0 en el 77%, con resección D2 en la mitad de casos. Tras 21 meses de seguimiento, la mediana de SV fue de 23 meses.

Actualmente, se encuentra en curso el estudio TOPGEAR⁽⁴⁹⁾ que busca definir la mejor estrategia de tratamiento neoadyuvante y determinar el rol de la RT en la misma. Se trata de un estudio controlado, randomizado, multicéntrico e internacional, que compara QT neoadyuvante versus RT-QT neoadyuvante en cánceres de la unión esófago-gástrica y CG verdaderos. En el 2017, se presentaron los resultados preliminares de resultados sobre la seguridad y complicaciones del tratamiento neoadyuvante en ambos grupos, en los primeros 120 pacientes, el protocolo de tratamiento preoperatorio pudo realizarse completamente en el 93% de casos en el grupo de QT y en el 98% del grupo de RT-QT. A su vez, el 65 y 53% respectivamente, recibieron los ciclos completos de QT postoperatoria. Los pacientes que llegaron a la cirugía fueron el 90% en el grupo de QT y 85% en del de RT-QT. La toxicidad grado 3 o mayor fue similar en ambos brazos de tratamiento (22%). Los autores concluyeron que la RT-QT preoperatoria no aumenta significativamente la toxicidad de la neoadyuvancia ni la morbilidad postoperatoria; aun se esperan los resultados de SV a largo plazo.⁽⁵⁰⁾

3.3.2c Respuesta Anatomopatologica a la Neoadyuvancia. Implicancia Pronóstica.

El objetivo ideal de cualquier tratamiento neoadyuvante sería lograr la destrucción tumoral, determinando una respuesta anatomía patológica completa, lo que sería el mejor escenario posible para lograr un control prolongado de la enfermedad. Al aplicarse QT o RT-QT a un tumor, al inicio se produce necrosis e inflamación (aguda y subaguda), seguida de otra etapa de cicatrización y reabsorción. Los cambios reabsortivos comprenden una reacción histiocítica, con presencia de macrófagos espumosos, con hemosiderina y hendiduras de colesterol, así como una reacción de cuerpo extraño con calcificaciones distróficas. Pueden existir cambios mucinosos, por lo que en los adenocarcinomas a veces pueden verse abundantes lagos de mucina acelular, la cual no debe considerarse tumor residual viable.⁽⁵¹⁻⁵⁶⁾ Se han documentado diferentes patrones de regresión del tumor; el mismo se puede reducir o fragmentar.^(57, 58) La regresión puede seguir también un patrón centrífugo, en el que las células tumorales residuales se observan en la periferia del sitio tumoral primario, pero no en el centro del mismo.⁽⁵³⁾

Tras la neoadyuvancia, los tumores pueden presentar diferentes grados de regresión tumoral (GRT). La regresión completa se define por la ausencia de células malignas, las cuales han sido completamente destruidas y sustituidas por una reacción inflamatoria y fibrosis (tejido de granulación fibro-inflamatorio). Cuando existe tumor residual, la cantidad del mismo puede ser variable, determinado una regresión subtotal (pocas células tumorales residuales - <10% o <1/3 según las diferentes clasificaciones - dispersas o pequeños grupos dentro de áreas de fibrosis, inflamación o reabsorción), parcial (mayor cantidad de células tumorales residuales dispersas o mas grupos de ellas) o ausencia de regresión significativa (cantidad importante de tumor con o sin cambios regresivos).⁽⁵⁹⁾ Así, los efectos del tratamiento neoadyuvante sobre el tumor primario pueden ser evaluados mediante el estudio histopatológico de la pieza de resección quirúrgica. El grado de regresión histológica tras la neoadyuvancia es un parámetro morfológico importante para evaluar la respuesta y sensibilidad del tumor a dicho tratamiento, y por lo tanto un factor pronóstico independiente (ver mas adelante).

Se han descrito múltiples sistemas o escores para evaluar el GRT. Básicamente este puede calcularse de 2 maneras (Fig. 7): 1) relación entre fibrosis regresiva y tumor residual; 2) porcentaje estimado de células residuales en la cicatriz del área tratada o lecho tumoral previo. En 1994 Mandrad propone por primera vez un sistema para medir el GRT para el cáncer epidermoide de esófago tras RT-QT neoadyuvante.⁽⁶⁰⁾ El estudio mostró correlación entre el sistema de GRT propuesto y la SV. En 1999 Ninoyima propone un sistema de GRT específico para adenocarcinoma gástrico⁽⁶¹⁾, basado en el análisis de 18 CG localmente avanzados que recibieron QT neoadyuvante.

En el 2003, Becker propone un nuevo sistema para CG, tras el análisis inicial de 36 cánceres avanzados que recibieron QT preoperatoria.⁽⁵³⁾ Estratificó la regresión tumoral en 3 grados, los que se asociaron significativamente con la SV. El mismo grupo validó exitosamente este sistema en el 2011, con 480 casos de CG, concluyendo que el GRT es un factor pronóstico independiente para estos tumores.⁽⁶²⁾

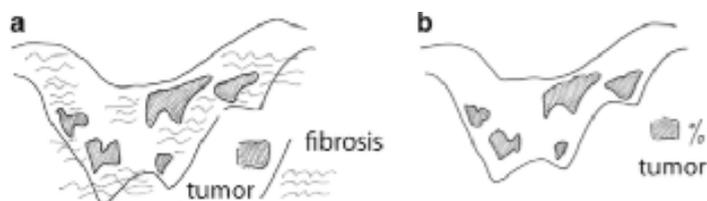


Fig 7. Formas de expresar el grado de regresión tumoral (GRT): a) relación tumor/fibrosis; b) % de tumor.

Las principales limitantes de estos sistemas de evaluación son la falta de un consenso universal para el estudio y preparación de la pieza de resección, así como la variabilidad inter e intra-observador, o sea su reproducibilidad. Hoy en día no existe un sistema único, estándar, para evaluar el GRT en cáncer gástrico. Pocos estudios han comparado los diferentes sistemas o escores entre sí. Mirza y colaboradores compararon los sistemas de Mandard, Ninomiya y Becker en cuanto a su reproducibilidad y predicción de la SV para cánceres gástricos verdaderos y de la unión esófago-gástrica. Según sus resultados, los escores de Mandrad y de Becker se asocian mejor con el pronóstico, siendo el sistema de Becker el más reproducible.⁽⁶³⁾ Algunas revisiones y meta-análisis han encontrado que no existen diferencias significativas a favor de ninguno de los sistemas.⁽⁶⁴⁾

Otra limitante en los sistemas antes mencionados es que evalúan el efecto de la neoadyuvancia sobre el tumor primario, pero no incluyen la regresión a nivel ganglionar regional. La regresión tumoral puede observarse también en los ganglios que han sido o son metastásicos, con patrones histopatológicos de regresión comparables a los observados para el tumor primario. Sin embargo, las micrometástasis ganglionares pueden desaparecer sin dejar una cicatriz significativa, y a su vez la detección de las mismas previo al tratamiento mediante métodos de imagen es aún muy difícil. Estos 2 factores han contribuido a que el GRT ganglionar aún no sea ampliamente recomendado, y sea tema de debate.^(59, 64, 65) De todas maneras, debe recordarse que el compromiso ganglionar es uno de los factores pronóstico más potentes en el CG, y no es infrecuente que exista enfermedad persistente solo a nivel ganglionar tras la neoadyuvancia. Por esta razón, si bien el GRT ganglionar no se estudia ni se informa rutinariamente, para evaluar la respuesta anatomopatológica al tratamiento se debe considerar siempre el número de ganglios resecaados y si existe compromiso de los mismos. Según algunos estudios, el GRT de la lesión primaria y el estadio ganglionar (pN) son los 2 factores pronóstico más importantes en un CG resecaado tras neoadyuvancia.^(52, 59, 62)

El hecho más relevante del GRT es su significancia pronóstica. La mayoría de los estudios sobre tumores gastro-esofágicos en general coinciden en que el GRT se relaciona directamente con el pronóstico y la SV, ya que en general una regresión tumoral completa o subtotal tras la neoadyuvancia se asocia a un mejor pronóstico que grados de regresión menores.^(53, 59, 62, 64, 66, 67) Así, el GRT podría utilizarse de forma complementaria a otros determinantes pronósticos clásicos, como por ejemplo el sistema estándar de estadificación TNM, el cual está basado en tumores no tratados previamente. De hecho, en algunos estudios se ha encontrado que el GRT sería un mejor factor pronóstico independiente que el tamaño tumoral (profundidad de la invasión tumoral en pared gástrica) patológico pT, al ser un representante más fiel del efecto de la QT sobre el tumor.

En la práctica clínica es relativamente frecuente que reducciones tumorales histologicamente muy importantes no se acompañen de una disminución del tamaño tumoral (T), ya que incluso la presencia de escasas células tumorales residuales en profundidad se clasifican como estadios T avanzados, aún cuando casi todo el tumor ha desaparecido.^(66, 68, 69) Hasta la fecha la UICC no ha incorporado al GRT en su sistema de estadificación.

En lo referente al adenocarcinoma gástrico verdadero en particular, existe cierta controversia en cuanto a la significación pronóstica del GRT. La observación general es que los pacientes que experimentan una regresión patológica completa tienen un mejor pronóstico.

Para algunos autores el GRT ha demostrado ser un importante factor pronóstico, y se correlaciona con la SV, el tamaño tumoral y la invasión linfática.^(53, 62, 66, 67, 70) Becker, en su estudio, encontró que el GRT se asocia significativamente a la SV.⁽⁶²⁾ Por del contrario, Schmidt, concluye que el GRT no es un factor pronóstico independiente para cáncer gástrico, aunque jerarquizó la importancia del mismo para decidir sobre el tratamiento postoperatorio.⁽⁷¹⁾

Además, distintos estudios han encontrado que el GRT a la neoadyuvancia está fuertemente influenciado por el tipo de neoadyuvancia realizado y por variables biológicas del CG, como el subtipo y topografía tumoral. Globalmente se ha encontrado que el GRT es mayor con RT-QT que con QT neoadyuvante y que los tumores tipo difuso de Lauren y los CG no cardiales tienen menor probabilidad de presentar una regresión histológica significativa.^(61, 62, 64, 67) Estos datos son coincidentes con los de los estudios clínicos analizados previamente sobre neoadyuvancia con QT, en los que el impacto en la SV era menor, marginal, o frecuentemente no significativo clínica ni estadísticamente para los CG verdaderos. Becker y cols⁽⁶²⁾, así como Reim y cols⁽⁶⁷⁾ concluyen que el CG tipo difuso de Lauren tiene un impacto negativo, con menor regresión tumoral tras la neoadyuvancia. Un estudio japonés demostró resultados similares.⁽⁶¹⁾ A su vez, Becker y cols⁽⁶²⁾ encontraron que es más probable que los CG proximales tengan una mayor regresión histológica en comparación con los distales, aunque esta diferencia no fue significativa.

En el mayor meta-análisis realizado hasta la fecha, el cual incluyó 17 estudios y más de 3000 pacientes⁽⁶⁴⁾, la respuesta patológica mayor (completa o casi completa) se asoció a mejor SV global en cánceres gastro-esofágicos en general tras la neoadyuvancia, con reducción del riesgo de muerte del 50%. Sin embargo, al realizar el análisis por subgrupos previamente planificado, se encontró que la correlación entre el GRT y la SV fue significativa para el cáncer de esófago y de la unión esófago-gástrica, pero no para el CG verdadero. De los 5 estudios que incluían exclusivamente CG, solo 2 demostraron que la regresión tumoral tuviera impacto en la SV. Otro meta-análisis reciente muestra resultados similares.⁽⁶⁷⁾

Debido a estos resultados controversiales y a que los estudios realizados hasta la fecha son aún escasos, el GRT aún no es ampliamente utilizado en la práctica clínica ni se ha incorporado a los sistemas de estadificación TNM para cáncer gástrico. Se requieren estudios prospectivos bien diseñados para validar su aplicación clínica universal. Actualmente su principal uso práctico es que al ser un fiel reflejo de la quimio-sensibilidad tumoral, permite seleccionar mejor el tratamiento postoperatorio, ya sea cambiando el régimen de QT o agregando RT frente a tumores sin regresión histológica mayor.⁽⁶⁴⁾

3.3.3 Adyuvancia

El tratamiento adyuvante es aquel que se realiza luego de la cirugía resectiva. O sea, no se realizó ningún tratamiento preoperatorio o neoadyuvante; la cirugía fue el tratamiento inicial del tumor. Al día de hoy, en occidente, esta situación se da habitualmente por las siguientes circunstancias: 1) tumor gástrico complicado con sangrado o estenosis gastro-duodenal; 2) tumores pequeños, no voluminosos, frecuentemente interpretados en el preoperatorio como T1-T2, sin adenomegalias regionales por imagen, en la que el cirujano opta por la cirugía como tratamiento inicial; 3) pacientes que se rehúsan a la QT como tratamiento inicial.

Por lo tanto, la indicación de adyuvancia se basa principalmente en la estadificación anatomopatológica de la pieza de resección (pTNM), así como en otros factores pronósticos del tumor y en la condición general del paciente. Como principal ventaja de esta estrategia de tratamiento multimodal (cirugía de inicio + adyuvancia) se cita que no retrasa el tratamiento quirúrgico, por lo que los casos con tumores no respondedores se beneficiarían de una resección quirúrgica lo antes posible.

Como desventaja, la recuperación nutricional y funcional tras una gastrectomía puede ser algo prolongada (sobre todo para la gastrectomía total), especialmente si hay complicaciones postoperatorias importantes, lo cual puede retrasar el inicio del tratamiento adyuvante y/o hacer que este sea mal tolerado. Además, a nivel locoregional, el tratamiento adyuvante actual sobre tejido cicatrizal con una perfusión menor o alterada en comparación a los tejidos vírgenes de cirugía, por lo que la efectividad del tratamiento a dicho nivel sería teóricamente menor que cuando se administra en el preoperatorio.

3.3.3a QT Adyuvante

1) Estudios "iniciales" sobre QT adyuvante.

