



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado

**Investigación en Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas**

**“Correlación entre los datos clínico -  
patológicos y la expresión de los marcadores  
inmunohistoquímicos c-MET, IGF-1R y  
VEGFR-2 como factores pronósticos en el  
adenocarcinoma gástrico”**

**Doctorando: Ana Madalina Frunza**

Director: Profesor Ignacio González-Pinto Arrilliaga

Codirector: Paula Jiménez Fonseca





Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado

**Investigación en Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas**

**“Correlación entre los datos clínico -  
patológicos y la expresión de los marcadores  
inmunohistoquímicos c-MET, IGF-1R y  
VEGFR-2 como factores pronósticos en el  
adenocarcinoma gástrico”**

**Doctorando: Ana Madalina Frunza**

Director: Profesor Ignacio González-Pinto Arrilliaga

Codirector: Paula Jiménez Fonseca





## Justificación

FOR-MAT-VOA-012

Oviedo, 25 de abril de 2017

El Presidente/a de la Comisión Académica del Programa de Doctorado Investigación en Cirugía y Especialidades Médico Quirúrgicas

Fdo.: Juan Pablo Rodrigo Tapia

Contra la presente resolución podrá interponer recurso de alzada ante el Excmo. Sr. Rector Magfco. de esta Universidad en el plazo de un mes a contar desde el siguiente a la recepción de la presente resolución, de acuerdo con lo previsto en el artículo 114 de la Ley 30/92, de 26 de noviembre, del Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y Procedimiento Administrativo Común (B.O.E. de 27 de noviembre), modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero (B.OE. de 14 de enero)



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Correlación entre los datos clínico-patológicos y la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos c-MET, IGF-1R y VEGFR-2 como factores pronósticos en el adenocarcinoma gástrico.	Inglés: Correlation between clinical and pathological outcomes and the expression of the immunohistochemical markers c-MET, IGF-1R and VEGFR-2 as prognostic factors for the gastric adenocarcinoma.
2.- Autor	
Nombre: Ana Madalina Frunza	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas	
Órgano responsable: Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.	

### RESUMEN (en español)

#### INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma gástrico, presenta un mal pronóstico, con una supervivencia a 5 años en torno al 30%. Esto incita no solo a concretar los factores etiopatogénicos y a detectar en fase precoz la neoplasia, sino también a encontrar terapias complementarias a la cirugía que mejoren la supervivencia. Partiendo de este reto se ha abierto la investigación sobre marcadores moleculares cuya expresión a nivel de las células tumorales podría determinar la elaboración de fármacos-diana que inhiban la diseminación tumoral.

#### HIPÓTESIS

La expresión de c-MET, IGF-1R y VEGFR-2 en el tejido gástrico tumoral puede tener un valor pronóstico de recurrencia en adenocarcinoma gástrico y podría relacionarse con variables clínicas y patológicas.

#### OBJETIVOS

Determinar mediante inmunohistoquímica el grado de expresión de los marcadores c-MET, IGF-1R y VEGFR-2 en las células de adenocarcinoma gástrico en la pieza de gastrectomía y correlacionar su expresión con los datos clínicos, anatómo-patológicos y el riesgo de recurrencia tumoral.

#### PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio, retrospectivo, se ha realizado sobre 245 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico e intervenidos mediante gastrectomía entre 2000 y 2012. Se han analizado las características clínicas, las características patológicas del tumor (grado de extensión, grado de diferenciación y tipo histológico de Lauren) y la expresión, a través de la técnica de tissue array, de los marcadores c-MET, IGF-1R y VEGFR-2 en las células tumorales en la pieza de gastrectomía. En el análisis estadístico se han utilizado el método de Kaplan-Meier, el de riesgos proporcionales de Cox, el análisis de riesgos competitivos y el test de Gray.



## RESULTADOS

Del análisis estadístico ha resultado que a mayor estadio N menor supervivencia libre de enfermedad, siendo la supervivencia a 5 años del 56,9% en estadio N0 frente a 7,4% en estadio N3 ( $p < 0.001$ ). La influencia del estadio T en SLE es similar, siendo la incidencia acumulada de recaída a 5 años mayor cuanto mayor estadio T: 61,6% en T1/2 y 26,2% en T3/4 ( $p < 0.001$ ). El porcentaje de recurrencia en los adenocarcinomas tipo intestinal ha sido de 46,3%, frente a 56,8% en el tipo difuso ( $p = 0,06$ ).

En cuanto a las características moleculares, la expresión de c-MET no se asoció con mayor riesgo de recurrencia a 5 años: 50,8% en c-MET (+) frente a 45,75% en MET (-), ni con menor supervivencia global ( $p = 0.59$ ). No hubo correlación entre c-MET (+) y el estadio T, pero, sí entre c-MET (-) y la afectación ganglionar: de esta manera, c-MET fue negativo en 82,6% de los casos N3, en 76,9% de los N2 y 62,7% de los N1, frente a 57,1% en los casos N0. Similar a lo descrito previamente para c-MET, la expresión de IGF-1R disminuyó a medida que aumentaba la afectación ganglionar siendo de un 27,7% en tumores N0 frente a 6,5% en tumores N3 ( $p = 0.01$ ). A su vez, la ausencia de expresión de IGF-1R se asoció con el tipo difuso de Lauren ( $p < 0,001$ ).

## CONCLUSIONES

La ausencia de expresión de c-MET se asoció con mayor afectación ganglionar, mayor grado histológico y con el tipo difuso de Lauren. La ausencia de expresión de IGF-1R se correlacionó con mayor afectación ganglionar y con el tipo difuso. Ninguno de los marcadores influyó en la supervivencia global de los pacientes.

## RESUMEN (en Inglés)

### INTRODUCTION

The gastric adenocarcinoma presents a poor prognosis, with a 5-year survival of around 30%. Consequently, it is necessary not only to clearly determine the etiopathogenic factors and to detect in the early stage the neoplasia, but also to find complementary therapies to surgery that could improve the survival. Taking into consideration this challenge, it has been opened the research on molecular markers whose expression at the level of the tumor cells could determine the development of target drugs that might be able to inhibit the tumor dissemination.

### HYPOTHESIS

The expression of c-MET, IGF-1R and VEGFR-2 in tumor gastric tissue may have a prognostic value of recurrence in gastric adenocarcinoma and it could be related to clinical and pathological characteristics.

### OBJECTIVES

To determine the degree of expression of c-MET, IGF-1R and VEGFR-2 markers in gastric adenocarcinoma cells in the gastrectomy specimen using the immunohistochemistry and to correlate it with the clinical, the anatomopathological data and the risk of recurrence.

### PATIENTS AND METHODS

The present retrospective study was performed on 245 patients diagnosed with gastric adenocarcinoma, who underwent gastrectomy between 2000 and 2012. There were analyzed the clinical characteristics of the patients, the tumor characteristics (degree of extension, degree of differentiation and histological type of Lauren) and the expression of the tumor markers c-MET,



IGF-1R and VEGFR2 in the tumor cells in the piece of gastrectomy using the tissue array technique. The Kaplan-Meier method, the Cox proportional hazards model, the competitive risk analysis and the Gray test were used in the statistical analysis.

### **RESULTS**

The statistical analysis has shown that the N+ stage is correlated with a poor disease-free survival, being registered a 5-year survival rate of 56.9% in the N0 stage compared to 7.4 % for N3 stage ( $p < 0.001$ ). The influence of the T stage on the disease-free survival is similar to the N stage, with a cumulative incidence of relapse at 5 years of 61.6% for T1 / 2 and 26.2% for T3 / 4 ( $p < 0.001$ ). The percentage of recurrence in intestinal type adenocarcinomas was 46.3%, compared to 56.8% in the diffuse type ( $p = 0.06$ ).

In terms of molecular characteristics, c-MET expression was not associated with an increased risk of recurrence at 5 years: there was 50.8% of recurrence in the cases with MET (+) versus 45.75% in the cases with MET (-); nor with a small overall survival ( $p = 0.59$ ). There was no correlation between c-MET (+) and T-stage, but, it was seen a correlation between c-MET (-) and nodal involvement: c-MET was found negative in 82.6% of N3 cases, in 76.9% of N2 cases and in 67.2% of the N1 cases, compared to 57.1% in the N0 cases. Similar to that described previously for c-MET, the IGF-1R expression decreased as lymph node involvement increased: 27.7% of N0 tumors expressed IGF-1R, compared to 6.5% of the N3 tumors ( $p = 0.01$ ). Furthermore, the absence of IGF-1R expression was associated with the diffuse Lauren type ( $p < 0.001$ ).

### **CONCLUSIONS**

The absence of c-MET expression was associated with an increased nodal involvement, an increased histological grade and the diffuse type. The absence of IGF-1R expression was correlated with a greater nodal involvement and the diffuse type. None of the tumor markers influenced the overall survival.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN \_\_\_\_\_

*A mis abuelos, mis padres y Edison,*

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo de investigación ha sido posible gracias a un gran número de colaboradores.

Quiero expresar mi agradecimiento, en primer lugar, a los directores de la tesis, Ignacio González –Pinto Arrillaga y Paula Jiménez Fonseca, por su orientación y espíritu crítico en todas las fases de desarrollo de este estudio.

A Luis Manuel Fernández Fernández, maravilloso compañero, por su esfuerzo y dedicación en la recogida de las muestras y el análisis microscópico, trabajo fundamental para la realización del estudio.

A Manuel Fresno Forcelledo, que aunque no esté entre nosotros, lo recordaremos siempre como un gran profesional y una maravillosa persona, por haber ideado y hecho posible el comienzo de esta investigación, junto con otra gran persona, Juan José González González, cuyo apoyo en el diseño del trabajo fue muy importante para dar los primeros pasos.

A los técnicos del Biobanco del Hospital Universitario Central de Asturias por la elaboración de los tissue microarrays y a los de la Sección de Inmunohistoquímica del Servicio de Anatomía Patológica por su colaboración en el estudio.

Por último, quiero agradecer a todas aquellas personas, compañeros o no, quienes aún no estando implicadas en la parte técnica de la tesis, me han ofrecido su ayuda y su cariño para llegar al muy esperado final.



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	4
<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA</b>	5
<b>1.2. ETIOPATOGENÍA</b>	6
1.2.1. <i>Factores ambientales</i>	6
1.2.2. <i>Factores genéticos</i>	8
1.2.3. <i>Enfermedades preneoplásicas</i>	8
<b>1.3. CLÍNICA</b>	10
<b>1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>	11
1.4.1. <i>Clasificación del cáncer gástrico</i>	11
1.4.2. <i>Estudio anatómo-patológico postoperatorio</i>	12
<b>1.5. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER GÁSTRICO</b>	12
<b>1.6. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS</b>	13
<b>1.7. ESTADIFICACIÓN</b>	18
<b>1.8. SEGUIMIENTO</b>	21
<b>1.9. PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ</b>	22
<b>1.10. FACTORES PRONÓSTICOS</b>	22
<b>1.11. TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE ESTÓMAGO LOCALIZADO O LOCALMENTE AVANZADO RESECABLE</b>	23
<b>1.12. JUSTIFICACIÓN DEL ANÁLISIS DEL VALOR PREDICTIVO Y PRONÓSTICO DE MARCADORES MOLECULARES EN EL ADENOCARCINOMA DE ESTÓMAGO</b>	27
<b>2. HIPÓTESIS</b>	33
<b>3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN</b>	35
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	37
<b>4.1. TIPO DE ESTUDIO</b>	38
<b>4.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO</b>	38

4.2.1.	<i>Criterios de inclusión</i>	38
4.2.2.	<i>Criterios de exclusión</i>	38
<b>4.3.</b>	<b>FUENTE DE OBTENCIÓN Y RECOGIDA DE DATOS</b>	<b>38</b>
<b>4.4.</b>	<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES CLÍNICO - PATOLÓGICAS</b>	<b>39</b>
<b>4.5.</b>	<b>PARÁMETROS MOLECULARES (BIOMARCADORES)</b>	<b>42</b>
<b>4.6.</b>	<b>ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUÍMICA</b>	<b>43</b>
4.6.1.	<i>Técnica de tissue-microarray</i>	43
4.6.2.	<i>Anticuerpos</i>	44
4.6.3.	<i>Valoración de los resultados inmunohistoquímicos</i>	45
<b>4.7.</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>46</b>
4.7.1.	<i>Consideraciones generales</i>	46
4.7.2.	<i>Evaluación beneficio-riesgo</i>	47
4.7.3.	<i>Confidencialidad de los datos</i>	47
4.7.4.	<i>Responsabilidades del investigador</i>	48
<b>4.8.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>48</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>50</b>
<b>5.1.</b>	<b>PERÍODO Y FUENTE DE DATOS</b>	<b>51</b>
<b>5.2.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS BASALES</b>	<b>53</b>
5.2.1.	<i>Características de los pacientes</i>	53
5.2.2.	<i>Características del tratamiento</i>	55
5.2.3.	<i>Características del tumor: patológicas y moleculares</i>	57
5.2.4.	<i>Evolución y supervivencia</i>	59
<b>5.3.</b>	<b>EFEECTO PRONÓSTICO DE VARIABLES CLÍNICAS Y MOLECULARES</b>	<b>62</b>
5.3.1.	<i>Efecto pronóstico de variables clínicas</i>	62
	a) <i>Relación entre la extensión ganglionar (N) y la supervivencia libre de evento (SLE)</i>	62
	b) <i>Relación entre la extensión tumoral local (T) y la supervivencia libre de evento (SLE)</i>	65
	c) <i>Relación entre el grado histológico y la supervivencia libre de evento (SLE)</i>	66
	d) <i>Relación entre el tipo histológico de Lauren y la supervivencia libre de evento (SLE)</i>	69
5.3.2.	<i>Efecto pronóstico de variables moleculares</i>	70
	a) <i>Relación entre los marcadores tumorales y la recidiva tumoral</i>	70

b) <i>Relación de la expresión de los marcadores moleculares con el estadio</i> .....	75
c) <i>Relación de los marcadores con el grado de diferenciación tumoral</i> .....	80
d) <i>Relación de los marcadores con el tipo histológico de Lauren</i> .....	82
5.3.3. <i>Regresión de riesgos proporcionales de Cox</i> .....	85
a) <i>Regresión de riesgos proporcionales de Cox para supervivencia libre de evento</i> .....	85
b) <i>Regresión de riesgos proporcionales de Cox para supervivencia global</i> .....	85
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	87
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	101
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	103
<b>9. ANEXOS</b> .....	114
9.1. <b>Anexo 1: Abreviaturas</b> .....	115
9.2. <b>Anexo 2: Clasificación TNM de los tumores gástricos malignos 7<sup>a</sup> edición</b> .....	117
9.3. <b>Anexo 3: Certificado de Aprobación del Estudio otorgado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Central de Asturias</b> .....	119

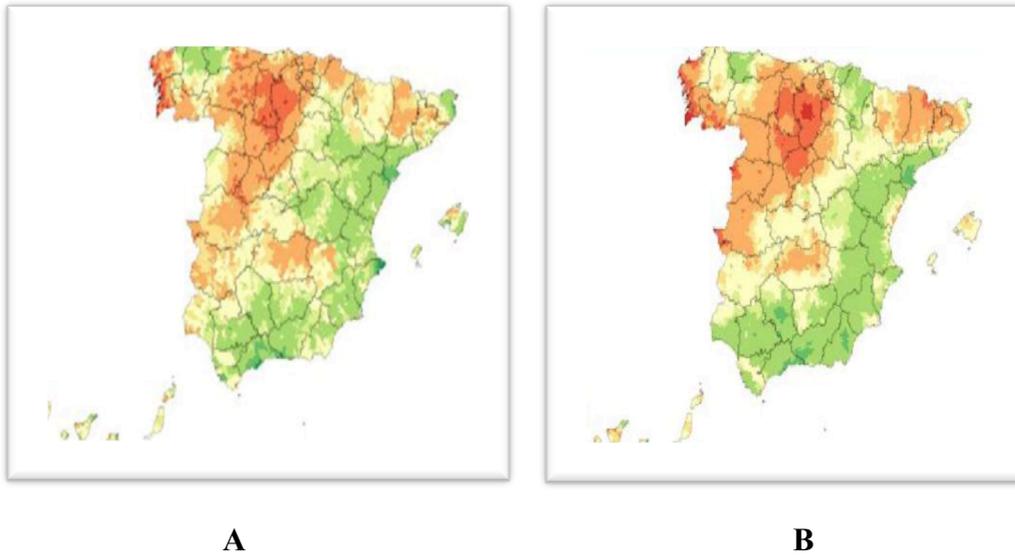
# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer de estómago **fue el tumor más frecuente** hasta los años 80 y la más frecuente de las neoplasias digestivas durante la segunda mitad del siglo XX, desplazado en la actualidad a un segundo lugar por el cáncer colorrectal. Su distribución presenta grandes variaciones geográficas, siendo muy alta su incidencia en Japón, China y la antigua Unión Soviética y baja en Estados Unidos, Cuba, Canadá, Australia y Nueva Zelanda. En Europa es el sexto tumor en incidencia en hombres y el quinto en mujeres. La tasa ajustada de incidencia por 100000 habitantes sitúa a España en el tercer puesto, solo superada por Portugal e Italia. **En España** ocupa el octavo lugar respecto a incidencia y el cuarto respecto a mortalidad tras el cáncer de pulmón, mama o próstata y colorrectal, existiendo un patrón costa – interior, de modo que se concentra la mayor incidencia en Castilla León y la menor en la costa mediterránea<sup>1</sup>. **(Figura 1)**

La incidencia aumenta con la **edad**, siendo baja antes de los 40 años y concentrándose la mayor proporción de afectados en mayores de 65 años. Es más frecuente en el **sexo** masculino, con una relación 2/1 entre hombres y mujeres y, en relación con la **raza**, la frecuencia más alta se encuentra en asiáticos, seguidos de negros e hispanos y la más baja en caucásicos. Sin embargo, es probable que el estilo de vida, sobre todo asociado con hábitos alimenticios y el nivel socioeconómico actúen como factores de confusión, sin tener la raza en sí un claro papel en la susceptibilidad a desarrollar este tumor<sup>2</sup>.

Se trata de un cáncer asociado a un **mal pronóstico**, con una supervivencia a los 5 años inferior al 30% en nuestro país, lo que lo sitúa entre los tumores más agresivos y letales, solo superado por el cáncer de pulmón y páncreas<sup>3</sup>. *Por ello, resulta interesante estudiar factores pronósticos y predictivos de recurrencia en cánceres no avanzados para valorar la mejor alternativa terapéutica.*



**Figura 1.** Distribución geográfica de la incidencia del cáncer gástrico en España en 2016. Fuente: Página web de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): [www.seom.org](http://www.seom.org). A: hombres, B: mujeres. Leyenda: rojo: zonas de alta incidencia (15 hombres/ 6,3mujeres x 100000 habitantes); naranja: zonas de incidencia intermedia y verde: zonas geográficas de baja incidencia (8 hombres/ 3,9 mujeres x 100000 habitantes).

## 1.2. ETIOPATOGENÍA

La etiopatogenia del cáncer gástrico es poco conocida. Sin embargo, se ha identificado una serie de **factores predisponentes ambientales y genéticos**, así como también una serie de procesos patológicos en los que el cáncer gástrico tiene una incidencia mayor que en la población general y que podrían considerarse como **lesiones precancerosas**.

### 1.2.1. *Factores ambientales*

El hecho de que las poblaciones que migran de un país con alta incidencia a otro donde es baja muestren un descenso significativo de cáncer gástrico indica que debe haber una causa ambiental asociada. La hipótesis propuesta supone que este factor ambiental induciría una gastritis crónica atrófica. La hipoclorhidria y el sobrecrecimiento bacteriano subsiguientes favorecerían la formación de nitrosaminas a partir de los nitritos contenidos en determinados **alimentos** (conservas, ahumados, carne roja) que serían las responsables del desarrollo de la secuencia metaplasia-displasia-cáncer<sup>4</sup>.

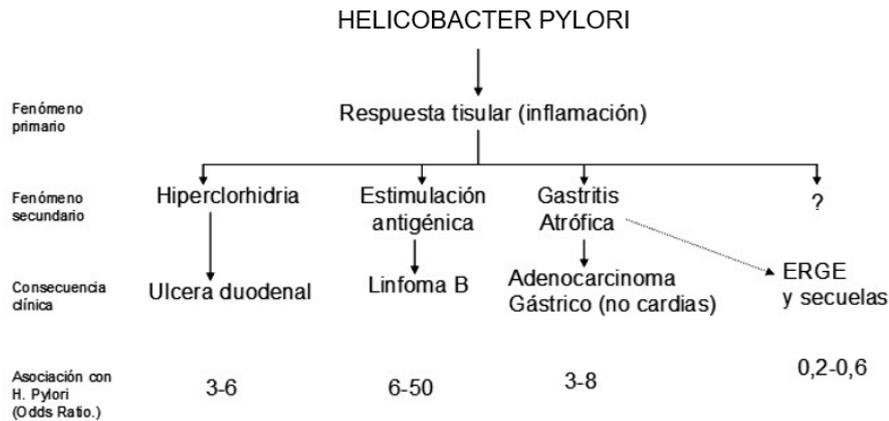
La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IACR por sus siglas en inglés), publicó en Octubre de 2015 los resultados de un meta-análisis sobre el efecto carcinogénico de la carne roja y de la carne procesada, evidenciando un aumento de un 18% en el riesgo de aparición de cáncer gástrico en el contexto de un consumo diario de 50 g de carne procesada. En cuanto a la carne roja, se incluyó entre los factores con probable efecto carcinogénico dado que en varios estudios no se pudo establecer una asociación clara con la aparición del cáncer, incluso el de estómago<sup>5</sup>.

El **tabaco** se ha asociado con un riesgo 2 veces mayor de cáncer gástrico en la población fumadora. El mecanismo no está claro, pero podría estar relacionado con la exposición a compuestos nitrogenados del humo del tabaco<sup>6</sup>.

La relación con la **exposición** a benzopireno, asbesto, cloruro de vinilo y cromo parece confirmada, aunque sólo una mínima parte de los tumores gástricos se relacionan con estos agentes.

En Occidente, el cáncer de estómago es dos veces más frecuente en los **grupos socio-económicos más bajos** de la población. También se ha asociado con diversas **profesiones**, como trabajadores de las minas de carbón, del caucho, ceramistas, y el personal relacionado con el procesamiento de la madera.

La **infección por Helicobacter pylori**, sobre todo el subtipo CagA, se asocia con diferentes situaciones de inflamación crónica del estómago, en particular con la gastritis crónica atrófica, una lesión inflamatoria precursora del adenocarcinoma gástrico, lo que ha conducido a establecer la hipótesis de que este microorganismo por sí mismo es una causa de carcinoma gástrico. La Organización Mundial de la Salud clasificó, en 1994, al *Helicobacter pylori* como un carcinógeno probado, aunque se estima que menos del 0,7% de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* presentarán un carcinoma gástrico<sup>7</sup>. (**Figura 2**)



**Figura 2.** Relación entre Helicobacter pylori y los tipos de inflamación crónica que éste produce a nivel del epitelio, entre ellas el cáncer.

### 1.2.2. Factores genéticos

Existen antecedentes familiares de cáncer gástrico hasta en el 19% de los afectados<sup>8</sup>. Un 30% de los casos familiares se deben al **cáncer gástrico difuso hereditario** asociado con la mutación en el gen de la E-cadherina (CDH1) y que debe sospecharse en familias con 2 o más casos de cáncer gástrico difuso en menores de 50 años o más de 3 casos de este cáncer a cualquier edad. Así mismo, el adenocarcinoma gástrico es uno de los cánceres asociados al síndrome de Lynch II (síndromes de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis). También, algunos pacientes con poliposis adenomatosa familiar pueden desarrollar adenomas y adenocarcinomas gástricos.

### 1.2.3. Enfermedades preneoplásicas

La asociación entre la **gastritis crónica atrófica** y la **metaplasia intestinal** con el carcinoma gástrico se basa en su similar distribución gástrica (el 75% se localizan en el antro), su mayor prevalencia en países de alto riesgo, su incremento con la edad y el hecho de que la mayoría de los cánceres suelen acompañarse de ambas<sup>9</sup>.

La gastritis crónica puede ser de dos tipos. El tipo A, se asocia con la anemia perniciosa, afecta al cuerpo y al fundus, respetando la mucosa antral y se considera de origen autoinmune. El tipo B afecta sobre todo al antro y se considera de origen ambiental. Ambos tipos están implicados en el desarrollo del carcinoma gástrico del tipo intestinal,

pero la prevalencia mucho mayor del tipo B le confiere a éste mayor importancia. Por otro lado, en el ya clásico modelo de carcinogénesis propuesto por Correa en 1975, la gastritis crónica atrófica constituye la fase más precoz en el desarrollo del carcinoma gástrico<sup>10</sup>. Respecto a la metaplasia intestinal, estudios recientes sugieren que la de tipo III, caracterizada por diferenciación celular incompleta y secreción de sulfomucinas, puede progresar a displasia, y es significativamente más frecuente en pacientes con carcinoma de tipo intestinal.

La **anemia perniciosa** se acompaña de una gastritis crónica atrófica grave de naturaleza autoinmune, con metaplasia intestinal y cambios displásicos. Supone un riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico 3-6 veces superior al del resto de la población<sup>11</sup>.

Los **pólipos adenomatosos** del estómago, sobre todo los mayores de 2 cm pueden, en ocasiones, dar lugar a un cáncer gástrico<sup>12</sup>.

La **resección gástrica por patología benigna** produce en el estómago residual una gastritis atrófica que aumenta el riesgo de cáncer gástrico después de un intervalo de más de 10-20 años<sup>13</sup>.

Otras lesiones como la **enfermedad de Ménétrier y diferentes deficiencias inmunológicas** también se asocian con una mayor incidencia de carcinoma gástrico<sup>14</sup>.

Durante años se ha discutido el potencial maligno de la úlcera gástrica, aunque actualmente se acepta que no predispone al cáncer gástrico si no se asocia a *Helicobacter pylori* u otras de las lesiones premalignas previamente enumeradas<sup>7</sup>.

La **displasia** es el paso final común a todas las lesiones precancerosas comentadas. En alrededor del 10% de los pacientes, la displasia puede progresar a carcinoma en el curso de 5 a 15 años, pero en la mayoría de los individuos remite o permanece estable. Por otro lado, la displasia ocurre en el contexto de una gastritis atrófica o una metaplasia intestinal. Por lo tanto, es posible que no exista una verdadera secuencia displasia-carcinoma, sino que la aparición de displasia y del adenocarcinoma puede ser el resultado final de factores etiológicos comunes<sup>15</sup>. (**Tabla 1**)

TABLA 34.2

ANORMALIDADES GENÉTICAS EN EL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO		
Anormalidades	Gen	Frecuencia (%)
Aneuploidía del DNA	—	70
Gen supresor tumoral (pérdida alélica)	P53	60
	APC	30
	MCC	30
	DCC	25
Inestabilidad de microsatélites	—	25
Amplificación de oncogenes	k-sam	15
	c-met	7
	erb B-2	7
Mutación de oncogenes	ras	5

**Tabla 1.** Anormalidades genéticas en el adenocarcinoma gástrico. Fuente: Cirugía Esofagológica. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos <sup>15</sup>.

### 1.3. CLÍNICA

La sintomatología es vaga e inespecífica por lo que la mayoría, más del 60%, se diagnostican en estadios localmente avanzados o metastáticos<sup>16</sup>. El síntoma más frecuente de inicio es la **pérdida de peso** (61%). El **dolor abdominal** está presente en la mitad de los pacientes siendo también común la aparición de náuseas (34%) y anorexia (32%). Existen síntomas dependientes de la localización. El cáncer de antro-píloro se asocia con vómitos y el de cardias con disfagia, dispepsia y dolor retroesternal. La linitis plástica ocasiona rigidez y pérdida de distensibilidad de toda la pared gástrica lo que produce saciedad precoz. Los estudios analíticos muestran anemia en relación con **sangrado** en un 42% de casos. Los **síndromes paraneoplásicos** aparecen hasta en el 1% de los pacientes siendo los más habituales los cutáneos (acantosis nigrans, dermatomiositis, eritema circinado o gydatum, pénfigo, cuadros psoriasiformes, queratosis seborreica) y menos frecuentes los endocrino-metabólicos (intolerancia a la glucosa, secreción ectópica de hormonas), neurológicos (ataxia, demencia), cardiovasculares (endocarditis trombótica no bacteriana, anemia hemolítica microangiopática, trombosis de repetición) y nefrológicos (síndrome nefrótico).

## 1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

### 1.4.1. *Clasificación del cáncer gástrico*

Existen múltiples clasificaciones de las que la más empleada son la **de la OMS**<sup>17</sup> y la **de Lauren**<sup>18</sup>. (**Tabla 2**) La clasificación de la OMS divide los adenocarcinomas, que suponen más del 95% de todos los cánceres de estómago, según la célula dominante en papilar, tubular, mucinoso, células en anillo de sello, adenoescamoso. Además, distingue el carcinoma epidermoide, el carcinoma de célula pequeña y variantes poco frecuentes como el carcinoma de células parietales, el carcinoma hepatoide, la neoplasia mixta carcinoma-carcinoide, el carcinoma de células de Paneth y el adenocarcinoma rabdoide. Los tumores de origen no epitelial más frecuentes en el estómago son los linfomas, el tumor del estroma gastrointestinal y los tumores neuroendocrinos. La clasificación histológica de Lauren distingue un tipo intestinal que es el más frecuente, desarrollándose habitualmente a partir de una lesión preneoplásica en pacientes con antecedente de infección crónica por *Helicobacter pylori* y que presenta una distribución endémica, predominando en zonas con alta incidencia de cáncer gástrico. Histológicamente se asemeja al cáncer de colon y se localiza predominantemente a nivel del cuerpo o antro gástrico. El tipo difuso de Lauren es más frecuente en mujeres jóvenes sin lesiones premalignas previas. Histológicamente se caracteriza por la presencia de células en anillo de sello y por un patrón de crecimiento infiltrativo, submucoso, con pérdida de cohesión celular, lo que favorece las metástasis. Se localiza predominantemente a nivel del cardias o fundus gástrico; es un tumor de peor pronóstico que el del tipo intestinal<sup>19</sup>.

<b>Clasificación de Lauren</b>	<b>Intestinal</b>	<b>Difuso</b>
Incidencia	53% (↓)	33% (↑)
Epidemiología	Ambiental, endémico	Genético, no endémico
Edad, Sexo	Avanzada, hombre	Joven, mujer
Cambios genéticos	Her2neu, aneuploide	c- Met, k-Sam, diploide
Localización	Cuerpo, antro	Cardias, fundus
Histología	Glandular, bien diferenciado	Anillo de sello, poco diferenciado
Crecimiento	Circunscrito, cohesivo	Difuso (linitis plástica)
Lesión premaligna	Sí	No
Pronóstico	Mejor	Peor

**Tabla 2.** Clasificación de Lauren<sup>18</sup>.

Actualmente, la mayoría de los cánceres gástricos se localizan en la unión antro-píloro aunque la incidencia de los tumores de cardias está en aumento. El tamaño depende del momento del diagnóstico: el cáncer gástrico precoz mide entorno a 1-2 cm y el avanzado, en general, más de 4 cm<sup>20</sup>.

#### ***1.4.2. Estudio anatomopatológico postoperatorio***

El estudio postoperatorio anatomopatológico debería incluir los siguientes **datos, que tienen valor pronóstico y ayudan a la clasificación y a orientar la decisión terapéutica** futura<sup>21</sup>:

1. Tipo de cirugía: gastrectomía total, gastrectomía 4/5, antrectomía
2. Localización y tamaño del tumor
3. Clasificación histológica de la OMS y de Lauren, presencia y porcentaje de células en anillo de sello
4. Grado de diferenciación histológico<sup>22</sup>
5. Nivel de invasión en la pared (T)
6. Datos en relación con la cirugía: número de ganglios resecaos y número de ellos invadidos por el tumor indicando la procedencia (N), bordes de resección infiltrados o no por el tumor y la distancia de éste a los bordes<sup>23</sup>
7. Invasión vascular (sanguínea/linfática) e invasión perineural
8. Lesiones en la mucosa gástrica no tumorales: gastritis, metaplasia, displasia, úlcera, pólipos, otros (presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa)
9. Invasión o no visceral o presencia de células tumorales en lavado peritoneal (M), siempre que se envíen muestras de otros órganos como bazo y/o páncreas y de líquido ascítico.

### **1.5. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER GÁSTRICO**

Clásicamente se distinguen **5 vías de diseminación**<sup>24</sup>:

- 1) **por continuidad**, tipo linitis plástica, se extiende por la submucosa produciendo gran desmoplasia y rigidez de las paredes del estómago, dejando intacta la mucosa,

- 2) **por contigüidad**, a órganos adyacentes como el páncreas, el bazo, el colon transverso, el hígado, la vía biliar, el diafragma, la glándula suprarrenal, el riñón, el esófago, el intestino delgado y el epiplón,
- 3) **por vía linfática**, es característica aunque poco frecuente la diseminación a ganglios linfáticos distantes del estómago como ganglios supraclaviculares izquierdos a través del conducto torácico (nódulo de Virchow), ganglios axilares izquierdos (ganglio de Irish), axilares izquierdos anteriores (ganglio de Drish),
- 4) **por vía hematogena**, los órganos afectados en orden de frecuencia, según diferentes series, serían: hígado (34-54%), pulmón (9-22%), hueso (1-9%), pleura (8%), sistema nervioso central (0.2-2%) <sup>(25)</sup>,
- 5) **por diseminación peritoneal**, cuando el tumor sobrepasa la serosa, con aparición de masas en la cavidad abdominal (nódulo de la hermana María José a nivel periumbilical), en el ovario (tumor de Krukenberg), en el saco de Douglas (signo rectal de Blumer) y ascitis.

La mayoría de los tumores de estómago, incluso el 80% de los tratados con intención curativa (excluyendo los cánceres precoces), **recidivan** en los 3 primeros años. Las recidivas son más frecuentes a nivel local (69%). Las metástasis suelen afectar al hígado (44%), al peritoneo (40%) o a ambos (14%) siendo menos del 1% los que invaden otros órganos <sup>25,26</sup>.

## **1.6. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS**

Los **procedimientos de estadificación preoperatorios** que se recomiendan realizar de forma estándar en los enfermos con un adenocarcinoma de estómago potencialmente resecable, con un grado de evidencia C según la Guía ESMO<sup>27</sup>, son:

- **Historia clínica**

En ésta se debe recoger: cuándo comenzaron los síntomas, la situación funcional actual del enfermo, la pérdida de peso y su capacidad para la alimentación oral.

- **Examen físico**

En la exploración abdominal hay que tener en cuenta la presencia de masas, hepatomegalia o ascitis y es importante la exploración ganglionar. En el caso de ser mujer hay que descartar la presencia de masas ováricas.

- **Estudios de laboratorio**

Debe realizarse hemograma y bioquímica incluyendo pruebas de función hepática y proteínas. Los marcadores séricos recomendables son CEA, CA 72.4 y CA 19.9 aunque su utilidad en el diagnóstico y seguimiento no está demostrada<sup>28,29</sup>.

- **Evaluación del estómago: detección del tumor**

En el momento actual, **la endoscopia** es el procedimiento diagnóstico de elección para el estudio del tumor primario, permitiendo la visualización directa del tumor y la toma de biopsias<sup>30</sup>. (**Figura 3**) Su sensibilidad se aproxima al 100% cuando se toman 8 biopsias y posteriormente se realizan citologías por cepillado. Presenta como limitación la dificultad para diagnosticar tumores submucosos, como los infiltrativos difusos tipo linitis plástica que pueden presentar una mucosa normal. Este método desplazó en parte al **estudio gastroduodenal con doble contraste**, aunque este último sigue siendo de interés para conocer la movilidad de las paredes del estómago, la existencia de compresión extrínseca y el grado de obstrucción luminal<sup>31</sup>.



**Figura 3.** Imagen endoscópica de adenocarcinoma gástrico. Fuente: Registro clínico del Hospital Galdakao-Usansolo (Vizcaya).

### ***Estudios de extensión del tumor primario:***

- **Ecografía endoscópica**

Es superior a la tomografía computerizada (TC) para determinar el grado de invasión de la pared. La ecoendoscopia ayuda a diferenciar si un tumor es T2 ó T3. Esta técnica puede estar limitada en los casos en los que existe una gran estenosis luminal que impide el paso del eco-endoscopio<sup>32</sup>.

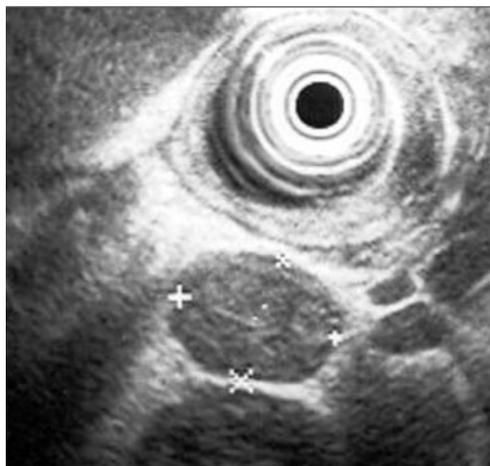
- **Tomografía computerizada (TC) abdominal**

La TC abdominal es más sensible para detectar los tumores grandes (T3 y T4) y tiene menos valor para evaluar los tumores en estadios iniciales. También sirve para determinar la afectación de los órganos vecinos<sup>33</sup>.

### ***Estudios de extensión de la afectación ganglionar:***

- **Ecografía endoscópica**

La ecografía endoscópica sirve para visualizar los ganglios linfáticos regionales perigástricos. Al igual que la TC presenta el inconveniente de no detectar infiltración tumoral en ganglios de tamaño normal y considerar patológico todo agrandamiento ganglionar sin diferenciar si la causa es benigna (inflamatoria, reactiva) o maligna (tumoral)<sup>32</sup>. **(Figura 4)**



**Figura 4.** Evaluación de los ganglios perigástricos a través de eco-endoscopia. Fuente: Registro clínico del Hospital Galdakao-Usansolo (Vizcaya).

- **Tomografía computerizada**

En este caso, la TC abdominal es útil para valorar los ganglios extraperigástricos<sup>33</sup>.

- **Laparoscopia**

Es el mejor método para el estadiaje ganglionar dado que permite el estudio histológico mediante toma de biopsias aunque su uso está reservado en la actualidad para casos seleccionados<sup>34</sup>.

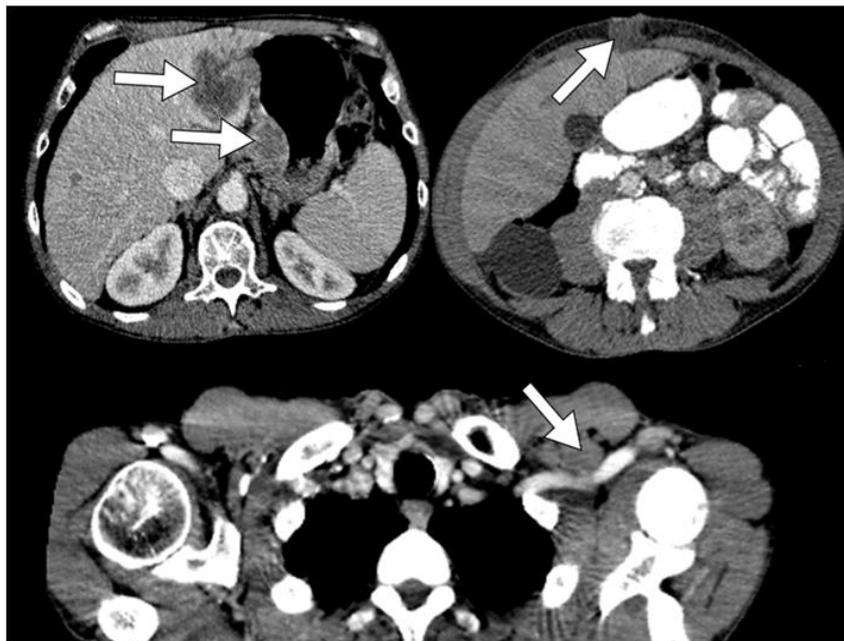
**Estudios de las metástasis:**

- **Radiografía de tórax**

Sigue considerándose como un procedimiento preoperatorio estándar (descartar metástasis pleuro-pulmonares)<sup>35</sup>.

- **Tomografía computerizada toraco-abdomino-pélvica**

Es útil para detectar metástasis en las localizaciones más frecuentes como son la cavidad abdominal, implantes peritoneales, metástasis hepáticas y ascitis y también pleuropulmonares y óseas. En el caso de la existencia de metástasis hepáticas, si se valora la cirugía, la TC-portografía arterial y la ecografía intraoperatoria son estudios de elevada sensibilidad<sup>33</sup>. (Figura 5)



**Figura 5.** Imagen arriba izquierda: cáncer gástrico y metástasis hepática, imagen arriba derecha: metástasis periumbilical o nódulo de la Hermana María José e imagen abajo: adenopatía axilar izquierda, nódulo de Virchow. Fuente: Registro clínico del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) (Oviedo).

- **Tomografía por emisión de positrones (TEP)**

Es más útil en la detección de recurrencias y en la evaluación de la respuesta a quimioterapia, porque puede diferenciar el tejido fibroso del tejido tumoral. Sin embargo, no es recomendable su uso de forma estándar en el estudio preoperatorio del carcinoma de estómago. A diferencia de otros cánceres como el carcinoma de ovario, esófago o pulmón, las células del carcinoma de estómago tienen poca avidéz para la fluorodeoxiglucosa, que es el metabolito que mide la TEP especialmente las de tipo difuso<sup>36</sup>.

- **Laparoscopia**

Es especialmente útil para detectar implantes en la superficie del peritoneo. Se considera que existe más de un 25% de implantes peritoneales que se visualizan en la laparoscopia y pasan desapercibidos en la TC abdominal, es decir, aproximadamente en un tercio de los enfermos que aparentemente tienen enfermedad localizada, se demuestra enfermedad en peritoneo cuando se realiza una laparoscopia. Además, permite realizar el lavado peritoneal para estudio citológico.

Como consecuencia de estos datos, la laparoscopia podría considerarse en el estadiaje del carcinoma de estómago T3, T4 N+ y linitis plástica<sup>34</sup>. **(Figura 6)**



**Figura 6.** Laparoscopia de estadiaje en paciente con cáncer gástrico. Carcinomatosis peritoneal. Fuente: Registro clínico del Hospital Galdakao – Usansolo (Vizcaya).

### **Resumen de procedimientos al diagnóstico de cáncer gástrico:**

- Historia clínica
- Exploración física
- Analítica: bioquímica (incluyendo pruebas de función hepática) y hemograma
- Marcadores tumorales: CEA y CA 19.9
- Radiografía de Tórax
- Tomografía computerizada abdomino-pélvica y torácica
- Gastroscopia con toma de biopsias
- Ecografía endoscópica
- Laparoscopia (para uso clínico individualizado)

### **1.7. ESTADIFICACIÓN (Tabla 6)**

La clasificación por estadios más aceptada es el sistema TNM<sup>37</sup>. Este sistema valora tres parámetros independientes: el grado de afectación de la pared gástrica (T), las metástasis ganglionares (N) y las metástasis a distancia (M). La combinación de estas tres variables permite clasificar a los enfermos en cuatro grupos de valor pronóstico. Además, valora la localización, dividiendo el estómago en tres tercios que corresponden al fundus gástrico – el tercio superior, al cuerpo gástrico – el tercio medio y al antro – el tercio inferior. La importancia de esta división se relaciona con la extensión de la resección gástrica según la localización del tumor.

#### **Los datos que deben tomarse en consideración para realizar una estadificación correcta son:**

- Localización del tumor
- Grado de invasión de la pared gástrica (parámetro T)
- Presencia de metástasis en los ganglios regionales (parámetro N)
- Presencia de metástasis a distancia (parámetro M)

#### ***Localización***

Se define por medio de la endoscopia y el estudio gastroduodenal. Durante la endoscopia se recomienda el uso de colorantes vitales, para identificar el borde

proximal y distal del tumor. Por otro lado, la biopsia y el estudio histológico aportan datos importantes como el tipo de Lauren y el grado histológico que a su vez pueden modificar la extensión de la resección gástrica. El estudio gastroduodenal, además de definir la localización, extensión longitudinal y relación topográfica del tumor, proporciona una visión general del esófago, estómago y duodeno.

### ***Crecimiento local del tumor (T) (Tabla 3)***

El siguiente paso en la estadificación es la definición del crecimiento local del tumor, el grado de afectación parietal y la presencia o ausencia de infiltración de las estructuras adyacentes. La ecografía endoscópica permite diferenciar las cuatro capas de la pared gástrica, los órganos adyacentes y los ganglios perigástricos. Es la técnica más precisa para definir el parámetro T, con una eficacia del 80-92% y permite diferenciar los cánceres precoces de los avanzados. También es útil en la evaluación de los tumores escirros que tienden a infiltrar y diseminarse en la submucosa. Además, puede ser útil en la guía de biopsias y aspiración con aguja. A pesar de su indudable utilidad, se ha descrito sobreestadificación en casos de carcinomas ulcerados e infraestadificación en casos de microinvasión tumoral<sup>32, 38</sup>.

La sensibilidad de la TC para evaluar la penetración del tumor en la pared es del 15-44% y asciende al 60-78% para detectar la invasión de órganos adyacentes<sup>33</sup>.

En cuanto a la Resonancia Magnética, su utilidad es similar a la de la TC y por el momento no se puede recomendar su empleo rutinario en la estadificación de estos pacientes<sup>39</sup>.

<b>Tx</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>T0</b>	No hay prueba del tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
<b>T1</b>	El tumor invade la lámina propia, la mucosa muscular o la submucosa
<b>T1a</b>	El tumor invade la lámina propia o la mucosa muscular
<b>T1b</b>	El tumor invade la submucosa
<b>T2</b>	El tumor invade la muscularis propia
<b>T3</b>	El tumor penetra el tejido conjuntivo de la serosa sin invasión del peritoneo visceral o las estructuras adyacentes
<b>T4</b>	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o las estructuras adyacentes
<b>T4a</b>	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral)
<b>T4b</b>	El tumor invade las estructuras adyacentes

**Tabla 3.** Estadificación del tumor (T)<sup>37</sup>.

### ***Metástasis ganglionares (N) (Tabla 4)***

Algunos grupos ganglionares pueden detectarse durante la exploración física (ganglio de Virchow) y siempre son indicativos de enfermedad avanzada. La identificación de los ganglios perigástricos o de otros niveles es menos precisa. La eficacia de la TC es del 25-68%<sup>33</sup>. El criterio actual para considerar un ganglio patológico es un eje transversal de 10 mm o mayor, lo que no permite diferenciar los ganglios invadidos de los hiperplásicos. La eficacia de la ecografía endoscópica oscila entre el 66-87%, utilizando, al igual que la TC, el tamaño como criterio para diferenciar los ganglios afectados<sup>32</sup>. La introducción de agujas transendoscópicas para permitir la realización de citologías intra y extramurales puede mejorar la eficacia de esta exploración. Las técnicas de cirugía mínimamente invasiva en la determinación de la afectación ganglionar tienen una eficacia de hasta el 72%<sup>34</sup>.

<b>Nx</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
<b>N1</b>	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
<b>N2</b>	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
<b>N3</b>	Metástasis en >7 ganglios linfáticos regionales
<b>N3a</b>	Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
<b>N3b</b>	Metástasis en >16 ganglios linfáticos regionales

**Tabla 4.** Estadificación de la afectación ganglionar (N)<sup>37</sup>.

### ***Metástasis a distancia (M) (Tabla 5)***

La TC es la exploración fundamental a este respecto por lo que su realización es obligatoria en el estudio de extensión de todos los pacientes con un cáncer gástrico<sup>33</sup>. Recientemente, la TEP se ha mostrado útil para detectar metástasis hasta en un 20% de pacientes con otras exploraciones negativas<sup>36</sup>. Sin embargo, la disponibilidad de esta técnica es aún limitada. Especial mención merece el uso de la laparoscopia para detectar carcinomatosis peritoneal; su utilidad en cuanto a decidir la actitud terapéutica se ha observado en un 20% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad localizada en base a otras exploraciones<sup>34</sup>. Otras, como la gammagrafía ósea, la TC cerebral, etc. sólo están indicadas en casos seleccionados.

<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>M1</b>	Hay metástasis a distancia

**Tabla 5.** Estadificación de las metástasis (M) <sup>37</sup>.

<b>T</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>M1</b>
T1	IA	IB	IIA	IIB	IV
T2	IB	IIA	IIB	IIIA	
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
T4a	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4b	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	

**Tabla 6.** Estadiaje del cáncer gástrico según la AJCC (American Joint Committee on Cancer) <sup>37</sup>.

## **1.8. SEGUIMIENTO**

Los estudios de seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer gástrico son:

- historia clínica, exploración física,
- bioquímica y hemograma,
- TC toraco-abdomino-pélvico.

Estos estudios deben repetirse cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el 2º y 3º año y anuales a partir del 4º año.

Sin embargo, el **diagnóstico precoz de la recidiva** tiene poca utilidad ya que, cuando ésta se produce, las opciones terapéuticas son escasas y el pronóstico malo. Aun así, existen estudios que demuestran que cuanto menor es la carga tumoral mejor es la tolerancia y respuesta al tratamiento quimioterápico en enfermedad avanzada<sup>40, 41</sup>.

## **1.9. PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ**

En la **prevención del cáncer de estómago** tienen más trascendencia los cambios en el sistema de conservación de los alimentos y los cambios dietéticos inherentes al desarrollo socioeconómico, que cualquier otra medida<sup>5, 42</sup>. En general, se acepta que los datos sobre dieta son insuficientes para dar recomendaciones estrictas en la prevención de este tumor. Hasta fechas recientes ésta era la única recomendación que los organismos científicos americanos y europeos habían dictaminado en el campo de la prevención primaria del carcinoma de estómago. En el momento actual, hay que incorporar al capítulo de prevención del cáncer de estómago el primer mandato del código europeo: no fume. Ser fumador incrementa 2 veces el riesgo de aparición del carcinoma gástrico, especialmente el de la unión gastroesofágica<sup>43</sup>.

En cuanto a la **detección precoz**, el procedimiento más importante realizado hasta la actualidad ha sido la puesta en marcha de campañas de detección selectiva mediante la realización de gastroscopias. El primer país que realizó estas campañas fue Japón con un 40% de los cánceres gástricos diagnosticados en estadios incipientes<sup>44</sup>. En España, dado que su incidencia ha disminuido, las campañas de detección precoz no se realizan en cáncer gástrico, al contrario que en el cáncer colorrectal, en el que se están poniendo en marcha.

## **1.10. FACTORES PRONÓSTICOS**

### ***Factores pronósticos en el cáncer gástrico localizado***

Los factores pronósticos más importantes en cáncer localizado son el grado de afectación ganglionar y el nivel de penetración del tumor en la pared del estómago así como la calidad y tipo de linfadenectomía<sup>45, 46, 47</sup>.

Un estudio “aleatorizado” fase III que compara dos tipos de cirugía, linfadenectomía tipo D<sub>1</sub> y tipo D<sub>2</sub>, llegó a la conclusión que no había diferencias significativas con respecto a la supervivencia a los 5 años, si se compara un grupo con el otro<sup>48</sup>. Sin embargo, algunos autores creen que, si se evita la esplenectomía para hacer una linfadenectomía tipo D<sub>2</sub> y se consigue un adiestramiento para evitar las muertes operatorias tras este tipo de linfadenectomía, posiblemente se mejore la supervivencia en algún subgrupo de enfermos<sup>49, 50, 51</sup>.

### ***Factores pronósticos en el cáncer gástrico diseminado***

El subgrupo de mejor pronóstico corresponde a aquellos pacientes que presentan recurrencia tumoral con un intervalo libre desde la cirugía superior a un año, aquellos cuyos tumores son bien diferenciados y los carcinomas escirros. El subgrupo de peor pronóstico son aquellos con recurrencia de la enfermedad con un intervalo libre desde la cirugía menor a 6 meses; múltiples metástasis hepáticas (sobre todo si tienen la bilirrubina elevada); múltiples metástasis pulmonares (sobre todo si tienen linfangitis carcinomatosa pulmonar), índice Karnofsky menor del 60%; ascitis y pérdida de peso mayor de 10% en los últimos 6 meses<sup>52,53</sup>.

## **1.11. TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE ESTÓMAGO LOCALIZADO O LOCALMENTE AVANZADO RESECABLE**

### ***Cirugía***

La cirugía es el único tratamiento que ofrece perspectivas reales de curación e incluso la resección paliativa, realizada en casos seleccionados, puede beneficiar más al paciente que cualquier otra actitud terapéutica. Sin embargo, los resultados a largo plazo continúan siendo pobres.

Se considera con fines curativos la **cirugía radical** que es aquella que logra: márgenes de resección libres de tumor > 5 cm en la pieza en fresco, ausencia de afectación linfática residual, ausencia de infiltración tumoral residual en estructuras adyacentes y ausencia de células neoplásicas en el lavado peritoneal<sup>54,55</sup>. (**Figura 7**)

El **tipo de resección** depende de la localización del tumor a nivel del fundus, cuerpo o antro gástrico, del tipo histológico de adenocarcinoma definido según la clasificación de Lauren<sup>18</sup> y del aspecto macroscópico según la clasificación de Bormann<sup>56</sup>.

En las formas histológicas tipo intestinal, la resección del tumor debe hacerse con un margen de seguridad de 5 cm, lo que permite considerar la posibilidad de una gastrectomía parcial en los tumores de tamaño reducido. Por el contrario, en las formas tipo difuso se recomienda respetar un margen mayor, lo que en la práctica lleva a realizar una gastrectomía total en la mayoría de los casos. En la variedad de cáncer superficial, sin invasión de la submucosa (el *early gastric cancer* de los anglosajones y

los japoneses), se recomienda respetar un margen de seguridad aún menor, de 2 cm, lo que permite plantear resecciones gástricas segmentarias altas, bajas o atípicas. En el caso de invasión de los órganos adyacentes al estómago (páncreas, colon transverso, mesocolon, bazo, hígado) es posible considerar, en el mismo tiempo quirúrgico, la resección del órgano invadido junto con la gastrectomía<sup>55,57</sup>.

La gastrectomía comprende siempre la exéresis del epiplón tras la liberación completa desde el ángulo cólico derecho hasta el ángulo cólico izquierdo, prosiguiéndose hasta el hilio esplénico. Los tiempos siguientes son, sucesivamente, la ligadura de la arteria gastroepiplóica derecha en su origen, la ligadura de la arteria pilórica y, seguidamente, la liberación y sección del duodeno. La intervención termina con la disección del epiplón menor y la ligadura de la arteria coronaria estomáquica, antes de realizar la sección del estómago.

La gastrectomía total se realiza en tumores localizados en los tercios superior y medio del estómago, así como en tumores difusos.

La gastrectomía subtotal (o gastrectomía cuatro quintos) es una resección indicada en los tumores del tercio inferior del estómago (por ejemplo a nivel del antro gástrico). Los límites de la resección no están definidos por las referencias anatómicas, sino por el margen de seguridad necesario para realizar una gastrectomía curativa.

La gastrectomía totalizadora representa la resección gástrica completa en los casos en los cuales el tumor aparece a nivel del muñón de una cirugía de estómago previa.

Las modalidades de restablecimiento de la continuidad digestiva tras gastrectomía son múltiples, pero las más utilizadas son los montajes tipo Billroth II (gastro o esófago yeyunostomía), gastro o esófago yeyunostomía con el asa montada en Y de Roux o el tipo Billroth I (gastroduodenostomía)<sup>58</sup>.

Actualmente no existe un consenso acerca del **tipo de linfadenectomía** que se debe realizar ante un tumor gástrico. Los cánceres gástricos tienen una diseminación esencialmente local y linfática. La extensión linfática existe en el 60-80% de los casos en el momento del diagnóstico<sup>55, 59</sup>. Progresivamente avanza hacia los ganglios perigástricos próximos, después hacia los ganglios pediculares de segundo orden y por último hacia los ganglios distales, que se consideran como metástasis. En cuanto a los cánceres superficiales (*early gastric cancer*), la invasión ganglionar se presenta en el 2 al 9 % de los casos<sup>59</sup>. Durante la gastrectomía, parcial o total, se realiza sistemáticamente una linfadenectomía tipo D1, que debe incluir al menos 15 ganglios, para que éstos sean representativos de la extensión ganglionar y se pueda así precisar el

estadio del cáncer, según la última nomenclatura de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer). La linfadenectomía tipo D2 completa es cada vez más controvertida debido a la alta morbimortalidad asociada a esta intervención y a una supervivencia a 5 años similar al vaciamiento ganglionar D1, razón por la cual, actualmente, si se realiza, se tiende a la preservación del páncreas y del bazo<sup>60,61, 62</sup>. (Tabla 7)

<b>D0</b>	Resección gástrica + exéresis incompleta de los ganglios: paracardiales derechos e izquierdos, ganglios de la curvatura gástrica menor y mayor, ganglios de la región pilórica
<b>D1</b>	Resección gástrica + exéresis completa de los ganglios: paracardiales derechos e izquierdos, ganglios de la curvatura menor y mayor, ganglios de la región pilórica
<b>D2</b>	Resección gástrica + exéresis ganglios D1 + exéresis ganglios situados a nivel de la arteria gástrica izquierda, arteria hepática común, tronco celíaco, hilio esplénico, cola del páncreas (implica realización de esplenectomía y pancreatectomía caudal)
<b>D3</b>	Resección gástrica + exéresis ganglios D2 + exéresis ganglios ligamento hepatoduodenal, cara posterior del páncreas y arteria mesentérica superior
<b>D4</b>	Resección gástrica + exéresis ganglios D3 + exéresis ganglios arteria cólica media + exéresis ganglios aorta y vena cava) implica realizar una colectomía transversa)

**Tabla 7.** Clasificación de las resecciones gástricas según el tipo de linfadenectomía (Japanese Research Society for Gastric Cancer, 1993) <sup>62</sup>.



**Figura 7.** Pieza de gastrectomía total con linfadenectomía D1 realizada por adenocarcinoma de cuerpo gástrico. Fuente: Registro clínico del Hospital Galdakao-Usansolo (Vizcaya)

### ***Quimioterapia***

La supervivencia de los pacientes tratados con cirugía con intención curativa es de aproximadamente 30% a los 5 años, lo que pone de manifiesto la necesidad de un tratamiento adyuvante eficaz, sobre todo en el subgrupo de alto riesgo<sup>63</sup>. Se han

publicado 5 meta-análisis que muestran un escaso, pero estadísticamente significativo beneficio de la **quimioterapia adyuvante**<sup>64, 65, 66</sup>. Sin embargo, la heterogeneidad de los pacientes y de los esquemas citotóxicos (la mayoría basados en 5-fluorouracilo) y el ser estudios retrospectivos, limita las conclusiones y obliga a realizar ensayos clínicos con esquemas de quimioterapia actuales, más eficaces, y con grupos homogéneos. Por ello, la quimioterapia adyuvante no es un tratamiento estándar y debe proponerse a los pacientes la participación en ensayos clínicos.

La **quimioterapia neoadyuvante** es el tipo de tratamiento perioperatorio que mejores resultados ha demostrado en los últimos años; además presenta la ventaja de valorar la respuesta a quimioterapia y de evitar la cirugía en tumores con progresión o metástasis precoces<sup>67</sup>. Este tratamiento consiste en la administración de 3 ciclos de quimioterapia preoperatoria y 3 postoperatoria y se debe valorar en pacientes con buen estado general, sin necesidad de cirugía urgente y sin contraindicación para la quimioterapia. Los esquemas utilizados se basan en platinos y fluoropirimidinas a los que se puede asociar un tercer fármaco, antraciclina o taxano.

### ***Radioterapia***

Dos estudios, el de Hallisey<sup>68</sup> en 1994 y el de Kramling<sup>69</sup> en 1996, no muestran beneficio en supervivencia global ni en tiempo a la progresión al asociar **radioterapia adyuvante** tras la resección completa del tumor.

El estudio realizado por Macdonald JS<sup>70</sup> comparó la **radioterapia preoperatoria** con 20 Gy en fracciones de 5 Gy seguido de cirugía más 20 Gy intraoperatorios con cirugía sola. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos aunque el subgrupo con afectación ganglionar o extensión perigástrica sí que tuvo una clara ventaja en supervivencia.

### ***Quimioterapia y radioterapia adyuvantes (esquema de McDonald)***

La **asociación de 5-fluorouracilo y radioterapia** ya fue estudiada por el grupo de la Clínica Mayo hace más de 30 años. El estudio INT-166<sup>71</sup> llevado a cabo por el grupo SouthWest Oncology Group (SWOG) y publicado en 2001, fue el primero en demostrar un claro beneficio de la asociación de quimio y radioterapia concomitantes en el

tratamiento adyuvante del cáncer gástrico. Así, la supervivencia a los 5 años fue del 40% en el grupo experimental versus 29% en el grupo tratado solo con cirugía. La tasa de recaídas fue de un 19% en el grupo con tratamiento adyuvante, 65% locales y 35% a distancia y de un 29% en el grupo sin adyuvancia, 72% locales y 18% a distancia.

Las limitaciones de este estudio son que muchos de los pacientes en el grupo de quimioterapia y radioterapia fueron tratados con linfadenectomía D0, 54% o D1, 36% y solo un 10% con D2; un 36% no completó la quimioterapia y radioterapia concomitantes por la alta toxicidad. Por lo anterior, parece que la quimioterapia y radioterapia adyuvantes son una alternativa en cirugías con resección ganglionar subóptima, sabiendo que la calidad de la cirugía es un factor pronóstico independiente. Además, parece que el beneficio de este tratamiento complementario se produce en el control local con similar recurrencia a distancia en ambos grupos.