La QT adyuvante o postoperatoria, tras la gastrectomía, ha sido evaluada en más de 30 trabajos randomizados (Tabla 2), la mayoría de los cuales no demostró un claro beneficio en la SV global cuando se compara con la cirugía exclusiva. La mayoría de estos estudios utilizaron regímenes de QT antiguos e incluían pocos pacientes, con un poder estadístico insuficiente para demostrar diferencias significativas en la SV. En otros se aplicaron cirugías de mala calidad oncológica; y en muchos la QT planeada no llegó a administrarse o completarse en un porcentaje significativo de casos debido a una recuperación postoperatoria muy prolongada.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Por lo tanto, dada la variabilidad y limitaciones mencionadas, estos estudios se pueden evaluar mejor cuando se analizan en conjunto, a manera de meta-análisis, lo que le da un mayor poder estadístico al aumentar el número de pacientes incluidos. La mayoría de estos han demostrado un magro beneficio en la SV con el uso de QT perioperatoria o adyuvante.^(72, 73)

Author, year	Country	n	Chemotherapy	Hazard ratio for survival (95% CI)
Non-anthracycline-containing polychemotherapy				
Huguier M; 1980	France	53	5-FU, VBL, CTX	No significant survival difference
Schlag P; 1982	Germany	98	5-FU, BCNU	0.66 (0.31-1.41)
Douglass H; 1982	USA	142	5-FU, MeCCNU	0.58 (0.35-0.95)*
Ochiai T; 1983	Japan	59	MMC, 5-FU, Ara-C	1.08 (0.5-2.31)
Higgins G; 1983	USA	134	5-FU, MeCCNU	0.94 (0.58-1.53)
Engstrom P; 1985	USA	180	5-FU, MeCCNU	0.94 (0.58-1.53)
Jakesz R; 1988	Austria	87	Ara-C, MMC, 5-FU	0.65 (0.38-1.13)
Bonfanti G; 1988	Italy	144	5-FU, MeCCNU	0.97 (0.61-1.55)
Allum W; 1989	UK	271	MMC, 5-FU	0.99 (0.73-1.36)
Allum W; 1989	UK	270	CTX, 5-FU, VCR, MTX ¶ then MMC, 5-FU	1.01 (0.74-1.38)
Nakajima T; 1999	Japan	573	MMC, 5-FU, UFT	0.74 (0.5-1.09)
Cirera L; 1999	Spain	148	MMC, Ftorafur	0.60 (0.39-0.93)*
Nashimoto A; 2003	Japan	252	MMC, 5-FU, Ara-C	No significant survival difference
Bang Y; 2012	Korea	1035	Capecitabine, oxaliplatin	0.72 (0.52-1.00)*
Anthracycline-containing polychemotherapy				
Coombes R; 1990	UK	281	5-FU, DOX, MMC	0.89 (0.66-1.21)
Krook J; 1991	USA	125	5-FU, DOX	0.97 (0.62-1.51)
Hallissey M; 1994	UK	283	5-FU, DOX, MMC	0.95 (0.74-1.22)
Macdonald J; 1995	USA	193	5-FU, DOX, MMC	0.91 (0.65-1.28)
Lise M; 1995	Italy	294	5-FU, DOX, MMC	0.86 (0.64-1.14)
Tsavaris N; 1996	Greece	84	5-FU, EPI, MMC	0.76 (0.31-1.87)
Neri B; 1996	Italy	103	5-FU, LV, EPI	0.46 (0.27-0.77)*
Di Costanzo F; 2008	Italy	258	PELF	0.91 (0.64-1.26)
Bouche O; 2005	France	260	Infusional 5-FU, CIS	0.74 (0.54-1.02)
Nitti D; 2006	EORTC	206	5-FU, DOX, MTX	0.89 (0.51-1.31) Δ
Nitti D; 2006	ICCG	191	5-FU, EPI, MTX	1.05 (0.69-1.41) Δ
De Vita F; 2007	GOIM	228	5-FU, LV, EPI, ETOP	0.91 (0.69-1.21)
Kulig J; 2010	Poland	309	EAP	0.889 (0.676-1.169)
S-1 monotherapy				
Sasako M; 2011	Japan	1059	S-1	0.67 (0.54-0.83)*

Tabla 2. Estudios randomizados sobre cirugía y QT adyuvante en Cáncer Gástrico resecaado. Tomado de Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer. UpToDate. 2018.⁽¹⁴⁾

Earle y cols ⁽⁷⁴⁾, en 1999, realizaron un meta-análisis sobre estudios randomizados en países no-asiáticos, comparando la cirugía + QT adyuvante versus cirugía exclusiva. La cirugía realizada debía ser pretendidamente curativa. Incluyeron 13 estudios con 1990 pacientes. Sus resultados sugirieron que en países occidentales la QT adyuvante podía ofrecer un mínimo beneficio en la SV global, con significancia estadística limítrofe, sin embargo, esta diferencia carece de impacto clínico (OR=0,80; IC 95%, 0,66-0,97). El riesgo de recaída y muerte se redujo 4% con la QT adyuvante; se prevendría una muerte cada 25 pacientes tratados (“número necesario a tratar” para prevenir una muerte = 25). En el análisis de subgrupos, previamente planificado, se evidencio que el efecto benéfico era mayor cuando se utilizaban regímenes de QT más modernos (fluoropirimidinas y antraciclinas) y en series en la que al menos 2/3 de los casos tenían compromiso ganglionar (OR=0,74; IC95%, 0,59-0,95), sugiriendo que los pacientes de mayor riesgo son los que más se benefician.

En el 2010, el grupo Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaborative (GAS-TRIC)⁽⁷⁵⁾, realiza un nuevo meta-análisis con datos individuales de los pacientes, sobre estudios randomizados llevados a cabo mayormente en occidente, comprando cirugía + QT adyuvante versus cirugía exclusiva. Incluyo 17 estudios realizados hasta el año 2004, con 3838 pacientes y un seguimiento medio mayor a 7 años. La QT adyuvante post-gastrectomía tuvo un beneficio significativo en la SV global (HR=0,82; IC95%, 0,76-0,90; p=0,001) (figura 8), con una media de 7,8 años (IC95%, 6,5-8,7) versus 4,9 años (IC95%, 4,4-5,5) para la cirugía exclusiva. Esto se tradujo en una mejoría de la SV global de 5,8% a 5 años y 7,4% a 10 años, con una reducción del riesgo de recaída y muerte del 18% (HR 0,82, IC 95 % 0.75-0.90; P < .001 y HR 0,82, IC 95%, 0,76-0,90; P<0,001 respectivamente). No hubo diferencias

significativas según el régimen de QT utilizado. Este meta-análisis apoya el uso de QT adyuvante tras la resección de un adenocarcinoma gástrico, pero no diferencia que regimen de QT es el más adecuado.

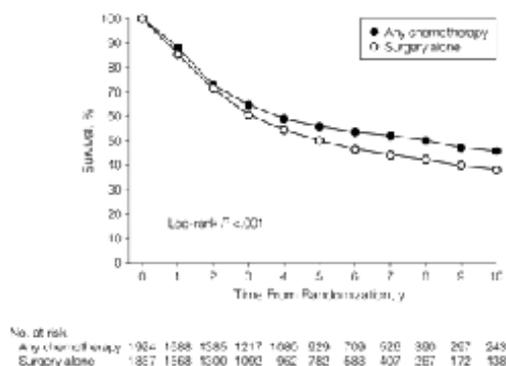


Fig 8. Meta-análisis GASTRIC. (75)

Sobrevida global de cirugía exclusiva versus cirugía + QT adyuvante (cualquier régimen).

Otro meta-análisis más reciente (72), incluyó 34 estudios randomizados de países asiáticos y occidentales, con 7824 pacientes, que compararon cirugía + QT adyuvante versus cirugía exclusiva. La QT adyuvante mejoró significativamente la SV global (HR=0,85; IC95%, 0,80-0,90 p < 0,00001) y la SV libre de enfermedad (HR=0,79; IC95%, 0,72-0,87 p < 0,00001); con una reducción del riesgo de muerte del 15%. El análisis pre planificado de subgrupos evidenció un beneficio mayor en SV cuando existía compromiso ganglionar, pero esta diferencia no fue significativa (N- tuvo HR= 0,74; IC95%, 0,41-1,33. N+ tuvo HR= 0,78, IC95% 0,67-0,91, Chi² = 0.03, df = 1, P = 0.86; I² = 0%).

2) Estudios “modernos” sobre QT adyuvante.

Un cambio remarcable sobre la evidencia se produjo con la publicación de 2 estudios grandes realizados en Asia, los que muestran un beneficio más significativo de la QT adyuvante (Tabla 3).

Estudios	Brazos del estudio	N	SV libre de enf. 5 años (%)	SV global 5 años (%)
ACTGS (2)	cirugía	519	53	61
	cirugía + S-1	515	65	72
CLASSIC (3)	cirugía	515	53	69
	cirugía + Cape-Oxali	520	68	78

Tabla 3. Estudios randomizados “modernos” sobre Quimioterapia adyuvante en Cáncer Gástrico.

En ambos se incluyeron CG verdaderos casi exclusivamente, la cirugía oncológica realizada fue de mejor calidad, con resecciones D2 de forma obligatoria en todos los pacientes incluidos; y en ambos se utilizaron regímenes de QT modernos.

En el año 2007 se publicaron los resultados del estudio fase III, randomizado, ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer)(2), realizado en Japón. El S-1 se administra por vía oral, combina 3 fármacos: tegafur (prodruga del 5-Fluoruracilo), gimeracil (un potente inhibidor de la dihidropirimidina dehidrogenasa) y oteracil (oxanato potásico, un protector intestinal que inhibe la fosforilación del fluoruracilo en el tracto digestivo). El estudio incluyó 1059 pacientes con CG verdadero (no incluyó cánceres de la unión esófago-gástrica) estadio II o III, comparando un grupo de cirugía oncológica exclusiva versus cirugía oncológica + QT adyuvante con S-1 durante 1 año. Los grupos fueron comparables. La gran mayoría fueron tumores T2 (54,5%)-T3 (43,5%), N1 (54,5%) - N2 (34,5%), resultando en 44,8% de estadios II y 55,1% de estadios III. En un primer análisis, a los 3 años de seguimiento, la SV libre de enfermedad y la SV global fueron significativamente mejores con S-1 adyuvante. La SV global a 3 años fue de 70% en el grupo de cirugía exclusiva y de 80% en el grupo de QT adyuvante (P=0.002). Tras un seguimiento a 5 años (76), el beneficio de la QT adyuvante se mantuvo. La SV libre de enfermedad mejoró de 53 a 65%, con diferencia significativa (HR= 0,653; IC95%, 0,537-0,793). La SV global fue mejor a la esperada en ambos grupos y también

mostró diferencia significativa, siendo de 61,1% para la cirugía exclusiva y de 71,7% para la QT; lo que resultó en una reducción del riesgo de muerte del 34% (HR= 0,669; IC95%, 0,54-0,828) (Fig. 9A y B). En el análisis pre planificado de subgrupos, el mayor beneficio de la QT adyuvante con S-1 se dio en los tumores sin compromiso ganglionar o N0 (HR=0,317). Los pacientes con compromiso ganglionar N1 tuvieron un beneficio menor pero significativo (N1 tuvo HR= 0,68) y aquellos con compromiso ganglionar N2 no tuvieron beneficio (HR= 0,839). La toxicidad grado 3-4 fue baja (< 5%). Del grupo de QT adyuvante, solo el 66% pudieron completar todo el tratamiento y 78% completaron al menos 6 meses. Este estudio fue el primero en demostrar beneficio de la QT adyuvante tras gastrectomía D2, y la magnitud del mismo fue comparable a los obtenidos para la QT perioperatoria según el estudio MAGIC y para la RT-QT adyuvante según el estudio Intergroup 0116 (INT-0116) (ver más adelante). El ACTS-GC validó el uso de QT adyuvante con S-1 tras gastrectomía D2, por lo que esta estrategia se convirtió en el estándar de tratamiento para el CG en Japón. La droga S-1 se encuentra actualmente disponible en Asia y algunos países de Europa. No está disponible en Estados Unidos ni en nuestro país.

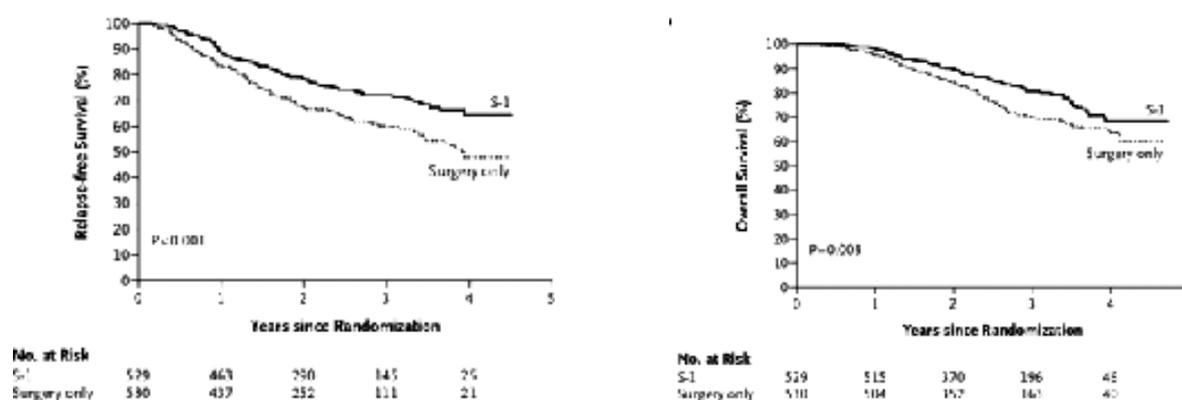


Fig 9. Estudio ACTS-GC.⁽²⁾ A) Sobrevida libre de enfermedad. B) Sobrevida global.

El S-1 no ha sido tan efectivo cuando se ha probado en la población occidental, presentando peor tolerancia y mayor toxicidad debido a polimorfismos en el gen CYP2A6, lo que obligo a administrar dosis menores de dicho fármaco. Sin embargo, debemos considerarlo como una opción en cáncer gástrico en lugar del 5Fu (BIC) en caso de estar disponible, teniendo en cuenta que es peor tolerado en la población occidental.