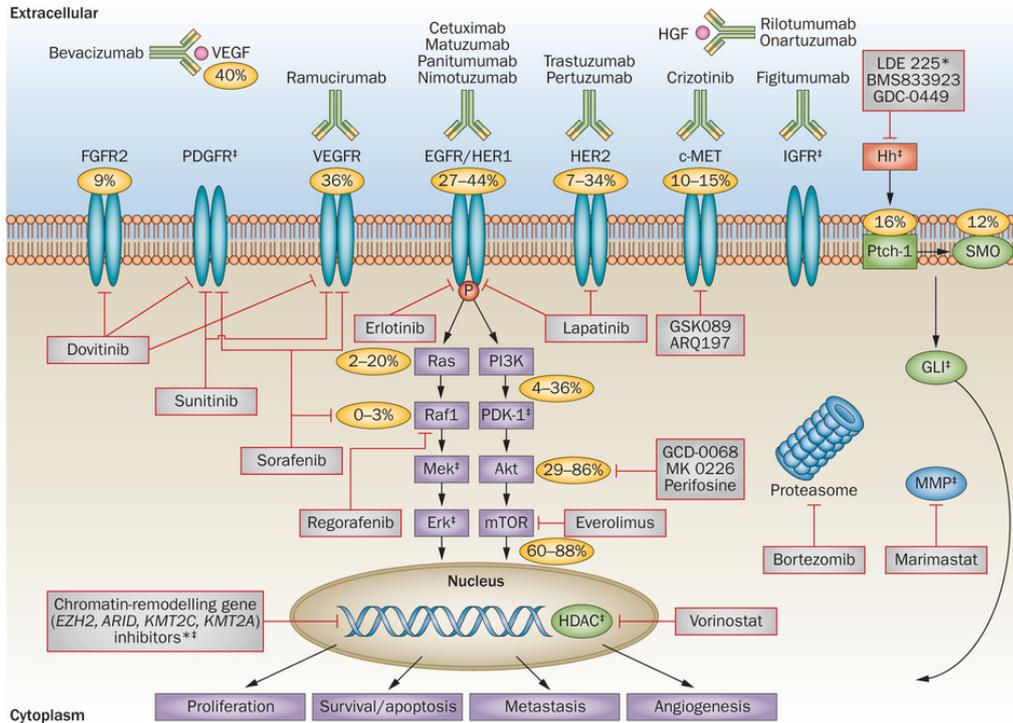
### ***Quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes***

Un estudio en el que se ensayó un tratamiento trimodal con quimioterapia de inducción, 2 ciclos de cisplatino y fluorouracilo, seguido de quimio y radioterapia concomitantes, fluorouracilo y 45 Gy, y posteriormente cirugía logró un 30% de respuestas completas patológicas (pacientes sin tumor residual en la pieza quirúrgica) y un 24% de respuestas parciales patológicas<sup>72</sup>. La mediana de supervivencia fue mayor en el grupo que obtuvo respuestas, 64 meses, que en aquel sin ellas ( $p=0.03$ ). Este tratamiento deberá confirmar su validez en estudios futuros.

## **1.12. JUSTIFICACIÓN DEL ANALISIS DEL VALOR PREDICTIVO Y PRONÓSTICO DE MARCADORES MOLECULARES EN EL ADENOCARCINOMA DE ESTÓMAGO**

Como hemos expuesto, a pesar del desarrollo de las técnicas quirúrgicas y de la quimioterapia, los tumores gástricos tienen una baja supervivencia, razón por la cual se están realizando estudios sobre moléculas que pueden intervenir en el proceso de proliferación e invasión de las células tumorales.

## Tipos de marcadores tumorales en el cáncer gástrico (Figura 8)



**Figura 8.** Las vías de activación de los marcadores moleculares implicados en el desarrollo del cáncer gástrico y los fármacos inhibidores de estos marcadores estudiados actualmente. (Fuente: Imagen cedida por el servicio de Oncología Médica del HUCA).

### HER2neu (erbB2)

El Receptor del Factor Humano de Crecimiento Epidérmico tipo 2 (HER2neu o erbB2, por sus siglas en inglés, Human Epidermal Growth Factor Receptor) es un receptor transmembrana tipo tirosin-quinasa que se sobreexpresa especialmente en las células malignas mamarias. En el cáncer gástrico HER2 se sobreexpresa en 13-23% de los casos, en los que se relaciona con mayor agresividad del tumor y un mal pronóstico<sup>73</sup>.

Actualmente, se estudian dos clases de fármacos inhibidores del HER2, los anticuerpos monoclonales, tipo Trastuzumab, y los inhibidores de tirosin-quinasa, tipo Lapatinib. Su actividad se ha confirmado en cáncer gástrico avanzado con sobreexpresión de HER2: inmunohistoquímica (IHQ) de 3 cruces o IHQ de 2 cruces e inmunofluorescencia

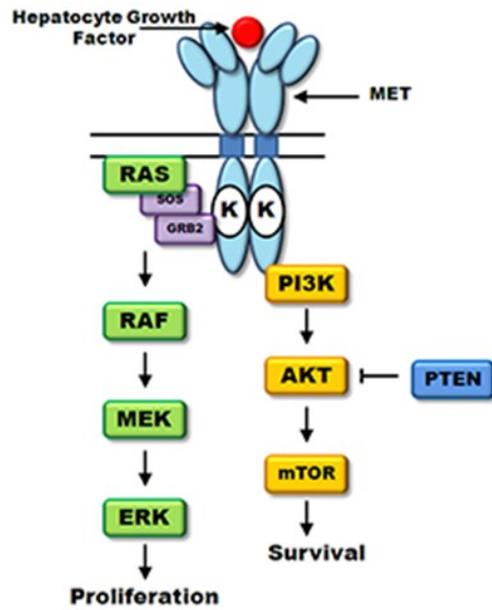
(FISH) positiva. En el estudio clínico fase III TOGA, la asociación de Trastuzumab con quimioterapia (cisplatino y fluoropirimidina) mostró mejor supervivencia que la quimioterapia sola, 13.8 meses (intervalo de confianza (IC) 95%, 12-16) vs 11.1 meses (IC95%, 10-13) (hazard ratio 0.74; IC95%, 0.60-0.91; p=0.005) <sup>74</sup>.

### **c-MET**

El Factor de Transición Mesenquimal-Epitelial (c-MET, por sus siglas en inglés, Mesenchymal-Epithelial Transition Factor) forma parte de la familia de los receptores tirosin-kinasa y es codificado por un protooncogen situado en el locus 7q31. Es un receptor epitelial/endotelial transmembrana cuyo único ligando es el Factor de Crecimiento Hepatocitario (HGF por sus siglas en inglés, Hepatocyte Growth Factor). C-MET es un heterodímero disulfúrico que presenta una porción extracelular, una transmembrana y otra citoplasmática. La activación normal del c-MET tras la unión con el HGF es esencial para la regeneración tisular y el desarrollo embrionario. La activación aberrante, observada en casos avanzados de cáncer gástrico, inhibe la apoptosis y potencia la proliferación, la motilidad, la migración y la invasión celular. Además, la activación excesiva de c-MET produce con otros receptores tipo tirosin-kinasa, como el Receptor del Factor de Crecimiento Epitelial (EGFR), heterodímeros responsables de la resistencia a quimioterapia no solo en cáncer gástrico, sino también en cáncer colorrectal y de pulmón<sup>75</sup>.

La causa más común de activación del c-MET es la amplificación génica presente en 5-10% de los casos de cáncer gástrico, que conlleva la sobre-expresión del receptor – demostrada en el 50% de los tumores en estadios avanzados y la activación de la kinasa. La expresión de c-MET en las células tumorales, determinada a través de técnicas inmunohistoquímicas, se relaciona con mayor invasión tumoral local y a distancia especialmente a nivel hepático y probablemente con mayor riesgo de recidiva incluso en los pacientes sometidos a cirugía curativa<sup>76, 77</sup>.

Conociendo el papel de la vía de señalización HGF – c-MET en el proceso de carcinogénesis de los tumores gástricos, se están desarrollando varios estudios sobre terapias basadas en anticuerpos frente a HGF o bloqueadores del receptor de tirosin-kinasa c-MET y también fármacos inhibidores de tirosin-kinasa, con el objetivo de disminuir la proliferación tumoral y la diseminación a distancia<sup>78</sup>. **(Figura 9)**



**Figura 9.** La vía de activación del c-MET y sus efectos sobre el metabolismo celular. (Fuente: Imagen cedida por el Servicio de Oncología Médica del HUCA)

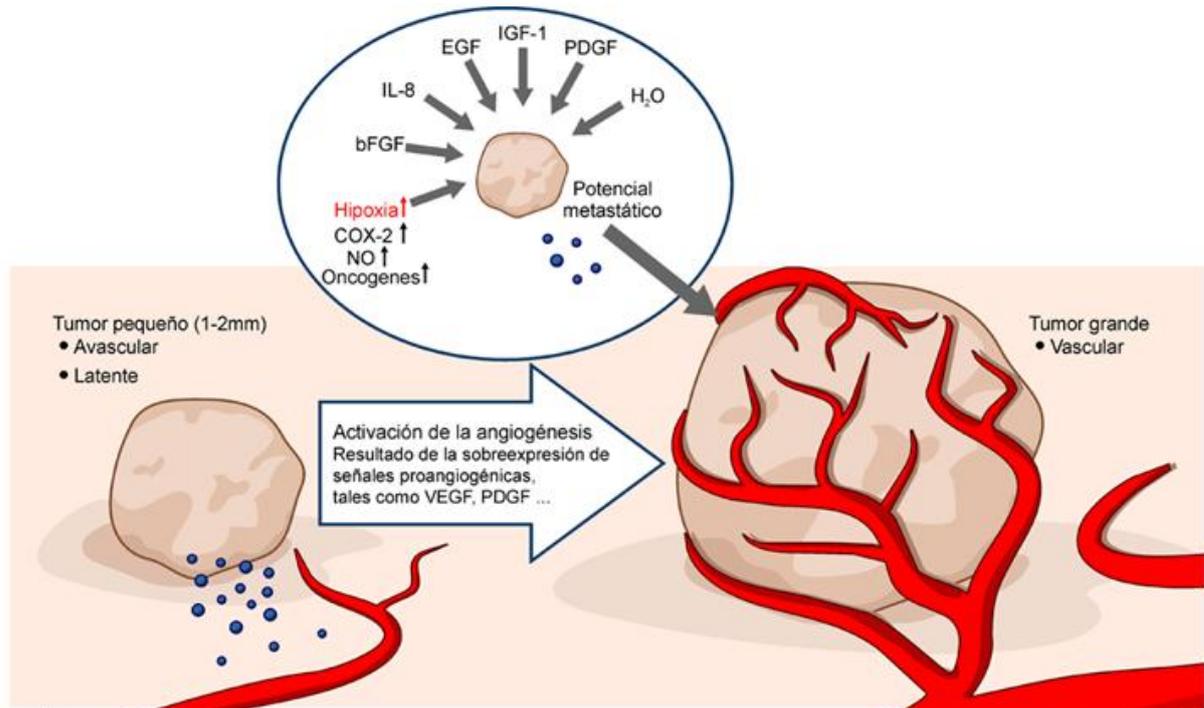
## VEGFR-2

El proceso de angiogénesis representa la base del crecimiento tumoral y a su vez, las células tumorales, sintetizan sustancias que estimulan la proliferación endotelial. Entre los factores pro-angiogénicos, el más estudiado es el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular tipo A (VEGF-A por sus siglas en inglés, Vascular Endothelial Growth Factor A,) que está sobreexpresado en la mayoría de los tumores sólidos, y cuyas concentraciones en sangre aumentan en los pacientes con cáncer<sup>79, 80</sup>.

Se han descrito cinco tipos de factor de crecimiento endotelial vascular, cuatro definidos con las letras A-D y además, el Factor de Crecimiento Placentario. A estos ligandos les corresponden tres tipos de receptores: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, que forman parte de la familia de los receptores tyrosin-kinasa y tienen tres dominios: extracelular, transmembrana y citoplasmático. El VEGF-A ejerce sus efectos especialmente sobre el VEGFR-1, que a su vez forma con el VEGFR-2 un complejo que favorece la angiogénesis<sup>81, 82</sup>.

Las neurofilinas 1 y 2 (NRP-1, NRP-2) actúan como coreceptores para la unión entre el VEGF-A y VEGFR-2. Cuando el VEGFR-3 es activado por los VEGF-C y VEGF-D producidos por las células tumorales, favorece la linfangiogénesis y la diseminación tumoral hacia los ganglios linfáticos.

Partiendo del papel carcinogénico del VEGF-A y de su receptor VEGFR-2 se han diseñado dos líneas terapéuticas, aún en fase de estudio en cáncer gástrico: los inhibidores del VEGF-A y los inhibidores del VEGFR-2 <sup>83</sup>. (Figura 10)



**Figura 10.** Factores moleculares implicados en la neoangiogénesis tumoral. (Fuente: Imagen cedida por el Servicio de Oncología del HUCA)

### IGF-1R

El Receptor del Crecimiento Insulínico (IGF- 1R por sus siglas en inglés Insuline Growth Factor type 1 Receptor), activado por los factores IGF-1 e IGF-2, es un receptor situado en la membrana celular que participa en la proliferación celular, la diferenciación y la prevención de la apoptosis. Este receptor está sobreexpresado en el cáncer; la relación entre IGF-1R y el pronóstico del tumor está establecido en el cáncer de mama, pero en cuanto al cáncer gástrico su papel es todavía poco claro<sup>84</sup>.

Lo que se sabe es que los pacientes con expresión baja de IGF-1R tienen una supervivencia global significativamente más larga<sup>84,85</sup>.

El IGF-1R se ha estudiado también en **cáncer de páncreas y suprarrenal** confirmándose que la metformina, tratamiento para la diabetes, presenta un efecto antitumoral en relación con el bloqueo de este receptor. En el cáncer gástrico, el efecto antitumoral de la metformina está aún por demostrar pero se ha visto que ésta inhibe la

proliferación de las células gástricas malignas, ejerce un efecto protector sobre la mucosa gástrica favoreciendo la curación de las lesiones ulcerosas, potencia la acción de la quimioterapia y aumenta la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico<sup>86</sup>.

Otro campo de investigación se refiere a la creación de nanopartículas inorgánicas que unidas al IGF-1R facilitan la penetración de los quimioterápicos a nivel del estroma tumoral, lo que favorecería la destrucción de la células tumorales y solucionaría el problema de la resistencia precoz o adquirida a la quimioterapia<sup>87</sup>.

## **2. HIPÓTESIS**

La sobreexpresión o ausencia de expresión de c-MET, IGF-1R y VEGFR-2 en el tejido gástrico tumoral puede tener un valor pronóstico de recurrencia en adenocarcinoma gástrico y podría relacionarse con variables clínicas y patológicas.

### **3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

1. Determinar mediante inmunohistoquímica el grado de expresión de los marcadores c-MET, IGF-1R y VEGFR-2 en las células de adenocarcinoma gástrico en la pieza de gastrectomía.
2. Correlacionar los datos clínicos y anatómo-patológicos con la expresión de c-MET, IGF-1R y VEGFR-2 en las células tumorales en la pieza quirúrgica.
3. Valorar la expresión de los tres marcadores tumorales como factor pronóstico del riesgo de recurrencia tumoral.
4. Valorar los factores clínicos, anatómo-patológicos e inmunohistoquímicos asociados con la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global en adenocarcinoma gástrico resecado.

## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **4.1. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, transversal, no intervencionista, unicentro.

#### **4.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

##### ***4.2.1. Criterios de inclusión***

El presente estudio recoge los pacientes con cáncer gástrico tratados mediante cirugía con o sin quimio-radioterapia entre enero del 2000 y diciembre del 2012 en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Se incluyeron solo los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma, confirmado en la pieza de resección gástrica, independientemente del estadio tumoral. La cirugía radical o paliativa fue un criterio obligatorio en la elección de los pacientes, dado que el estudio inmunohistoquímico se realizó sobre la pieza de gastrectomía.

En cambio, el tratamiento con quimio y/o radioterapia neoadyuvante y/o adyuvante no se consideró obligatorio pero si se tuvo en cuenta ya que estos actualmente forman parte del manejo multimodal del cáncer gástrico.

##### ***4.2.2. Criterios de exclusión***

Dado que los estudios de los marcadores tumorales c-MET, VEGFR-2 e IGF-1R se desarrollan sobre adenocarcinomas, se excluyeron del ensayo, aquellos casos de tumores de otra estirpe histológica. En cuanto a la localización del tumor, se excluyeron los pacientes con adenocarcinomas situados a nivel de la unión gastro-esofágica y cardias porque su tratamiento y sus características anatómo-patológicas son distintos del de los adenocarcinomas situados a nivel del fundus, del cuerpo o del antro gástrico.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que, tras una búsqueda razonable, no fue posible conseguir la información clínica por diversos motivos, en la mayoría de los casos por corresponder a otros centros o áreas geográficas.

#### **4.3. FUENTE DE OBTENCIÓN Y RECOGIDA DE DATOS**

Los datos clínicos de los pacientes se han obtenido de las historias clínicas por dos cirujanos de forma consecutiva.

Los datos patológicos han sido revisados por un patólogo distinto al que emitió el informe patológico de la pieza quirúrgica; el mismo patólogo ha obtenido los datos moleculares.

Independientemente del informe histológico inicial basado en la muestra obtenida por endoscopia al diagnóstico e independientemente del tratamiento preoperatorio, los datos para el análisis se han basado en la información de la pieza quirúrgica.

#### **4.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS**

Los parámetros clínico-patológicos seleccionados son todos aquellos que podrían tener un valor pronóstico.

Dichos parámetros y los subgrupos dentro de cada uno de ellos están representados por:

- Sexo: mujer u hombre.
- Edad: considerada la edad del paciente en el momento del diagnóstico y medida en años.
- Enfermedades precursoras: úlcera gástrica, gastritis atrófica o hipertrófica, pólipos gástricos, metaplasia intestinal, infección por *Helicobacter pylori*, cirugía gástrica previa.
- Antecedentes familiares de cáncer gástrico: presencia de cáncer gástrico confirmado histológicamente en familiares de 1º o 2º grado.
- Antecedentes personales de otras neoplasias: cualquier cáncer desarrollado por el paciente y confirmado histológicamente previo al diagnóstico del cáncer gástrico.
- Síntomas clínicos: se consideraron aquellos que el paciente presentaba en el momento del diagnóstico, como epigastralgia, dispepsia, disfagia, astenia, pérdida de peso, intolerancia oral, anemia, hemorragia digestiva alta, síndromes paraneoplásicos.
- Duración de los síntomas: variable calculada en meses medidos desde el inicio de los síntomas hasta la primera evidencia por cualquier técnica endoscópica o radiológica de la presencia del tumor gástrico.
- Localización del tumor a nivel del estómago: fundus, cuerpo, antro. En aquellos con varias localizaciones se consideró aquella con mayor proporción del tumor.
- Tipo de cirugía: curativa, aquella con intención de erradicar el tumor y paliativa, aquella llevada a cabo para controlar los síntomas.

- Tipo de gastrectomía:
  - Total: definida como resección completa del estómago y posterior anastomosis esófago-yeyunal; está indicada en los tumores del tercio superior y medio del estómago y en los tumores difusos.
  - Cuatro quintos o gastrectomía subtotal: resección indicada en los tumores del tercio inferior del estómago; los límites de la resección no están definidos por las referencias anatómicas sino por el margen de seguridad necesario para realizar una gastrectomía curativa.
  - Antrectomía: definida como resección del antro, se utiliza hoy día como cirugía paliativa.
  - Gastrectomía totalizadora: significa la resección completa del muñón gástrico resultado de una cirugía gástrica previa.
- Complicaciones postquirúrgicas: se consideraron aquellas ocurridas en el postoperatorio inmediato y hasta un mes después de la cirugía:
  - Pulmonares: neumonía, tromboembolismo pulmonar
  - Cardíacas: arritmias, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, edema agudo de pulmón
  - Renales: insuficiencia renal aguda
  - Hemorragia a nivel del lecho quirúrgico
  - Dehiscencia de anastomosis gastro-yeyunal, gastro-duodenal, esófago-yeyunal
  - Absceso intraabdominal
  - Obstrucción intestinal debido a brida o a un mal montaje del asa utilizado en la reconstrucción del tránsito.
- Tratamiento asociado:
  - Quimioterapia neoadyuvante: aquella administrada antes (3 ciclos) y después (3 ciclos) de la cirugía.
  - Quimioterapia adyuvante: aquella administrada durante 6 meses después de la cirugía.

- Radioterapia neoadyuvante: aquella administrada antes de la cirugía.
  - Radioterapia adyuvante: aquella administrada después de la cirugía.
  - Quimio - radioterapia neoadyuvante: cuando ambos tratamientos se administraron conjuntamente (concomitantes) antes de la intervención quirúrgica.
  - Quimio - radioterapia adyuvantes: cuando ambos tratamientos se administraron después de la intervención quirúrgica, coincidiendo la radioterapia con la 2ª dosis/mes de la quimioterapia.
- Estadío tumoral: I, II, III y IV (ver el apartado 1.7. de la introducción).
  - Tipo histológico de Lauren: intestinal o difuso (ver el apartado 1.4.1. de la introducción).
  - Presencia de células en anillo de sello: se definió como la detección de al menos un 5% de células en anillo de sello en la pieza tumoral resecada.
  - Ganglios analizados: definidos como aquellos encontrados en la pieza quirúrgica, con o sin signos de malignidad.
  - Ganglios afectos: definidos como aquellos ganglios de la pieza quirúrgica con signos de invasión tumoral.
  - Diferenciación tumoral: grado en el que las células tumorales se aproximan a las células de las que derivan, en este caso las células de la mucosa gástrica; cuanto menos diferenciado el tumor, peor es su pronóstico.
    - Adenocarcinomas bien diferenciados,
    - Adenocarcinomas moderadamente diferenciados,
    - Adenocarcinomas mal diferenciados.
  - Recidiva:
    - Local,
    - A distancia, siendo las localizaciones más frecuentes: el hígado, el pulmón y el peritoneo. Las adenopatías del grupo 13,14, 15 y 16 según la clasificación japonesa<sup>62</sup> se consideran también recidiva a distancia.

- Estado del paciente en la fecha final del estudio (en este caso agosto 2016): vivo, fallecido o perdido (tratándose de aquellos pacientes sobre los cuales no hay información que indique su estado en la fecha de finalización de la recogida de datos).
- Causa de muerte:
  - o Tumoral: aquellos pacientes cuyo fallecimiento se produjo en el postoperatorio (a 30 días desde la cirugía) debido a las complicaciones quirúrgicas y los pacientes fallecidos debido a una recidiva tumoral local o a distancia.
  - o No tumoral: aquellos pacientes cuyo fallecimiento se produjo después del primer mes de la cirugía por causas no relacionadas con la neoplasia gástrica.

Para algunos pacientes no hay constancia de su estado hasta la fecha de finalización de la recogida de los datos, y, por lo tanto, en el caso de que hubieran fallecido, no se sabría la causa.

- Supervivencia libre de evento (SLE): se calcula en meses desde la cirugía a la evidencia mediante técnica de imagen (TC) de recaída tumoral o muerte sin recaída, lo que suceda primero, pero ambos serán considerados eventos incompatibles.
- Supervivencia global (SG): se calcula en meses desde la cirugía al fallecimiento por cualquier causa.
- Incidencia acumulada: se calcula como el inverso de supervivencia libre de evento, es decir,  $1-SLE$ .

Todos los estudios de anatomía patológica se llevaron a cabo en la pieza de gastrectomía.

#### **4.5. PARÁMETROS MOLECULARES (BIOMARCADORES)**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada entre el año 2000 y 2013 sobre cáncer gástrico y vías moleculares. Se revisaron las bases PubMed, Cochrane library, Embase y Google Scholar. La búsqueda incluyó combinaciones, usando las

palabras claves “gastric cancer”, “molecular targeted”, unidas por el término 'AND'. Los mismos términos se utilizaron en las 4 bases. De los 355 artículos encontrados se eliminaron 197 por corresponder a estudios preclínicos, no referirse a aspectos de las vías moleculares del cáncer gástrico, hacer referencia a subanálisis de otras publicaciones, ser series de pocos pacientes o ser estudios descriptivos. De los 168 restantes, 64 eran revisiones y 31 resultaron válidas para la búsqueda de marcadores moleculares con valor pronóstico en cáncer gástrico. A través de estas revisiones, seleccionamos los marcadores y una vez seleccionados repetimos la búsqueda en las 4 bases con “gastric cancer and c-MET”, “gastric cancer and IGF-1R” and “gastric cáncer and VEGFR”. De este modo, encontramos 70 artículos relacionados con c-MET, 31 con IGF -1R y 57 con VEGFR.

Los tres biomarcadores que representan el objeto de este estudio, c-MET, VEGFR-2 e IGF-1R, se determinaron a través de técnicas inmunohistoquímicas (tissue array) en las biopsias realizadas sobre la pieza de gastrectomía.

#### **4.6. ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUÍMICA**

##### ***4.6.1. Técnica de tissue microarray***

La técnica consiste en tomar un pequeño cilindro de cada bloque (bloque donante) e insertarlo de forma precisa en un bloque receptor de parafina. El grosor de los cilindros utilizados es de 1 mm ya que preservan la información histológica, son representativos del tumor, permiten tener en un solo bloque múltiples muestras y producen un daño mínimo en el bloque original. Se seleccionan las áreas más representativas del tumor en los cortes de hematoxilina-eosina. Los cilindros de tejido se introducen en el bloque receptor y la homogeneización de la muestra se realiza mediante calor. Se anota la posición de cada cilindro, para una fácil identificación posterior. Se realizan cortes de 4 micras en portas tratados. Se dejan secar los cortes en estufa a 58°C durante 2-3 horas. Posteriormente se procede al desparafinado, hidratación y desenmascaramiento antigénico colocando las preparaciones en la solución recuperadora de antígenos con pH alto durante 20 minutos a 95°C en el PTlink®. Se procede a la programación del teñidor y tinción posterior con hematoxilina-eosina, deshidratación con alcohol y xilol, y se cubre con Entellan.

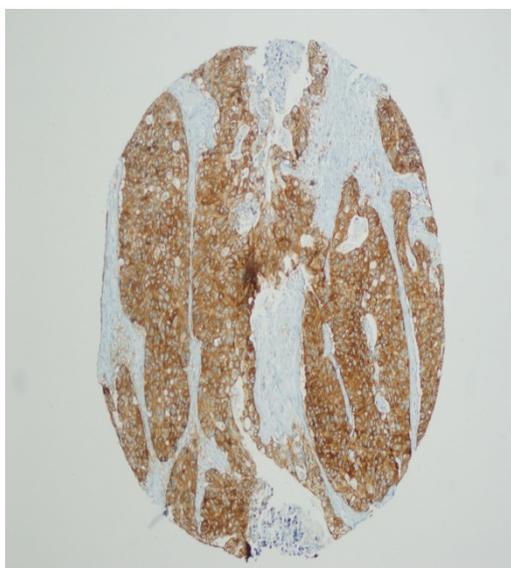
#### 4.6.2. Anticuerpos

Para la visualización de la reacción se utilizó el sistema de detección Ultraview Dab y el inmunoteñidor Autostainer Link48 de Dako. (**Figura 11**)

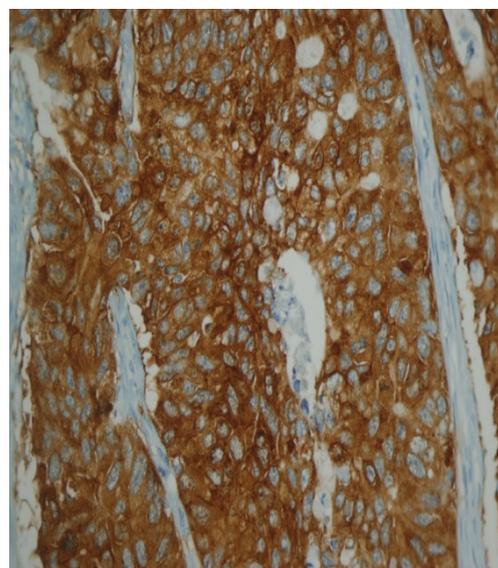
Los anticuerpos utilizados se muestran en la **Tabla 8**.

Anticuerpo	Origen	Clon
c-MET	Roche	c-MET 790-4430
IGF-1R	Dako	IGF-1R $\alpha$ Ab1 24-31
VEGFR-2	Roche	VEGFR-man-opt

**Tabla 8.** Anticuerpos utilizados en el estudio inmunohistoquímico.



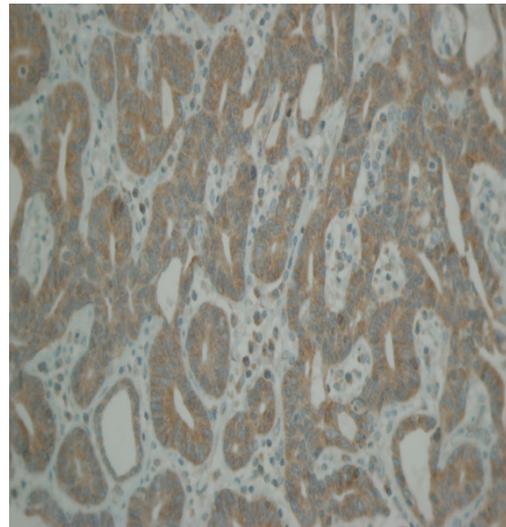
**C-MET x 10**



**C-MET x40**



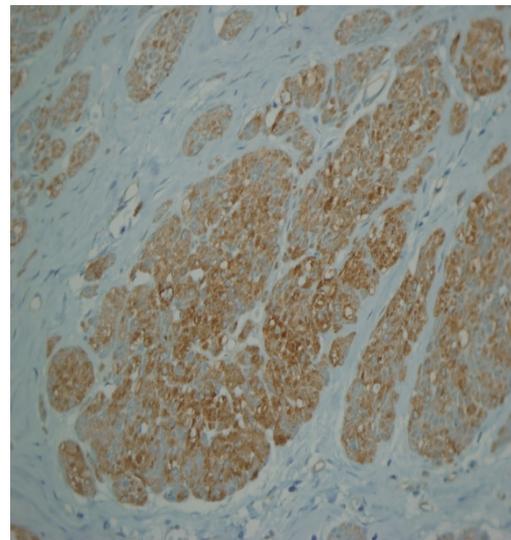
**IGF-1R x10**



**IGF-1R x 40**



**VEGFR-2 x 10**



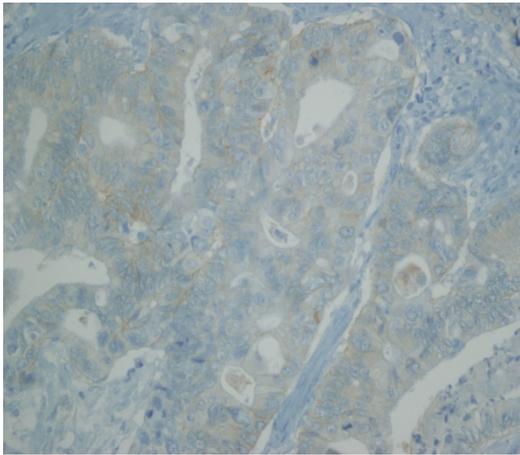
**VEGFR-2 x 40**

**Figura 11.** La técnica de tissue microarray para los tres marcadores estudiados.

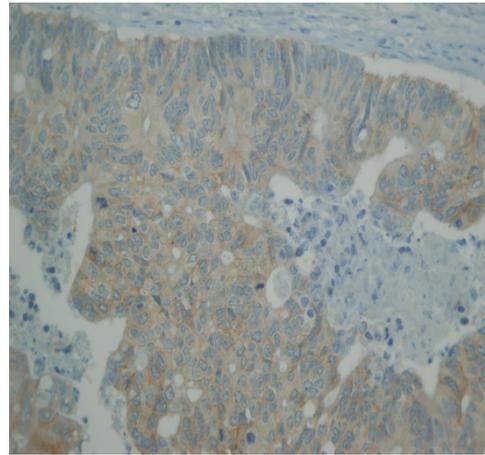
#### **4.6.3. Valoración de los resultados inmunohistoquímicos**

La valoración morfológica de las inmuntinciones se realizó de forma semicuantitativa en el citoplasma de las células tumorales. Se consideraron 2 valores:

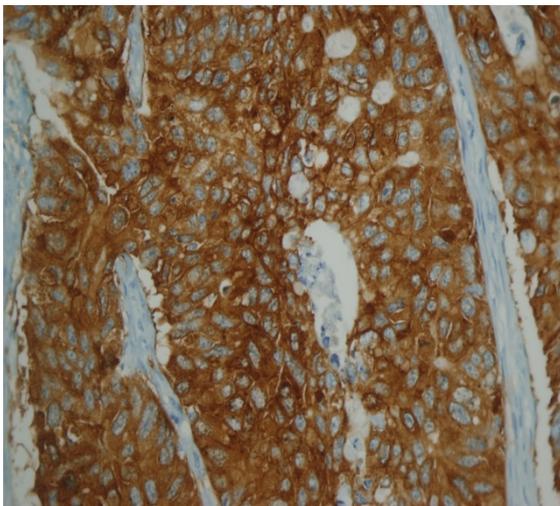
- 0: negativo
- 1: positivo (significando una tinción de  $> 25\%$  para c-MET y de  $> 10\%$  para IGF-1R y para VEGFR-2). (**Figura 12**)



**A.**



**B.**



**C.**

**Figura 12. C-MET x 40.** A. Tinción < 25%. B. Tinción 25% -50%. C. Tinción > 50%.

En este estudio, la positividad de 25-50% se ha observado solo en el caso de c-MET probablemente debido al número más grande de casos en los que se expresó este anticuerpo.

#### **4.7. ASPECTOS ÉTICOS**

##### ***4.7.1. Consideraciones generales***

La muestra se compone de casos retrospectivos, la mayoría fallecidos, de pacientes que otorgaron su consentimiento informado de cesión de la muestra al banco de tumores del

Hospital Universitario Central de Asturias y el estudio es de naturaleza observacional no intervencionista por lo que no es necesaria la obtención de consentimiento informado por escrito específico para la inclusión de las pacientes en el estudio.

En todo caso, el paciente participante en el estudio ha podido revocar en cualquier momento su consentimiento para la utilización de su muestra y en este caso hubiera podido ser excluido del estudio, sin justificar su decisión, y sin que por ello se derive en responsabilidad ni perjuicio alguno.

El estudio se ha llevado a cabo según los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences – CIOMS, Ginebra, 1991), así como la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008). Ésta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos las participantes se ha agrupado y se ha ajustado a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal requiriendo una aprobación por los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs).

#### ***4.7.2. Evaluación beneficio-riesgo***

Puesto que se trata de un análisis epidemiológico, retrospectivo y observacional el presente estudio no tiene posibilidad de generar ningún riesgo sobre los pacientes estudiados al no suponer ningún cambio en el enfoque y manejo al que se han sometido siguiendo la práctica clínica habitual.

El proyecto aquí planteado no interfiere en ningún caso con el manejo clínico habitual, los hábitos de tratamiento, ni el seguimiento, ya que se limita a una recogida de datos de pacientes que son tratados según la práctica clínica habitual del centro.

#### ***4.7.3. Confidencialidad de los datos***

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo han tenido acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el CEIC y las autoridades sanitarias pertinentes. Los datos del investigador y del estudio han sido introducidos y tratados en un fichero situado en el Servicio de Cirugía del Hospital Universitario Central de Asturias, que se ha tratado conforme a lo que dispone la Ley

Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio.

#### **4.7.4. Responsabilidades del investigador**

Las responsabilidades del investigador han sido:

- Elaborar un protocolo riguroso, preciso y completo,
- Confirmar que los datos y las muestras tumorales asociadas estén con un consentimiento,
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización, calidad y veracidad ante las auditorias oportunas,
- Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio,
- Disponer en su centro de una historia clínica donde se recojan los datos clínicos y patológicos de los pacientes,
- Facilitar las inspecciones de las autoridades sanitarias,
- Saber responder sobre los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional,
- Entender y respetar que los datos de sus pacientes se han analizado agregados y se han explotado y comunicado siguiendo unos procedimientos acordes con el diseño previo y de acuerdo con los colaboradores y directores del proyecto.

#### **4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizaron estadísticos descriptivos estándar en las variables en estudio. Con las variables nominales y ordinales se emplearon los estadísticos mediana, frecuencia y porcentajes. Se realizaron análisis preliminares para caracterizar la muestra, inspeccionar supuestos estadísticos y examinar las asociaciones entre las variables clínicas, patológicas y moleculares.

La mediana de SLE y SG se determinó mediante el **método de Kaplan-Meier**. La prueba de logrank se usó para comparar SLE y SG acumulativos entre pacientes según variables clínicas, histológicas y moleculares. Un **modelo de riesgos proporcionales de Cox** uni y multivariado se construyó para evaluar los efectos del estadio T y N, el grado histológico y el tipo histológico de Lauren en la SLE y SG. Para ajustar los

cocientes de riesgos se calcularon los intervalos de confianza del 95%. Se consideraron valores P estadísticamente significativos los  $< 0.05$ .

Las curvas de Kaplan-Meier y la regresión de riesgos proporcionales de Cox se usan habitualmente para describir datos de supervivencia. Sin embargo, estos métodos sólo pueden manejar un único tipo de evento a la vez (p.e. la recaída). Una situación habitual es que los sujetos presenten varias causas de fallo incompatibles entre sí (p.e. recaída frente a muerte sin recaída). Esto debe ser tenido en cuenta estadísticamente porque altera la estimación de la probabilidad de cada uno de los eventos y es lo que ocurre en un supuesto de eventos competitivos en los que un mismo individuo puede estar expuesto a varias causas de fallo, de tal forma que una de ellas impide que lleguen a ocurrir las otras (p.e. el paciente que falleció de una complicación postquirúrgica nunca va a tener una recaída del cáncer). Un enfoque frecuentemente realizado pero incorrecto para tratar este problema es considerar el evento competitivo (p.e. la muerte), como una observación censurada. Ello produce una sobreestimación sistemática del evento principal (p.e. la recaída), que tiene que ser tomada en cuenta. En cambio, el **análisis de riesgos competitivos** tiene en cuenta la incidencia acumulada de cada evento, en función de la presencia del resto, para cada momento del tiempo y por ello, hemos usado dicho estadístico. Para evaluar la significación en el análisis de incidencia acumulada del modelo de riesgos competitivos hemos usado el **test de Gray**. Estos análisis se realizaron con el software R (<http://cran.R-project.org>), usando el paquete `cmprsk` para la evaluación de riesgos competitivos.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. PERÍODO Y FUENTE DE DATOS**

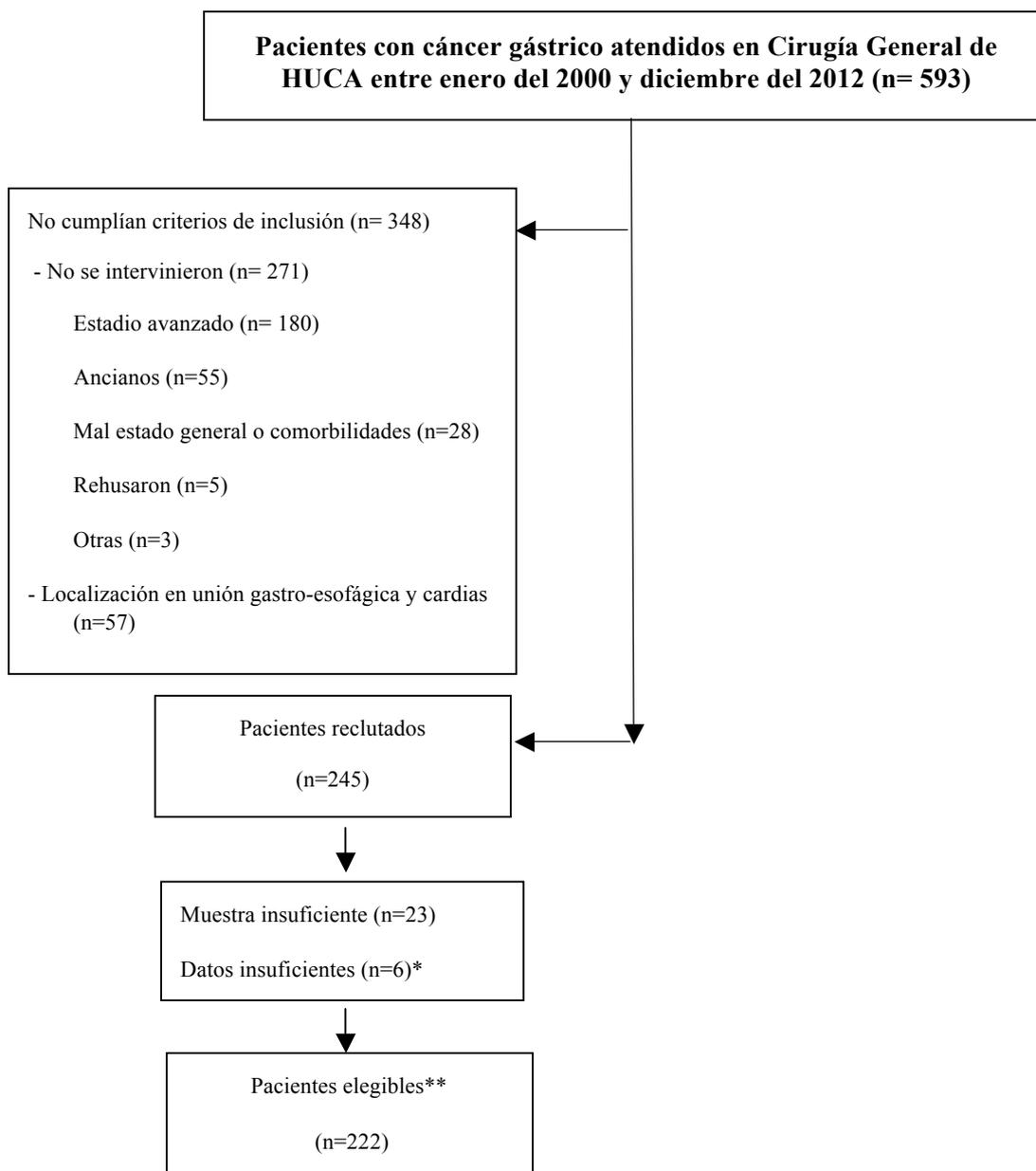
El presente estudio recoge 245 pacientes con cáncer gástrico tratados mediante cirugía con o sin quimio/radioterapia entre **enero del 2000 y diciembre del 2012**. De los 593 pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el Hospital Universitario Central de Asturias en el periodo mencionado sólo se incluyeron los pacientes que fueron sometidos a cirugía curativa o paliativa.

Se excluyeron del estudio 348 pacientes por **no haber sido sometidos a intervención** quirúrgica debido a irresecabilidad del tumor (n=180), edad avanzada (n=55), a importante deterioro general en el momento del diagnóstico o a comorbilidades (n=28) y a rechazo del tratamiento quirúrgico (n=5). A estos se añadieron los casos de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica y cardias (n=57), los casos de tumores de otra estirpe histopatológica a los adenocarcinomas (n=9) y aquellos cuyo seguimiento se realizó en otra provincia (n=11).

Los casos para los que no se encontraron las muestras histopatológicas de la pieza de gastrectomía (n=23) se incluyeron en el análisis de datos clínicos.

El diagrama de flujo del estudio se recoge a continuación.

## Diagrama de flujo



\* Estos 6 pacientes están incluidos también en el grupo de muestra insuficiente.

\*\*Los pacientes con muestra insuficiente/datos insuficientes se han incluido en el análisis de datos clínicos.

## **5.2.CARACTERÍSTICAS BASALES**

### ***5.2.1. Características de los pacientes***

Los datos sobre las características basales de los pacientes se recogen en la **Tabla 9**.

Los pacientes presentaron una mediana de **edad** de 70 años que es ligeramente superior a la descrita en otras series y acorde al envejecimiento de la población de referencia. Hubo un mayor porcentaje de varones similar a lo descrito en la literatura.

La mayoría de pacientes no presentaba **antecedentes familiares** ni **personales** de cáncer ni patologías premalignas si bien es importante destacar que algunas de las patologías podrían no haberse detectado al no realizarse estudios específicos de despistaje.

El **tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el primer estudio** en el que se detectó el cáncer de estómago o había una alta sospecha fue de 4.8 meses. La sintomatología del cáncer gástrico es muy variable, inespecífica y de aparición tardía, lo que lleva al diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados, a diferencia de Japón donde el screening hace que la gran mayoría de los casos sean diagnosticados en fase precoz.

Los **síntomas** más comunes fueron epigastralgia y síndrome general. La disfagia fue infrecuente al haberse excluidos los tumores de cardias y de la unión gastroesofágica.

<b>Características basales de los pacientes</b>	<b>N (%)</b>
Edad (mediana en años)	<b>73</b>
Sexo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres</li> <li>• Hombres</li> </ul>	<b>88 (36%)</b> <b>157 (64%)</b>
Antecedentes familiares de cáncer gástrico <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Sí</li> </ul>	<b>229 (93,5%)</b> <b>16 (6,5%)</b>
Antecedentes personales <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Úlcera gástrica</li> <li>• Gastritis hipetrófica/atrófica</li> <li>• Pólipos gástricos</li> <li>• Metaplasia intestinal</li> <li>• Muñón gástrico (cirugía gástrica previa)</li> </ul>	<b>207 (84,5%)</b> <b>20 (8,2%)</b> <b>10 (4,1%)</b> <b>0</b> <b>0</b> <b>0</b> <b>8 (3,3%)</b>
Neoplasias previas <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Sí</li> </ul>	<b>223 (91%)</b> <b>22 (9%)</b>
Duración de la clínica (mediana en meses)	<b>3</b>
Sintomatología <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hallazgo casual</li> <li>• Epigastralgia</li> <li>• Dispepsia</li> <li>• Disfagia</li> <li>• Intolerancia oral</li> <li>• Síndrome general</li> <li>• Anemia</li> <li>• Hemorragia digestiva alta</li> <li>• Síndrome paraneoplásico</li> </ul>	<b>32 (13,1%)</b> <b>128 (52,2%)</b> <b>45 (18,4%)</b> <b>14 (5,7%)</b> <b>51 (20,8%)</b> <b>85 (34,7%)</b> <b>58 (23,7%)</b> <b>42 (17,1)</b> <b>2 (0,8%)</b> <b>0</b>

**Tabla 9.** Características basales de los pacientes.

### **5.2.2. Características del tratamiento**

Los datos sobre el tratamiento se resumen en la **Tabla 10**.

La mayoría de las cirugías se llevaron a cabo con intención curativa siendo la técnica más común la gastrectomía total.

El 36.7% de los pacientes (n=90) presentó algún tipo de **complicación postoperatoria** en el mes siguiente a la intervención con 14 (5,7%) casos de fallecimiento. La fístula fue la complicación más frecuente y a pesar de que no se incluyeron pacientes con cáncer de esófago ni de la unión hubo hasta un 15,1% (n=37) de complicaciones pulmonares que podrían estar favorecidas por la realización de una anastomosis esófago-yeyunal situada encima del hiato, como también por tratarse de una población de edad avanzada y una zona geográfica con alta incidencia de patología pulmonar.

La mayoría de tumores se diagnosticaron en un **estadio** localmente avanzado o estadio III (41,2%) y, sin embargo, solo el 5,3% (n=13) recibió quimioterapia perioperatoria. Esto se debe a la fragilidad de los pacientes, la edad avanzada y la necesidad de una cirugía de urgencia por complicaciones del tumor al diagnóstico. (**Tabla 11**)

El número de pacientes con tratamiento quimio y/o radioterápico postoperatorio también fue pequeño, 61 (24,9%).

De los pacientes que tuvieron una recurrencia, 101 (41,2%), solo el 18,9% (n=19) recibió tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia paliativa.

<b>Características del tratamiento</b>	<b>N (%)</b>
Tipo de cirugía <ul style="list-style-type: none"> <li>• Curativa</li> <li>• Paliativa</li> </ul>	<p><b>213 (86,9%)</b></p> <p><b>32 (13,1%)</b></p>
Procedimiento quirúrgico <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrectomía 4/5</li> <li>• Gastrectomía total</li> <li>• Antrectomía</li> <li>• Gastrectomía totalizadora</li> </ul>	<p><b>120 (49%)</b></p> <p><b>77 (31,4%)</b></p> <p><b>40 (16,3%)</b></p> <p><b>8 (3,3%)</b></p>
Complicaciones postoperatorias <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Pulmonares</li> <li>• Renales</li> <li>• Cardíacas</li> <li>• Fístula (duodenal o de anastomosis)</li> <li>• Hemorragia</li> <li>• Absceso intraabdominal</li> <li>• Obstrucción intestinal</li> </ul>	<p><b>155 (63,3%)</b></p> <p><b>37 (15,1%)</b></p> <p><b>10 (4,1%)</b></p> <p><b>16 (6,5%)</b></p> <p><b>46 (18,8%)</b></p> <p><b>5 (2%)</b></p> <p><b>9 (3,7%)</b></p> <p><b>6 (2,4%)</b></p>
Fallecimientos postoperatorios	<b>14</b>
Tratamiento neoadyuvante <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• QT</li> <li>• RT</li> <li>• QT y RT</li> </ul>	<p><b>232 (94,7%)</b></p> <p><b>13 (5,3%)</b></p> <p><b>0</b></p> <p><b>0</b></p>
Tratamiento adyuvante <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• QT</li> <li>• RT</li> <li>• QT y RT</li> </ul>	<p><b>184 (75,1%)</b></p> <p><b>38 (15,5%)</b></p> <p><b>0 (0%)</b></p> <p><b>23 (9,4%)</b></p>
Recidivas	<b>101(41,2%)</b>
Tratamiento en caso de recidiva <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• QT</li> <li>• RT</li> <li>• QT y RT</li> </ul>	<p><b>80 (81,1%)</b></p> <p><b>15 (14,9%)</b></p> <p><b>2 (2%)</b></p> <p><b>2 (2%)</b></p>

**Tabla 10.** Características del tratamiento.

### 5.2.3. Características del tumor: patológicas y moleculares

Los datos sobre las características patológicas y moleculares del tumor se recogen en la **Tabla 11**.

La **localización** más frecuente del tumor es el antro gástrico (128 pacientes, 52,2%), seguido del cuerpo (78 pacientes, 31,8%) y fundus (31 pacientes, 12,7%), con solo 8 casos de adenocarcinoma sobre muñón por cirugía gástrica previa.

La mayoría de los tumores eran **localmente avanzados** en el momento del diagnóstico, siendo más frecuentes los estadios T3 (81 pacientes, 33,1%) y T4 (81 pacientes, 33,1%) que los T2 (51 pacientes, 20,8%) y T1 (28 pacientes, 11,4%).

Noventa y dos (37,6%) pacientes no presentaron **afectación ganglionar**, en 45 (18,4%) pacientes la invasión ganglionar era de menos de 6 ganglios, 57 (23,3%) casos tenían un estadio N2 y 50 (20,4%) pacientes tuvieron más de 15 ganglios afectados.

Un 92% (n=225) de los pacientes no presentaron **metástasis** en el momento de la cirugía. La localización más frecuente de invasión a distancia está representada por el hígado (7,3%), seguido por el peritoneo (0,2%).

Un 68,6% (n=168) de los adenocarcinomas fueron de tipo intestinal y 29% (n=71) de tipo difuso de Lauren; las **células en anillo de sello** estaban presentes en 19,2% (n=47).

En cuanto al **grado de diferenciación**, prevalecen los adenocarcinomas poco diferenciados (48,2%, 118 pacientes) y los moderadamente diferenciados (38,2%, 95 pacientes), siendo solo un 10% (26 pacientes) bien diferenciados.

De los **marcadores** estudiados, la inmunohistoquímica fue positiva en:

- 27,3% (67 pacientes) para el **c-MET**
- 19,2% (47 pacientes) para **IGF-1R**
- 1,6% (4 pacientes) para **VEGFR-2**.

<b>Características patológicas y moleculares del tumor</b>	<b>N (%)</b>
Localización del tumor <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antro</li> <li>• Cuerpo</li> <li>• Fundus</li> <li>• Muñón gástrico</li> </ul>	<p><b>128 (52,2%)</b></p> <p><b>78 (31,8%)</b></p> <p><b>31 (12,7%)</b></p> <p><b>8 (3,3%)</b></p>
Invasión local <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis</li> <li>• T1</li> <li>• T2</li> <li>• T3</li> <li>• T4</li> </ul>	<p><b>4 (1,6%)</b></p> <p><b>28 (11,4%)</b></p> <p><b>51 (20,8%)</b></p> <p><b>81 (33,1%)</b></p> <p><b>81 (33,1%)</b></p>
Invasión ganglionar <ul style="list-style-type: none"> <li>• N0</li> <li>• N1</li> <li>• N2</li> <li>• N3</li> </ul>	<p><b>92 (37,6%)</b></p> <p><b>45 (18,4%)</b></p> <p><b>57 (23,3%)</b></p> <p><b>50 (20,4%)</b></p>
Invasión a distancia <ul style="list-style-type: none"> <li>• M0</li> <li>• M1</li> </ul>	<p><b>225 (91,8%)</b></p> <p><b>20 (8,2%)</b></p>
Estadio <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• I</li> <li>• II</li> <li>• III</li> <li>• IV</li> </ul>	<p><b>1 (0,4%)</b></p> <p><b>61 (24,9%)</b></p> <p><b>65 (26,5%)</b></p> <p><b>101 (41,2%)</b></p> <p><b>16 (6,5%)</b></p>
Localización de las metástasis <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Hígado</li> <li>• Peritoneo</li> </ul>	<p><b>225 (91,8%)</b></p> <p><b>18 (7,3%)</b></p> <p><b>2 (0,2%)</b></p>
Ganglios analizados (mediana)	<b>13</b>
Ganglios afectados (mediana)	<b>2</b>
Clasificación de Lauren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma tipo intestinal</li> <li>• Adenocarcinoma tipo difuso</li> <li>• No cristales</li> </ul>	<p><b>168 (68,6%)</b></p> <p><b>71 (29%)</b></p> <p><b>6 (2,4%)</b></p>
Grado de diferenciación tumoral <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma bien diferenciado</li> <li>• Adenocarcinoma moderadamente diferenciado</li> <li>• Adenocarcinoma poco diferenciado</li> <li>• No cristales</li> </ul>	<p><b>26 (10,6%)</b></p> <p><b>95 (38,8%)</b></p> <p><b>118 (48,2%)</b></p> <p><b>6 (2,4%)</b></p>
Células en anillo de sello <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Sí</li> <li>• No cristales</li> </ul>	<p><b>192 (78,4%)</b></p> <p><b>47 (19,2%)</b></p> <p><b>6 (2,4 %)</b></p>
c-MET <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo</li> <li>• Negativo</li> </ul>	<p><b>67 (27,3%)</b></p> <p><b>154 (62,9%)</b></p>

• No cristales	<b>24 (9,8%)</b>
IGF-1R	
• Positivo	<b>47 (19,2 %)</b>
• Negativo	<b>174 (71%)</b>
• No cristales	<b>24 (9,8%)</b>
VEGFR-2	
• Positivo	<b>4 (1,6%)</b>
• Negativo	<b>217 (88,6%)</b>
• No cristales	<b>24 (9,8%)</b>

**Tabla 11.** Características del tumor: patológicas y moleculares.

#### **5.2.4. Evolución y supervivencia**

Los datos sobre la situación del tumor en el seguimiento se recogen en la **Tabla 12**.

Al final del periodo de seguimiento, agosto 2016, 26,9 % (n=66) de los pacientes seguían **vivos**, un 71% (n=174) había fallecido y para un 2,1% (n=5) no se pudo determinar el estado, por pérdida de seguimiento. Los pacientes fallecidos por tumor (48,2%, 118 pacientes) fueron el doble de los fallecidos por causa no tumoral (23,7%, 58 pacientes).

La mediana de seguimiento de todos los pacientes es de 24.5 meses (rango de 1 a 188). En pacientes vivos, la mediana es de 92 meses (rango de 6 a 188).

La mediana de supervivencia libre de evento fue de 24 meses (IC 95%, 15-36).

La mediana de supervivencia global fue de 26 meses (IC 95%, 22-40).

Ciento treinta y nueve (56,7%) pacientes no presentaron **recidiva** antes de la finalización del estudio. El resto presentaron recidiva: local (60 casos, 24,5%), la más frecuente, y a distancia, carcinomatosis peritoneal (27 casos ,11%), metástasis hepáticas (25 casos, 10,2%) y pulmonares (11 casos, 4,5%).

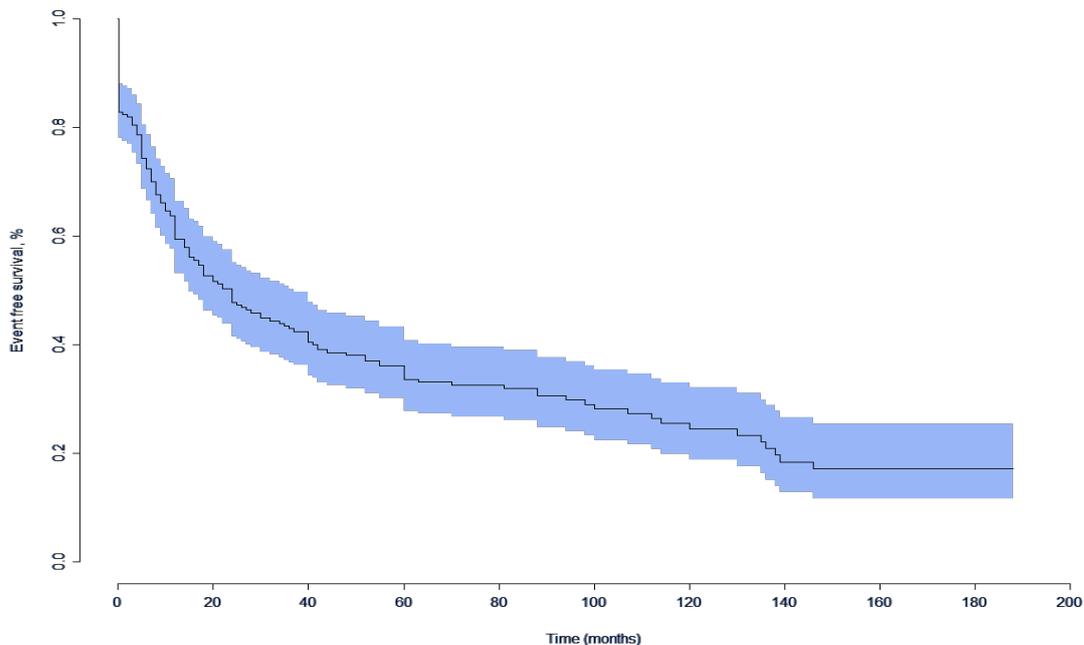
La supervivencia libre de evento/recurrencia a 2 años fue de 47,8% (intervalo de confianza (IC) 95% de 40,9-54,4), a 5 años de 33,6% (IC 95%, 27,2-40) y a 10 años de 24,5% (IC 95%, 18,3-31,2).

La supervivencia global a 2 años fue de 50,7% (IC 95%, 43,8-57,2), a 5 años de 35,4% (IC 95%, 29-41,5) y a 10 años de 25,9% (IC 95%, 19,5-32,7).

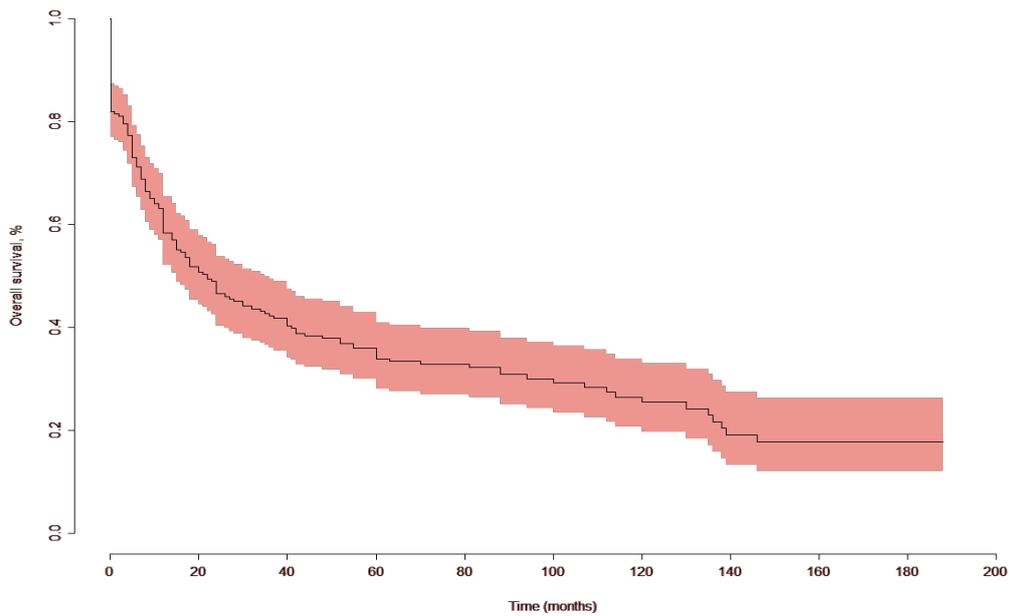
<b>Evolución y supervivencia</b>	<b>N (%)</b>
Estado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vivo</li> <li>• Muerto</li> <li>• Perdido</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>66 (26,9%)</b></p> <p style="text-align: right;"><b>174 (71%)</b></p> <p style="text-align: right;"><b>5 (2,1%)</b></p>
Causa de muerte <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumoral</li> <li>• No tumoral</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>118 (48,2%)</b></p> <p style="text-align: right;"><b>58 (23,7%)</b></p>
Recidiva <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Local</li> <li>• Hígado</li> <li>• Peritoneo</li> <li>• Pulmón</li> <li>• Oseas</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>139 (56,7%)</b></p> <p style="text-align: right;"><b>60 (24,5%)</b></p> <p style="text-align: right;"><b>25 (10,2%)</b></p> <p style="text-align: right;"><b>27 (11%)</b></p> <p style="text-align: right;"><b>11 (4,5%)</b></p>
Supervivencia libre de tumor ( mediana en meses)	<b>24</b>
Supervivencia total (mediana en meses)	<b>26</b>

**Tabla 12.** Evolución y supervivencia.

Las curvas de **KAPLAN - MEIER** para la supervivencia libre de evento y la supervivencia global están representadas en las **Figuras 11 y 12.**

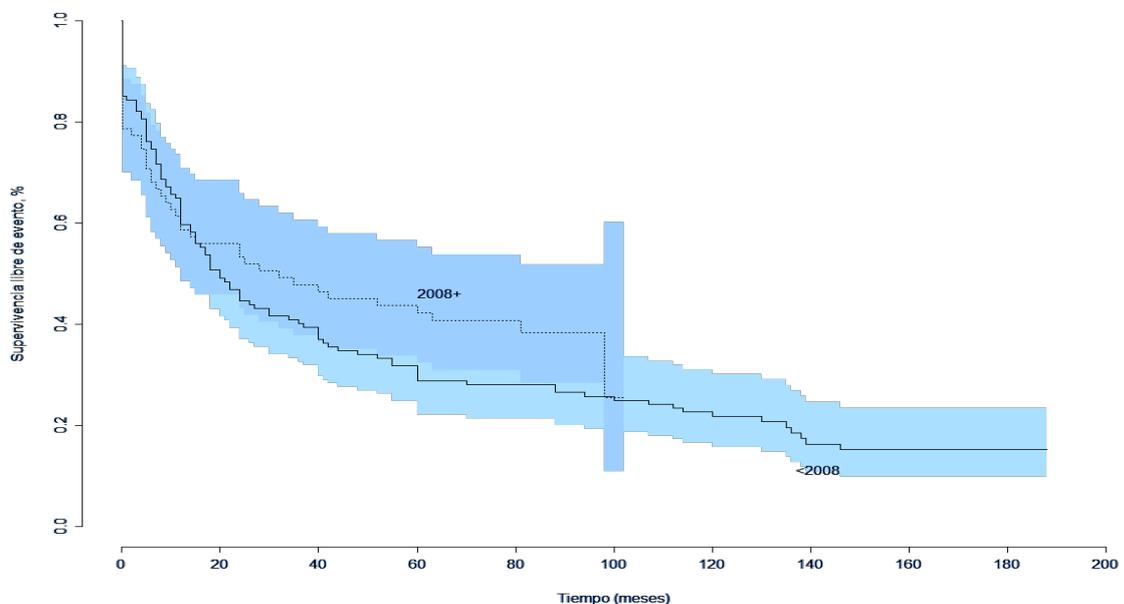


**Figura 11.** Curva de Kaplan - Meier para la supervivencia libre de evento.



**Figura 12.** Curva de Kaplan - Meier para la supervivencia global.

Con respecto a la fecha de la cirugía antes de 2008, o de 2008 (incluido) en adelante, se aprecia una tendencia a mayor supervivencia en los pacientes más actuales. Por ejemplo, la supervivencia a 5 años es del 28,7%, (IC 95%, 21,3-36,6) antes del 2008 vs 42,3% (IC 95%, 30,9-53,1) de 2008 en adelante, pero no es estadísticamente significativo ( $p=0,26$ , Log rank).