Pero en el 2012, otro estudio asiático de gran volumen aportó más evidencia sobre el beneficio de la QT adyuvante, esta vez utilizando un régimen de QT ampliamente utilizado en occidente. El estudio fase III, randomizado, multicéntrico e internacional, Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Study in Gastric Cancer (CLASSIC)⁽³⁾, fue realizado en Korea del Sur, China y Taiwan. Incluyo 1035 pacientes con CG estadio II a IIIB; casi todos (97-98%) fueron CG verdaderos. Comparo 2 brazos: uno de cirugía exclusiva (grupo control) y otro de cirugía + QT adyuvante con capecitabine y oxaliplatino (XELOX) durante 6 meses (8 ciclos administrados cada 3 semanas). Fue mandatoria la realización de una resección D2 en todos los pacientes. La gran mayoría de los tumores fueron T2 - T3 (54,5% y 44% respectivamente) con compromiso ganglionar (60% N1, 30% N2). La toxicidad del tratamiento fue baja, pero solo el 67% de los pacientes completaron los 8 ciclos de QT y los efectos adversos (mayormente neutropenia, náuseas, vómitos, plaquetopenia y anorexia) llevaron a una modificación de las dosis en el 90% de casos. A los 3 años la SV libre de enfermedad mejoro significativamente de 59% en el grupo de cirugía exclusiva a 74% en el de QT adyuvante (HR= 0,56; IC95%, 0,44-0,72; p= 0,0001), mientras que la SV global fue de 78% versus 83% respectivamente, evidenciando una tendencia a una mayor SV (HR= 0,72; IC95%, 0,52-1,00). Más recientemente, los autores publicaron datos actualizados tras seguimiento prolongado de una media de 62,4 meses (77). La SV libre de enfermedad a 5 años fue significativamente mejor para la QT (53% versus 68%, p < 0,0001). La SV global a 5 años fue de 69% para la cirugía exclusiva versus 78% para la QT adyuvante, lo cual constituyo una diferencia estadísticamente y clínicamente significativa (HR= 0,66; IC95%, 0,51-0,85; p= 0,0029) (figura 10), con reducción del riesgo de muerte del 31%. En oposición al estudio ACTGS, el estudio CLASSIC mostró que el beneficio en la SV era mayor para los casos con compromiso ganglionar (N1-N2 tuvieron HR= 0,67, N0 tuvo HR= 0,79).

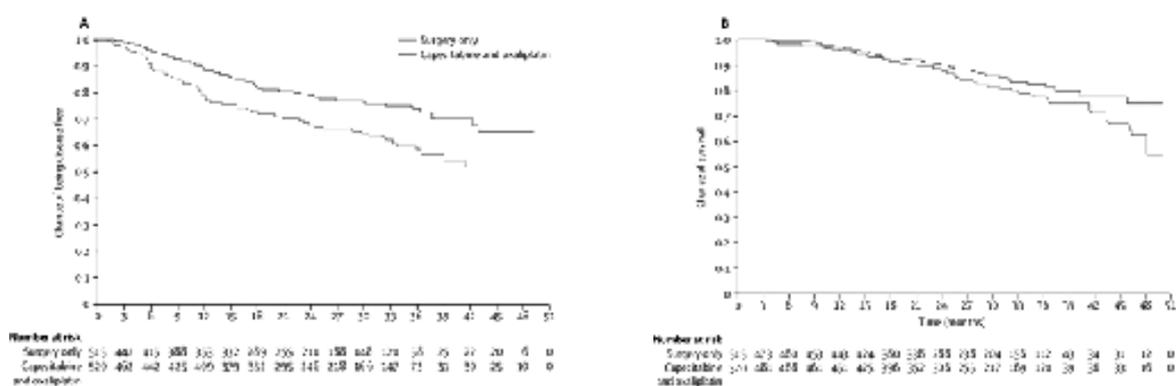


Fig 10. Estudio CLASSIC.⁽³⁾ A) Sobrevida libre de enfermedad. B) Sobrevida global.

Basado en estos 2 grandes estudios asiáticos, los mayores hasta la fecha, sobre más de 2000 pacientes con CG verdadero, las guías de tratamiento occidentales han incluido la QT adyuvante como una opción aceptable tras una gastrectomía oncológica D2. Sin embargo, su aplicación aún no ha sido ampliamente aceptada, persistiendo algunas dudas en cuanto a la generalización de los resultados obtenidos en los estudios ACTS-GC y CLASSIC, debido principalmente a que en occidente el CG tiende a presentarse de forma más avanzada, con peor pronóstico global que en los países asiáticos, y a que en occidente la resección D2 aún no es realizada en la mayoría de los pacientes.^(22, 78, 79)

3) Mejor régimen de QT adyuvante.

El régimen óptimo de QT adyuvante no ha sido establecido. Los actualmente recomendados se basan en los principales estudios que han demostrado mejorar la SV. Las alternativas más aceptadas y aplicadas son:⁽¹⁴⁾ 1) ECF (epirrubicina, cisplatino y 5-fluoruracilo), como fue utilizado en el estudio MAGIC⁽⁷⁾; 2) capecitabine y oxaliplatino (XELOX, CAPOX), basados en el estudio CLASSIC^(3, 77); 3) oxaliplatino, 5-fluoruracilo y leucovorin (FOLFOX)⁽⁸⁰⁾; 4) S-1, en pacientes asiáticos o en lugares de Europa donde esté disponible, basado en el estudio ACTS-GC.^(2, 76)

4) Tiempo para la QT adyuvante.

La mayoría de los estudios clínicos sobre QT adyuvante comenzaron la adyuvancia entre las 6 y 8 semanas luego de la cirugía, por lo que este es el tiempo habitualmente referido como el plazo de elección. Sin embargo, en la práctica diaria muchos pacientes aún no se han recuperado lo suficiente en las primeras 8 semanas postoperatorias como para comenzar la QT; siendo frecuente que lo hagan entre las 8 y 12 semanas. No se sabe si este retraso en el inicio de la adyuvancia tiene alguna implicancia en la evolución y pronóstico. Los estudios más recientes al respecto tienden a favorecer la realización de QT adyuvante aunque la misma comience de forma tardía, luego de la semana 8, o incluso de la semana 12.

En Corea, Kang y cols⁽⁸¹⁾, evaluaron retrospectivamente la relación entre el tiempo transcurrido hasta el inicio de la QT adyuvante y la SV global en pacientes con CG estadios II-III, en los que se había realizado resección oncológica curativa D2. Se utilizó siempre el mismo régimen de QT. Analizaron 410 pacientes tratados entre 1996 y 2004, los que subdividieron en 2 grupos según si iniciaron la QT tempranamente (< 28 días) o tardíamente (> 28 días). La mediana de tiempo cirugía-inicio de la QT fue de 21 días (7 - 80). El 81,2% de casos iniciaron la QT antes del día 28 (semana 4) y el 97,1% lo hicieron antes del día 42 (semana 6). Tras un seguimiento medio de 150 meses (12,5 años), la SV global a 10 años fue significativamente mejor en el subgrupo que comenzó la QT antes del día 28 (semana 4) (57,5% versus 38,8%; p=0,003). Los 2 subgrupos eran similares en cuanto a otras variables pronósticas como edad, estadio y tamaño tumoral, cirugía realizada. El subgrupo que inició la QT luego de la semana 4 había tenido una mayor proporción de complicaciones postoperatorias, pero estas no se asociaron como variable independiente con una peor SV global.

Otra revisión coreana más reciente fue realizada entre los años 2005 y 2011⁽⁸²⁾, con similares criterios de inclusión. Se evaluaron 840 pacientes, que se agruparon en 3 grupos según el inicio de la QT: < 4 semanas (grupo temprano, 40,1% de casos); 4 a 8 semanas (grupo intermedio, 55,6% de casos); > 8 semanas (grupo tardío, 4,3% de casos). No hubo diferencias significativas en la SV entre los grupos temprano e intermedio, por lo que no se encontró evidencia que siguiera que existe beneficio en comenzar la QT antes de las 4 semanas. Sin embargo, la SV libre de enfermedad y global fueron peores en los pacientes que comenzaron la QT luego de la semana 8 (grupo tardío). (SV global: grupo temprano 63,4%; intermedio 62,8% y grupo tardío 51,7 %; diferencia significativa, p = 0.037)

Un estudio canadiense del 2014 realizado por Ahmed y cols⁽⁸³⁾, evaluó la importancia pronóstica del tiempo de espera entre la cirugía y el comienzo de la adyuvancia en CG y de la unión esófago-gástrica. Incluyeron 174 pacientes, de los cuales 60 (35%) recibieron QT adyuvante. La mediana de tiempo hasta el comienzo de la adyuvancia fue de 74 días (10,5 semanas), con un rango de 25-194. Solo el 28% comenzaron el tratamiento antes de la semana 8 (día 56). 37 pacientes (61,7%) completaron todo el protocolo de adyuvancia. Tras un seguimiento medio de 18 meses (rango 9-37),

la SV libre de enfermedad no fue significativamente diferente entre los que comenzaron la QT antes de la semana 8 y los que la iniciaron más tarde (mediana de SV libre de enfermedad 37 versus 33 meses, respectivamente ($p = 0,67$)).

Recientemente, en Estados Unidos, Greeleaf y cols⁽⁸⁴⁾, realizaron un análisis retrospectivo de la Base de Datos Nacional del Cáncer, entre 2003 y el 2012. Incluyeron pacientes con CG estadios I a III tratados con gastrectomía, que no hubieran recibido tratamiento preoperatorio. Estos se estratificaron en 4 grupos de tratamiento según si recibieron QT adyuvante y el tiempo postoperatorio hasta el inicio de la misma: antes de la semana 8, entre la semana 8 y 12, luego de la semana 8, no realización de QT (o inicio de la misma luego de los 6 meses). 7942 casos cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales el 29% (2298 pacientes) recibió QT adyuvante. De estos, el 58% la comenzaron en las primeras 8 semanas, 28% entre las 8 y 12 semanas, 14% luego de la semana 12. El inicio tardío, luego de la semana 12, se asoció a una mayor tasa de readmisión hospitalaria en los primeros 30 días, probablemente vinculado a complicaciones postoperatorias. Los pacientes que recibieron QT adyuvante (sin discriminar el tiempo para el inicio de la misma) tuvieron mejor SV global con diferencia estadísticamente significativa que aquellos que no lo hicieron, especialmente para los estadios II y III, con una reducción del riesgo de muerte del 27 al 29% ($p < 0,0001$). Entre los pacientes que recibieron QT postoperatoria, no hubo diferencias significativas en la SV global según el tiempo de inicio de la misma. Los autores concluyeron que el tiempo para el inicio de la QT adyuvante no impacta en la SV global tras la gastrectomía por CG, y que la misma debe indicarse aún cuando la misma comience de forma tardía (luego de las 8 o 12 semanas).

5) Conclusión sobre QT adyuvante.

La QT adyuvante tras la resección pretendidamente curativa del CG es una opción aceptada hoy en día, debido a que mejora significativamente la SV en comparación con la cirugía exclusiva. En los casos en los que se realiza una resección D2, el impacto de la QT adyuvante en la SV global ha demostrado tener una magnitud similar al de la QT perioperatoria y de la RT-QT postoperatoria.

3.3.3b RT-QT Adyuvante.

El interés y potencial beneficio de la RT adyuvante en el tratamiento de este tipo de tumores se basa en que el 80% de los pacientes que mueren por cáncer gástrico resecaado presentan recidiva local en algún momento de su evolución.

⁽¹⁴⁾ Actualmente existen estudios clínicos randomizados de fase 3 que demuestran que la RT-QT adyuvante aumenta la SV en comparación a la cirugía exclusiva (Tabla 4).

Estudios	Brazos del estudio	N	SVLE 3 años (%)	SVG 3 años (%)
INT 0116 ⁽⁵⁾	cirugía	277	31	41
	cirugía + RT-QT	282	48	50
CALGB 801010 ⁽⁶⁾	cirugía + RT/QT	266	46	50
	cirugía + ECF - RT/QT - ECF	280	47	52

Tabla 4. Estudios randomizados sobre Radio-Quimioterapia adyuvante en Cáncer Gástrico

El primer y mayor estudio fase 3 que aportó evidencia a favor de la RT-QT adyuvante en el CG fue el estudio norteamericano del Intergroup 0116 (INT-0116/SWOG 9008), realizado por Macdonald y cols, publicado en el año 2001.⁽⁵⁾ Incluyeron pacientes con CG no metastásico (T1 a T4, N0 y N+) en los que se había realizado una gastrectomía pretendidamente curativa por CG o de la unión esófago-gástrica; a los que randomizaron en 2 grupos: cirugía exclusiva (grupo control) versus RT-QT adyuvante (5-fluoruracilo + leucovorin por 3 meses con 45 Gy de RT durante los meses 2 y 3). La muestra total fue de 556 pacientes. Aproximadamente 80% fueron CG y el 20% tumores de la unión esófago-gástrica. La mayoría fueron tumores T2 (31%) - T3 (61,5%) con compromiso ganglionar (85% globalmente: N1 42%, N2 43%). De los pacientes incluidos en el grupo de adyuvancia, el 41% tuvo toxicidad grado 3 y el 32% grado 4. La mortalidad relacionada a toxicidad del tratamiento fue de 1% (3 pacientes). Solo el 65% pudieron completar la adyuvancia como estaba planificada originalmente. El 17% debieron suspenderla debido a toxicidad, 5% presentaron progresión tumoral bajo tratamiento y 4% debieron abandonarla por otras razones. 8% de casos no comenzaron la adyuvancia.

En el primer reporte de este estudio, la RT-QT adyuvante aumento la media de SV global de 27 a 36 meses, la SV libre de enfermedad a 3 años aumento de 31 a 48% ($p < 0,001$) y la SV global a 3 años de 41 a 50% ($p < 0,005$). La recurrencia local disminuyó de 29% para la cirugía exclusiva, a 19% para el grupo de RT-QT; mientras que la recaída

regional (carcinomatosis peritoneal) fue de 72 versus 65%, respectivamente. Por el contrario, las recaídas a distancia fueron más frecuentes en el grupo de RT-QT, con 33% versus el 18% para la cirugía exclusiva.

Tras un seguimiento prolongado, de 10 años, el beneficio en la SV libre de enfermedad y SV global se mantuvieron. Esta última fue de 28% para el grupo de cirugía exclusiva versus 43% para la RT-QT adyuvante a los 5 años de seguimiento (HR= 1,32; IC95%, 1,10 - 1,60; p= 0,0046) (Fig. 11), con una reducción del riesgo de muerte del 24% y un aumento absoluto de la SV del 10%.⁽⁸⁵⁾

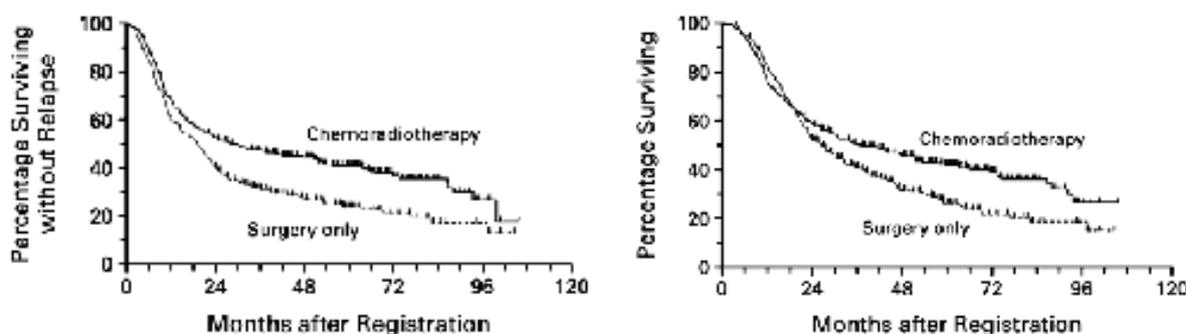


Fig 11. Estudio INT-0116.⁽⁸⁵⁾ A) Sobrevida libre de enfermedad. B) Sobrevida global.