**Figura 13.** Relación entre la supervivencia libre de evento y la fecha de la cirugía.

### 5.3. EFECTO PRONÓSTICO DE VARIABLES CLÍNICAS Y MOLECULARES

#### 5.3.1. Efecto pronóstico de variables clínicas

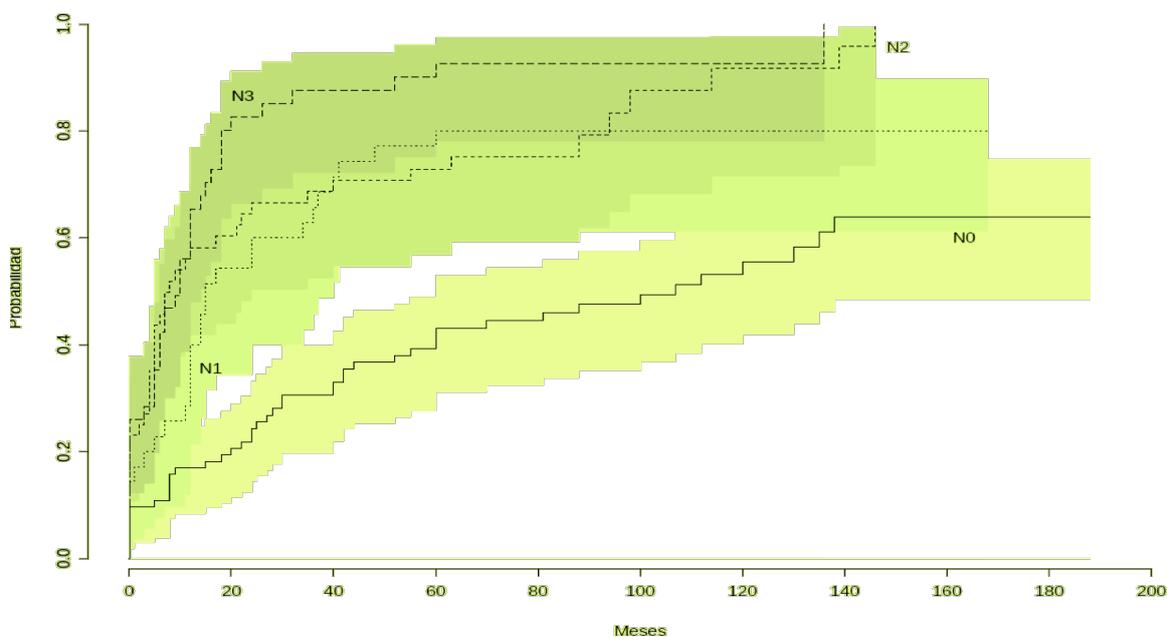
##### a) Relación entre la extensión ganglionar (N) y la supervivencia libre de evento (SLE)

La incidencia acumulada en relación con la extensión ganglionar se recoge en la **Figura 14** y la **Tabla 13**.

La incidencia acumulada a 5 años para supervivencia libre de evento (SLE, que se define como el tiempo entre la cirugía y la recaída o la muerte, censurando los casos sin ningún evento en el momento del último seguimiento) disminuye de manera progresiva a medida que la afectación ganglionar (N) aumenta:

- N0= 56,9%, IC 95% 45,4-66,8
- N1=20%, IC 95%, 8,8-34,4
- N2= 27,2%, IC 95% 15,6-40,1
- N3= 7,4%, IC 95% 1,9-18.

Estas diferencias son estadísticamente significativas con Chi cuadrado ( $X^2$ )=53,5, 3 grados de libertad,  $p<0.001$ .

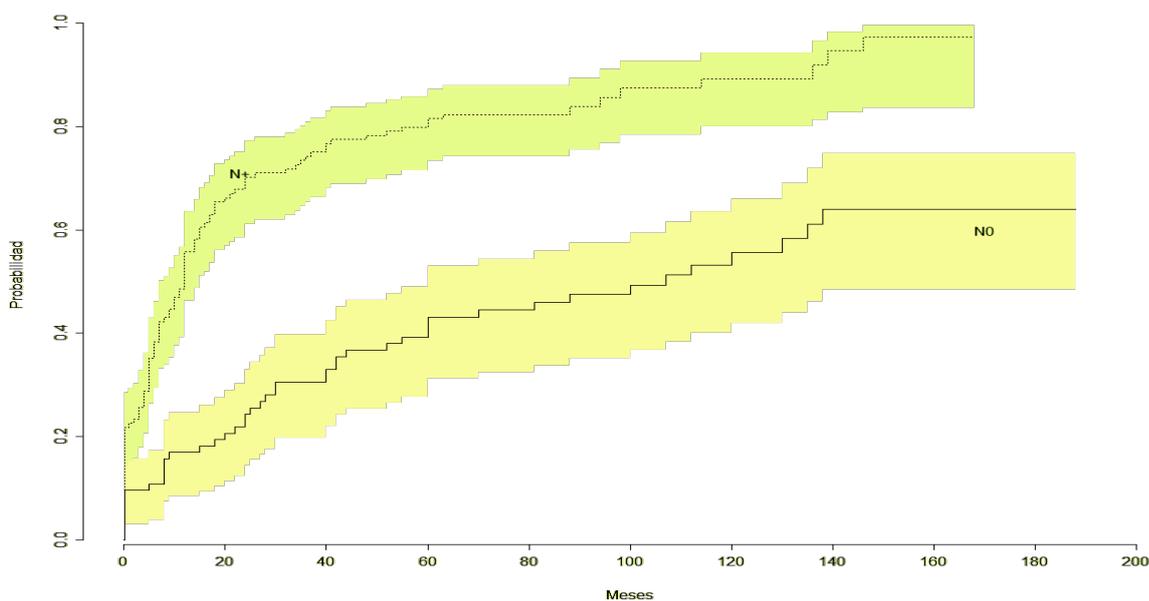


**Figura 14.** La curva muestra el inverso de la supervivencia libre de evento (es decir, 1-SLE). Se interpreta como la proporción estimada de pacientes que experimentan uno de los dos objetivos (recaída o muerte) a lo largo del tiempo.

N (afectación ganglionar)	Coefficientes	HR	IC 95%	p
N0	Ref.	Ref.	-	-
N1	0,88	2,41	1,49-3,89	< 0,001
N2	1,12	3,06	2-4,68	< 0,001
N3	1,49	4,42	2,84-6,89	< 0,001

**Tabla 13.** Regresión de riesgos proporcionales de Cox para supervivencia libre de evento.

Al agrupar en 2 categorías la afectación ganglionar, con afectación (N+) o sin ella (N0), la diferencia de SLE se muestra aún más notoria a favor de los pacientes con tumores N0. La probabilidad de sufrir un evento, recaída o muerte, fue 4,4 veces superior en los cánceres con mayor afectación ganglionar, N+, respecto al grupo control, N0. Esto alcanzó la significación estadística, logrank test= 53,06, 3 grados de libertad,  $p < 0,001$ . (Figura 15, Tabla 14)



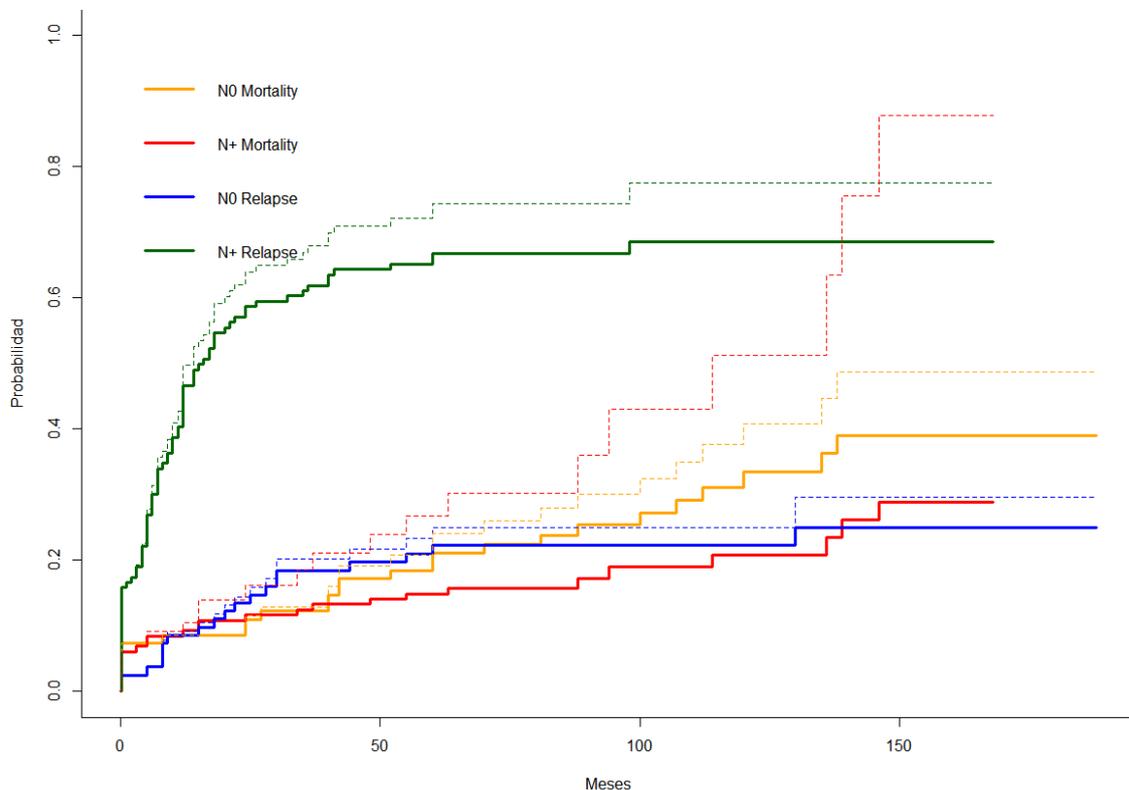
**Figura 15.** La curva muestra el inverso de la supervivencia libre de evento (es decir, 1-SLE). Se interpreta como la proporción estimada de pacientes que experimentan uno de los dos objetivos (recaída o muerte) a lo largo del tiempo.

Modelo	HR (IC 95%)	p
SLE	3,16 (2,21-4,52)	<0,001
Riesgo causa específica (recaída)	5,06 (3,06-8,37)	<0,001
Riesgo causa específica (muerte no tumoral)	1,50 (0,85-2,67)	0,16
Incidencia acumulada de fallo (recaída)	4,40 (2,73-7,10)	<0,001
Incidencia acumulada de fallo (muerte no tumoral)	0,63 (0,37-1,07)	0,09

**Tabla 14.** Efecto pronóstico del estatus ganglionar sobre la supervivencia libre de enfermedad.

Nota: el riesgo causa-específico representa una situación ideal sin eventos competitivos; las incidencias acumuladas de fallos se estiman mediante regresión de eventos competitivos.

Como se muestra en la **Tabla 14**, la presencia de afectación ganglionar eleva el riesgo de recaída con una hazard ratio (HR) de 5,06 haciendo referencia al riesgo de recaída causa específica. Como algunos pacientes mueren por otras cosas diferentes al cáncer, el efecto en el mundo real es menor, HR 4,4 que hace referencia a la incidencia acumulada de recaída sumando causa tumoral y muerte no tumoral.

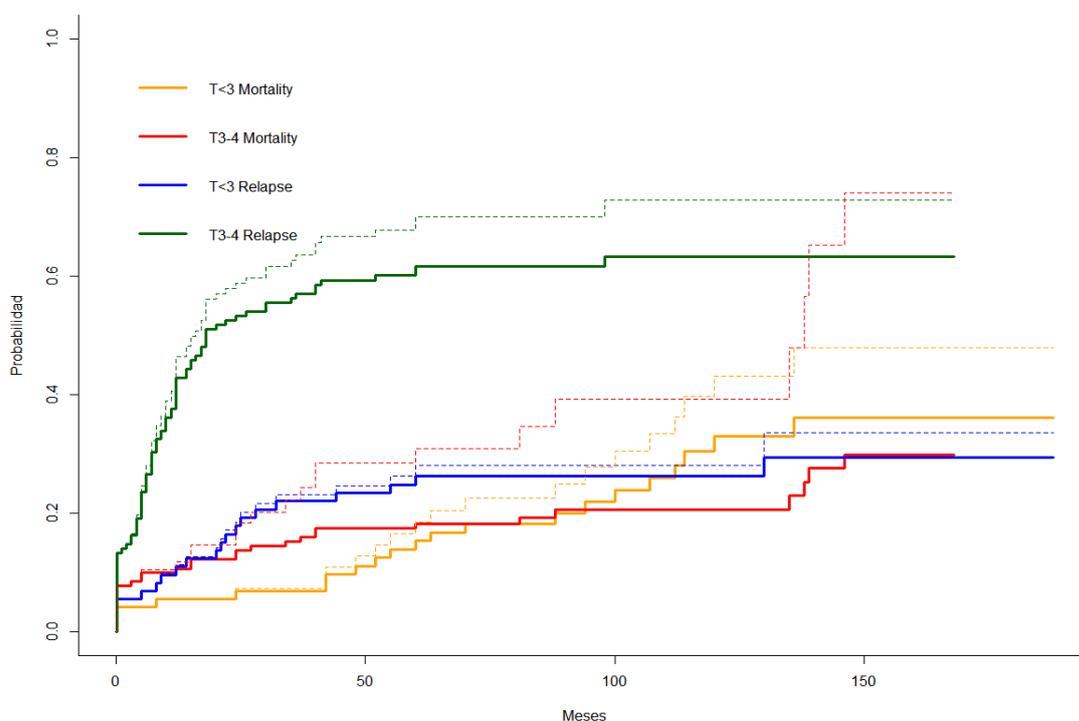


**Figura 16.** Curvas de incidencia acumulada en función del estatus ganglionar (N+ versus N0).

Leyenda: las líneas gruesas representan curvas de incidencia acumulada de cada causa de fallo, muerte o recurrencia, en presencia de eventos competitivos. Las líneas punteadas representan la incidencia de cada causa de fallo en una situación 'ideal' sin eventos competitivos.

**b) Relación entre la extensión tumoral local (T) y la supervivencia libre de evento (SLE)**

La incidencia acumulada en relación con la extensión tumoral local se recoge en la **Figura 17** y **Tabla 15**. De acuerdo con el modelo de riesgos competitivos, la incidencia acumulada de recaída a 5 años es mayor cuanto mayor estadio T y sería para T3/4 vs T1/2, 61,6% vs 26,2%, ( $p < 0,001$ ).



**Figura 17.** Gráfica de la incidencia acumulada de eventos (mortalidad y recaída).

Leyenda: las líneas gruesas representan curvas de incidencia acumulada de cada causa de fallo en presencia de eventos competitivos. Las líneas punteadas representan la incidencia cada causa de fallo en una situación 'ideal' sin eventos competitivos.

Modelo	HR (IC 95%)	p
SLE	2,80 (1,95-4,03)	<0,001
Riesgo causa específica (recaída)	3,76 (2,30-6,15)	<0,001
Riesgo causa específica (muerte no tumoral)	1,73 (0,97-3,07)	0,06
Incidencia acumulada de fallo (recaída)	3,14 (1,96-5,03)	<0,001
Incidencia acumulada de fallo (muerte no tumoral)	0,82 (0,48-1,39)	0,46

**Tabla 15.** Efecto pronóstico de T3/4 versus T1/2 sobre la SLE.

Nota: el riesgo causa-específico representa una situación ideal sin eventos competitivos; las incidencias acumuladas de fallos se estiman mediante regresión de eventos competitivos.

Como se muestra en la **Tabla 15**, la mayor afectación T eleva el riesgo de recaída con una HR 3,76 haciendo referencia al riesgo de recaída causa específica. Como algunos pacientes mueren por otras cosas diferentes al cáncer, el efecto en el mundo real es menor, HR 3,14 que hace referencia a la incidencia acumulada de recaída sumando causa tumoral y muerte no tumoral. Ambos alcanzan la significación estadística,  $p < 0,01$ .

### **c) Relación entre el grado histológico y la supervivencia libre de evento (SLE)**

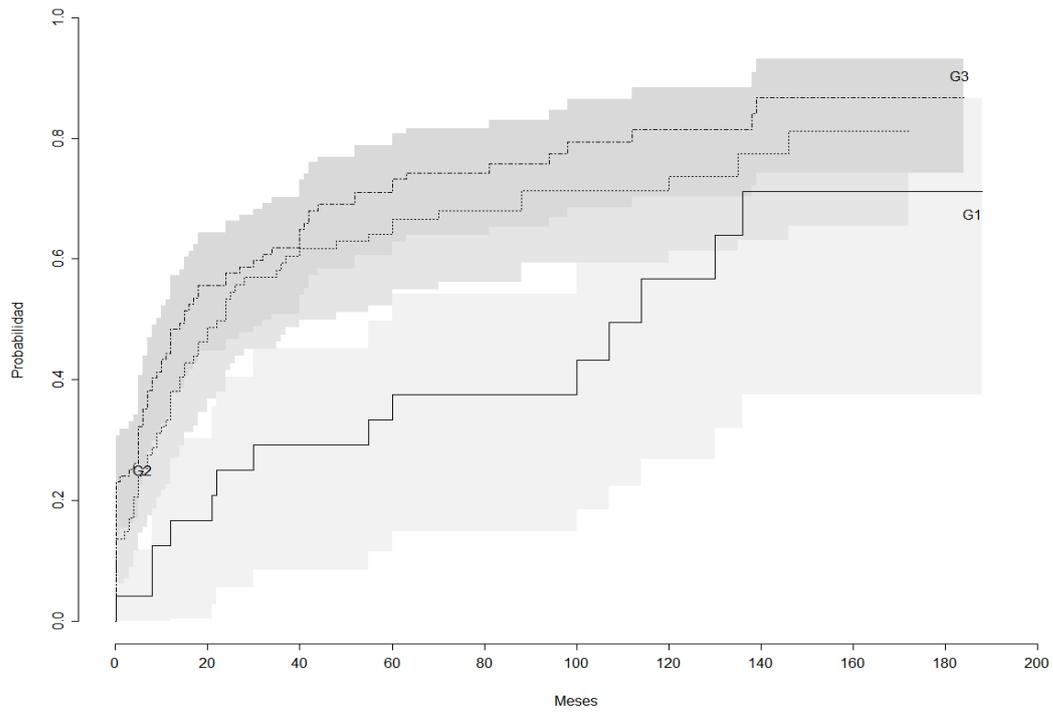
En la **Tabla 16** se muestra la incidencia acumulada en relación con el grado histológico.

En la curva de SLE se ve que el grado 2 se comporta de manera parecida al grado 3, mientras que el grado 1 es el que muestra mejor pronóstico. (**Figura 18A**)

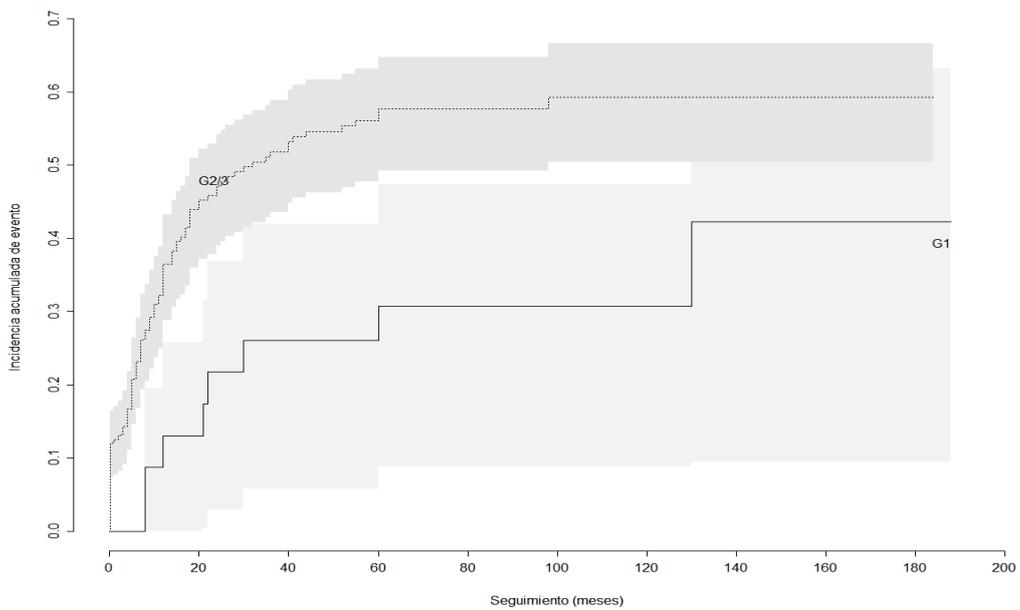
La SLE a 5 años fue 62,5% (IC 95%, 40,3-74) para G1, 33,4% (IC 95%, 23,6-43,5) para G2 y 26,8% (IC 95%, 18,4-35,8) para G3.

El resultado es significativo con la técnica de Chi cuadrado ( $X^2$ )= 9,1 siendo  $p = 0,01$ .

Teniendo en cuenta que los grado 2 se comportan de modo similar a los grado 3, hemos agrupado la muestra uniendo los grados 3 y 2 y comparándolos con grado 1 como se muestra en la **Figura 18B**.



**A**



**B**

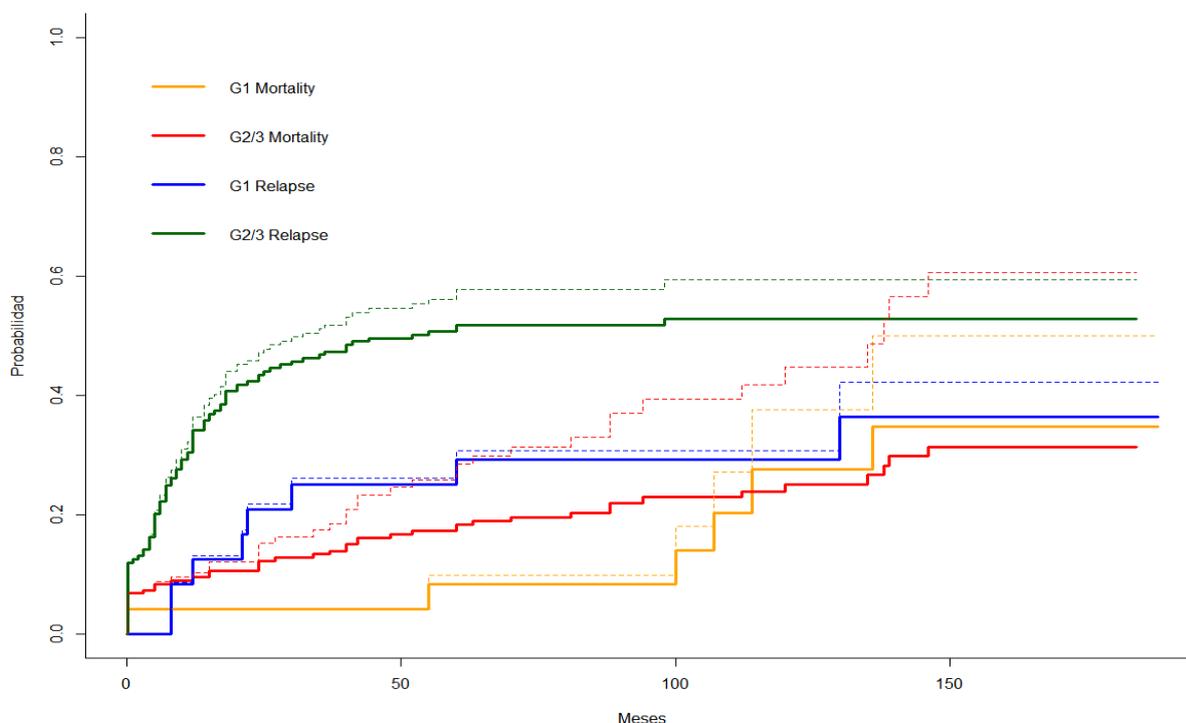
**Figura 18.** Como en casos anteriores, la curva muestra el inverso de la supervivencia libre de evento (es decir, 1-SLE). Se interpreta como la proporción estimada de pacientes que experimentan uno de los dos eventos (recaída o muerte) a lo largo del tiempo.

En la **Figura 19** y en la **Tabla 16** se muestra el modelo de riesgos competitivos para el grado histológico dicotomizado, grado 3-2 vs grado 1.

Tras ajustar los eventos competitivos, la tasa de recaída a 5 años es del 29,1% para grado 1 vs 51,8% para grados 2 y 3,  $p$  (log-rank)= 0,04.

<b>Modelo para grado (grado 2 y 3 vs grado 1)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>SLE</b>	2,10 (1,21-3,65)	0,01
<b>Riesgo causa específica (recaída)</b>	2,29 (1,11-4,72)	0,02
<b>Riesgo causa específica (muerte no tumoral)</b>	1,80 (0,77-4,25)	0,77
<b>Incidencia acumulada de fallo (recaída)</b>	1,99 (1,03-3,84)	0,04
<b>Incidencia acumulada de fallo (muerte no tumoral)</b>	1,11 (0,50-2,44)	0,8

**Tabla 16.** Efecto pronóstico de G2/3 versus G1 sobre la supervivencia libre de evento. Nota: el riesgo causa-específico representa una situación ideal sin eventos competitivos; las incidencias acumuladas de fallos se estiman mediante regresión de eventos competitivos.



**Figura 19.** Comparación gráfica de la incidencia acumulada de eventos (mortalidad y recaída).

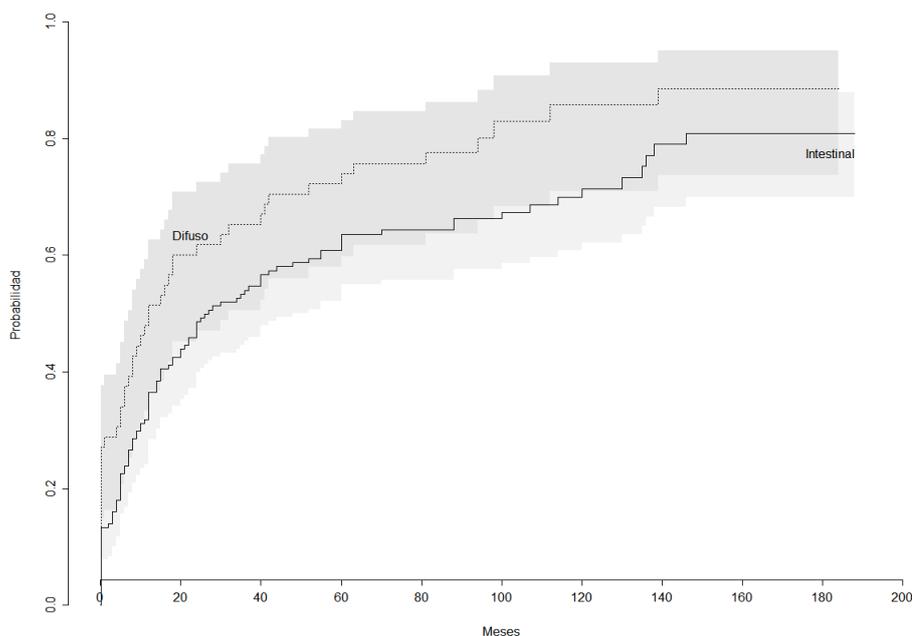
Leyenda: las líneas gruesas representan curvas de incidencia acumulada de cada causa de fallo en presencia de eventos competitivos. Las líneas punteadas representan la incidencia cada causa de fallo en una situación 'ideal' sin eventos competitivos.

**d) Relación entre el tipo histológico de Lauren y la supervivencia libre de evento (SLE)**

Como se muestra en la **Figura 20** y en la **Tabla 17**, a 5 años, la SLE es de 36,4% (IC 95% 28,2-44,1) para los tipos intestinales versus 26% (IC 95% 15,6-37,7) en el caso de los difusos, siendo significativo desde el punto de vista estadístico,  $p=0,03$ .

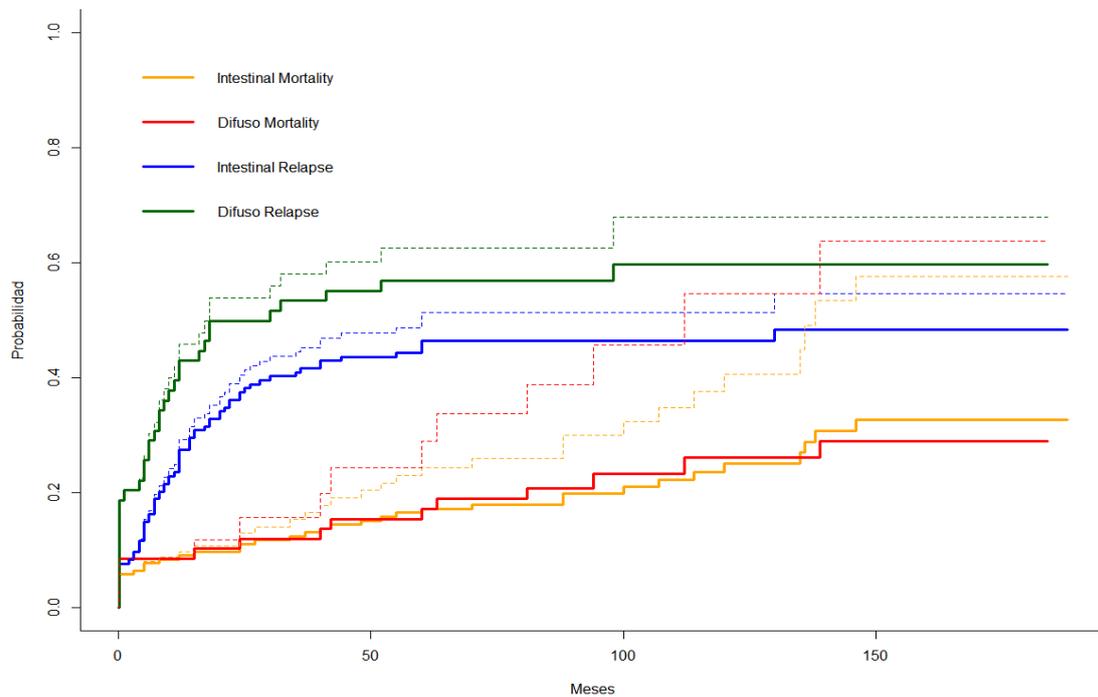
<b>Modelo para el tipo de Lauren (Intestinal vs Difuso)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
SLE	1,47 (1,05-2,06)	0,03
Riesgo causa específica (recaída)	1,54 (1,02-2,32)	0,04
Riesgo causa específica (muerte no tumoral)	1,30 (0,71-2,37)	0,4
Incidencia acumulada de fallo (recaída)	1,46 (0,97-2,20)	0,07
Incidencia acumulada de fallo (muerte no tumoral)	1,05 (0,58-1,88)	0,88

**Tabla 17.** Efecto pronóstico del tipo intestinal versus difuso sobre la SLE. Nota: el riesgo causa-específico representa una situación ideal sin eventos competitivos; las incidencias acumuladas de fallos se estiman mediante regresión de eventos competitivos.



**Figura 20.** Como en casos anteriores, la curva muestra el inverso de la supervivencia libre de evento (es decir, 1-SLE). Se interpreta como la proporción estimada de pacientes que experimentan la recaída (o muerte) a lo largo del tiempo.

A continuación se muestran las curvas de recurrencia y mortalidad según el tipo de Lauren y utilizando el modelo de Fine y Gray. (**Figura 21**)



**Figura 21.** La relación entre el tipo histológico de Lauren y la recurrencia tumoral según el modelo de Fine y Gray.

Si tenemos en cuenta los eventos competitivos, nos encontramos que recaen a 5 años el 46,3% de los tipo intestinal de Lauren vs 56,8% de los difusos. En este caso, no es estadísticamente significativo,  $p=0,06$ .

### 5.3.2. Efecto pronóstico de variables moleculares

#### a) Relación entre los marcadores tumorales y la recidiva tumoral

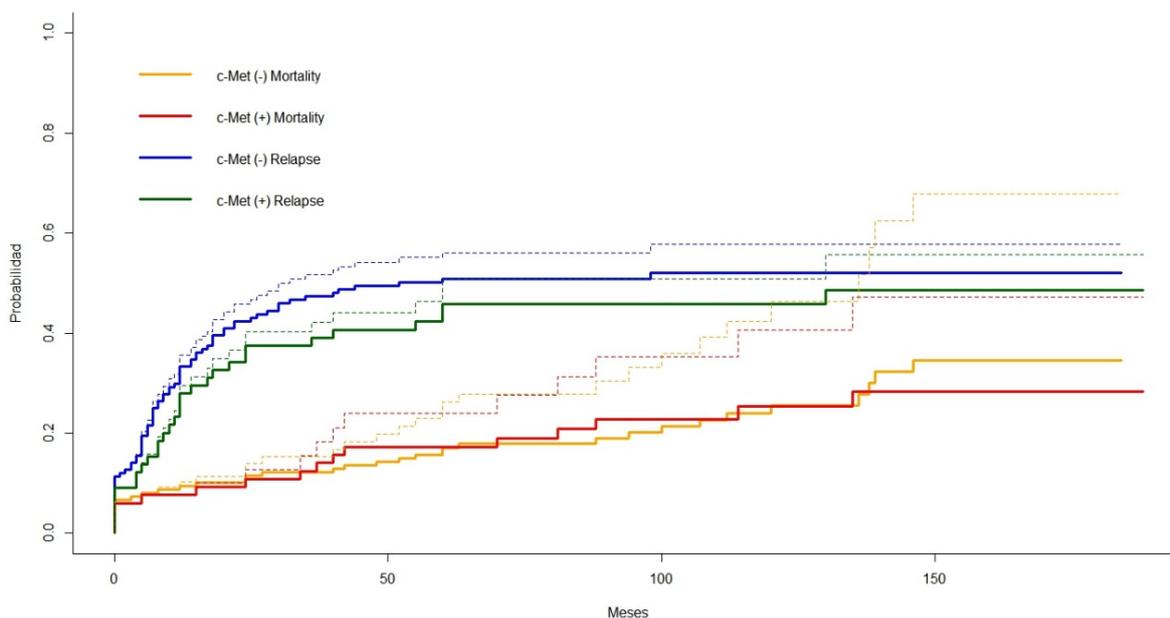
Evaluamos también el efecto pronóstico de la inmunohistoquímica de tres biomarcadores: c-MET, IGF-1 y VEGFR. Estos análisis se han realizado incluyendo a los pacientes metastásicos de entrada, a los que se adjudica un tiempo libre de recaída=0,1.

## c-MET

Como se muestra en la **Tabla 18 y Figura 22**, en este modelo de riesgos competitivos, la incidencia de recaída a 5 años es 50,8% para c-MET (-) vs. 45,75% para c-MET (+), pero no es significativo ( $p=0,41$ ).

Modelo	HR (IC 95%)	p
SLE	0,82 (0,58-1,16)	0,25
Riesgo causa-específico (recaída)	0,82 (0,54-1,25)	0,36
Riesgo causa-específico (muerte no tumoral)	0,82 (0,53-1,25)	0,36
Incidencia acumulada de fallo (recaída)	0,84 (0,56-1,27)	0,41
Incidencia acumulada de fallo (muerte no tumoral)	0,99 (0,55-1,76)	0,96

**Tabla 18.** Efecto pronóstico de la expresión de c-MET sobre la supervivencia libre de evento. Nota: el riesgo causa-específico representa una situación ideal sin eventos competitivos; las incidencias acumuladas de fallos se estiman mediante regresión de eventos competitivos.



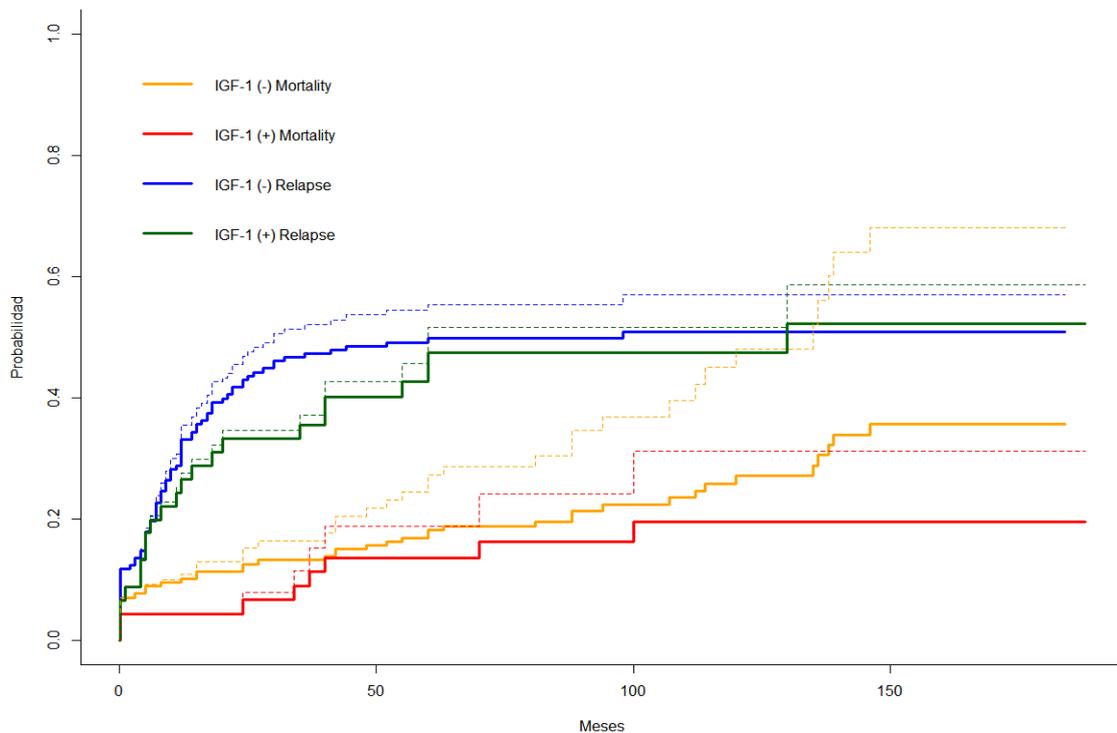
**Figura 22.** Curvas de incidencia acumulada para c-MET (modelo de riesgos competitivos). Leyenda: las líneas gruesas representan curvas de incidencia acumulada de cada causa de fallo en presencia de eventos competitivos. Las líneas punteadas representan la incidencia cada causa de fallo en una situación 'ideal' sin eventos competitivos.

## IGF-1R

Para IGF-1R, la incidencia acumulada de recaída a 5 años usando el modelo de riesgos competitivos es 49,7% para IGF-1R (-) versus 47,4% para IGF-1 (+), pero tampoco es significativo ( $p=0,68$ ). (Tabla 19 y Figura 23)

Modelo	HR (IC 95%)	p
SLE	0,72 (0,48-1,07)	0,10
Riesgo causa específica (recaída)	0,84 (0,52-1,34)	0,62
Riesgo causa específica (muerte no tumoral)	0,52 (0,25-1,11)	0,09
Incidencia acumulada de fallo (recaída)	0,91 (0,58-1,42)	0,68
Incidencia acumulada de fallo (muerte no tumoral)	0,63 (0,30-1,34)	0,23

**Tabla 19.** Efecto pronóstico de la expresión de IGF-1R sobre la supervivencia libre de evento. Nota: el riesgo causa-específico representa una situación ideal sin eventos competitivos; las incidencias acumuladas de fallos se estiman mediante regresión de eventos competitivos.



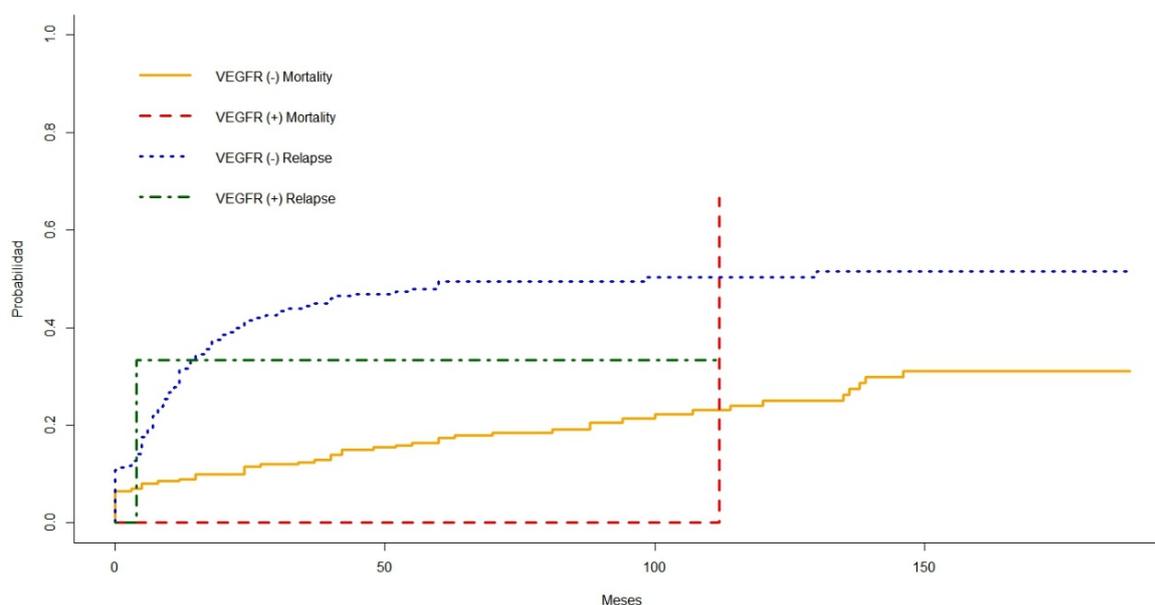
**Figura 23.** Curvas de incidencia acumulada para IGF-1R (modelo de riesgos competitivos). Leyenda: las líneas gruesas representan curvas de incidencia acumulada de cada causa de fallo en presencia de eventos competitivos. Las líneas punteadas representan la incidencia cada causa de fallo en una situación 'ideal' sin eventos competitivos.

## VEGFR-2

En pocos casos en los que el VEGFR-2 dio positivo, por lo que, la incidencia acumulativa de recaída no puede ser estimada y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de la expresión de este marcador de angiogénesis (Tabla 20 y Figura 24).

Modelo	HR (IC 95%)	p
SLE	0,71 (0,17-2,85)	0,62
Riesgo causa específica (recaída)	0,56 (0,08-4,03)	0,56
Riesgo causa específica (muerte no tumoral)	0,99 (0,14-7,19)	0,98
Incidencia acumulada de fallo (recaída)	0,65 (0,07-5,71)	0,70
Incidencia acumulada de fallo (muerte no tumoral)	1,27 (0,25-6,44)	0,77

**Tabla 20.** Efecto pronóstico de la expresión de VEGFR-2 sobre la supervivencia libre de enfermedad. Nota: el riesgo causa-específico representa una situación ideal sin eventos competitivos; las incidencias acumuladas de fallos se estiman mediante regresión de eventos competitivos.



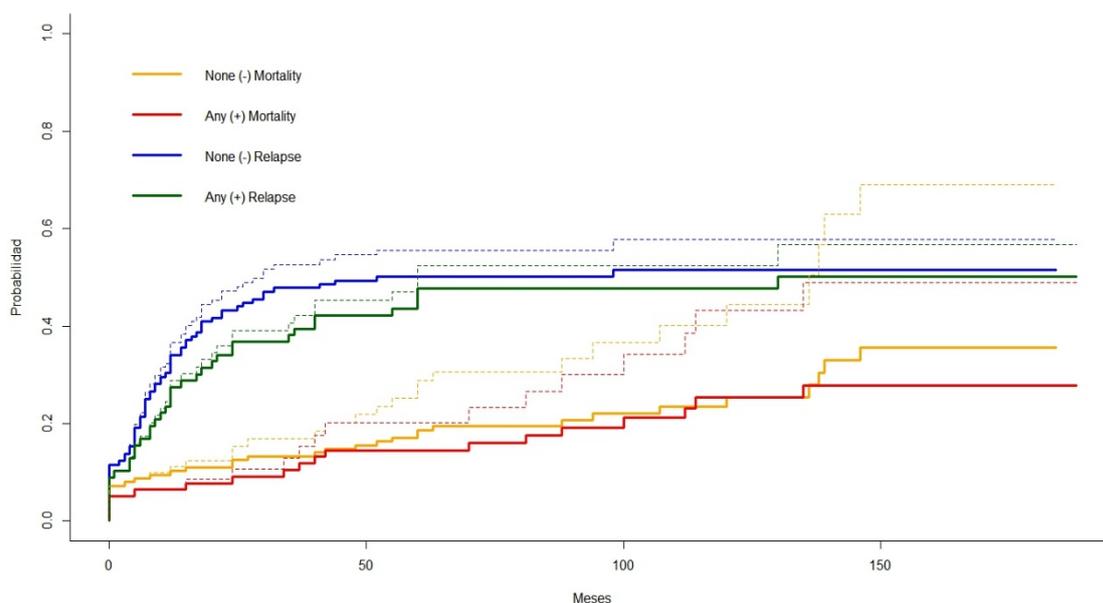
**Figura 24.** Curvas de incidencia acumulada para VEGFR (modelo de riesgos competitivos). Leyenda: las líneas gruesas representan curvas de incidencia acumulada de cada causa de fallo en presencia de eventos competitivos. Las líneas punteadas representan la incidencia cada causa de fallo en una situación 'ideal' sin eventos competitivos.

## Presencia de cualquier marcador

En la **Tabla 21** y **Figura 25** se muestra el efecto de presentar cualquier marcador positivo, c-MET, IGF-1R y/o VEGFR-2 vs ninguno de ellos confirmándose la ausencia de valor pronóstico de la expresión de dichos marcadores en esta serie.

Modelo	HR (IC 95%)	p
SLE	0,80 (0,57-1,11)	0,17
Riesgo causa específica (recaída)	0,83 (0,56-1,25)	0,37
Riesgo causa específica (muerte no tumoral)	0,73 (0,41-1,30)	0,29
Incidencia acumulada de fallo (recaída)	0,89 (0,60-1,30)	0,54
Incidencia acumulada de fallo (muerte no tumoral)	0,88 (0,51-1,55)	0,67

**Tabla 21.** Efecto pronóstico de la expresión de cualquier marcador sobre la SLE. Nota: el riesgo causa-específico representa una situación ideal sin eventos competitivos; las incidencias acumuladas de fallos se estiman mediante regresión de eventos competitivos.



**Figura 25.** Curvas de incidencia acumulada para algún biomarcador positivo vs ninguno. Leyenda: las líneas gruesas representan curvas de incidencia acumulada de cada causa de fallo en presencia de eventos competitivos. Las líneas punteadas representan la incidencia cada causa de fallo en una situación ‘ideal’ sin eventos competitivos.

## b) Relación de la expresión de los marcadores moleculares con el estadio

### Relación de la expresión de c-MET con el estadio T

La positividad del c-MET no depende del grado de extensión local del tumor habiendo, en todos los estadios, desde T1 a T4, casi el mismo porcentaje de casos c-MET (+)/c-MET (-) con una relación 1/2,5 (p=0,4) lo que lleva a pensar que este marcador no influye en el crecimiento tumoral. (Figura 26 y Tabla 22)

Estadio T	c-MET Negativo N (%)	c-MET Positivo N (%)	Total N (%)
T0	2 50	2 50	4 19
T1	18 66,7	9 33,3	27 12,5
T2	30 71,4	12 28,6	42 19,4
T3	45 63,4	26 36,6	71 32,9
T4	55 76,4	17 23,6	72 33,3
<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>66</b>	<b>216</b>

Tabla 22. Relación de la expresión c-MET con el estadio tumoral T.

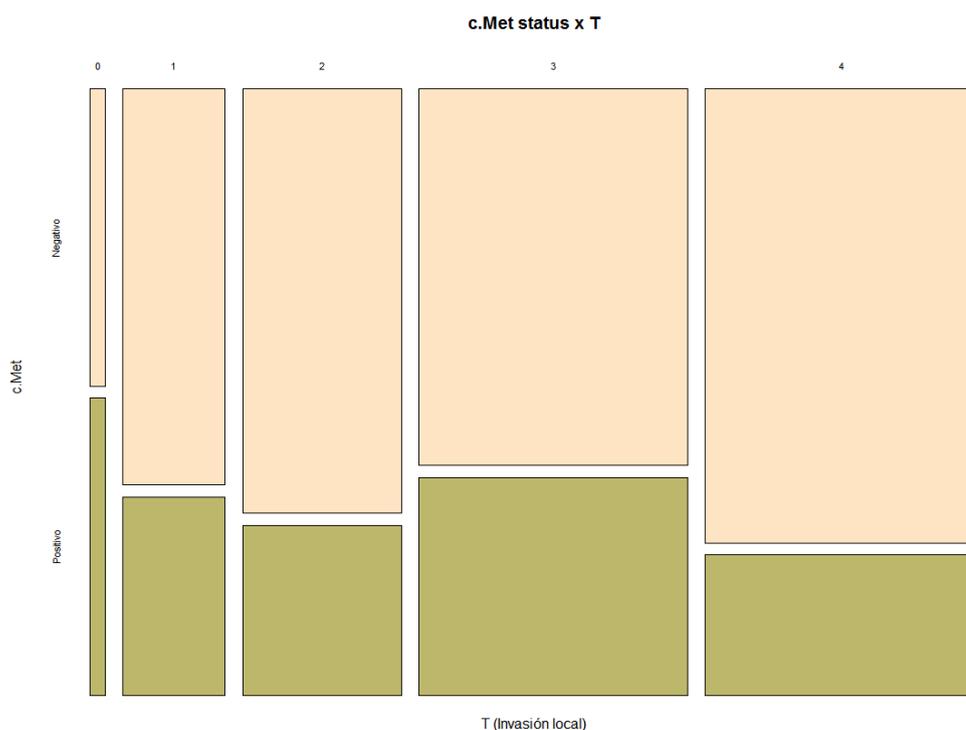


Figura 26. Relación de la expresión c-MET con el estadio tumoral T.

La invasión transmural no muestra una asociación estadísticamente significativa con la expresión o no de c-MET ( $p=0,4$ ). Resultados del test de Fisher,  $p = 0,4$ . Así por ejemplo en el 50% de cánceres T1 eran c-MET (+) frente al 23,6% en los T4.

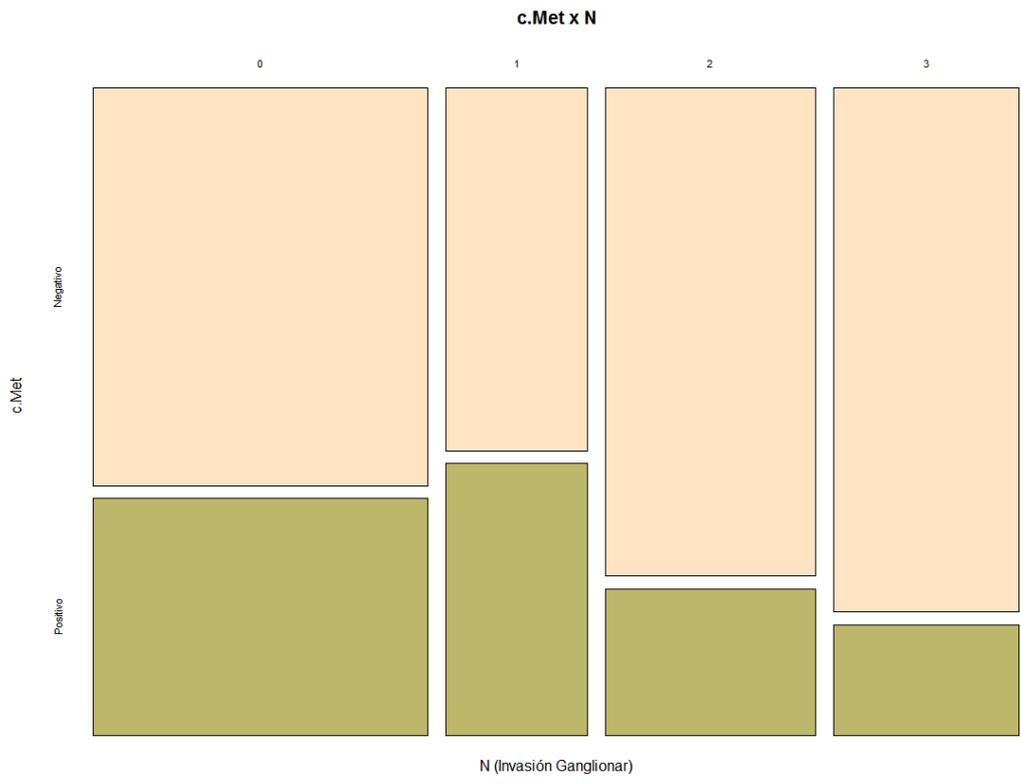
### Relación de la expresión de c-MET con el estadio ganglionar N

Los cánceres con estadio ganglionar N2 y N3 tienen c-MET preponderantemente negativo (70-80%), lo que puede significar que la ausencia del marcador favorece la diseminación ganglionar (**Figura 27** y **Tabla 23**).

Estadio N	c-MET Negativo N (%)	c-MET Positivo N (%)	Total N (%)
<b>N0</b>	52 62,7	31 37,3	83 38,4
<b>N1</b>	20 57,1	15 42,9	35 16,2
<b>N2</b>	40 76,9	12 23,1	52 24,1
<b>N3</b>	38 82,6	8 17,4	46 21,3
<b>Total</b>	150	66	<b>216</b>

**Tabla 23.** Relación de la expresión de c-MET con el estadio ganglionar N.

Se puede observar que, a medida que aumenta la afectación ganglionar, disminuye la expresión de c-MET siendo del 37,3% en cánceres N0 frente a 17,4% en los N3. Estas diferencias son estadísticamente significativas con  $X^2=9,43$ , 4 grados de libertad,  $p = 0,02$ . Resultados del test de Fisher,  $p = 0,02$ .



**Figura 27.** Relación de la expresión c-MET con el estadio ganglionar N.

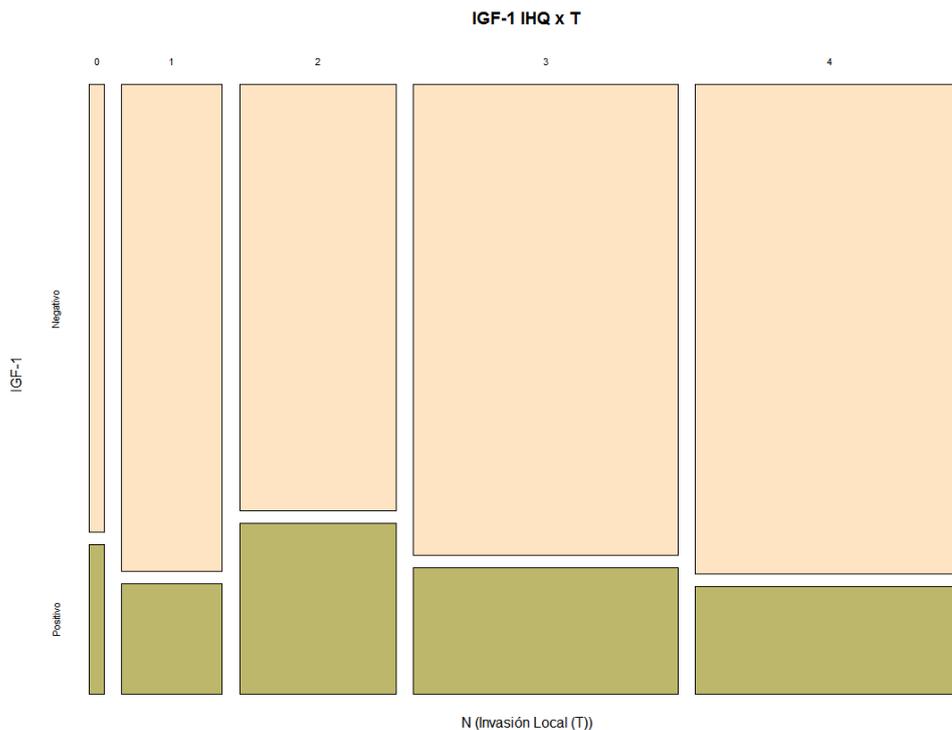
**Relación de la expresión de IGF-1R con el estadio tumoral T**

En el caso de IGF-1R ocurre algo similar a lo visto previamente con c-MET. Como se muestra en la **Figura 28** y **Tabla 24**, respecto a la relación de la expresión de IGF-1R con el estadio T, la mayoría de los casos tienen el marcador negativo lo cual nos hace pensar que este marcador no influye en la extensión local del tumor.

Estadio T	IGF-1R Negativo N (%)	IGF-1R Positivo N (%)	Total N (%)
T0	3 75	1 25	4 1,9
T1	22 81,5	5 18,5	27 12,5
T2	30 71,4	12 28,6	42 19,4
T3	56 78,9	15 21,1	71 32,9
T4	59 81,9	13 18,1	72 33,3
<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>66</b>	<b>216</b>

**Tabla 24.** Relación de la expresión de IGF-1R con el estadio tumoral T.

Se observa que la invasión transmural no muestra una asociación estadísticamente significativa con la expresión o no de IGF-1R. Las diferencias de expresión de IGF-1R entre distintos estadios T no son estadísticamente significativas con  $X^2=1,93$ , 4 grados de libertad,  $p=0,74$ . Resultados del test de Fisher,  $p=0,71$ .



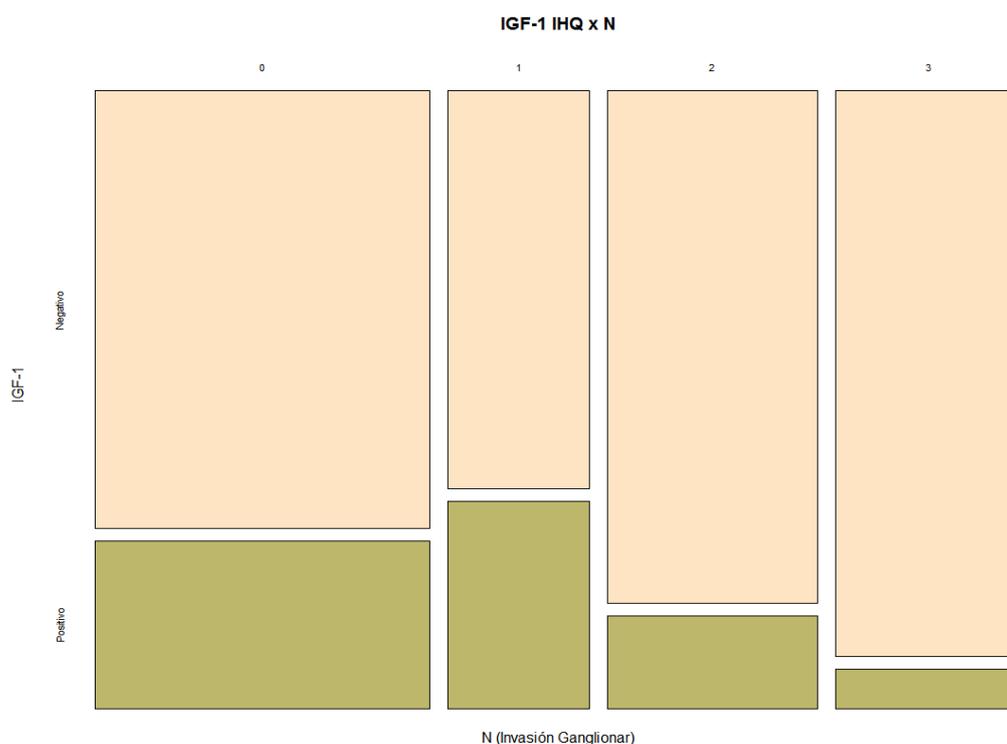
**Figura 28.** Relación de la expresión de IGF-1R con el estadio tumoral T.

## Relación de la expresión de IGF-1R con el estadio ganglionar N

Los cánceres con estadio ganglionar N2 y N3 tienen IGF-1R preponderantemente negativo (84,6-93,5%), lo que puede significar que la ausencia del marcador favorece la diseminación ganglionar (**Figura 29** y **Tabla 25**).

Estadio N	IGF-1 Negativo N (%)	IGF-1 Positivo N (%)	Total N (%)
<b>N0</b>	60 72,3	23 27,7	83 38,4
<b>N1</b>	23 65,7	12 34,3	35 16,2
<b>N2</b>	44 84,6	8 15,4	52 24,1
<b>N3</b>	43 93,5	3 6,5	46 21,3
<b>Total</b>	150	66	<b>216</b>

**Tabla 25.** Relación de la expresión de IGF-1R con el estadio ganglionar N.



**Figura 29.** Relación de la expresión de IGF-1R con el estadio ganglionar N.

Observamos como, a medida que aumenta la afectación ganglionar, disminuye la expresión de IGF-1R siendo del 27,7% en cánceres N0 frente a 6,5% en tumores N3. Estas diferencias son estadísticamente significativas con  $X^2=12,63$ , 3 grados de libertad,  $p=0,01$ . Resultados del test de Fisher,  $p=0,003$ .