Este estudio presenta importantes limitaciones y ha recibido críticas sobre todo por la calidad de la cirugía realizada. La calidad de la resección oncológica, en particular de la linfadenectomía, realizada en el INT-0116 es realmente pobre; en más de la mitad de casos (54%) se realizó una resección R0 (no se llegaron a resear completamente ni siquiera los ganglios perigástricos). De los restantes, en el 36% se realizó resección D1 y solo en el 10% D2. Este hecho tiene un doble efecto: 1) las recaídas y SV se ven afectadas negativamente en el grupo de cirugía exclusiva; 2) probablemente el efecto beneficioso de la RT haya sido el de compensar una cirugía oncológica insuficiente o de mala calidad. Esta hipótesis parece estar confirmada por los resultados del estudio ARTIST (ver más adelante) y contrasta con los resultados de estudios más modernos sobre QT adyuvante ya analizados, con una cirugía oncológica de mejor calidad, en las que las resecciones D1-D2 fueron realizadas en el 80 - 100% de casos.

En cuanto a los resultados, la RT-QT demostró disminuir la tasa de recaída local y regional pero no las metástasis a distancia, la cual tras la última actualización del estudio fue similar en ambos grupos.⁽⁸⁵⁾

El INT-0116 fue el primer estudio de fase 3 realizado en occidente que demostró beneficio significativo del tratamiento adyuvante en la SV del CG, por lo que su publicación fue paradigmática y estableció esta estrategia de tratamiento como el estándar en Estados Unidos. Sin embargo, la realización de estudios posteriores con similar o mayor beneficio en base a la QT perioperatoria y cirugía de mejor calidad oncológica asociada a QT adyuvante, han puesto en duda los reales beneficios de la RT-QT adyuvante. La pobre calidad de la cirugía en el INT-0116 y el hecho de disminuir solo la tasa de recaída local, han llevado a cuestionar el real beneficio de la RT adyuvante, en especial si esta suma algún beneficio a la QT adyuvante exclusiva tras una resección oncológica adecuada (D1 o preferiblemente D2).⁽¹²⁾

Luego del estudio INT-0116, se han valorado distintos regímenes de QT asociada a la RT, buscando detectar diferencias y cuál es la asociación más efectiva. El estudio de la Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80101⁽⁶⁾ comparó el esquema de RT-QT del estudio INT-0116 (5- fluoruracilo y leucovorin + 45 Gy de RT) versus el regimen de QT del estudio MAGIC (ECF: epirrubicina, cisplatino y 5-fluoruracilo) + 45 GY de RT.

Entre los años 2002 y 2009 reclutaron 546 pacientes con CG (78%) o de la unión esófago-gástrica (22%), al menos T2 o N1, que habían sido previamente reseados. El régimen ECF tuvo menor toxicidad grado 3 y 4 (p <0,001). A los 3 años de seguimiento, la SV libre de enfermedad fue similar para ambos grupos (46% para esquema INT-0116 y 47% para el esquema ECF), así como la SV global (50% y 52%, respectivamente). A los 5 años de seguimiento la SV libre de enfermedad y global también fueron similares para ambos grupos (SV libre de enfermedad 39 versus 37% HR 0,96 p = 0,94 ; SV global 44% para ambos; HR 0,98; p = 0,69).⁽⁸⁶⁾

1) RT-QT Adyuvante vs QT Adyuvante.

La RT-QT adyuvante se ha comparado con la QT adyuvante en al menos 7 estudios.^(4,87-92) Sólo uno de éstos, con una población pequeña, demostró beneficio significativo en la SV al agregar RT al tratamiento postoperatorio.⁽⁹⁰⁾ Los 2 principales trabajos comparativos, recientes, y con un número importante de casos, son los estudios ARTIST y CRITICS^(4,87) (Tabla 5). En ambos se respetó un protocolo quirúrgico estricto, siendo mandatoria la resección quirúrgica oncológica. En ninguno de ellos la RT-QT mejoró significativamente la SV en comparación a la QT.

Estudios	Brazos del estudio	N	SVLE 3 años (%)	SVG 5 años (%)
ARTIST	cirugía + QT	228	72	73
	cirugía + QT -	230	78	75
	RT/QT - QT		P =0,0862	P =0,52
CRITICS	QT + cirugía + QT QT +	393	-	41,3
	cirugía + RT/QT	395	-	40,9
				P =0,99

Tabla 5. Estudios randomizados que comparan Quimioterapia adyuvante versus Radio-Quimioterapia adyuvante en Cáncer Gástrico.

El estudio coreano fase 3, ARTIST (Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer)⁽⁴⁾, comparó QT (capecitabine y cisplatino por 6 ciclos cada 21 días) versus RT-QT (2 ciclos de capecitabine y cisplatino cada 21 días y luego QT RT a dosis de 45 Gy con fraccionamiento de 1,8 Gy día durante 5 días por semana y en forma concurrente capecitabine 825 mg / m² dos veces al día durante la radioterapia. Posteriormente recibían 2 ciclos de cisplatino + capecitabine postoperatorias tras resección D2 de CG verdadero. La RT se realizó sobre el lecho tumoral, el sitio de anastomosis, el muñón duodenal, los ganglios linfáticos regionales y 2 cm más allá de los márgenes proximales y distales de la resección. El objetivo primario de este estudio fue evaluar si existía beneficio en agregar RT al QT adyuvante tras una resección oncológica óptima. Incluyó 458 pacientes. La mayoría de casos fueron tumores estadios II y IIIA (60%); aproximadamente el 75% tenían compromiso ganglionar (N1 54 y 57%, N2 21 y 23%, en cada rama del estudio respectivamente). El brazo de QT exclusiva completó el tratamiento planeado en el 75% de casos y el de RT-QT en el 82%.

En el reporte inicial, la SV libre de enfermedad a 3 años no mostró diferencia significativa entre ambos tratamientos (QT 72%, RT-QT 78%; p= 0,086). La recurrencia locorregional fue menor en los pacientes tratados con RT-QT, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa (RT-QT 4,8 versus QT 8,3%). Las recurrencias sistémicas fueron similares. Tras un seguimiento más prolongado⁽⁹³⁾, la SV global a 5 años fue casi similar, sin diferencias significativas (QT 73%, RT-QT 75%, HR= 1,13; IC 95%. 0,775-1,647 P = 0,52). En un análisis no pre planificado de subgrupos; debiendo considerar entonces sus resultados únicamente como generadores de hipótesis; se encontró que los tumores de tipo intestinal y con compromiso ganglionar tendían a obtener un beneficio en la SV al realizar RT-QT. Los tumores de tipo intestinal (n= 163) tuvieron una SV libre de enfermedad a 3 años de 83% con QT versus 94% con RT-QT. Los tumores con compromiso ganglionar (n= 396) tuvieron una SV libre de enfermedad a 3 años de 72% con QT y de 76% con RT-QT, diferencia levemente significativa (p= 0,04).

Debido a estos resultados, actualmente se encuentra en curso el estudio ARTIST 2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01761461)⁽⁹⁴⁾, el que compara QT adyuvante versus RT-QT adyuvante en CG de tipo intestinal con compromiso ganglionar tras resección D2. El objetivo es ver si este subgrupo particular de pacientes logran una mejor SV con el agregado de RT, constituyendo una indicación formal de esta para este tipo de tumores.

Recientemente, en el 2016, se publicaron los resultados preliminares del estudio holandés CRITICS (ChemoRadiotherapy after Induction chemoTherapy In Cancer of the Stomach)⁽⁸⁷⁾, multicéntrico, con participación de centros de Holanda, Suecia y Dinamarca. Comparó la realización de QT perioperatoria versus el agregado de RT-QT adyuvante. Incluyó 788 pacientes con CG (62% cáncer distal y de cuerpo gástrico) o de la unión esófago-gástrica (17%) estadios Ib a IVa, reseccables, estadificados mediante TC y ecografía endoscópica; la realización de una laparoscopia estadificadora fue opcional según cada caso. Todos los pacientes incluidos recibieron 3 ciclos de QT preoperatoria con el regimen ECC (epirrubicina, cisplatino, capecitabine) o EOC (epirrubicina, oxaliplatino, capecitabine) y luego cirugía resectiva oncológica. Todos los pacientes debían tener una linfadenectomía D1 o mejor, con al menos 15 ganglios reseccados en el informe anatomopatológico. Luego los pacientes se randomizaron en 2 grupos: uno que completó la QT perioperatoria con 3 ciclos adicionales (grupo QT periop.); otro que recibió RT-QT postoperatoria (recibiendo 45 Gy en 25 fracciones + capecitabine y cisplatino) (grupo QT preop + RT-QT postop).

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al porcentaje que completó la QT preoperatoria (81 versus 85%), que fueron a cirugía resectiva (93 versus 94%) ni en las resecciones R0 (80 versus 84%). Tampoco hubo diferencias significativas en el porcentaje que completó el tratamiento planeado o que recibió al menos parte del tratamiento postoperatorio, el cual fue de aproximadamente 50% para ambos grupos de tratamiento (grupo QT periop. 47 y 61%; grupo QT preop.+RT-QT postop. 52 y 63%, respectivamente). En el 49% de casos la resección fue D1 y en el 37% D2. La toxicidad del tratamiento postoperatorio fue algo mayor en el grupo de QT adyuvante (neutropenia grado 3-4 34% versus 4%). La SV a 5 años fue de 41,3 % para el brazo que recibió QT vs 40,9 % para el brazo que recibió QT RT (P =0,99). No se reportó la tasa de recurrencia local.

Ha habido un único estudio que encontró un beneficio significativo con el agregado de la RT a la QT postoperatoria. Fue realizado con un número limitado de pacientes, con solo 68 casos. Los pacientes no habían recibido ningún tipo de tratamiento preoperatorio, y en todos se realizó una gastrectomía D1 o D2. En el postoperatorio se randomizaron en 2 grupos de tratamiento: RT- QT adyuvante según el esquema del estudio INT-0116 (pero utilizando RT de intensidad modulada) versus QT adyuvante con 5-fluoruracilo y leucovorin.⁽⁹⁰⁾ La SV a uno, dos y tres años fue de 85.9, 73.4 y 67.7%, respectivamente, en el grupo que recibió QT RT y 68.0, 50.0 y 44.1%, en el grupo de únicamente QT (P <0.05). La SV libre de enfermedad fue de 73.5, 64.7 y 55.8% en el grupo de que recibió QT RT y 61.8, 38.2 y 29.4% en el grupo que recibió únicamente QT (P <0.05). Los principales efectos secundarios fueron gastrointestinales y neutropenia.

Un meta-análisis de 6 estudios⁽⁹⁵⁾, que no incluyó el CRITICS por ser previo al mismo, comparó la RT-QT adyuvante con la QT adyuvante. El análisis se realizó sobre 1171 pacientes. Concluyó que la RT-QT tiene beneficio significativo en la SV libre de enfermedad a los 5 años (OR=1,56; IC95%, 1,09-2,24) y una menor tasa de recaída local/regional (OR=0,46; IC95%, 0,32-0,67). En cuanto a la SV global, parece existir una leve tendencia a favor de la RT-QT, pero sin significancia estadística. (OR= 1,32; IC95%, 0,92-1,99).

2) Conclusiones sobre la RT-QT adyuvante.

Actualmente existen dudas en cuanto a si existe beneficio en agregar RT a la QT adyuvante exclusiva. Esto se debe a varios factores: 1) el principal estudio a favor de la RT-QT, el INT-0116, presentó importantes limitaciones en su diseño y conducción, especialmente en cuanto a la calidad de la cirugía oncológica realizada; 2) mejoría actual de la resección oncológica realizada en occidente, ya que actualmente se recomienda y se ha extendido la gastrectomía D1+ o D2; 3) los buenos resultados obtenidos con la QT perioperatoria y QT adyuvante.

El rol de la RT adyuvante puede analizarse y comprenderse según los patrones de recurrencia y la calidad de la cirugía oncológica realizada en los diferentes estudios clínicos comunicados hasta la fecha y ya analizados. El estudio INT-0116 ha sido el de peor calidad quirúrgica, con solo 10% de resecciones D2, reportando una tasa de recurrencia local del 29% en el grupo de cirugía exclusiva; la que disminuyó a 19% con RT-QT adyuvante. En el estudio MAGIC las gastrectomías D2 se realizaron en el 42% de casos y la tasa de recaída local tras cirugía exclusiva fue de 20%, la que se redujo a 14% con la QT perioperatoria. En el estudio CLASSIC la gastrectomía D2 se realizó en el 100% de casos, con una recaída local de 8,5% en el grupo de cirugía exclusiva, que cayó a 4,4% con QT adyuvante. En el estudio asiático ARTIST también se realizó linfadenectomía D2 en todos los casos, con recaída local de 13% para la QT adyuvante y de 7% para la RT-QT adyuvante. Este análisis muestra que la RT cumpliría un rol beneficioso sobre todo frente a resecciones quirúrgicas oncológicamente limitadas o insuficientes, las que presentan mayor riesgo de recaída local. O sea que cuanto mejor es la calidad de la cirugía resectiva realizada (D1+ o D2), menor es la tasa de recurrencia local/regional, y menor sea el beneficio de la RT.⁽¹²⁾

A los hechos anteriores, se suma que los estudios ARTIST y CRITICS, los mayores en comparar la QT y la RT-QT adyuvante, no demostraron claro beneficio en agregar RT postoperatoria cuando se ha realizado una resección gástrica oncológica de tipo D2.

3.3.3c Indicación y conclusiones sobre el tratamiento adyuvante en Cáncer Gástrico.

Sobre la indicación de tratamiento adyuvante, de acuerdo a la evidencia analizada hasta la fecha, se puede afirmar que:

- Frente a un paciente en el que ya se realizó una gastrectomía y no recibió tratamiento preoperatorio / neoadyuvante, el tratamiento adyuvante está formalmente indicado en los tumores T3 y/o N+.
- Para los tumores T2/N0 (estadio Ib) la indicación de adyuvancia es menos clara y algo controversial. La evidencia es insuficiente debido a que muchos de los trabajos sobre adyuvancia incluyeron solo tumores estadios II y III (ej: INT-0116); mientras que otros estudios sobre QT adyuvante que han demostrado beneficio en la SV que han incluido al estadio Ib no han tenido el poder estadístico suficiente para discriminar el beneficio según cada estadio de la enfermedad (ej: CLASSIC). Por lo tanto, tras la resección quirúrgica de tumores T2/N0, hoy se acepta tanto el tratamiento adyuvante como la observación. La indicación debe hacerse caso a caso, tomando en cuenta factores de riesgo del paciente (edad, estado general y funcional, motivación para continuar el tratamiento), de la enfermedad (grado histológico tumoral, invasión linfovascular o perineural) y de la cirugía realizada (resección R0, tipo de linfadenectomía realizada). Se considera que:
 - Si se realizó una gastrectomía con linfadenectomía adecuada, la observación es una opción apropiada. Para esto, idealmente la resección linfática realizada debe haber sido una D2, más que una D1. Las guías norteamericanas del American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁽⁹⁾ recomiendan que se deben haber resecado al menos 16 ganglios linfáticos, pero aclara que es deseable la resección y evaluación de al menos 30 ganglios.
 - Si un tumor T2/N0 fue resecado con una linfadenectomía inadecuada (D0-1, menos de 16 ganglios) o presenta otros factores de riesgo (alto grado histológico, invasión linfovascular o perineural) se recomienda la adyuvancia, pero su indicación debe ser individualizada, caso a caso, dependiendo de los factores del paciente (edad, estado general, comorbilidades, deseo y motivación).

- Los tumores T1/N0 (estadio Ia) no presentan beneficio con la realización de adyuvancia, por lo que la misma no está indicada. Estos deben ser controlados evolutivamente.

En cuanto a que tipo de tratamiento adyuvante se debe realizar, tanto la QT exclusiva como la RT-QT son opciones válidas. Según la evidencia y tendencia actual, se prefiere la QT adyuvante siempre que se haya realizado una gastrectomía oncológicamente satisfactoria (D1+ o D2). En esta situación la RT podría tener algún beneficio en la SV para los tumores con compromiso ganglionar; actualmente en evaluación por el estudio ARTIST 2. La RT-QT postoperatoria sería de preferencia tras gastrectomias oncológicamente insuficientes (D0-1, menos de 16 ganglios resecaados).

No está claro cuál es el plazo postoperatorio óptimo en el cual debe iniciarse la adyuvancia. Se recomienda comenzarla antes de la semana 8 (habitualmente entre 6° y 8°); aunque en la práctica clínica es frecuente y aceptado que esta se inicie entre las semanas 8 y 12 del postoperatorio. El mejor régimen de QT adyuvante no ha sido claramente establecido, existiendo múltiples opciones.

3.3.4 Tendencia actual en el tratamiento multimodal

A la luz de todas las alternativas y estudios antes analizados, la tendencia actual para el tratamiento multimodal del CG avanzado es:

- QT perioperatoria (tumores T2 y/o N+), o QT adyuvante (tumores T3 y/o N+, opcional para T2/N0) cuando no se hizo ningún tratamiento preoperatorio y ya se ha realizado una resección D1-D2. En esta última situación, la RT podría tener su lugar en los tumores de tipo intestinal con compromiso ganglionar (N+), ya que el estudio ARTIST sugiere beneficio en este subgrupo de casos, lo que se encuentra actualmente en evaluación (estudio ARTIST 2).
- La RT postoperatoria debe considerarse básicamente en pacientes operados por CG en los que se realizó una resección oncológicamente insuficiente, menor a D1.⁽¹²⁾

3.3.5 Cáncer Gástrico localmente irresecable, no metastásico.

No se ha establecido cual es el mejor tratamiento del CG localmente irresecable pero sin metástasis a distancia. Hasta la fecha no existe un tratamiento estándar para estos pacientes. La conducta terapéutica es variable entre diferentes instituciones y autores. La mayoría consideran que frente a un paciente con buen estado general, la estrategia más adecuada es comenzar con un tratamiento de inducción buscando descender el estadio tumoral (realizado mediante QT, RT-QT o QT + RT-QT secuenciales), seguida de re-estadificación y eventual exploración quirúrgica en los pacientes respondedores. Si bien algunos pacientes se pueden volver candidatos a cirugía, lamentablemente en general la posibilidad de conversión con el tratamiento neoadyuvante es baja.^(13, 14)

No se han realizado estudios controlados randomizados que comparen diferentes estrategias de tratamiento de inducción en el CG irresecable no metastásico (ej: comparación QT exclusiva versus RT-QT). Los datos disponibles provienen de algunos estudios no randomizados, no comparativos, que evalúan la efectividad de una modalidad terapéutica. Las principales opciones exploradas son la QT exclusiva, la RT-QT y la combinación secuencial de ambas (QT de inducción + RT-QT).

3.3.5a QT exclusiva.

Habitualmente se utilizan los mismos regímenes que para el CG metastásico. Los ensayos realizados muestran que algunos casos responden lo suficiente como para ser explorados y resecaados quirúrgicamente con intención curativa. En estos tumores la tasa de respuesta patológica completa frente a la QT exclusiva es baja, de 5 a 15% según diferentes estudios, con una toxicidad considerable.⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾ En uno de estos estudios⁽⁹⁶⁾, 82 pacientes con CG irresecable no metastásico se trataron con QT exclusiva y posteriormente se re-evaluaron mediante tomografía, eco-endoscopia y endoscopia con biopsias. Esta re-estadificación clínica mostró un 49% de respuesta parcial y 7% de respuesta completa. Finalmente, en el 45% de casos (37 pacientes) se pudo realizar la resección quirúrgica. En el 5% de estos (4 casos) se documentó respuesta anatomopatológica completa.

3.3.5b RT-QT.

Algunos estudios no controlados ni randomizados sugieren que el tratamiento combinado con RT y QT (ya sea RT-QT o QT de inducción + RT-QT) tendría una mayor tasa de respuesta y de conversión a tumores resecaables que la QT exclusiva.^(47, 48, 100, 101) En los mejores casos esto podría pasar en hasta el 70% de casos, llegando a obtener respuesta anatomopatológica completa en hasta el 30%. En uno de estos estudios⁽⁴⁸⁾, se incluyeron 49 pacientes con CG irresecable no metastásico, en los que se realizó QT de inducción seguida de RT-QT. En 43 (87%) de casos hubo buena respuesta y se operaron; 11 pacientes (26%) tuvieron una respuesta anatomopatológica completa. Si bien estos datos son alentadores, debe tenerse en cuenta que estos estudios se hicieron en pacientes altamente seleccionados y que estos datos deberían confirmarse en un estudio randomizado.

3.3.6 Investigaciones Actuales, Estudios En Curso.

A pesar de importantes esfuerzos e investigaciones realizadas en las últimas 2 décadas, el tratamiento complementario del CG ha resultado en beneficios relativamente modestos hasta la fecha. El impacto de las diferentes estrategias de tratamiento complementario ha determinado un aumento en la SV promedialmente del 9 al 15% en comparación a la cirugía exclusiva.⁽¹²⁾ En occidente, la mayoría de los pacientes con CG avanzado que son resecados aún mueren por su enfermedad. Esto ha determinado que actualmente exista una importante motivación e investigación científica con el objetivo de intentar mejorar los resultados del tratamiento complementario. Esto se refleja en la múltiples líneas de investigación actuales, como son: búsqueda de mejores planes de QT, valorar el tratamiento combinado mediante RT-QT, tratamiento con terapias dirigidas.⁽¹⁰²⁾

3.3.6a Mejora del régimen de QT. Tratamiento combinado con RT-QT.

Como ya se comentó, aún no existe un régimen de QT que haya probado ser el mejor y superior al resto. Actualmente se encuentra en curso el estudio fase III FLOT-4⁽⁴¹⁾ (ver QT neoadyuvante), que en sus resultados preliminares ha mostrado resultados superiores a otros regímenes en cuanto a respuesta patológica completa y SV a 3 años⁽⁴²⁾, por lo que en los próximos años este plan podría convertirse en el régimen de elección.

La QT neoadyuvante ha demostrado sus beneficios en el CG, aunque con limitaciones, como ya se analizó. Potencialmente, la neoadyuvancia con RT-QT podría mejorar los resultados; teóricamente aumentando sobretudo la tasa de respuesta tumoral completa. Hasta la fecha no existe ningún estudio clínico randomizado que compare ambas modalidades; pero actualmente esto está siendo valorado por el estudio TOPGEAR⁽⁴⁹⁾ (ver RT-QT neoadyuvante), cuyos resultados finales se esperan para los próximos años. Como ya se mencionó, los resultados preliminares de este estudio han sido publicados recientemente, comunicando que la RT-QT preoperatoria es segura y presenta similar tasa de complicaciones que la QT. Se esperan los resultados de SV a largo plazo.⁽⁵⁰⁾

En cuanto a la RT-QT adyuvante, se encuentra en curso el estudio ARTIST 2⁽⁹⁴⁾ (ver RT-QT adyuvante) dirigido a evaluar si esta es superior a la QT adyuvante en CG con compromiso ganglionar.

3.3.6b Tratamiento de moléculas blanco.

En la última década se ha producido un importante avance en la subtipificación genética y molecular del cáncer esófago-gástrico (cáncer de la unión esófago-gástrica y CG verdadero). Se ha encontrado que existe heterogeneidad molecular entre tumores y pacientes, los que pueden presentar alteraciones en diferentes genes (mediante mutación, amplificación o delección), con activación de diferentes vías y caminos moleculares en la oncogénesis y crecimiento tumoral. Conocer que vías moleculares están alteradas y a que nivel, permite poder actuar específicamente sobre las mismas, para inhibirlas o bloquearlas, logrando la muerte tumoral en forma más selectiva y con menor toxicidad (“tratamiento de moléculas blanco”).

Estos hallazgos han llevado a la clasificación genómica del cáncer esófago-gástrico en 4 subtipos o perfiles (Figura 12): 1) tumores con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-high, en inglés); 2) tumores con inestabilidad cromosómica (CIN, en inglés); 3), tumores genómicamente estables (GS, en inglés); 4) tumores asociados al virus Epstein-Bar (EBV, en inglés). Cada perfil tumoral tendría diferencias biológicas intrínsecas, por lo que esta subclasificación aporta más posibilidades de realizar un tratamiento molecular dirigido. Debe destacarse que estos perfiles genéticos se han encontrado y replicado similarmente en estudios tanto asiáticos como occidentales.^(103 - 105)

Las principales moléculas blancas investigadas hasta la fecha han sido:

1) Receptor de la tirosin-kinasa Erb-B2 (HER2).

El receptor Erb-B2 o HER2, es un receptor de membrana de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés). Interviene en la regulación de la proliferación, adhesión, diferenciación y migración celular. La amplificación de este gen determina habitualmente la sobre-expresión del mismo, la que se localiza en la membrana celular en los adenocarcinomas bien diferenciados y en el citoplasma de los mal diferenciados. Los tumores con sobre-expresión HER2 son más comunes a nivel de la unión esófago-gástrica (15-20%) que en el CG distal (10-15%), y esto podría afectar la respuesta al tratamiento. El impacto pronóstico de la sobre-expresión de este gen aun es controversial. Según algunos estudios la sobre-expresión de este gen se podría asociar a radio-resistencia tumoral.^(102, 106)

El primer anticuerpo monoclonal anti-HER2 que fue utilizado fue el trastuzumab. El estudio de fase III ToGA⁽¹⁰⁷⁾ comparó la QT exclusiva (cisplatino, 5-Fluoruracilo) versus QT (el mismo régimen) + trastuzumab como tratamientos de primera línea en cáncer esófago-gástrico irreseccable o metastásico que tenían sobre-expresión HER2. Consideraron sobre-expresión la inmunohistoquímica (IHQ) 3+ o la hibridación fluorescente in-situ (FISH, por sus siglas en inglés: Fluorescence In-Situ Hybridization) HER2/CEP17 radio ≥ 2 . La tasa de respuesta fue de 48% en los que recibieron trastuzumab versus 35% en los que recibieron QT exclusiva, con una mediana de SV de 13,8 meses versus 11,1 meses, respectivamente. En un análisis no planificado de subgrupos, los pacientes HER2 mas fuertemente positivos (IHQ 2+/FISH+ o IHQ3+), que representaban el 77% de la muestra, tuvieron un mayor beneficio en la SV, de 16 meses versus

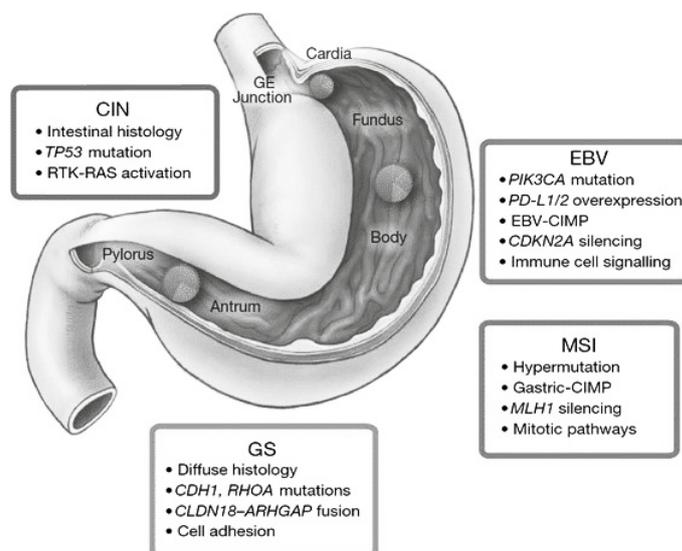


Fig 12. Características clave de los subtipos moleculares de cáncer gástrico.

Se destacan algunas de las alteraciones más relevantes de cada uno de los cuatro subtipos moleculares de cáncer gástrico.

Los gráficos insertados representan la distribución de cada subtipo según la zona gástrica donde se produce el tumor.

Tomado de: Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma.

Nature. 2014;513:202–9⁽¹²⁶⁾

11,8 meses en el grupo de QT exclusiva ($p=0,0046$), por lo que esto deberá considerarse como un generador de hipótesis para futuros estudios prospectivos. Este estudio llevó a la aprobación del trastuzumab como tratamiento de primera línea en asociación con QT en los tumores esófago-gástricos metastásicos con sobre-expresión HER2 IHC2+/FISH+ o IHC3+.