### c) Relación de los marcadores con el grado de diferenciación tumoral

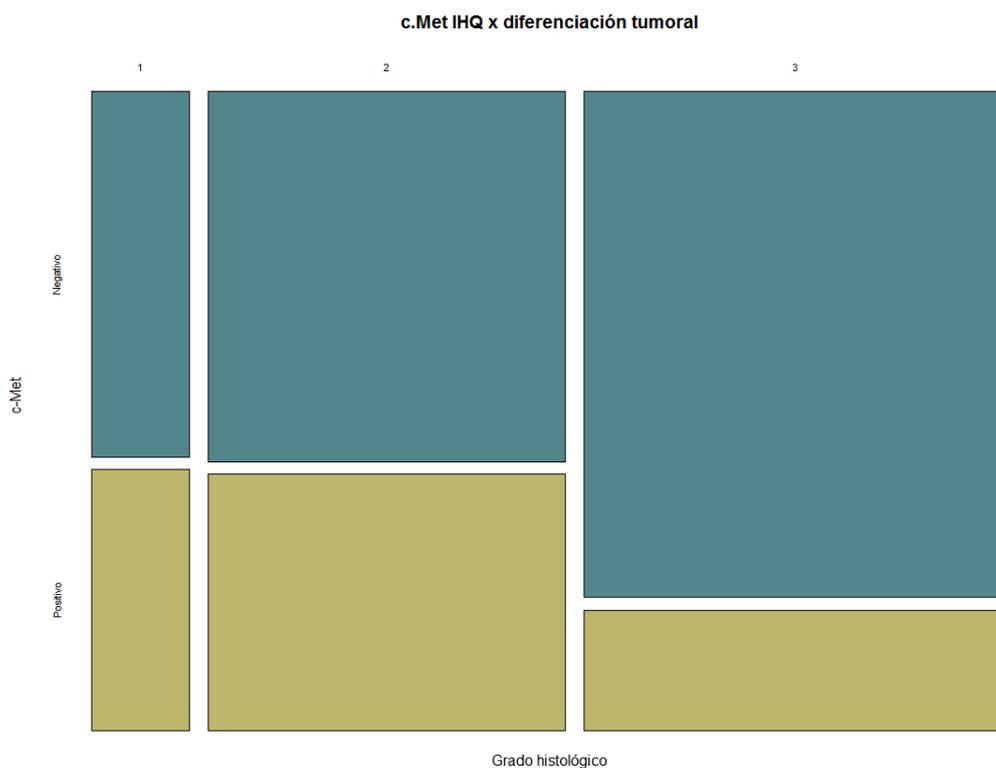
#### Relación de la expresión de c-MET con el grado de diferenciación tumoral

Como se muestra en la **Figura 30** y en la **Tabla 26**, el porcentaje de c-MET (+) es similar en tumores bien o moderadamente diferenciados. En cambio, en los tumores poco diferenciados observamos que un 80% presentan c-MET (-), con lo cual podemos concluir que la ausencia del marcador se relaciona con peor grado de diferenciación.

Diferenciación tumoral (G)	c-MET Negativo N (%)	c-MET Positivo N (%)	Total N (%)
<b>G1</b>	14 58,3	10 41,7	24 11,1
<b>G2</b>	52 59,1	36 40,9	88 40,7
<b>G3</b>	84 80,8	20 19,2	104 48,1
<b>Total</b>	150	66	<b>216</b>

**Tabla 26.** Relación de la expresión c-MET con el grado de diferenciación.

Se puede notar que a medida que aumenta el grado, disminuye la expresión de c-MET siendo del 58,3% en cánceres G1 frente al 80,8% en tumores G3. Estas diferencias son estadísticamente significativas con  $X^2=12,12$ , 2 grados de libertad,  $p=0,002$ . Resultados del test de Fisher,  $p=0,001$ .



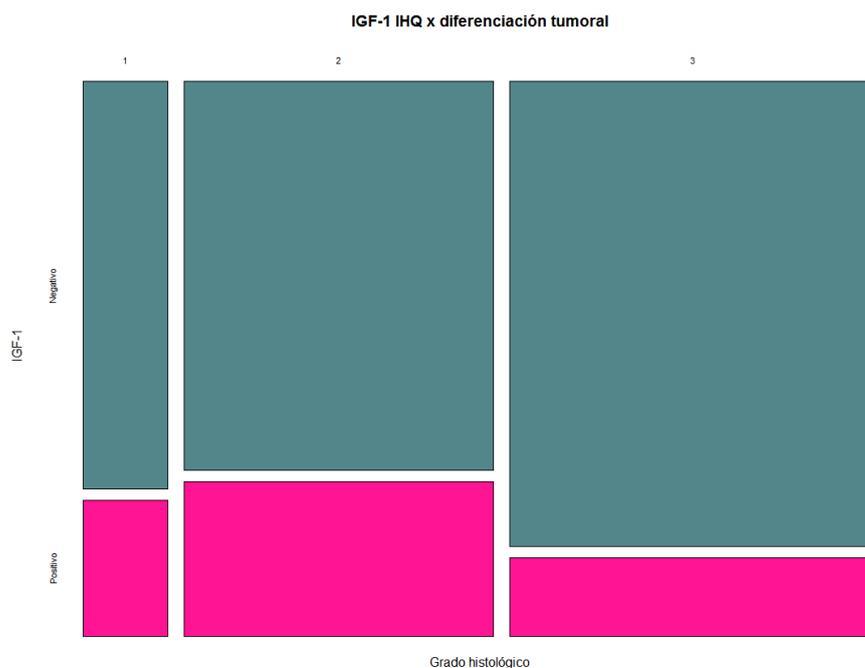
**Figura 30.** Relación de la expresión c-MET con el grado de diferenciación.

### Relación de la expresión de IGF-1R con el grado de diferenciación tumoral

A diferencia del c-MET y como se observa en la **Figura 31** y en la **Tabla 27**, la presencia o ausencia del IGF-1R no influye en el grado de diferenciación tumoral.

Diferenciación tumoral (G)	IGF-1R Negativo N (%)	IGF-1R Positivo N (%)	Total N (%)
<b>G1</b>	18 75,0	6 25,0	24 11,1
<b>G2</b>	63 71,6	25 28,4	88 40,7
<b>G3</b>	89 85,6	15 14,4	104 48,1
<b>Total</b>	150	66	<b>216</b>

**Tabla 27.** Relación de la expresión IGF-1R con el grado de diferenciación.



**Figura 31.** Relación de la expresión IGF-1R con el grado de diferenciación.

Se observa como la expresión de IGF-R1 no se modifica según el grado histológico. Las diferencias de expresión de IGF-1R entre distintos grados histológicos no son estadísticamente significativas con  $X^2=5,78$ , 2 grados de libertad,  $p=0,05$ . Resultados del test de Fisher,  $p = 0,05$ .

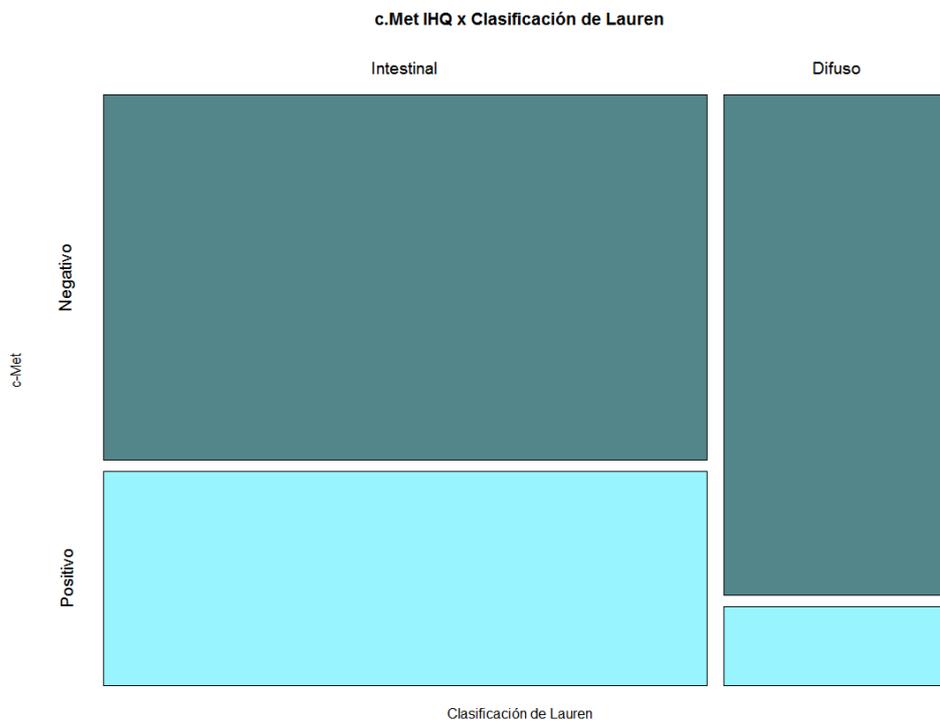
#### **d) Relación de los marcadores con el tipo histológico de Lauren**

##### **Relación de la expresión de c-MET con el tipo histológico de Lauren**

Para el tipo intestinal de Lauren, la relación entre c-MET positivo y negativo es de 1/2, en cambio para el tipo difuso, la relación es 1/8, lo que significa que la negatividad del marcador se asocia con el tipo difuso de Lauren (**Figura 32 y Tabla 28**).

<b>Clasificación de Lauren</b>	<b>c-MET Negativo N (%)</b>	<b>c-MET Positivo N (%)</b>	<b>Total N (%)</b>
<b>Intestinal</b>	99 63,1	58 36,9	157 72,7
<b>Difuso</b>	51 86,4	8 13,6	59 27,3
<b>Total</b>	150	66	<b>216</b>

**Tabla 28.** Relación de la expresión c-MET con el tipo histológico de Lauren.



**Figura 32.** Relación de la expresión c-MET con el tipo histológico de Lauren.

Se observa que los tumores difusos tienen un menor porcentaje de expresión de c-MET que los intestinales, 13,6% vs 36,9%, odds ratio (OR) de 0,26,  $p=0,001$ . Esto podría ser una de las causas por las que c-MET no tiene un efecto pronóstico adverso, al ocurrir con mayor frecuencia en tumores intestinales, con biología a priori menos agresiva.

## Relación de la expresión de IGF-1R con el tipo histológico de Lauren

También la negatividad IGF-1R se asocia con tumores difusos de Lauren (**Figura 33 y Tabla 29**).

Clasificación de Lauren	IGF-1R Negativo N (%)	IGF-1R Positivo N (%)	Total N (%)
Intestinal	115 73,2	42 26,8	157 72,7
Difuso	55 93,2	4 6,8	59 27,3
<b>Total</b>	170	46	<b>216</b>

**Tabla 29.** Relación de la expresión IGF-1R con el tipo histológico de Lauren.

Se observa que los tipos difusos tienen menor porcentaje de expresión de IGF-1R que los intestinales, 6,8% vs 26,8%, OR 0,20, p=0,001.



**Figura 33.** Relación de la expresión IGF-1R con el tipo histológico de Lauren.

### 5.3.3. Regresión de riesgos proporcionales de Cox

#### a) Regresión de riesgos proporcionales de Cox para supervivencia libre de evento

En el **análisis univariante** el estadio, tipo histológico y grado se muestran como variables pronóstico asociándose con mayor riesgo de recurrencia tumoral: T3/4, tipo difuso, N+ y grado 2/3. Sin embargo, en el **análisis multivariante solo el estadio T y N muestran valor pronóstico** para SLE, no así el grado ni el tipo histológico de Lauren. Así, el riesgo de recurrir se multiplica por 1,96 en los T3/4 vs T1/2 de forma estadísticamente significativa,  $p < 0,01$  y por 2,42 en los N+ vs N0. (Tablas 30 y 31)

VARIABLES	HR	IC 95%	p
T3/4	2,80	1,95-4,03	< 0,01
Grado histológico difuso	1,47	1,05-2,06	0,02
N+	3,16	2,21-4,52	<0,01
G2/3	2,10	1,21-3,65	<0,01

Tabla 30. Análisis univariante de las variables con valor pronóstico sobre la SLE.

VARIABLES	HR	IC 95%	p
T3/4	1,96	1,29 - 2,97	< 0,01
Grado histológico difuso	1,23	0,87 - 1,74	0,23
N+	2,43	1,66 - 3,55	< 0,01
G2/3	1,08	0,58 - 1,99	0,81

Tabla 31. Análisis multivariante de las variables con valor pronóstico sobre la SLE.

#### b) Regresión de riesgos proporcionales de Cox para supervivencia global

En el **análisis univariante** el estadio y el grado se muestran como variables pronóstico asociándose con mayor riesgo de muerte: T3/4, N+ y grado 2/3. Sin embargo, en el **análisis multivariante solo el estadio T y N muestran valor pronóstico**, no así el grado, para supervivencia. De este modo, el riesgo de muerte se multiplica por 2,18 en los T3/4 vs T1/2 de forma estadísticamente significativa,  $p < 0,01$  y por 2,19 en los N+ vs N0. (Tablas 32 y 33)

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>T3/4</b>	2,91	2,01-4,21	< 0,001
<b>Grado histológico difuso</b>	1,27	0,90-1,78	0,17
<b>Anillo de sello</b>	1,19	0,80-1,77	0,38
<b>G2/3</b>	1,97	1,13-3,42	0,02
<b>N+</b>	2,91	2,03-4,15	<0,01
<b>VEGF</b>	0,72	0,48-1,07	0,11
<b>c-MET</b>	0,91	0,64-1,28	0,59

**Tabla 32.** Análisis univariante de las variables con valor pronóstico sobre la SG.

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>T3/4</b>	2,18	1,43-3,33	<0,01
<b>N+</b>	2,19	1,5-3,22	<0,01
<b>Grado histológico difuso</b>	1,04	0,66-1,63	0,86
<b>G2/3</b>	1	0,54-1,86	0,99
<b>Anillo de sello</b>	1,03	0,61-1,73	0,92

**Tabla 33.** Análisis multivariante de las variables con valor pronóstico sobre la SG.

## **6. DISCUSIÓN**

El cáncer gástrico presenta, incluso en los casos en los que se realiza una cirugía radical con intención curativa, una supervivencia a 5 años de 30% en estadios T3-4 o N+ <sup>88</sup>. En nuestra serie, la SLE a 5 años fue de 33,6% (IC 95%, 27,2-40) y la SG a 5 años de 35.4% (IC 95, 29-41,5). La similitud de ambos eventos, SLE y SG, pone de manifiesto el mal pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico avanzado, es decir, la escasa supervivencia una vez se que produce la recurrencia.

El tratamiento perioperatorio con quimioterapia o quimio y radioterapia ha demostrado un incremento en la supervivencia sin existir en la actualizad parámetros moleculares aprobados en práctica clínica que ayuden a determinar el pronóstico ni a la selección de pacientes con alto riesgo de recurrencia.

La investigación desarrollada hoy día en el campo de la biología molecular del cáncer gástrico tiene como objetivo definir el papel de los biomarcadores en cuanto a su implicación en distintas vías de señalización, de proliferación y en la angiogénesis, y en consecuencia, su utilidad en predecir la agresividad del tumor y la capacidad de respuesta a quimioterapia y a fármacos antidiaria. En los países occidentales, la quimioterapia ha impactado escasamente en la supervivencia, de ahí la necesidad de analizar marcadores tumorales con el fin de crear fármacos-diana específicos. Sin embargo, en los últimos años múltiples de estos fármacos antidiaria han fracasado en demostrar beneficio en enfermedad metastásica y por otra parte, el campo de investigación con estos marcadores en tumores resecables es todavía bastante restringido.

En una revisión realizada por *Chua TC y Merrett ND* sobre 49 estudios publicados hasta 2012 sobre marcadores tumorales en el cáncer gástrico, recogiendo 11337 pacientes, con una mediana de 128 pacientes (rango, 25 – 1786 casos) por estudio, la **mediana de edad** de los pacientes es de 59 años (rango, 51-69 años), más baja que en el presente estudio en el cual fue de 73 años, manteniéndose una incidencia más alta de varones<sup>89</sup>.

Pocos estudios hacen referencia al papel de los **antecedentes familiares** de neoplasia gástrica o al de las **lesiones gástricas con potencial maligno** en la expresión de los biomarcadores. No obstante, se reitera la presentación con síntomas inespecíficos lo que deriva en un diagnóstico tardío y en estadios avanzados. *Jemal A* et al describen la epigastralgia, la dispepsia y el síndrome general como los síntomas más frecuentes de manifestación, imponiéndose ante la débil sospecha clínica, la necesidad de un

programa de cribado y de seguimiento de lesiones premalignas<sup>90</sup>. En nuestra serie, los síntomas más frecuentes al diagnóstico fueron la epigastralgia, el síndrome general, la anemia y la intolerancia oral, todos ellos presentes en más del 20% de los pacientes.

La **localización** más frecuente del adenocarcinoma gástrico en nuestra serie es a nivel del antro lo que coincide con la literatura, siendo entorno a un 60% del total. Aproximadamente un 70% de los adenocarcinomas gástricos son de tipo intestinal y un 30% de tipo difuso como se describe en otras series.

Según la **clasificación AJCC**, la distribución por estadios de los adenocarcinomas gástricos es la siguiente: estadio I 20%, estadio II 19%, estadio III 34% y estadio IV 27% que es similar a la de nuestra serie. Así mismo, la mayoría de los estudios y el metaanálisis de *Chua TC y Merrett ND* observan que los adenocarcinomas gástricos estadio III y IV representan entre el 50% y el 70% de los casos de las neoplasias gástricas de esta estirpe histológica tal como se representa en la **Tabla 34**<sup>89</sup>.

Estudio	Año	Pacientes	Edad (mediana)	Estadio I-II (%)	Estadio III-IV (%)	Tipo intestinal (%)	Tipo difuso (%)	Tipo mixto (%)
Meta-análisis mediana	2009	11337	59	44%	56%	54%	41%	3%
Mediana rango	2000-2011	25-1786	51-69	0-83%	17-100%	33-85%	15-63%	0-25%
<b>Esta tesis</b>	<b>2000-2012</b>	<b>245</b>	<b>73</b>	<b>51,4%</b>	<b>47,7%</b>	<b>68,6%</b>	<b>29%</b>	<b>-</b>

**Tabla 34.** Comparación entre los resultados de la tesis y los resultados del anterior metaanálisis en cuanto a las características del tumor<sup>89</sup>.

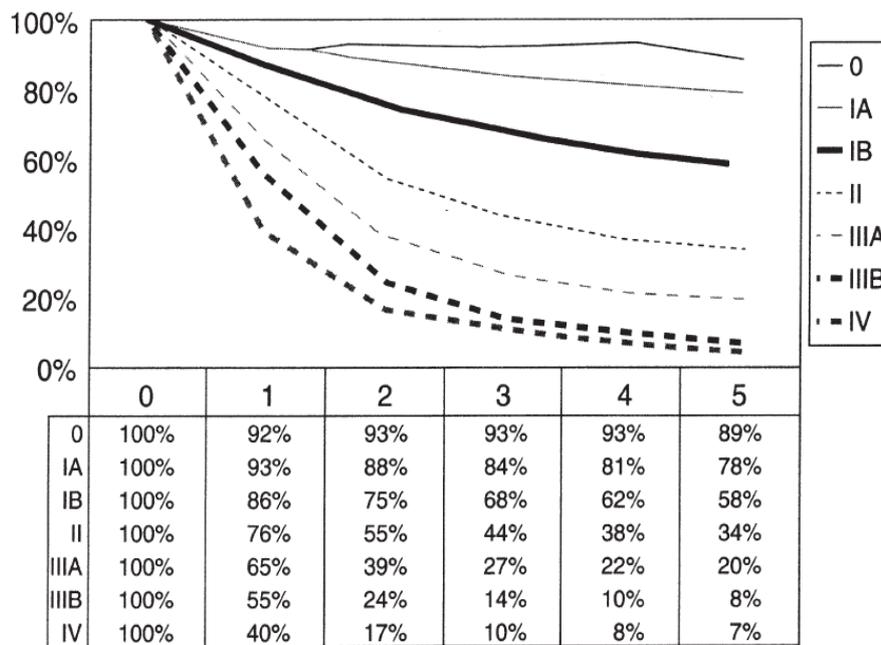
A pesar de los avances en la biología molecular del cáncer gástrico y de la aparición de fármacos frente a distintas dianas moleculares, la **cirugía** sigue siendo el único tratamiento que mejora la supervivencia de estos pacientes, aún más cuando se realiza una linfadenectomía más estandarizada ( D1 o D2 modificada) y por supuesto, con la introducción de la cirugía mínimamente invasiva, cuyas ventajas se reflejan en la morbi-mortalidad postoperatoria. En población asiática se llevó a cabo el estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado KLASS-01 (*Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study*, NCT00452751), el primero que comparó la

gastrectomía por laparoscopia y la gastrectomía abierta en una amplia muestra de pacientes, 1416, de 12 centros. El objetivo primario del estudio fue la SG a 5 años. Los objetivos secundarios fueron: la supervivencia libre de enfermedad, morbilidad y mortalidad, calidad de vida, respuesta inflamatoria e inmune y el análisis coste-efectividad. Las complicaciones fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con laparoscopia, 13% vs 19.9%. La mayor diferencia en complicaciones se asoció con complicaciones de la herida quirúrgica, con una incidencia de 3.1% en cirugía laparoscópica vs. 7.7% en cirugía abierta ( $p=0.001$ )<sup>91</sup>. En definitiva, los resultados de este estudio confirman la seguridad de la cirugía laparoscópica comparada con la cirugía abierta. Hasta el año 2018 se esperan los resultados de otros estudios fase III que comparan cirugía por laparoscopia frente a cirugía abierta: estudio KLASS-02, estudio en población china CLASS 01, NCT01609309 y estudio en población japonesa JLSSG0901, UMIN000003420, todos ellos en pacientes con un cáncer gástrico localmente avanzado.

La incidencia de **complicaciones postgastrectomía** reportada en la mayoría de estudios sitúa las complicaciones quirúrgicas en torno al 18% y las médicas hasta un 33%. La más frecuente complicación quirúrgica es la fistula anastomótica, en torno a 4%, llegando a 8% en el caso de las gastrectomías totales con anastomosis esófago-yeyunal, tal como lo demuestran los estudios de *Shchepotin IB* y *Sasako M*<sup>92</sup>. En nuestra muestra, las complicaciones quirúrgicas representan un 26,9% y las médicas un 25,7%; la fistula anastomótica o duodenal se registró en el 18,8% de los pacientes. Esta elevada incidencia de complicaciones puede estar en relación con que parte de la serie corresponde a pacientes intervenidos hace más de 10 años, ancianos, con comorbilidades y con un estadio localmente avanzado.

En cuanto al papel de la **quimioterapia** en el cáncer gástrico resecaado, los trabajos publicados hasta la fecha muestran beneficio en los tumores con afectación ganglionar y con un estadio T3 o T4, con un aumento de la SLE y de la SG. Los esquemas utilizados en el contexto de la adyuvancia se basan en fluoropirimidinas y platinos.

La supervivencia global a 5 años para cada estadio es muy pobre, tal como se puede observar en la **Figura 34**, representada por *Greene FL* y *Page DL*<sup>93</sup>.



**Figura 34.** Supervivencia global a 5 años de los pacientes con adenocarcinoma gástrico <sup>93</sup>.

Entre los **factores que influyen en la supervivencia**, el número de ganglios positivos es el más importante y el mayor número de veces reportado, tal como lo demuestra el metaanálisis con 2575 pacientes de *Li Y et al* <sup>94</sup>. Por ello, la afectación ganglionar es el factor más determinante para asociar quimio y/o radioterapia con la cirugía y un factor predictivo de beneficio de radioterapia adyuvante como se deduce del estudio fase III ARTIST (*Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors*). En dicho estudio, la adicción de radioterapia a la quimioterapia adyuvante incrementó la SLE en pacientes con un cáncer gástrico estadio N+ tras una resección tipo D2 y también en aquellos de tipo intestinal según la clasificación de Lauren. No hubo diferencia entre el grupo que recibió solo quimioterapia adyuvante y el grupo que recibió quimio-radioterapia adyuvante en cuanto a SLE (HR 0,74; IC 95%, 0,52-1,05; p= 0,09) y a SG (HR 1,13; IC 95%, 0,77-1,65; p= 0,53) <sup>95</sup>.

Un estudio realizado por el Grupo Alemán de Estudio del Cáncer Gástrico en 477 pacientes ha demostrado que el número de ganglios afectados es un parámetro pronóstico más importante que la localización del tumor primario <sup>96</sup>.

Estudio	SG a 5 años								
	Estadio				Invasión ganglionar			Tipo histológico	
	I	II	III	IV	N1	N2	N3	Intestinal	Difuso
Greene FL y Page DL	68%	34%	14%	7%	43%	21%	13%	-	-
Lin-Yong	80%	65,8%	46,2%	22%	63,4%	53,8%	23%	-	-
	SLE a 5 años								
<b>Esta tesis</b>	<b>82%</b>	<b>57%</b>	<b>29,7%</b>	-	<b>20%</b>	<b>27,2%</b>	<b>7,4%</b>	<b>36,4%</b>	<b>26%</b>

**Tabla 35.** Comparación entre los resultados de la tesis y los resultados de los anteriores estudios en cuanto a los factores pronósticos representados por estadio TNM y la afectación ganglionar sobre la SG<sup>93,94</sup>.

En nuestra serie, a mayor estadio N menor SLE, siendo la supervivencia a 5 años del 56,9%, IC 95% 45,4-66,8 en estadio N0 frente a 7,4%, IC 95% 1,9-18 en estadio N3 ( $p < 0.001$ ). La influencia del estadio T en SLE es similar siendo la incidencia acumulada de recaída a 5 años mayor cuanto mayor estadio T, 61,6% en T3/4 y 26,2% en T1/2 ( $p < 0.001$ ).

Un sistema diseñado para dirigir el tratamiento y predecir la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico es el Maruyama Program, un sistema informático basado en 7 características clínicas de 3834 pacientes registrados en el Centro Nacional de Cáncer de Tokyo. Este programa puede guiar a los cirujanos en cuanto a la extensión de la linfadenectomía en determinados pacientes. El Índice Maruyama de Enfermedad No Resecada se puede conocer a través de este modelo y es un factor pronóstico independiente<sup>97</sup>. Un sistema similar es el desarrollado por el Centro de Cáncer Sloan-Kettering que utiliza como parámetros el sexo, la edad, la localización del tumor, el tipo histológico de Lauren, el número total de ganglios resecaados, el número de ganglios afectados y el grado de invasión local.

En nuestro estudio, hemos realizado un análisis uni y multivariante para SLE y SG. En el estudio univariante para SLE el estadio T, la afectación ganglionar, el tipo histológico de Lauren y el grado fueron predictores de recurrencia. Así, el estadio T3 y T4, el estadio N+, el grado 2 y 3 y el tipo difuso de Lauren se asociaron con mayor riesgo de recurrencia. Sin embargo, en el análisis multivariante solo el estadio T y N mantuvieron la significación estadística como variables pronóstico. Hasta la fecha, el estadiaje TNM

es la variable pronóstica más establecida y en todas las series existe una correlación entre mayor estadio T y N y menor supervivencia.

El valor pronóstico del grado histológico se recoge en un análisis de una serie retrospectiva de 227 pacientes tratados en el *M.D. Anderson Center de Texas*. En el análisis univariante la recurrencia local se asoció con mejor pronóstico que la recurrencia a distancia (log-rank,  $p < 0,001$ ) siendo la SG a 1 año para la recurrencia local del 46% frente al 28% en pacientes con recurrencia a distancia. En relación con el grado histológico, los pacientes con tumores grado bien y moderadamente diferenciados tuvieron mayor SG, 11 meses, frente a 8 meses en aquellos con tumores pobremente diferenciados (log-rank,  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariante, la recurrencia a distancia y los tumores poco diferenciados se asociaron con peor pronóstico sin que la localización del tumor primario ni la edad influyesen en la supervivencia<sup>98</sup>.

Los dos tipos histológicos de Lauren difieren en sus rasgos clínicos y moleculares hasta el punto de constituir entidades distintas<sup>99</sup>. Así, los tumores difusos a menudo muestran estabilidad genómica, pero tienden a albergar mutaciones características en genes como *E-cadherin gene* (CDH1) y *Ras homolog gene family, member A* (RhoA), pero también fusiones, involucrando el gen que codifica *claudin-18* y *Rho GTPase Activating Protein 6* (CLDN18–ARHGAP6), entre otros. En cambio, los tumores intestinales exhiben en más ocasiones aneuploidía u otros rasgos genéticos, siendo más relevantes algunas vías de señalización tales como la de HER2. En la actualidad, varios ensayos clínicos con quimioterapia muestran mayor actividad de ciertos citotóxicos en los tipos intestinales de Lauren como el oxaliplatino y el docetaxel a la vez que en otros estudios los tipos difusos no se benefician de esquemas con quimioterapia y radioterapia<sup>100, 101</sup>.

Por tanto, el valor predictor de respuesta a tratamientos sistémicos se ha reportado en varios estudios mientras que el valor pronóstico de los tipos histológicos de Lauren es menos conocido. Un metanálisis reciente realizado por un grupo italiano sobre el impacto del tipo histológico de adenocarcinoma gástrico sobre la supervivencia, concluye que el tipo difuso tiene peor pronóstico que el intestinal, resultados similares con los de nuestro trabajo. En dicho análisis se incluyeron 61,468 pacientes con cáncer gástrico incluidos en 73 estudios. Se observa que el tipo difuso tiene peor pronóstico que el intestinal tanto en el cáncer localizado, como en le diseminado en pacientes asiáticos y no-asiáticos, en los que recibieron neo(adyuvancia) y en los que no la

recibieron<sup>102</sup>. En nuestra serie, el efecto deletéreo del tipo difuso no es concluyente puesto que no se mantiene ni en el análisis multivariante de SLE, ni teniendo en cuenta los eventos competitivos, 46,3% recurrencias en los tipo intestinal frente a 56,8% en los tipo difuso, diferencias no estadísticamente significativas ( $p= 0,06$ ).

En cuanto a la **recurrencia**, la ratio entre la recaída a distancia y locorregional suele ser de 2:1. En nuestra serie, hubo un 43% de recurrencias, de éstas, 24,5% fueron locales y 18,5% a distancia (de los cuales, 10,2% a nivel del hígado). La diseminación a distancia más frecuente es al hígado, seguido del peritoneo. El tipo intestinal tiene más riesgo de metástasis hepáticas (36%) que el difuso (9%) según el estudio de *Marrelli D et al*<sup>103</sup>. El equipo de cirujanos del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* publicaron en la revista *Annals of Surgery* un estudio con 1172 pacientes sometidos a una resección R0 de cáncer gástrico. De ellos, 496 (42%) presentaron una recidiva, 79% dentro de los primeros 2 años desde la operación. El sitio de la recurrencia fue locorregional en 199 pacientes (54%), a distancia en 188 pacientes (51%); la carcinomatosis peritoneal se diagnosticó en 108 pacientes (29%). En el análisis multivariante, la recurrencia peritoneal se asoció con género femenino, estadio T más avanzado, tipo difuso de Lauren y localización distal. La recidiva locorregional se asoció con el sexo masculino y la localización proximal mientras que la recurrencia a distancia se asoció con tumores de tipo intestinal, ubicación proximal y estadio T precoz<sup>104</sup>.

En relación con la información molecular de este trabajo de tesis, es importante conocer que gran parte de la investigación actual en cáncer gástrico, como ha ocurrido en el cáncer colorrectal, va encaminada a un mejor conocimiento de su biología molecular. Este conocimiento redundará en la búsqueda de fármacos frente a dianas sobreexpresadas, amplificadas o mutadas en el tumor.

Distintas clasificaciones moleculares basadas en la genética, epigenética y firmas moleculares muestran nuevas vías para el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces de una manera más personalizada y precisa. Para ello, la red de investigación de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) propuso recientemente una nueva clasificación molecular dividiendo el cáncer gástrico en cuatro subtipos: el asociado con virus Epstein bar, con inestabilidad de microsatélites, el genómicamente estable y aquel con inestabilidad cromosómica. La variedad CIN (*chromosomal instability*) es la más común en cáncer gástrico. Ésta se encuentra en un 50% de los casos y se asocia con

tumores localizados en la unión gastroesofágica y cardias. Esta variedad suele conllevar amplificaciones de diversos genes entre ellos EGFR, HER2 y VEGFR, por lo que podrían ser los cánceres con muy buena respuesta a los fármacos antiangiogénicos. El subtipo MSI (*microsatellite instable*) está presente en un 21% de los cánceres gástricos y se caracteriza por acúmulo de mutaciones en la subunidad catalítica alfa de 3-cinasa de fosfatidilinositol-4, 5-bifosfato (PIK3CA), ERBB3, HER2, y EGFR. En este grupo de tumores se ha observado mayor actividad de inmunoterapia. La variedad GS (*genomically stable*) representa el 19.6% de los cánceres gástricos, se asocia con el tipo difuso, la indiferenciación histológica y la mutación de *ras homolog family member A* (RHOA) y de e-caderina; este grupo se asocia con peor respuesta a los fármacos existentes hasta el presente y por lo tanto, con peor pronóstico. El subtipo asociado con virus Epstein bar se da en un 9% de los casos, aunque esta frecuencia varía mucho entre distintas zonas geográficas y existe una fuerte asociación con la mutación de la subunidad catalítica alfa de 3-cinasa de fosfatidilinositol-4, 5-bifosfato (PIK3CA) y rara vez está presente la mutación de p53 en esta variedad<sup>105</sup>.