Sin embargo, otros estudios con fármacos anti-HER2 no han demostrado resultados satisfactorios, no mejorando la SV en comparación con la QT exclusiva.⁽¹⁰⁸⁻¹⁰⁹⁾ Recientemente, en el 2018, se han conocido los resultados del estudio JACOB⁽¹¹⁰⁾, el que incluyó tumores esófago-gástricos metastásicos, comparando el tratamiento combinado de QT + trastuzumab versus QT + 2 anticuerpos monoclonales anti-HER2 que actuarían de forma sinérgica: trastuzumab + pertuzumab (el primero se une al dominio IV del receptor HER2, mientras que el segundo se une al dominio II). El agregado de pertuzumab no aumentó significativamente la SV global. El fármaco lapatinib, fue evaluado como tratamiento de primera y segunda línea para cáncer esófago-gástrico, pero no demostró mejorar la SV global en comparación a la QT exclusiva.⁽¹¹¹⁾

Se ha demostrado que el grado de amplificación del gen se correlaciona íntimamente con la sobre-expresión de la proteína, lo cual a su vez se asocia con el beneficio clínico del tratamiento molecular dirigido. Estos hallazgos resaltan la importancia de continuar las investigaciones y mejorar la selección de los pacientes para los tratamientos de moléculas blanco.⁽¹⁰²⁾

Actualmente se encuentra en curso el estudio INNOVATION⁽¹¹²⁾, el que evalúa el agregado de agentes anti-HER2 a la QT perioperatoria en tumores esófago-gástricos resecables HER2+, comparando 3 brazos de tratamiento: QT exclusiva, QT + trastuzumab y QT + trastuzumab + pertuzumab. También se encuentra en curso el estudio PETRARCA⁽¹¹³⁾, que incluye cánceres de la unión esófago-gástrica y CG resecables HER+, en los que se compara el tratamiento perioperatorio con QT exclusiva según el régimen FLOT versus QT (FLOT) + trastuzumab + pertuzumab.

2) Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) estimula la angiogénesis y la neovascularización. Su sobre-expresión se encuentra en más del 58% de los CG resecados y en el 7% de los tumores gástricos existe amplificación del gen VEGF-A.

El estudio de fármacos anti-angiogénicos como tratamiento de primera línea en cáncer esófago-gástrico ha dado resultados confusos y contradictorios en cáncer metastásico.⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾

Los estudios realizados hasta la fecha con bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF-A, no han demostrado aumentar significativamente la SV global en comparación a la QT exclusiva.^(114,115)

Actualmente se encuentra en curso el estudio MAGIC-B⁽¹¹⁸⁾, que compara QT exclusiva versus QT + bevacizumab o lapatinib en CG resecable. Los resultados preliminares han sido desalentadores. El agregado de bevacizumab a la QT no mejoró la SV global tras 3 años de seguimiento (50,3% para la QT exclusiva versus 48,1% para QT + bevacizumab; (HR= 1,08; IC95%, 0,91-1,29; $p=0,36$). Además, el brazo de tratamiento en el que se administró el anti-angiogénico

tuvo una tasa significativamente mas alta de falla de suturas tras esofagectomias (10% para QT exclusiva versus 24% para QT+bevacizumab), obligando a dejar de incluir cánceres de esófago distal y de la unión esófago-gástrica hacia el final del estudio. También tuvo casi el doble de complicaciones de la herida quirúrgica (12 versus 7%).⁽¹¹⁹⁾ Se esperan los resultados finales tras seguimiento a 5 años.

El ramucirumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el VEGF2 ha demostrado un beneficio marginal y sin impacto clínico en la SV como terapia de segunda línea para CG metastásico en comparación a la QT exclusiva.^(120,121)

3) Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o Erb-B1, es un receptor transmembrana que interviene en la oncogénesis y presenta sobre-expresión en aproximadamente el 30% de los cánceres esófago-gástricos. Los tumores que sobreexpresan este receptor tienden a ser mal diferenciados, presentarse en un estadio avanzado, con frecuente angioinvasión, por lo que habitualmente son de mal pronóstico.

Las terapias dirigidas anti-EGFR en cánceres esófago-gástricos se han realizado con los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab. Algunos estudios de fase II mostraron resultados favorables, aunque muy variables. Sin embargo, los estudios de fase III fueron negativos, no mostrando ningún beneficio en comparación a la QT como tratamientos de primera y segunda línea en tumores metastásicos.^(122,123)

Investigaciones actuales sugieren que estos fármacos tendrían beneficio en la SV en los casos seleccionados en los que existe una verdadera amplificación de este gen (aproximadamente 5% de tumores esófago-gástricos); por lo que se han iniciado nuevos estudios.⁽¹⁰²⁾

Otros genes y proteínas afectadas frecuentemente en el cáncer esófago-gástrico son: el proto-oncogén MET, el factor de crecimiento fibroblástico tipo 2 (FGFR2), los genes PI3K-AKT- mTOR, y otros. Estas eventuales moléculas blanco se encuentran en investigación.⁽¹⁰²⁾

Como conclusión, si bien se han realizado múltiples estudios evaluando terapias moleculares blanco contra los tumores gastro-esofágicos, hasta la fecha los fármacos que han demostrado cierto beneficio en la SV en comparación con la QT exclusiva han sido el trastuzumab (anti-HER2) y el ramucirumab (anti-VEGF), aprobados como tratamiento de primera y segunda línea, respectivamente, para el tratamiento de tumores metastásicos. Uno de los principales problemas para el tratamiento de moléculas blanco es la gran heterogeneidad genética y molecular entre los pacientes y en un mismo paciente según el tiempo y tratamientos recibidos. En nuevos estudios se está intentando mejorar este aspecto mediante una mejor selección y estudio mas detallado del perfil genético tumoral en cada caso, para hacer el tratamiento mas personalizado, más dirigido y con menor toxicidad.

Bibliografía.

- 1) Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88(4):921-32.
- 2) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-20. doi:10.1056/NEJMoa072252 (Epub 2007/11/06, PubMed PMID: 17978289).
- 3) Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-21. doi:10.1016/S0140-6736(11)61873-4 (Epub 2012/01/10 PubMed PMID: 22226517).
- 4) Lee J, Lim D, 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*. 2011; 30:268-73.
- 5) Macdonald J, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro- esophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
- 6) Fuchs C, Tepper J, Niedzwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (15):4003. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.4003.
- 7) Cunningham D, Allum W.H, Stenning S.P, et al (MAGIC Trial Participants). Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
- 8) 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. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
- 9) Gastric Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). National Comprehensive Cancer Network. Version 2.2018.).
- 10) Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2014;23:700-13.

- 11) World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012.
- 12) CQNA 2017, CURRENT PROGRESS IN... Ilson D. Current Progress in the Adjuvant Treatment of Gastric Cancer. | *a. Surg Oncol Clin N Am.* 26 (2017) 225–239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.10.008>
- 13) Spiegel D, Palta M, Uronis H. Role of Chemotherapy and Radiation Therapy in the Management of Gastric Adenocarcinoma. *Surg Clin N Am.* 2017; 97: 421–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.11.013>
- 14) Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer - UpToDate. Literature review current through: Apr 2018. This topic last updated: Nov 27, 2017.
- 15) Songun I, Keizer H.J, Hermans J, et al, for the Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). Chemotherapy for Operable Gastric Cancer: Results of the Dutch Randomised FAMTX Trial. *Eur J Cancer.* 1999; 35(4):558–62.
- 16) Hartgrink H.H, van de Velde C.J, Putter H, et al. for the Cooperating Investigators of the Dutch Gastric Cancer Group. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *EJSO.* 2004;30:643–9. doi:10.1016/j.ejso.2004.04.013.
- 17) Bringeland E. A, Wasmuth H. H, Grønbech J. E. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer – what is the evidence? *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2017.1293727>.
- 18) Reddavid R, Sofia S, Chiaro P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? *World J Gastroenterol.* 2018; 24(2): 274–89.
- 19) Katrin Bauer K, Franz Porzsolt F, Henne-Bruns D. Can Perioperative Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer Be Recommended on the Basis of Current Research? A Critical Analysis. *J Gastric Cancer.* 2014;14(1):39–46. <http://dx.doi.org/10.5230/jgc.2014.14.1.39>.
- 20) Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: Systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *European Journal of Cancer.* 2013; 49:3149–58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.029>.
- 21) Schuhmacher Ch, 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; 28:5210–18. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6114.
- 22) Moorcraft SY, Smyth EC, Cunningham D. Adjuvant or neoadjuvant therapy for operable esophagogastric cancer? *Gastric Cancer.* 2015;18:1–10.
- 23) Bringeland E.A, Wasmuth H.H, Fougner R, et al. Impact of perioperative chemotherapy on oncological outcomes after gastric cancer surgery. *BJS.* 2014; 101: 1712–20. DOI: 10.1002/bjs.9650
- 24) Reim D, Gertler R, Novotny A, et al. Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction Are More Likely to Respond to Preoperative Chemotherapy than Distal Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19:2108–18. DOI 10.1245/s10434-011-2147-8.
- 25) Xiong B-H, Cheng Y, Ma L, et al. An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial Assessing the Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Investigation.* 2014; 32:272–84. DOI: 10.3109/07357907.2014.911877.
- 26) Li W, Qin J, Sun YH, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16:5621–28. doi:10.3748/wjg.v16.i44.5621
- 27) Ge L, Wang HJ, Yin D, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18: 7384–93. doi:10.3748/wjg.v18.i48.7384.
- 28) Liao Y, Yang ZL, Peng JS, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:777–82. doi: 10.1111/jgh.12152.
- 29) Xu A-M, Huang L, Liu W, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery versus Surgery Alone for Gastric Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2014;9:e86941
- 30) Zhang C-D, Zeng Y-J, Li H-W, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Esophago-Gastric Adenocarcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Investigation.* 2013; 31:421–31. DOI: 10.3109/07357907.2013.802801
- 31) Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. GE Adenocarcinoma Meta-analysis Group. Meta-analysis of preoperative chemotherapy (CTX) versus primary surgery for locoregionally advanced adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus (GE adenocarcinoma). *J Clin Oncol.* 2010; 28:4022.
- 32) Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, et al. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:282–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.11.039>
- 33) Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg.* 1993; 80:1015–18 [PMID: 8402053 DOI: 10.1002/bjs.1800800829]

- 34) Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, et al. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ*. 1993; 307: 591-96 [PMID: 8401015 DOI: 10.1136/ bmj.307.6904.591]
- 35) Viste A, Svanes K, Janssen CW Jr, et al. Prognostic importance of radical lymphadenectomy in curative resections for gastric cancer. *Eur J Surg*. 1994; 160: 497-502 [PMID: 7849169].
- 36) Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al; Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2014; 101: 23-31. [PMID: 24375296 DOI: 10.1002/ bjs.9345]
- 37) Smyth E, Schoder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2- [(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*. 2012; doi:10.1002/cncr.27550 (Epub 2012/05/03, Pub- Med PMID: 22549558).
- 38) Ott K, Weber WA, Lordick F, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4692-8. doi:10.1200/jco.2006.06.7801.
- 39) 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(9):797-805. doi:10.1016/S1470-2045(07)70244-9.
- 40) Krause BJ, Herrmann K, Wieder H, et al. 18F- FDG PET and 18F-FDG PET/CT for assessing response to therapy in esophageal cancer. *J Nucl Med*. 2009;50(1):89-96. doi:10.2967/jnumed.108.057232.
- 41) Al-Batran SE, 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.
- 42) Al Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (E CF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial (abstract). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 4004). Abstract available online at http://abstracts.asco.org/199/ AbstView_199_191595.html.
- 43) Zhang Z-X, Gu X-Z, Yin W-B, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) - Report on 370 patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1998; 42 (5), 929-34.
- 44) Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, Fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1086-92. doi:10.1200/jco.2007.12.9593.
- 45) Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):851-6. doi:10.1200/jco.2008.17.0506.
- 46) van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MIVB, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New Engl J Med*. 2012;366(22):2074-84.
- 47) Ajani J, Mansfield P, Janjan N, et al. Multi-Institutional Trial of Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Potentially Resectable Gastric Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2774-80.
- 48) Ajani J, Winter K, Okawara G, 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.
- 49) Trial of Preoperative Therapy for Gastric and Esophagogastric Junction Adenocarcinoma (TOPGEAR). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01924819.
- 50) Leong T, B. Smithers M, 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*. DOI 10.1245/ s10434-017-5830-6.
- 51) O'Neil M, Damjanov I. Histopathology of Colorectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Open Pathol J*. 2009; 3:91-98.
- 52) Langer R, Ott K, Feith M, et al. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2009; 22:1555-63.
- 53) Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003; 98:1521-30.
- 54) Shia J, Guillem JG, Moore HG, et al. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28:215-23.
- 55) Sannier A, Lefèvre JH, Panis Y, et al. Pathological prognostic factors in locally advanced rectal carcinoma after neoadjuvant radio- chemotherapy: analysis of 113 cases. *Histopathology*. 2014; 65:623-30.

- 56) Hornick JL, Farraye FA, Odze RD. Prevalence and significance of prominent mucin pools in the esophagus post neoadjuvant chemoradiotherapy for Barrett's-associated adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30:28-35.
- 57) Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6617-23.
- 58) Hav M, Libbrecht L, Geboes K, et al. Prognostic value of tumor shrinkage versus fragmentation following radiochemotherapy and surgery for rectal cancer. *Virchows Arch.* 2015;466:517-23.
- 59) Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch.* 2017. DOI 10.1007/s00428-017-2232-x.
- 60) Mandard A, Dalibard F, Mandard J, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;11:2680-6.
- 61) Ninomiya Y, Yanagisawa A, Kato Y, et al. Histological indications of a favorable prognosis with far-advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999;125:699-706.
- 62) Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg.* 2011; 253:934-39).
- 63) 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;2012:8.
- 64) Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro- esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.001>.
- 65) Fernández-Aceñero MJ, Granja M, Sastre J, et al. Prognostic significance of tumor regression in lymph nodes after neoadjuvant therapy for rectal carcinoma. *Virchows Arch.* 2016; 468:425-30.
- 66) Neves Filho E, Sant'Ana R, Nunes L, et al. Histopathological regression of gastric adenocarcinoma after neoadjuvant therapy: a critical review. *APMIS.* 2016. DOI 10.1111/apm.12642.
- 67) Reim D, Gertler R, Novotny A, et al. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2108-18).
- 68) Becker K, Reim D, Novotny A, et al. Proposal for a multifactorial prognostic score that accurately classifies 3 groups of gastric carcinoma patients with different outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Ann Surg.* 2012; 256:1002-07.
- 69) Langer R, Becker K, Zlobec I, et al. A multifactorial histopathologic score for the prediction of prognosis of resected esophageal adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21:915-21.
- 70) Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol.* 2013;3:262.
- 71) Schmidt T, Sicic L, Blank S, et al. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophago-gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer.* 2014;110:1712-20).
- 72) Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008415.
- 73) Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105:1600-7.
- 74) Earle C, and Maroun J. Adjuvant Chemotherapy after Curative Resection for Gastric Cancer in Non-Asian Patients: Revisiting a Meta-analysis of Randomised Trials. *European Journal of Cancer.* 1999;35(7):1059-64.
- 75) Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. A Meta-analysis. The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. *JAMA.* 2010;303(17):1729-37.
- 76) 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. doi: 10.1200/jco.2011.36.5908 (Epub 2011/10/20, PubMed PMID: 22010012).
- 77) Noh S, Park S, Yang H, et al. Adjuvant capecitabine plus and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-96.
- 78) Gill S, Shah A, Le N, et al. Asian ethnicity-related differences in gastric cancer presentation and outcome among patients treated at a Canadian cancer center. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2070-6.
- 79) Strong V, Song K, Park C, et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg.* 2010;251(4):640-6.
- 80) Zhang XL, Shi HJ, Cui SZ, et al. Prospective, randomized trial comparing 5-FU/LV with or without oxaliplatin as adjuvant treatment following curative resection of gastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:466.

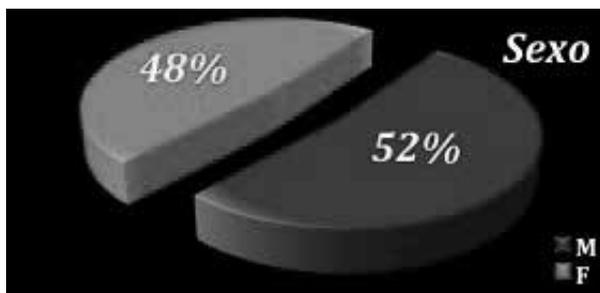
- 81) Kang SY, Ahn MS, Song GW, et al. Does the timing of adjuvant chemotherapy for gastric cancer influence patient outcome? *Acta Oncol.* 2015; 54:1231.
- 82) Park HS, Jung M, Kim HS, et al. Proper timing of adjuvant chemotherapy affects survival in patients with stage 2 and 3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:224.
- 83) Ahmed S, Iqbal N, Yadav S, et al. Time to adjuvant therapy and other variables in localized gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer (IJGC-D-13-00162). *J Gastrointest Cancer* 2014; 45:284.
- 84) Greenleaf EK, Kulaylat AN, Hollenbeak CS, et al. Timing of Adjuvant Chemotherapy and Impact on Survival for Resected Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:4203.
- 85) 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.
- 86) Fuchs C, Niedzwiecki D, Mamon H, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil Compared With Adjuvant Chemoradiotherapy With Fluorouracil and Leucovorin After Curative Resection of Gastric Cancer: Results From CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol* 2017; 35:3671.
- 87) Verheij M, Jansen E, Annemieke C, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study (abstract). *J Clin Oncol.* 2016; 34(suppl)(abstr 4000). Abstract available online at <http://meetinglibrary.asco.org/content/165706-176> (Accessed on July 18, 2016)
- 88) Kwon HC, Kim MC, Kim KH, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010; 6:278.
- 89) Bamias A, Karina M, Papakostas P, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65:1009.
- 90) Yu C, Yu R, Zhu W, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138:255.
- 91) Kim TH, Park SR, Ryu KW, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:e585.
- 92) Zhu WG, Xua DF, Pu J, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 2012; 104:361.
- 93) Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol.* 2015; 33:3130-6.
- 94) Phase III randomized trial of adjuvant chemotherapy with S-1 vs S-1/oxaliplatin % radiotherapy for completely resected gastric adenocarcinoma: the ARTIST II Trial (ARTIST-II). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761461>.
- 95) Dai Q, Jiang L, Lin RJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol* 2015; 111:277.
- 96) Cascinu S, Scartozzi M, Labianca R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90:1521.
- 97) Gallardo-Rincón D, Oñate-Ocaña LF, Calderillo-Ruiz G. Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:45.
- 98) Nakajima T, Ota K, Ishihara S, et al. Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:203.
- 99) Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96:1015.
- 100) Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23:1237.
- 101) Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:173.
- 102) Maron S, Catenacci D. Novel Targeted Therapies for Esophagogastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017; 26:293-312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.10.002>.
- 103) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202–9.

- 104) Deng N, Goh LK, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 2012;61(5): 673–84.
- 105) Zang ZJ, Ong CK, Cutcutache I, et al. Genetic and structural variation in the gastric cancer kinome revealed through targeted deep sequencing. *Cancer Res*. 2011;71(1):29–39.
- 106) Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, et al. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol*. 2013; 24:1754.
- 107) Bang YJ, 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.
- 108) Thuss-Patience P, Shah M, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2- positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017. Published Online: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30111-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30111-0).
- 109) Denlinger CS, Alsina Maqueda M, Watkins DJ, et al. Randomized phase 2 study of paclitaxel (PTX), trastuzumab (T) with or without MM-111 in HER2 expressing gastroesophageal cancers (GEC). Paper presented at: ASCO Annual Meeting Proceedings. Chicago, 2016.
- 110) Taberero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Sep 11. pii: S1470-2045(18)30481-9. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9. [Epub ahead of print]
- 111) Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC-A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34(5):443–51.
- 112) Integration of Trastuzumab, with or without Pertuzumab, into Perioperative Chemotherapy of HER2- Positive Stomach Cancer: The INNOVATION Trial (EORTC-1203-GITCG). *Oncol Res Treat*. 2016;39(3):153-4.
- 113) FLOT vs. FLOT/Herceptin/Pertuzumab for Perioperative Therapy of HER-2 Expressing Gastric or GEJ Cancer (PETRARCA). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT02581462.
- 114) Ohtsu A, Shah MA, VanCutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30): 3968-76.
- 115) Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastro- esophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015;18(1):168–76.
- 116) Enzinger PC, McCleary NJ, Zheng H, et al. Multicenter double-blind randomized phase II: FOLFOX 1 ziv-aflibercept/placebo for patients (pts) with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). Paper presented at: ASCO Annual Meeting Proceedings. Chicago, 2016.
- 117) Yoon HH, Bendell JC, Braith FS, et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. Paper presented at: ASCO Annual Meeting Proceedings. Chicago, 2014.
- 118) Chemotherapy With or Without Bevacizumab or Lapatinib to Treat Operable Oesophagogastric Cancer (ST03). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00450203.
- 119) Cunningham D, Stenning S, Smyth E, 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30043-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30043-8).
- 120) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double- blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224–35.
- 121) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RE-GARD): an international, randomised, multicentre, placebo- controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31–9.
- 122) Lordick F, Kang YK, Chung HC, 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(6):490–9.
- 123) Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):481–9.

4. Nuestra experiencia en Cirugía Gástrica Laparoscópica

En nuestra experiencia incluimos 46 cirugías gástricas laparoscópicas de diferente magnitud, entre Julio de 2009 y Septiembre de 2018, destacando que de ellos, 36 pacientes presentaban un tumor maligno. Éstas fueron realizadas en el Departamento de Cirugía de MUCAM (Montevideo-Uruguay) y las Clínicas Quirúrgicas "B" y "1" del Hospital de Clínicas y Pasteur, durante nuestra actividad como Grado 2, 3 y 4 de Cirugía.

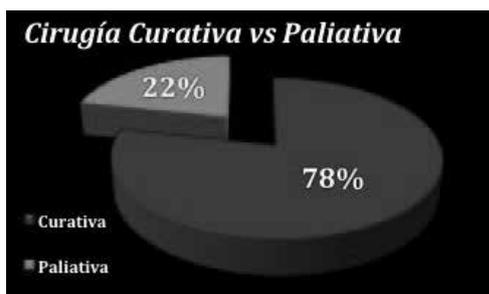
Se operaron 22 mujeres y 24 hombres (Gráfica 1), con una mediana de edad de 62,6 años (23-86 años), siendo 2/3 de los pacientes mayores de 60 años, como muestran la gran mayoría de la series internacionales.



Gráfica 1. Distribución por sexo.

Del punto de vista del terreno de los pacientes operados, podemos decir que un 60,8% de ellos según la estadificación de la Sociedad Americana de Anestesiología eran ASA 1 y 2.

Realizamos 29 cirugías con intención curativa, que representan el 78% de las cirugías gástricas laparoscópicas hechas en dicho período. (Gráfica 2) Las resecciones viscerales incluyeron 25 (54%) gastrectomías totales, 13 (28%) subtotaes, y otros 8 (18%) procedimientos. (Gráfica 3)

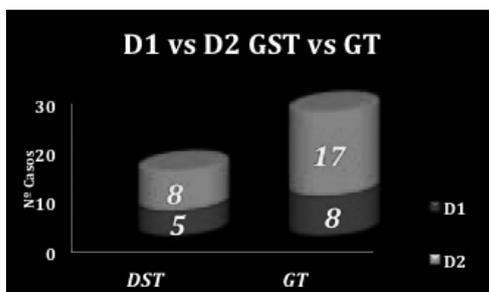


Gráfica 2. Cirugía Curativa vs Paliativa.

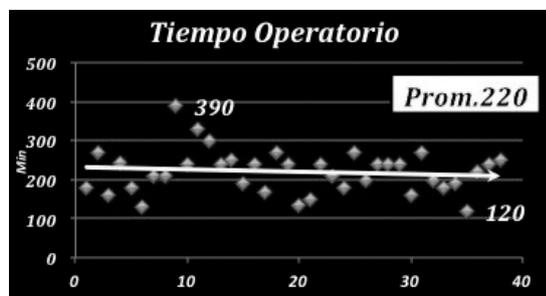


Gráfica 3. Tipos de resección.

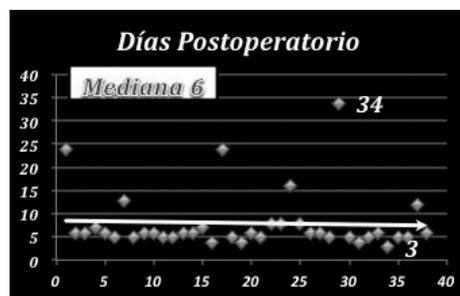
En cuanto a las linfadenectomías se realizaron 25 procedimientos tipo D2 en 17 Gastrectomías totales y 8 subtotaes, mientras que los tipo D1 fueron 13, 8 gastrectomía totales y 5 subtotaes. (Gráfica 4)



Gráfica 4. Linfadenectomías vs extensión de la resección.



Gráfica 5. Tiempo operatorio.

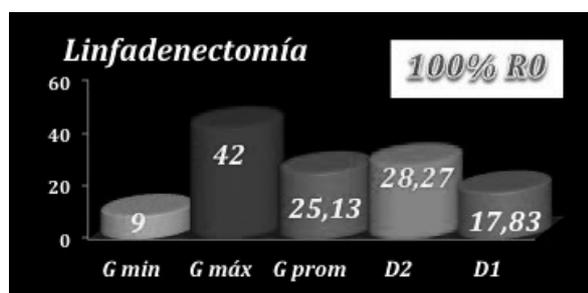


Gráfica 6. Estancia hospitalaria.

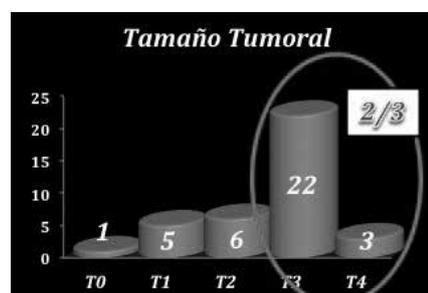
El tiempo quirúrgico promedio fue de 220 minutos con un máximo de 390 minutos y un mínimo de 120 minutos (Gráfica 5); con una cierta tendencia a disminuir con el paso del tiempo, lo que interpretamos está asociado a la mejora en la curva de aprendizaje, con la adquisición de más destrezas y experiencia.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 6 días (Gráfica 6), sabiendo que ésta está estrechamente vinculada a la morbilidad propia de estos procedimientos. Así como su descenso y complicaciones menos importantes están en relación con la implementación de programas de rehabilitación multimodal y el enfoque terapéutico multidisciplinario.

Todas las resecciones viscerales con intención curativa fueron R0, y el promedio de ganglios resecaados fue de 25,13 ascendiendo a 28,27 cuando se realizaron linfadenectomías D2. (Gráfica 7)

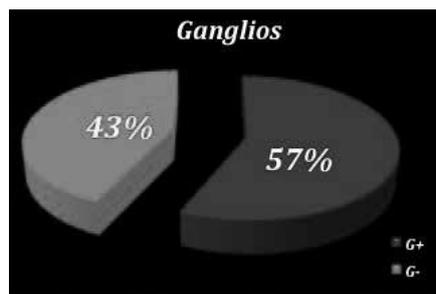


Gráfica 7. Linfadenectomía.



Gráfica 8. Tamaño tumoral.

2/3 (25) de los pacientes operados tenían tumores avanzados T3/T4, y el 57% de las piezas de resección tenían ganglios positivos, 5 N1 (1-2 G+), 10 N2 (3-6 G+), y 6 N3(>7 G+). (Gráficas 8, 9 y 10)



Gráfica 9. Ganglios.



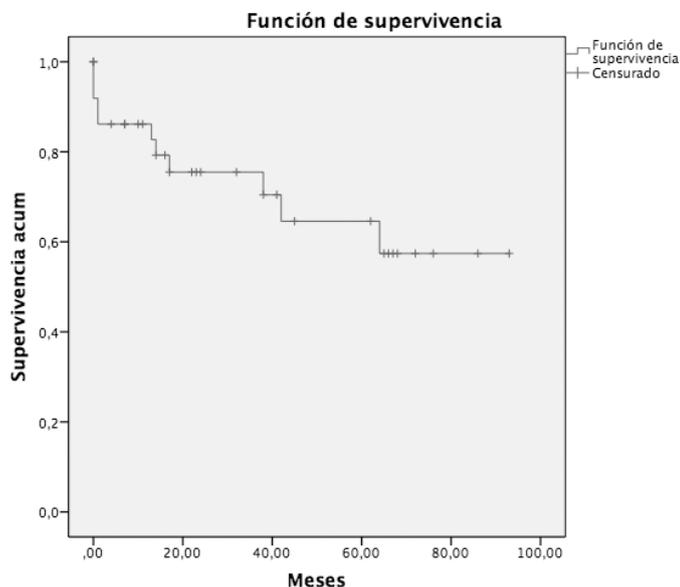
Gráfica 10. Cantidad de ganglios comprometidos.