A pesar de todos los esfuerzos en la caracterización molecular del cáncer gástrico, el único fármaco antidiana con actividad demostrada en ensayos clínicos fase III (estudio TOGA) y en enfermedad avanzada es el trastuzumab (antierbB2). Este fármaco ha mostrado su beneficio en cáncer gástrico con sobreexpresión de **HER2**. Su papel en el cáncer no metastásico todavía está por definir, aunque varios ensayos fase II han mostrado beneficio en este contexto. *Ku et al* afirma la necesidad de seguir buscando nuevos fármacos a partir de trastuzumab y al mismo tiempo, *Boku et al* subraya la importancia de personalizar el tratamiento del cáncer gástrico partiendo del estudio de los biomarcadores<sup>106, 107</sup>.

Sin embargo, en los últimos años, múltiples agentes antidiana no han demostrado beneficio en este cáncer [antimTOR (*mmamalian target of rapamycin*) everolimus, antiEGFR (*epidermal grown factor receptor*) cetuximab y panitumumab, antiFGFR (*fibroblastic grown factor rector*), AZD4547] en enfermedad metastásica<sup>108</sup>.

Tampoco los agentes frente a c-MET (rilotumumab, ensayo clínico fase III RILOMET) confirmaron mejores resultados en supervivencia libre de progresión asociando el anticuerpo anti-MET al esquema de quimioterapia epirrubicina, cisplatino y capecitabina (ECX) a pesar de los buenos resultados del estudio fase II previo. En el

estudio fase II en pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado o metastático, se comparó quimioterapia (ECX) sola o asociada a rilotumumab mostrando la combinación con el agente anti-MET tendencias hacia la mejoría de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global y un efecto más intenso de rilotumumab en el subgrupo de pacientes con expresión tumoral de MET- positivo de 4 o más cruces <sup>109</sup>.

La vía HGF/c-MET es necesaria para la reparación de los tejidos y la regeneración. La señalización anormal en esta vía está implicada directamente en el crecimiento del tumor y la progresión en una amplia variedad de tipos de cáncer, incluyendo el cáncer gástrico, haciendo de esta vía una prometedora diana para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer<sup>78, 110</sup>.

La sobreexpresión de c-MET se ha asociado con progresión de la enfermedad y peor pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

Pyo JS et al realizaron un metanálisis de 8395 pacientes de 37 estudios investigando la correlación clínica y patológica con la expresión inmunohistoquímica de c-MET en pacientes con cáncer gástrico. La sobreexpresión se consideró cuando la tinción de la membrana celular era superior al 25%, independientemente de la intensidad. Los resultados mostraron una sobreexpresión de c-MET con una mediana de 31,5% (1,8% - 82,5%) de los casos, sobreexpresión que se correlaciona con el sexo masculino, estadios TNM avanzados, tumores poco diferenciados, con una mayor positividad para HER2 (en 12 % de los casos la sobreexpresión de c-MET coincide con una sobreexpresión de HER2) y una disminución de la SG<sup>111</sup>. (Tabla 36)

Estudio	Pacientes	c-MET positivo (%)	Estadio T (n° pacientes)		Estadio N (n° pacientes)		Grado de diferenciación (n° pacientes)		SLE a 5 años
			T1/2	T3/4	N0	N≥1	Bien/Moderado	Poco	
Pyo JS	8395	31,5% (1,8-82,5%)							
<b>Esta tesis</b>	<b>245</b>	<b>27,3%</b>	<b>19</b>	<b>43</b>	<b>31</b>	<b>37</b>	<b>46</b>	<b>20</b>	<b>45,75%</b>

**Tabla 36.** Comparación entre la tesis y el metaanálisis en cuanto a la relación entre la positividad de c-MET y las características del tumor y la SG<sup>111</sup>.

Otro estudio realizado por *Fuse N et al* en 293 pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastro-esofágica avanzado, en tratamiento quimioterápico, muestra una positividad del c-MET en 41% de los casos. No hubo diferencia significativa entre los casos con c-MET (+) y los casos con c-MET (-) en cuanto a la SLE: mediana de 5,8 meses en los casos con c-MET (+) vs. 6,4 meses en los casos con c-MET (-). En cambio, la diferencia fue significativa en cuanto a la SG: 11,9 meses en los pacientes con c-MET (+) vs 14,2 meses en pacientes con c-MET (-) <sup>112</sup>.

En nuestra serie, la expresión de c-MET no se asoció con mayor riesgo de recurrencia a 5 años: 50,8% en c-MET (+) frente a 45,75% en c-MET (-), ni con menor supervivencia en el análisis univariante (HR 0,91; IC 95%, 0,64-1,28, p=0.59). Tampoco hubo una correlación entre c-MET (+) y el estadio T, y sí en cambio entre c-MET (-) y la afectación ganglionar: c-MET fue negativo en 82,6% de los casos N3, en 76,9% de los N2, frente a 62,7% en los casos N1 y 57,1% en los N0, datos contradictorios con los recogidos en la literatura que suelen referirse a tumores en estadio avanzado. La ausencia de expresión de c-MET también se asoció de forma estadísticamente significativa con alto grado de diferenciación (p<0,001) y con el tipo difuso de Lauren (p= 0.05).

En un estudio realizado por *Matsubara J et al* sobre 87 pacientes diagnosticados de cáncer gástrico avanzado entre julio 1997 y mayo 2014 en cuanto a la correlación entre la expresión inmunohistoquímica de **IGF-1R**, EGFR y HER2 como factores pronósticos en el cáncer gástrico, se evidenció que IGF-1R se expresa más en los tumores tipo difuso (no hubo relación con el estadio tumoral). Los pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado e IGF-1R (+) mostraron una supervivencia ligeramente inferior que los IGF-1R (-), siendo este marcador un factor de mal pronóstico independiente para la SG. La respuesta a quimioterapia no se vio influenciada por la expresión de IGF-1R y en el 55% de los casos, su expresión se asoció con la sobreexpresión de HER2<sup>113</sup>.

En nuestra serie, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia acumulada de recaída a 5 años entre los tumores con expresión y sin ella de IGF-1R ni en relación con el estadio T ni con el grado de diferenciación. Similar a lo descrito previamente para c-MET, la expresión de IGF-1R disminuyó a medida que aumentaba la afectación ganglionar siendo de un 27,7% en tumores N0 frente a 6,5% en tumores N3 (p= 0.01). A su vez, la ausencia de expresión de IGF-1R se asoció con el tipo difuso de Lauren (p<0,001) en contra de lo descrito en otras series. (**Tabla 37**)

Estudio	Pacientes	IGF-1R Positivo (%)	Estadio T (n° pacientes)		Tipo histológico (n° pacientes)		Mediana de SG
			T1/2	T3/4	Intestinal	Difuso	
Matsubara J	87	77%	9	38	35	32	13,2 meses
<b>Esta tesis</b>	<b>245</b>	<b>19,2%</b>	<b>19</b>	<b>28</b>	<b>42</b>	<b>4</b>	<b>26</b>

**Tabla 37.** Comparación entre la tesis y el estudio de Matsubara J en cuanto a la relación entre la positividad de IGF-1R y las características del tumor y la SG <sup>113</sup>.

A pesar del fracaso de múltiples fármacos frente a dianas moleculares en el cáncer gástrico, los **agentes antiangiogénicos (anti-VEGFR)** han conseguido resultados favorables en distintas líneas de tratamiento de la enfermedad avanzada y por ello, esta diana cobra un papel fundamental en múltiples cánceres entre ellos el de estómago:

- En 1ª línea, al debut de la enfermedad avanzada, el ensayo fase III AVAGAST con **bevacizumab** aunque no alcanzó el objetivo de demostrar una mayor SG de forma estadísticamente significativa, si mostró una clara tendencia: 12,1 meses, HR 0,87 (IC95%, 0,73-1,03) con beneficio en SLE: 6,7 meses, HR 0,80 (IC95%, 0,68-0,93)<sup>114</sup>.
- En 2ª línea, tras fracaso de un tratamiento sistémico previo, los ensayos RAINBOW y REGARD confirmaron beneficio con el antiangiogénico **ramucirumab** asociado al agente citotóxico paclitaxel y en monoterapia, respectivamente. En el ensayo RAINBOW, la SG fue significativamente mayor en el brazo de ramucirumab más paclitaxel que en el de placebo más paclitaxel: 9,6 meses (IC 95%, 8,5-10,8) vs 7.4 meses (IC 95%, 6,3-8,4); HR 0.81 (IC 95%, 0,68-0,96); p=0.02. En el estudio REGARD, la SG fue de 5,2 meses (IC 95%, 2,3-9,9) en el grupo de ramucirumab y 3,8 meses (IC 95%, 1,7-7,1) en el grupo placebo, HR 0,78 (IC 95%, 0,60-0,99), p=0,047<sup>115</sup>.
- En 3ª línea, el ensayo fase III asiático con **apatinib** también confirmó impacto en SG siendo de 6,5 meses (IC 95%, 4,8-7,6) en el grupo de apatinib comparado con 4,7 meses (IC 95%, 3,6-5,4) en el grupo placebo, p=0.015; HR 0,71 (IC 95%, 0,54- 0,94), p= 0,02<sup>116</sup>.

*Yu J et al* elaboraron un metanálisis sobre 2786 pacientes con cáncer gástrico avanzado, comparando los casos en los que se administró quimioterapia con agentes inhibidores de

la angiogénesis especialmente anti-VEGFR-2 con aquellos en los que la quimioterapia no incluyó estos fármacos, observando mejores resultados en cuanto a SG y SLE<sup>117</sup>.

Un estudio publicado por *Hirashima Y et al* con 86 pacientes con cáncer gástrico avanzado, observa una positividad del VEGFR-2 a nivel de las células endoteliales vasculares en 53% de los casos utilizando las técnicas de inmunohistoquímica. Su positividad, se correlaciona, dado su efecto angiogénico, con mayor riesgo de diseminación tumoral y en consecuencia con una disminución de la SG<sup>118</sup>.

En nuestra serie la expresión de VEGFR-2 fue muy escasa (4 casos, 1,6%) por lo que la mayoría de cálculos y análisis de subgrupos no pudieron llevarse a cabo. La expresión de VEGFR-2 no se asoció con menor supervivencia en el análisis multivariante (HR 0,72; IC 95%, 0,48-1,07, p= 0,11).

Nuestro estudio tiene varias limitaciones inherentes a los registros retrospectivos. En primer lugar, no podemos excluir la posibilidad de que otras razones que no se tomaron en cuenta puedan haber influido en el pronóstico del paciente.

Una de las preocupaciones más obvias fue que la mortalidad temprana debida a causas no asociadas directamente con el tumor, como el fallecimiento por otras patologías o por tratarse de un paciente de edad avanzada, pudieron evitar alcanzar el evento recurrencia del tumoral y pudieron competir con este convirtiéndose en un factor de confusión.

Al igual que con todos los registros observacionales, es imposible garantizar que se hayan tenido en cuenta todos los factores de confusión, particularmente los que dependen del tiempo. La muestra abarca un intervalo de tiempo muy largo en el cual han podido producirse cambios en las características epidemiológicas de la población y en los tratamientos, técnicas quirúrgicas y terapias sistémicas que podrían influir en que los pacientes difieran en el pronóstico. De todos modos, el cáncer gástrico es una de las neoplasias que menos novedades ha tenido en procedimientos terapéuticos en los últimos años. Así, la cirugía con linfadenectomía tipo D1 o D2, vigente en la actualidad era ya estándar al inicio del estudio. Por su parte, el tratamiento adyuvante establecido en 2001 continúa usándose en la actualidad a pesar de que en los últimos 5 años hay una mayor tendencia al tratamiento perioperatorio de los cánceres localmente avanzados.

Algunos de nuestros resultados son contradictorios con literatura como la asociación de expresión de c-MET e IGF-1R con mayor estadio N. Esto se tuvo en cuenta durante el estudio inmunohistoquímico de las muestras y, por ello, se repitieron las tinciones en un 10% de las muestras siendo los datos del 2º análisis idénticos a los del primero. Dado que no existen muchas series en la literatura, que ninguna de las publicadas pertenece a pacientes españoles, que la mayoría son series asiáticas de cánceres en estadio avanzado, no podemos descartar que se trate de poblaciones y estadios no comparables.

A pesar de estas limitaciones y advertencias, consideramos que nuestros hallazgos son consistentes y que reproducen el comportamiento de este grupo de pacientes. Consideramos que estos datos deberían ser validados para seleccionar pacientes para las terapias oncológicas personalizadas o para diferentes abordajes terapéuticos en función de su pronóstico.

## **7. CONCLUSIONES**

1. La expresión de los marcadores mediante inmunohistoquímica fue de 27,3% para c-MET, 19,2 % para IGF-1R y 1,6% para VEGFR-2.
2. La ausencia de expresión de c-MET se asoció con mayor afectación ganglionar, mayor grado histológico y con el tipo difuso de Lauren y la ausencia de expresión de IGF-1R se correlacionó con mayor afectación ganglionar y con el tipo difuso.
3. La expresión de c-MET e IGF-1R no influyeron en la SG de los pacientes, por lo que no se pueden considerar factores pronóstico en nuestro estudio.
4. En el análisis multivariante para SLE y SG, el estadio T y N fueron los únicos factores que confirmaron su valor pronóstico.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe. *Annals of Oncology* 2005;16:481-8.
2. Correa P. The epidemiology of gastric cancer. *World J Surg* 1991;15:228-34.
3. Grávalos C, González-Flórez E. Cáncer gástrico. *Epidemiología*. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]; citado 1 de Marzo 2017. Disponible en [www.seom.org](http://www.seom.org).
4. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1-9.
5. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology* 2015;16:1500-1600.
6. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;72:565-73.
7. Uemura M, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
8. Schrader K, Huntsman D. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. En: Posche B, editor. *Cancer treatment and Research*. Vol 155. ed. Birmingham: Springer; 2010.p.33-64
9. Dixon MF, Path FRC, Genta RM, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sidney System. *Am J Sur Pathol* 1996;20:1161-81.
10. Correa P, Piazuelo B. Evolution and History of the Helicobacter pylori Genome: Implications for Carcinogenesis. *Gut and Liver* 2012;6:21-28.
11. Bruckner HW, Morris JC, Mansfield P. Neoplasms of the stomach. En: Bast RC, Kufe DW, Pollosck RE, et al, editores. *Cancer Medicine* 5<sup>th</sup> Edition. ed. New York: BC. Decker Inc, Hamilton; 2000.p.1355-1390.
12. Stolte M. Clinical consequences of the endoscopic diagnosis of gastric polyps. *Endoscopy* 1995;27:32-7.
13. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990;150:2022-6.
14. Ramia JM, Sancho E, Lozano O, et al. Mènètrier`s disease and gastric cancer. *Cir Esp* 2007;81:153-4.
15. García Marcilla JA, Parrilla P, Piñero A. Cáncer gástrico: Epidemiología y factores de riesgo. Anatomía patológica. Diagnóstico. Estadificación. En: Paricio PP, De Haro LM, Escandell AO, editores. *Cirugía Esofagogástrica. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos*. ed.Madrid: Aran; 2001. p.437-466.

16. Beauchamp, Evers Mattox. Gastric Neoplasia. Sabiston Textbook of Surgery, 18<sup>th</sup> Edition. Ed. Saunders. 2007. Disponible en: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)
17. WHO. World Health Organization. Tumors of the stomach. En: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of the Digestive System. ed. Lyon: IARC Press; 2000.p.37-68.
18. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
19. Wu MS, Shun CT, Wang HP, et al. Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtypes, tumor stage and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1997;112:1457-65.
20. Ming SC. Gastric carcinoma: A pathobiological classification. *Cancer* 1997; 39:2475-85.
21. Sarbia M, Becker KF, Hofler H. Histopathology of The Upper Gastrointestinal Neoplasias. *Semin Oncol* 2004;31:465-75.
22. Chan AO, Luk JM, Hui WM, et al. Molecular biology of gastric carcinoma: from laboratory to bedside. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1150-60.
23. Harrison LE, Karpeth MS, Brennan MF. Extended lymphadenectomy is associated with a survival benefit for node - negative gastric cancer. *J Gastroenterol Surg* 1998;2:126-31.
24. Pelaez Fernandez I, Jimenez Lacave A y Muñoz Garcia I. Historia natural y estudios de extensión del cáncer gástrico. *Rev Cancer* 1996;10:19-21.
25. Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ. Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa: a morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1985;89:939-50.
26. Tahara E. Mechanisms of carcinogenesis: contributions of molecular epidemiology. En: Buffler PA, editor. *Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology*. ed. International Agency for Research on Cancer 2004.p.327-349.
27. Smyth Ec, Verhey M, Allum W, et al. Gastric Cancer: ESMO. Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27:38-49.
28. Wobbles T, Thomas CM, Segers MF, et al. Evaluation of seven tumor markers (CA 50, CA 19-9, CA 19-9 TruQuant, CA 72-4, CA 195, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1992;69:2036-41.

29. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *The American Journal of Surgery* 2001;181:16-19.
30. Stael von HC, Eriksson S, Huldt B, et al. Endoscopic screening during 17 years for gastric stump carcinoma. A prospective clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1020-6.
31. Levine MS, Megibow AJ, Kochman ML. Carcinoma of the Stomach and Duodenum. En: Gore & Levine, editores. *Textbook of Gastrointestinal Radiology. Fourth Edition.* ed. Chicago: Elsevier; 2016.p.546-570.
32. Kina M, Tanabe S, Watanebe M, et al. Staging of gastric cancer with endoscopic ultrasonography and endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 1998;30:64-8.
33. Canon CL. Tubo digestive. En: Lee J, Sagel S, Stanley R, Heiken J, editores. *Body TC con correlación RM. Vol 1.* ed. Philadelphia; Marban: 2007.p.771-828.
34. Blackshaw RJC, Barry JD, Edwards P, et al. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2003;6:225-9.
35. Abdalla K y Piters PWT. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignances. *Semin Oncol* 2004;31:513-29.
36. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005;103:2383-90.
37. Stomach. En: Stehpen B. Edge, editor. *AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition.* ed. Chicago; Springer: 2010. p.117-138.
38. Roesch T. Endoscopic ultrasonography: equipment and technique. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:13-31.
39. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, et al Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1551-7.
40. Choi HJ, Kim SM, Yeong An J, et al. Risk Factors and Tumor Recurrence in pT1N0M0 Gastric Cancer after Surgical Treatment. *J Gastric Cancer* 2016;16:215-20.
41. Marsh JC. Gastric carcinoma. En: Fischer Ds. *Follow-up of cancer.* ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.p.36-7.
42. Boyle P, Autier P, Bartelink H. European Code Against Cancer and scientific justification 2003, 3<sup>rd</sup> versión. *Ann Oncol* 2003;14:973-1005.
43. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;72:565-73.

44. Bedikian AY, Chen TT, Khankhanian N, et al. The natural history of gastric cancer and prognosis factors influencing survival. *J Clin Oncol* 1984;2:305-10.
45. Lavin PT, Bruckner HW, Plaxe SC. Studies in prognostic factors relating to chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cancer* 1982;50:2016-23.
46. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
47. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, et al. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001964.
48. 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.
49. Kitamura K, Nishida S, Ichikawa D, et al. No survival benefits from combines panreatosplenectomy and total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 1999;86:119-22.
50. Maeta M, Yamashiro H, Saito H, et al. a Prospective study of extended (D3) and supra-extended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery* 1999;125:325-31.
51. K Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, et al. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer* 2004;90:1888-92.
52. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten - years results of the german gastric cancer study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-61.
53. Jiménez Lacave A, Vizoso Piñeiro F, Sierra Zapico M. Factores pronóstico en cáncer gástrico. En: González Barón M. Factores pronósticos en oncología, 2ª edición. ed. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 2005.p.77-87.
54. Mutter D, Marsecaux J. Gastrectomies pour cancer: principes généraux, anatomie vasculaire, anatomie lymphatique, curages. En : Moreau L, editor. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Appareil Digestif. ed. Paris ;Editions Techniques :2002.p.40-330-A.
55. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, et al. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg* 2005;92:5-13.

56. Macdonald JS, Hundhal S, Stephen R. Gastric Cancer. En: C.D. Blanke, C. Rodel, M.S. Talamonti, editores. *Gastrointestinal Oncology. A Practical Guide*. ed. New York; Springer: 2011.p.101-138.
57. Parrilla P, García Marcilla JA. Cáncer Gástrico: Tratamiento. En: Paricio PP, De Haro LM, Escandell AO. *Cirugía Esofagogástrica. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos*. ed. Madrid: Aran; 2001.p.453-464.
58. Mutter D, Marescaux J. Gastrectomie pour cancer. En: Moreau L, editor. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Appareil Digestif*. ed. París; Edition Techniques: 2002. 40-330-B.
59. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219–25.
60. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. D2 or non D2-lymphadenectomy in gastric cancer. *Oncología* 2004;27:162-5.
61. Lacueta FJ, Oliver I, Costa D, et al. To perform or not D2 extended lymphadenectomy in patients with gastric cancer in the West. Effectiveness and limits. *Clin Transl Oncol* 2006;8:139-41.
62. Bunt AM, Hermans J, Boom MC, et al. Evaluation of the extension of lymphadenectomy in a randomized trial of Western – versus Japanese – type surgery in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:417-22.
63. Costa F, Schwartz G, Kelsen D, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinoma. *Cancer Treat Res* 1998;98:41-63.
64. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-7.
65. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-64.
66. Mari E, Floriani A, Tinazzi A. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trial. *Ann Oncol* 2000;11:837-43.
67. Hartgrin KH, van de Veld CJ, Putter H, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomized FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:643-9.

68. Hallisey MT, Duna JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five years follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-12.
69. Kramling HJ, Wilkowski R, Duhmke E, et al. Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma. *Langenbecks Arch Cir Suppl Kongressbd* 1996; 113-211.
70. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
71. Hundachl SA, Macdonald JS, Benedetti J, et al. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trials of chemotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9:278-86.
72. Ajani A, Mausfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially respectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2774-80.
73. Romiti A, Di Rocco R, Milione M, et al. Somatostatin Receptor Subtype 2A (SSTR2A) and HER2 Expression in Gastric Adenocarcinoma. *Anticancer Research* 2012;32:115-20.
74. Bong YY, 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
75. Teng L, Lu J. cMET as a potential therapeutic target in gastric cancer (Review). *International Journal of Molecular Medicine* 2013;32:1247-54.
76. Inoue T, Kataoka H, Goto K et al. Activation of c-Met (hepatocyte growth factor receptor) in human gastric cancer tissue. *Cancer Science* 2004;95:803-8.
77. Kawakami H, Okamoto I. MET-targeted therapy for gastric cancer: the importance of a biomarker-based strategy. *Gastric Cancer* 2016;19:687-95.
78. Jia YX, Li TF, Zhang DD et al. The coexpression and prognostic significance of c-MET, fibroblast growth factor receptor 2 and human epidermal growth factor receptor 2 in resected gastric cancer: a retrospective study. *Onco Targets and Therapy* 2016;9:5919-29.
79. Park DJ, Thomas NJ, Yoon C et al. Vascular Endothelial Growth Factor A Inhibition in Gastric Cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:33-42.

80. Oshima T, Masuda M. Molecular targeted agents for gastric and gastroesophageal junction cancer. *Surg Today* 2012;42:313-27.
81. Chen J, Zhou SJ, Zhang Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of galectin-1 and vascular endothelial growth factor expression in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19:2073-79.
82. Scartozzi M, Loretelli C, Galizia E, et al. Role of Vascular Endothelial Growth factor (VEGF) and VEGF-R Genotyping in Guiding the Metastatic Process in pT4a Resected Gastric Cancer Patients. *Plos One* 2012;7:1-7.
83. Wang X, Cao W, Mo M, et al. VEGF and Cortactin Expression Are Independent Predictors of Tumor Recurrence Following curative Resection of Gastric Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2010;102:325-30.
84. Kashyap MK. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancer. *Tumor Biol* 2015;36:8247-57.
85. Matsubara J, Yamada Y, Hirashima Y, et al. Impact of Insulin-Like Growth Factor Type 1 receptor, Epidermal Growth Factor Receptor and HER2 Expressions on Outcomes of Patients with Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:3022-9.
86. Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging* 2016;8:1636-49.
87. Zhou H, Qian W, Uckun FM et al. IGF-1 receptor targeted nanoparticles for image-guided therapy of stroma-rich and drug resistant human cancer. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng [Internet]* 2016; [citado 16 de Mayo 2016]. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403312003815](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403312003815).
88. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:23-34.
89. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes – A systematic review. *Int J Cancer* 2012;130:2845-56.
90. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. *Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
91. Lee JH. Ongoing surgical clinical trials on minimally invasive surgery for gastric cancer: Korea. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:40-4.

92. Schepotin IB, Evans SR, Chorny VA, et al. Postoperative complications requiring relaparotomies after 700 gastrectomies performed for gastric cancer. *Am J Surg* 1996;171:270-3. Sasako M, Katai H, Sano T, et al. management of complications after gastrectomy with extended lymphadenectomy. *Surg Oncol* 2000;9:31-4.
93. Cancer Staging for Stomach. En: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6<sup>th</sup> Edition. ed. New York; Springer: 2002. p.100-3.
94. Li Y, Du P, Zhou Y, et al. Lymph node micrometastases a poor prognostic factor for patients in pN0 gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *J Surg Res* 2014;191:413-22.
95. 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.
96. Siewert GR, Bottcher K, Stein HJ, et al. relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228:449-61.
97. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, et al. Preoperative assessment of lymph node metastases in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. *British J Surg* 1992;79:156-60.
98. Rohatgi PR, Yao JC, Hess K, et al. Outcome of gastric cancer patients after successful gastrectomy: influence of the type of recurrence and histology on survival. *Cancer* 2006;107:2576-80.
99. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2014;513:202–9. Disponible en : [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079317](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079317).
100. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma FLOT4-AIO. *Lancet Oncol* 2016;1–12.
101. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, et al. NeoFLOT: multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *International Journal of Cancer*. Wiley Online Library; 2015;137:678–85.

102. Petrelli F, Berenato R, Turati L, et al. Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2017;8:148-63.
103. Marrelli D, De Stefano A, De Manzoni G, et al. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study. *Ann Surg* 2005;241:247-55.
104. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240:808-16.
105. Chen T, Xu XY, Zhou PH. Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer. *Chin J Cancer*. 2016;35:49.
106. Ku GY, Ilson DH. Adjuvant therapy in esophagogastric adenocarcinoma: controversies and consensus. *Gastrointest Cancer Res* 2012;5:85-92.
107. Boku N. HER-2 positive gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014;17:1-12.
108. Mizrak Kaya D, Harada K, Shimodaira Y, et al. Advanced gastric adenocarcinoma: optimizing therapy options. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:263-71.
109. Iveson T, Donehower RC, Davidenko I, et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1007–18.
110. Doshi S, Gisleskog PO, Zhang Y, et al. Rilotumumab exposure-response relationship in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2453-61.
111. Pyo JS, Kang G, Cho H, et al. Clinicopathological Significance and Diagnostic Accuracy of c-MET Expression by Immunohistochemistry in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *J Gastric Cancer* 2016;16:141-51.
112. Fuse N, Kuboki Y, Kuwata t, et al. Prognostic impact of HER2, EGFR and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 2016;19:183-91.
113. Matsubara J, Yamada Y, Nakajima T, et al. Clinical Significance of Insulin-Like Growth Factor Type 1 and Epidermal Growth Factor receptor in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Oncology* 2008;74:76-83.

114. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem 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;29:3968-76.
115. Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Rainbow: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum and fluoropyrimidine – containing combination therapy rainbow. *J Clin Oncol* 2014;32:123-31.
116. Hecht JR, Yi Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in Combination with Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Advanced or Metastatic Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC-A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443-51.
117. Yu J, Zhang Y, Leung LH, et al. Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced gastric cancer : a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hematology and Oncology* 2016;9:111-25.
118. Hirashima Y, Yamada Y, Matsubara J, et al. Impact of vascular endothelial growth factor receptor 1,2 and 3 expression on the outcome of patients with gastric cancer. *Cancer Science* 2009;100:310-5.

## **9. ANEXOS**

## **Anexo 1**

### **Abreviaturas**

OMS : Organización Mundial de la Salud

TC: Tomografía Computerizada

TEP: Tomografía con Emisión de Positrones

AJCC: American Joint Committee on Cancer

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2 (El Receptor del Factor Humano de Crecimiento Epidérmico tipo 2)

IHQ: Inmunohistoquímica

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization (Hibridación In Situ Fluorescente)

IC: Intervalo de Confianza

HR: Hazard Ratio

VS: Versus

c-MET: Mesenchymal Epithelial Transition Factor (El Factor de Transición Mesenquimal Epitelial)

HGF: Hepatocyte Growth Factor (El Factor de Crecimiento Hepatocitar)

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (El Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal)

IGF: Insuline Growth Factor (El Factor de Crecimiento Insulínico)

IGFR: Insulin Growth Factor Receptor (El Receptor del Factor de Crecimiento Insulínico)

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (El Factor de Crecimiento Vascular)

VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (El Receptor del Factor de Crecimiento Vascular)

NRP: Neurophiline (Neurofilina)

CIOMS: Council for the International Organizations of Medical Sciences

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

SLE: Supervivencia Libre de Evento

SG: Supervivencia Global

T: Crecimiento tumoral local

N: Afectación ganglionar

M: Metástasis

## Anexo 2

### Clasificación TNM del adenocarcinoma gástrico según la AJCC (la 7ª edición)

## Stomach

*(Lymphomas, sarcomas, and carcinoid tumors  
[low-grade neuroendocrine tumors] are not included)*

### *At-A-Glance*

#### **SUMMARY OF CHANGES**

- Tumors arising at the esophagogastric junction, or arising in the stomach  $\leq 5$  cm from the esophagogastric junction and crossing the esophagogastric junction are staged using the TNM system for esophageal adenocarcinoma (see Chap. 10)
- T categories have been modified to harmonize with T categories of the esophagus and small and large intestine
  - T1 lesions have been subdivided into T1a and T1b
  - T2 is defined as a tumor that invades the muscularis propria
  - T3 is defined as a tumor that invades the subserosal connective tissue
  - T4 is defined as a tumor that invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures
- N categories have been modified, with N1 = 1–2 positive lymph nodes, N2 = 3–6 positive lymph nodes, N3 = 7 or more positive lymph nodes
- Positive peritoneal cytology is classified as M1
- Stage groupings have been changed

## ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0

Stage IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

## Anexo 3

# Certificado de Aprobación del Estudio otorgado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Central de Asturias



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del  
Principado de Asturias  
Avda. de Romal s/n  
33011.-Oviedo  
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28  
e-mail: [etica@hucasturias.es](mailto:etica@hucasturias.es)

Área Sanitaria

Oviedo, 06 de Abril de 2017

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 106/17, titulado: "CORRELACIÓN ENTRE LOS DATOS CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS Y LA EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE LOS MARCADORES TUMORALES c-MET, IGF-1R, VEGFR-2 COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN EL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO". Investigadora Principal Dra Ana Madalina Frunza. Tesis Doctoral.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado estudio reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardar la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este estudio.

Le saluda atentamente.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación  
del Principado de Asturias