La morbilidad mayor de la serie fue de 22%, representadas por 6 fallas de sutura (Gastroyeyunostomía, esófago-yeyunostomía y muñón dudoenal) donde incluimos peritonitis, abscesos perianastomóticos, y pequeñas fugas que fueron tratadas en forma percutánea y/o con antibioticoterapia. De las 6 fugas, sólo una fue de la esofagoyeyunostomía, siendo éste el paso limitante y más exigente de las gastrectomías laparoscópicas. La mitad de las fugas se registro a nivel del muñón dudodenal.

Cabe consignar que la morbilidad de la serie ha ido disminuyendo con el paso del tiempo, vinculada fundamentalmente a la adquisición de mejores destrezas y experiencia del equipo quirúrgico, así como al desarrollo de nuevos dispositivos y tecnologías, y de la implementación de los protocolos de optimización.

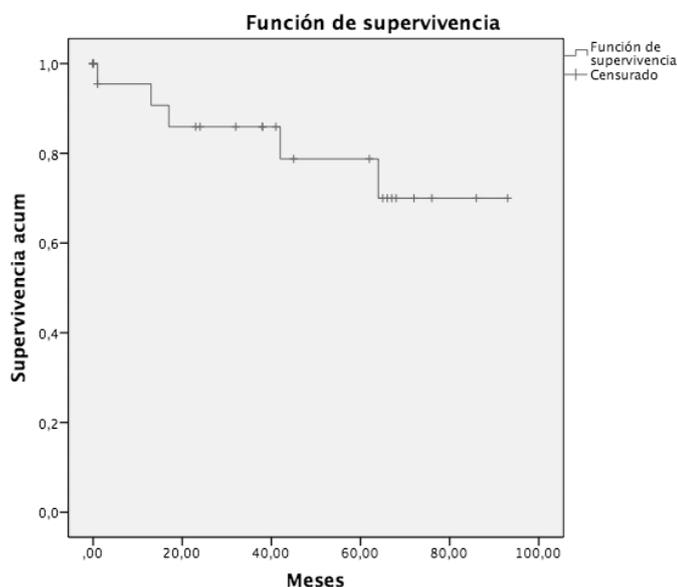
La mortalidad de la serie fue de 13,5% a 30 días, y de ésta más de la mitad estuvo vinculada a fallas de sutura. Ocurrieron 4 muertes vinculadas a algún tipo de problema con el manejo de la continuidad del tubo digestivo; no pudiendo demostrarse el aumento de la morbimortalidad por la extensión de la linfadenectomía ni por la esplenectomía.

El seguimiento promedio de nuestros pacientes ha sido de 31,35 meses, y la sobrevida global a 5 años de la serie es de 64,4% con una media de 63,98 meses (Gráfica 11)



Gráfica 11. Sobrevida global de nuestra serie al día de hoy.

Para evaluar la sobrevida vinculada al cáncer en nuestra serie sólo tomamos aquellos pacientes con más de 2 años de seguimiento utilizando las curvas de Kaplan-Meier. Hasta Octubre de 2016 se habían operado 26 pacientes, de los cuales 18 recibieron neoadyuvancia, con una sobrevida a 5 años de 78,8%, con una media de 75,18 meses (Gráfica 12), lo que muestra que la gastrectomía laparoscópica es oncológicamente segura y eficaz en el contexto de un abordaje multidisciplinario con un enfoque multimodal del tratamiento de la enfermedad.



Gráfica 12. Sobrevida vinculada al cáncer en pacientes con más de 24 meses de seguimiento.

5. Agradecimientos

5.1 Dres. Marcelo Viola Malet y Álvaro Castro Fernández

Queremos agradecer profundamente al Dr. Joaquín Rabellino Presidente del 69º Congreso Uruguay de Cirugía y en su persona a todo el Comité Organizador del mismo, por habernos distinguido con tan prestigiosa tarea. Que nos hayan designado relatores oficiales del 69º Congreso Uruguayo de Cirugía es para nosotros el mayor reconocimiento, personal, académico y profesional que un cirujano de nuestro país puede recibir por parte de sus pares, por eso muchas gracias.

Así mismo queremos agradecer a la Lic. Cecilia Valenzuela, quien con su desinteresado aporte de tiempo y dedicación, permitió que contáramos con toda la bibliografía Nacional disponible sobre este tema, desde los albores de la cirugía del Uruguay.

Por otra parte hacer llegar nuestro agradecimiento a todos aquellos que durante este tiempo nos cubrieron horas de trabajo para poder cumplir nosotros con este cometido, sin pedir nada a cambio.

Finalmente agradecer a todos nuestros pacientes que han soportado nuestro que hacer como cirujanos, y que sin ellos no hubiéramos podido crecer y aprender, ni estar donde estamos hoy.

5.2 Dr. Álvaro Castro Fernández

La cirugía es una profesión (y un arte) altamente demandante en múltiples aspectos, lo cual hace imposible que alguien transite por la misma sin el apoyo de otros. En mi caso, son muchas las personas de las que he aprendido y me han ayudado, por lo que, al agradecerles, en este momento (solo en este momento) seguramente pueda olvidarme de alguna; vayan mis disculpas.

En primer lugar, quiero agradecer a Marcelo Viola, quien me invito a participar de este relato, confiando en que podía serle de ayuda, ante la enorme responsabilidad a él asignada. Espero haber aportado y estado a la altura de sus expectativas.

Gracias a Oscar Maglione y Juan Vicente, cirujanos de la ciudad de Mercedes; especialmente a Oscar, quien fue mi primer docente de cirugía. También a Daniel Czarnevicz, de quien aprendí mucho durante los primeros años.

Gracias a Juan Martín Costa, con quien nos hicimos amigos durante las interminables horas de estudio para la prueba de residencia. A Federico Paz, por su enorme paciencia y dedicación en los “encares”.

Gracias a todos los integrantes de la Clínica Quirúrgica “1” y Servicio de Posgraduados (hoy Servicio de Cirugía) del hospital Pasteur. A los de antes, y a los de ahora.

Gracias a mis Profesores durante la residencia: Dres. Sonia Boudrandi, Fernando González, Marcelo Diamant, Daniel Montano. Y al “Coco” Perrone, que también fue mi Profesor.

Mi especial agradecimiento al Profesor Fernando González, quien además de ser mi primer cirujano de guardia, me enseñó (y me sigue enseñando) todos los aspectos de la cirugía; no solo en lo competente a la técnica, si no también en la forma de vivir esta profesión, con honda responsabilidad moral y ética, predicando con el ejemplo, poniendo siempre el bienestar del paciente por delante de todo.

Al Profesor Marcelo Diamant le agradezco los intensos años de cirugía general y especialmente vascular; compartiendo días interminables, de aprendizaje permanente.

Gracias a todos mis docentes y cirujanos del Pasteur durante mi residencia, en especial a los Dres. Rosana González, Ricardo Misa y Luis Figoli. A mis cirujanos de guardia, que con tremenda paciencia y dedicación me enseñaron la cirugía de urgencia: Marcelo Laurini, Cecile Nogués, Luis Sánchez y “Lalo” Estapé (además de los ya nombrados, Fernando y Rosana González).

Gracias a todos mis compañeros residentes, con quienes compartimos interminables horas y “aventuras” dentro de nuestro querido Hospital Pasteur. A mis compañeros de guardia: Diego Lapiedra y en especial a Alejandra Liz, por las innumerables cirugías y pacientes que vivimos, disfrutamos y sufrimos juntos. A Eduardo Voliovici, por todos los momentos que hemos compartido desde la residencia hasta los “pinchos”.

Gracias a Jorge Curi (por su forma de ser cirujano), Eduardo Olivera y Gustavo Andreoli, por sus enseñanzas a través de los años. A Pablo Valsangiacomo, por su apoyo. Al Profesor Luis Ruso, por su desinteresado apoyo e interés en mi formación. También al Profesor Daniel González.

Gracias a Germán, Elbio y Fernando, mis amigos “de toda la vida”. Sin su apoyo incondicional, en años difíciles, seguramente no hubiese llegado a recibirme de médico. También a Sebastián y Alfredo, mis amigos de la “carrera de Facultad”.

Gracias a mi hermana, María Laura. Gracias especialmente a mis padres. Si hoy soy médico y cirujano, es gracias a ellos, por todos sus esfuerzos y privaciones para que pudiera estudiar. Ellos me inculcaron que nada se consigue sin esfuerzo, dedicación, honestidad y humildad.

Gracias a Natalia, por su apoyo y ayuda incondicional durante tantos años. Finalmente, quiero dedicar mi aporte a este relato a Emiliano, mi hijo, que, en los días difíciles, tras guardias y horas de cirugía, borra todo mi cansancio o mal humor con tan solo una mirada. En definitiva, él es mi capítulo más importante.

5.3 Dr. Marcelo Viola Malet

Quiero agradecer muy especialmente al Dr. Joaquín Rabellino y en su persona a todo el Comité Organizador del 69° Congreso Uruguayo de Cirugía por confiar en nosotros con tan prestigiosa tarea, la que conlleva en sí misma un reconocimiento profesional y académico que nos llena de satisfacción y orgullo.

A mis Profesores y Maestros en la cirugía, por su orden desde que me inicié en la Residencia en el año 1998.

A los Dres. Gonzalo Estapé Carriquiry, Vartan Tchmedmedjian, Pablo Mateucci y Raúl Morelli quienes en mis inicios en la Clínica Quirúrgica “1” sembraron la semilla de la cirugía laparoscópica, enseñándome las primeras habilidades y destrezas.

Al Dr. Carlitos Arévalo, mi grado 2 durante toda la Residencia, amigo, consejero y fiel aliado para enfrentar mis primeros problemas como cirujano, siempre disponible para ayudarnos a solucionar los avatares de nuestras cirugías.

A Horacio Berhouet, mi primer gran maestro en las artes de la “encarología” y la cirugía de Urgencia, vaya mi reconocimiento a este amigo entrañable que ya no está y que formó a muchísimas generaciones de Residentes en su incansable trajinar por la guardias de Hospitales y algún Sanatorio. Salud Negro querido!!!

A los Dres. Carlos Gomez Fossatti, Hernán Parodi, Luis Yametti, César Canessa y Luis Cazabán por ser quienes fueron moldeando mi perfil quirúrgico en mi pasaje por la Clínica Quirúrgica “1” durante tantos años, de los cuales aprendí mucho de lo que soy hoy como cirujano y persona.

A mis compañeros y hermanos quirúrgicos Dr. Eduardo Olivera Pertusso y Jorge Curi, con quienes compartimos la Residencia y siempre han sido aliados en la ruta, en las buenas y las malas, un par de consultantes de lujo.

A los Dres. Guillermo Laviña, Pablo Rodríguez Goñi, Justino Zeballos, Marcelo Laurini, Federico Paz, Joaquín Pereyra, Nicolás Muníz, Francisco Díaz y Gustavo Sánchez, con quienes a lo largo de muchos años hemos compartido mucho más que la cirugía, de quienes siempre tuve el apoyo y me congratulan con su amistad incondicional.

A la Dra. Ana Pino por su constante apoyo y ayuda en la concreción de este relato, y por su amistad incondicional.

A mi actual Profesor el Dr. Fernando González Calcagno por ser mi jefe de guardia en el Hospital Pasteur en mis inicios, por confiar en mí y apoyarme en esta nueva etapa de mi carrera docente, y en la confección del relato.

A mi Jefe en POVISA, Vigo-España, el Dr. Ernesto Toscano Novella, amigo, hermano y mentor en la cirugía laparoscópica avanzada. Quien junto a todo el equipo del Servicio de Cirugía de POVISA fueron mis maestros y guías en el desarrollo de la cirugía laparoscópica del cáncer gástrico.

A los Dres. Miguel Toledano, Aurelio Aranzana, Alberto Toscano, Daniel Poletto, Antonio Climent, Pablo Moreno, hermanos de la cirugía en España, quienes desinteresadamente me han brindado todas sus enseñanzas, su amistad y apoyo incondicional.

A mi amigo y hermano el Dr. Manuel Lozano quien ha sido un pilar fundamental en mi formación en la cirugía laparoscópica avanzada, desde hace casi 10 años, y quien hoy me honra con comentar nuestro relato.

Al Dr. Italo Bragheto a quien tuve el placer de conocer hace muchos años presentado por mi padre, excepcional cirujano y persona, que siempre ha acompañado el desarrollo de la cirugía de nuestro país, desde lo humano y profesional, y quien hoy será co-comentador de nuestro relato.

Al Dr. Alvaro Castro por aceptar la invitación a ser co-relator, por su compromiso y dedicación con el mismo, por su responsabilidad y celo profesional para poder cumplir con este relato.

A todos los integrantes de la Clínica Quirúrgica "1" y Servicio de Cirugía del Hospital Pasteur, por haberme recibido como uno más desde mi vuelta a casa, especialmente a los Residentes que confiaron en mi y me brindan el apoyo continuo para seguir creciendo juntos.

A mis hermanos de la vida "La Barra del Seminario" con quienes compartimos desde la niñez toda nuestra vida, con buenas y malas, pero que siempre me acompañaron y apoyaron en vida personal y profesional.

A mi Padre, el Dr. Humberto Viola Nuñez quien además de tener ese rol, es quien me acompañó y guió desde los inicios, quien me bancó, quien cuando le decía que podíamos hacer cirugía laparoscópica de avanzada confió y nos apoyo firmemente, y de quien estoy muy orgulloso conociendo su sacrificio desde su Santa Catalina natal.

A mi Madre que seguramente hoy está feliz y brindando por esta posibilidad que hoy nos regalaron Uds mis colegas.

A mis hermanos Quico y Flor que siempre han estado acompañándome a lo largo de mi vida particular y profesional.

Finalmente a Toti, Sofi y Nacho, quienes han sido el soporte durante todos estos años, quienes conocen las buenas y las malas, quienes son blanco de mi mal humor cuando las cosas no van bien, quienes soportan mi ausencia, a quienes les quite, quito y quitaré de su tiempo para cumplir con esta profesión que amo profundamente, y es para quienes va dedicado este relato desde lo más profundo.



GRUPO ELIS
MEETINGS MANAGEMENT

